

Прогностическая ценность морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Бурнашева Г. А.¹, Мясников Р. П.¹, Куликова О. В.¹, Кудрявцева М. М.¹, Мершина Е. А.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) на клеточном уровне характеризуется гипертрофией и дезорганизацией кардиомиоцитов, наличием участков фиброза миокарда. Ведущей причиной смерти при ГКМП остается внезапная сердечная смерть (ВСС). Несмотря на существующие шкалы оценки риска ВСС при ГКМП, по-прежнему, есть пациенты, у которых риск ВСС остается неопределенным, кроме того, случаи ВСС регистрируются и среди пациентов низкого риска. Из вышесказанного необходимо продолжать поиск новых маркеров для более точной оценки клинической ситуации. В настоящее время предполагается, что фиброз является субстратом потенциально опасных для жизни желудочковых аритмий. Несмотря на все более широкое использование магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике фиброза миокарда и стратификации пациентов высокого риска ВСС, актуальным и перспективным направлением остается определение биомаркеров развития фиброза миокарда. В статье приведены результаты ряда исследований, доказывающих диагностическую значимость и взаимосвязь с риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца следующих маркеров: С-концевого пропептида проколлагена I типа, белков системы матриксных металлопротеиназ, тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа, семейства микроРНК, растворимого су-

прессора туморогенности-2, галектина-3, апелина. Оценка данных биомаркеров может быть использована для улучшения стратификации риска пациентов с ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная смерть, маркеры фиброза миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/10-2023

Рецензия получена 14/11-2023

Принята к публикации 20/11-2023



Для цитирования: Бурнашева Г. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Драпкина О. М. Прогностическая ценность морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3839. doi:10.15829/1728-8800-2023-3839. EDN XDJVKI

Prognostic value of morphological, biochemical, molecular markers of fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Burnasheva G. A.¹, Myasnikov R. P.¹, Kulikova O. V.¹, Kudryavtseva M. M.¹, Merzhina E. A.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) at the cellular level is characterized by hypertrophy, cardiomyocyte disorganization and myocardial fibrosis areas. The leading death cause in HCM remains sudden cardiac death (SCD). Despite the existing risk scores for SCD in HCM, there are still patients with uncertain SCD risk. In addition, SCD cases are also recorded among low-risk patients. From the above, search for novel markers for a more accurate risk assessment should be continued. Fibrosis is currently suspected to be a substrate of potentially life-threatening ventricular arrhythmias. Despite the increasingly widespread use of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of myocardial fibrosis and stratification of patients at

high SCD risk, the determination of myocardial fibrosis biomarkers remains a relevant and promising area. The article presents the results of studies proving the diagnostic significance and relationship with the risk of life-threatening cardiac arrhythmias of the following markers: C-propeptide of type I procollagen, matrix metalloproteinase proteins, tissue inhibitor of metalloproteinases 1, microRNA family, soluble suppression of tumorigenicity 2, galectin-3, apelin. Evaluation of these biomarkers can be used to improve risk stratification of patients with HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, myocardial fibrosis markers.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Ledebouria@mail.ru

[Бурнашева Г. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0009-5597-0200, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Кудрявцева М. М. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики "Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова", доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: Ledebouria@mail.ru

Received: 31/10-2023

Revision Received: 14/11-2023

Accepted: 20/11-2023

For citation: Burnasheva G. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Kudryavtseva M. M., Mershtina E. A., Drapkina O. M. Prognostic value of morphological, biochemical, molecular markers of fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3839. doi:10.15829/1728-8800-2023-3839. EDN XDJKVI

BM — внеклеточный матрикс, ВМП — варианты нуклеотидной последовательности, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ОФК — объемная фракция коллагена, ПНГ — позднее накопление гадолиния, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭхоКГ — эхокардиография, С1ПР — С-концевой телопептид коллагена I типа, сTnI — высокочувствительный тропонин I, Gal-3 — галектин-3, P1CP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, P1IINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, sST2 — растворимый супрессор туморогенности-2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией одним из наиболее опасных проявлений заболевания является внезапная сердечная смерть. Существующие в настоящее время модели оценки риска внезапной смерти недостаточны, в связи с чем необходимо проводить поиск дополнительных биомаркеров высокого риска.

Что добавляют результаты исследования?

- Анализ морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза миокарда может служить основой для усовершенствования шкал стратификации риска внезапной сердечной смерти и более тщательного отбора пациентов для проведения первичной профилактики внезапной смерти.

Key messages

What is already known about the subject?

- In patients with hypertrophic cardiomyopathy, one of the most dangerous manifestations of the disease is sudden cardiac death. Currently existing models for assessing the sudden death risk are insufficient, and therefore search for additional high-risk biomarkers is necessary.

What might this study add?

- Analysis of morphological, biochemical, molecular markers of myocardial fibrosis can serve as the basis for improving risk stratification scores for sudden cardiac death and more careful selection of patients for primary prevention of sudden death.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого (ГЛЖ) (>1,5 см) и/или правого желудочка, чаще асимметричного характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с ГЛЖ [1]. Выраженность ГЛЖ может варьироваться даже у близкородственных пациентов [2, 3]. ГКМП является наиболее распространенным моногенным заболеванием сердца и в большинстве случаев имеет аутосомно-доминантный тип наследования, связанный с вариантами нуклеотидной последовательности (ВМП) в генах, кодирующих саркомерные белки сердца [4–6]. Наиболее часто (70%) поражаются гены, кодирующие тяжелые цепи β -миозина (*MYH7*) и сердечный миозин-связывающий белок С (*MYBPC3*), в более редких случаях — гены, кодирующие тропонин Т (*TNNT2*), тропонин I (*TNNI3*), белки легких цепей миозина

(*MYL2*, *MYL3*), α -тропомиозин (*TPM1*) и сердечный α -актин (*ACTC1*). В российской популяции больных ГКМП мутации в гене тяжелой цепи β -миозина являются причиной 12% всех случаев заболевания [7]. В настоящее время связь между генетическими вариантами, фенотипом заболевания и клиническим течением остается малоизученной. Кроме того, большинство пациентов с клиническим диагнозом ГКМП не имеет вышеописанных вариантов в генах саркомерных белков, что не позволяет использовать специфический генотип, особенно если нет семейных случаев заболевания [8, 9].

ГКМП имеет сложную патофизиологию и разнообразные клинические проявления [10]. На клеточном уровне ГКМП характеризуется гипертрофией и дезорганизацией кардиомиоцитов. Кроме того, при ГКМП обнаруживаются участки фиброза миокарда, который проявляется в виде избыточного накопления белков внеклеточного матрикса (ВМ). ВМ сердца млекопитающих состоит из фибриллярных белков, таких как коллаген I и III типов, которые обеспечивают структуру сердца и облегчают сокращения, и нефибриллярных белков, включая гликопротеины, гликозаминогликаны и протеогликаны,

которые обеспечивают хранение факторов роста и протеаз [11, 12]. Shirani J, et al., например, исследовали сердца молодых пациентов с ГКМП, умерших от внезапной сердечной смерти (ВСС), и обнаружили 8-микратное увеличение содержания сердечного коллагена по сравнению с контрольной группой [13]. В других исследованиях определяли серологические маркеры обновления коллагена у пациентов с ГКМП и также обнаружили значительно повышенные уровни по сравнению с контрольной группой [14, 15]. Хотя они менее изучены, чем фибриллярные белки, появляется все больше свидетельств усиления регуляции нефибриллярных белков ВМ при ГКМП.

Эпидемиология и клиническое течение

По данным эпидемиологических исследований на основе эхокардиографии (ЭхоКГ) распространенность заболевания составляет 1:500. При оценке с помощью более чувствительных методов визуализации — магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), в сочетании с результатами генетического обследования, в т.ч. при каскадном семейном скрининге, распространенность выше и составляет от 1:200 до 1:167 [1, 16].

Клинические проявления ГКМП могут быть крайне вариабельны даже у членов одной семьи, несущих один и тот же ВНП — от полностью бессимптомного течения до сердечной недостаточности и/или внезапной смерти [17]. Большинство пациентов могут оставаться бессимптомными или с минимальными клиническими проявлениями на протяжении всей своей жизни. Симптомы ГКМП включают одышку, боль в груди при физической нагрузке, сердцебиение, головокружение и обморок, причем одышка и стенокардия являются наиболее распространенными симптомами, а обморок — наименее распространенным [18].

Одним из главных и наиболее серьезных проявлений заболевания является развитие ВСС. В основе развития ВСС лежат такие нарушения ритма сердца, как фибрилляция желудочков (ФЖ) (62,4%), брадиаритмии (16,5%), желудочковая тахикардия (ЖТ) (21%), асистолия [1, 19]. ГКМП считается наиболее распространенной причиной ВСС у молодых людей в Северной Америке [9]. При этом молодые пациенты имеют более высокий риск ВСС, чем пациенты старшего возраста. Совокупная доля ВСС за 5 лет в детском возрасте с момента постановки диагноза ГКМП составила от 8 до 10% случаев [20].

В настоящее время существуют противоречивые данные о риске ВСС среди пациентов с ГКМП, участвующих в соревновательных видах спорта. В исследовании Maron BJ, et al., 2015г, ГКМП рассматривалась как основная причина развития ВСС у молодых спортсменов [21]. Однако в исследовании Harmon KG, et al. было показано, что в 64 случаях ВСС у спортсменов наиболее частым бы-

ло структурно нормальное сердце, у 16 (25%) были выявлены аномалии развития коронарных артерий (7,11%), миокардит (6,10%) и ишемическая болезнь сердца (6,10%). Было зарегистрировано по 5 (8%) случаев ГКМП и идиопатической ГЛЖ [22]. Bagnall RD, et al. показали, что ГКМП также является значимой причиной ВСС у лиц молодого возраста, не занимающихся профессиональным спортом. Они сообщили, что в 490 случаях ВСС в возрасте от 1 года до 35 лет в 20 случаях причиной явилось наличие ГКМП (4%) [23].

Ранние клинические описания ГКМП включали показатели смертности до 6% в год, что в значительной степени отражало ограниченные возможности лечения, доступные в то время. Однако с помощью современных терапевтических стратегий можно значительно изменить клиническое течение данного заболевания [3]. В частности, стратегии стратификации риска позволили более тщательно отбирать пациентов для первичной профилактики ВСС и установки имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). Крупные когортные исследования показали, что в настоящее время можно добиться гораздо более низкой смертности, связанной с ГКМП, равной 0,5% в год [24].

Стратификация риска ВСС

Принимая во внимание тот факт, что ВСС является ведущей причиной смерти при ГКМП, всем пациентам с данной кардиомиопатией рекомендуется комплексная оценка 5-летнего риска ВСС при первоначальном обследовании с последующей переоценкой каждые 1-2 года или при изменении клинического статуса [1, 9, 25]. В настоящее время оценка риска осуществляется в соответствии с одной из двух моделей: европейской или американской.

К европейской модели относится шкала HCM Risk-SCD (Sudden Cardiac Death in Hypertrophic CardioMyopathy), которая используется для пациентов >16 лет, не занимающихся профессиональным спортом [26]. При расчете учитывается возраст, семейный анамнез ВСС, необъяснимые синкопальные состояния, градиент давления в выводящем тракте левого желудочка (ЛЖ), максимальная толщина стенки ЛЖ, диаметр левого предсердия, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) [25, 26]. В обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества по кардиомиопатиям 2023г в случае расчетного риска <4% (низкий) предлагается рассмотреть установку ИКД (класс рекомендаций IIB) при наличии ≥1 клинических факторов риска: фракция выброса ЛЖ <50%, позднее накопление гадолиния (ПНГ) по данным МРТ сердца с контрастным усилением >15% [10]. Для определения риска у лиц <16 лет в настоящее время используется шкала HCM Risk-Kids (Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic CardioMyopathy) [20].

К основным факторам риска в американской модели относятся ВСС у близких родственников (вследствие или вероятно вследствие ГКМП), массивная гипертрофия с толщиной стенки >30 мм в одном из сегментов ЛЖ, эпизоды синкопальных состояний, апикальная аневризма ЛЖ, систолическая дисфункция ЛЖ. У отдельных пациентов с ГКМП без основных факторов риска ВСС, у которых решение об имплантации дефибриллятора остается неопределенным, ИКД может быть рассмотрен при наличии ПНГ $>15\%$ (класс рекомендаций IIb) [9].

Цель — изучить описанные в настоящее время морфологические, биохимические, молекулярно-генетические маркеры фиброза миокарда и охарактеризовать их связь с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ГКМП.

Материал и методы

Проведен поиск актуальной информации за последние 15 лет в электронных базах данных eLibrary, PubMed по ключевым словам: "риск внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии", "роль фиброза миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией", "биохимические маркеры фиброза миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией", "морфологическая оценка фиброза миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией". Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 75 публикаций, после тщательного отбора (исключения тезисов в сборниках, малодостоверных публикаций) в качестве источников литературы выбрана 51 статья.

Результаты

МРТ и риск внезапной смерти

Предполагается, что субстратом потенциально опасных для жизни желудочковых аритмий при ГКМП является фиброз миокарда. Золотой стандарт диагностики фиброза миокарда — эндомикардиальная биопсия, однако она имеет ряд ограничений в клиническом применении. В настоящее время использование МРТ сердца с определением ПНГ позволяет идентифицировать и количественно оценить миокардиальный фиброз неинвазивным способом. Moravsky G, et al. в 2013г продемонстрировали корреляцию между степенью миокардиального фиброза в ЛЖ по результатам гистологического исследования после септальной миоэктомии и распространенностью ПНГ по данным МРТ сердца до миоэпэктомии [14, 15]. В ряде исследований продемонстрирована связь между наличием ПНГ и НУЖТ при амбулаторном холтеровском мониторингировании [27, 28]. В связи с тем, что НУЖТ является независимым предиктором ВСС, полученные данные послужили основанием к изучению взаимосвязей между ПНГ по данным МРТ и риском ВСС [29, 30].

В 2013г Prinz C, et al. провели исследование с участием 87 пациентов с ГКМП и высоким риском ВСС, которым перед установкой ИКД проводилась МРТ сердца с определением ПНГ с использованием 17-сегментной модели ЛЖ для оценки степени фиброза миокарда полуколичественным методом [31]. Во время последующего наблюдения у 15 пациентов было зафиксировано 50 срабатываний ИКД (14 разрядов и 36 эпизодов анти-тахикардитической стимуляции), у 28 пациентов были зарегистрированы эпизоды фибрилляции предсердий. При многофакторном регрессионном анализе была обнаружена независимая ассоциация ($p<0,01$) между фиброзом миокарда и устойчивой желудочковой тахикардией (УЖТ). Авторами были сделаны выводы, что в когорте пациентов с клиническими маркерами высокого риска ВСС тяжесть фиброза миокарда, выявленная с помощью простой балльной системы оценки ПНГ при МРТ, связана с развитием нарушений ритма сердца и срабатыванием ИКД в последующем [32]. В 2014г была опубликована работа Chan RH, et al., в которой оценивали связь между распространенностью ПНГ по МРТ и сердечно-сосудистыми исходами у 1293 пациентов с ГКМП. Медиана наблюдения составила 3,3 года, во время которых 14 пациентов умерли внезапно, 6 пережили остановку сердца, у 17 пациентов зарегистрированы срабатывания ИКД по поводу УЖТ/ФЖ. При оценке степени фиброза и ПНГ $\geq 15\%$ от массы ЛЖ было продемонстрировано 2-кратное увеличение риска развития ВСС. Отсутствие ПНГ ассоциировалось с более низким риском развития неблагоприятных событий ($p=0,02$). Авторы пришли к выводу, что количественная оценка фиброза миокарда, основанная на МРТ сердца с ПНГ, предоставляет дополнительную информацию для стратификации риска развития ВСС среди пациентов с ГКМП [33]. Позже Weng Z, et al. опубликовали результаты метаанализа исследований, в которых оценивалась роль ПНГ по МРТ сердца в стратификации риска пациентов с ГКМП [34]. Были выделены 5 исследований, включающих 2993 пациента (средний возраст 54,6 года; медиана наблюдения 36,8 мес.). После обобщения данных метаанализ показал, что наличие ПНГ ассоциировано с повышенным риском ВСС ($p<0,001$), сердечной смерти ($p=0,001$), смерти от всех причин ($p=0,004$). В трех публикациях представлены результаты количественной оценки ПНГ и выявлена значимая связь между степенью ПНГ и риском развития ВСС ($p<0,001$), риском смерти от всех причин ($p=0,002$), смерти от сердечной недостаточности ($p=0,001$) и сердечно-сосудистой смерти ($p<0,001$). Таким образом, количественная оценка фиброза миокарда с помощью МРТ с контрастным усилением гадолинием может быть клинически полезным инструментом для стратифи-

кации риска у пациентов с ГКМП [34]. Mentias A, et al. в 2018г опубликовали результаты наблюдательного исследования с участием 1423 пациентов с ГКМП >18 лет с низким (<4%) или средним (от 4 до 6%) 5-летним риском ВСС (на основе шкалы HCM Risk-SCD) и сохраненной фракцией выброса ЛЖ ($\geq 55\%$, первоначально измеренной при ЭхоКГ и впоследствии подтвержденной данными МРТ). Первичной комбинированной конечной точкой была ВСС и разряд ИКД. Средний 5-летний риск ВСС составил $2,3 \pm 2,0$. У 50% было выявлено ПНГ по данным МРТ. 458 пациентов были без обструкции выходного тракта ЛЖ, 965 — с обструкцией (из них 686 были подвергнуты миоэпектомии). За время наблюдения $4,7 \pm 2,0$ года наблюдения 60 (4%) пациентов достигли конечной точки. При статистическом анализе ПНГ >15% было связано с повышенным риском неблагоприятных событий. В подгруппе пациентов с обструктивной формой ГКМП ПНГ >15% ассоциировалась с более высокой частотой ВСС, а в группе с миоэпектомией — с более низкой. В результате было показано, что у взрослых пациентов с ГКМП низкого/среднего риска с сохраненной систолической функцией ЛЖ процент ПНГ достоверно ассоциировался с высокой частотой неблагоприятного исхода, что послужило доказательством его дополнительной прогностической ценности его определения [35].

Liu J, et al. в 2022г исследовали характеристики замещающего фиброза при ГКМП и оценивали прогностическую ценность региональной распространенности фиброза по данным МРТ сердца с ПНГ. У 798 участников была проанализирована глобальная и сегментарная степень ПНГ в ЛЖ. Первичной конечной точкой была смерть от всех причин. У 35 (4%) участников наступила смерть от любой причины в течение среднего периода наблюдения, составившего 2,9 года (1,5–4,7). В исследовании было показано, что глобальная распространенность ПНГ и сегментарная распространенность ПНГ были связаны с неблагоприятными исходами [36].

Биомаркеры фиброза

Фиброз миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I и III типов над деградацией, что приводит к аккумуляции избытка волокон. Выделяют два различных варианта аккумуляции коллагена при фиброзе миокарда: очаговый фиброз, при котором происходит замещение погибших кардиомиоцитов с формированием рубцов (заместительный фиброз), и диффузный фиброз, который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и, как правило, не сопровождается существенной потерей функционирующих клеток (реактивный фиброз). Для ГКМП наиболее характерен диффузный тип [37].

Несмотря на все более широкое использование МРТ сердца в диагностике фиброза миокарда

и стратификации пациентов высокого риска ВСС, актуальным и перспективным направлением остается определение биомаркеров развития фиброза миокарда. Биомаркеры могут быть использованы как неинвазивный метод выявления фиброза в дополнение к МРТ. В течение последних 15 лет было проведено много исследований, доказывающих диагностическую значимость определения различных маркеров фиброза.

Так, Ding Y, et al. высказали предположение о взаимосвязи ряда биомаркеров фиброза миокарда (С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP), матриксной металлопротеиназы (ММП) 9 типа, семейства микроРНК 29) и степени фиброза при ГКМП по результатам эндомикардиальной биопсии [38].

В 2008г Roldán V, et al. провели исследование с целью изучить связь между системой ММП, ферментов, участвующих в деградации коллагена, наличием ПНГ при МРТ сердца и повышением N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при ГКМП. В исследование были включены 67 пациентов с ГКМП (в возрасте 49 ± 14 лет) и 58 пациентов группы контроля аналогичного возраста и пола. Было показано, что более высокий уровень ММП-9 ассоциировался с наличием ПНГ по данным МРТ у пациентов с ГКМП. Эти результаты позволили предположить, что система ММП играет важную роль в ремоделировании миокарда и формировании фиброза при этом заболевании [39].

Fang L, et al. в 2015г изучали циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры диффузного фиброза миокарда у пациентов с ГКМП. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу включили 8 пациентов с ГКМП и 4 здоровых участника, был проведен скрининг 84 микроРНК, из которых были отобраны 16 микроРНК на основе их релевантности к фиброзу миокарда для дальнейшей валидации. 55 пациентам с ГКМП во второй группе проводили анализ на отобранные 16 микроРНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; кроме того, всем пациентам была выполнена МРТ сердца с контрастированием. Обнаружено, что 14 циркулирующих микроРНК (18a-5p, 146a-5p, 30d-5p, 17-5p, 200a-3p, 19b-3p, 21-5p, 193-5p, 10b-5p, 15a-5p, 192-5p, 296-5p, 29a-3p, 133a-3p) были ассоциированы с диффузным фиброзом миокарда, количественно определяемым постконтрастным T1-картированием при МРТ. Было показано, что индивидуальное определение микроРНК имеет умеренную диагностическую ценность при диффузном фиброзе, однако диагностическая способность значительно улучшается для комбинации из 8 микроРНК (18a-5p, 30d-5p, 21-5p, 193-5p, 10b-5p, 15a-5p, 296-5p, 29a-3p). Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующие

микроРНК могут являться кандидатами в качестве биомаркеров диффузного фиброза миокарда при ГКМП [40]. Однако чувствительность, специфичность, влияние преаналитических этапов на обнаружение и количественную оценку микроРНК имеют решающее значение при рассмотрении вопроса об их использовании в качестве клинических биомаркеров.

В 2016г Münch J, et al. стремились идентифицировать биомаркеры, которые коррелируют с фиброзом миокарда при ПНГ по данным МРТ и/или с сердечными событиями (синкопе, НУЖТ, УЖТ) у пациентов с ГКМП. В исследовании участвовали 54 пациента с ГКМП с подтвержденным по данным МРТ сердца фиброзом миокарда. Были проанализированы концентрации в сыворотке крови ММП-1, -2, -3, -9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) методом иммуноферментного анализа, концентрации N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP), N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) и C-концевого телопептида коллагена I типа (CITP) методом радиоиммунного анализа, и получены данные, свидетельствующие о том, что ММП-9 может являться полезным биомаркером фиброза и сердечных событий у женщин с ГКМП, в то время как ММП-3 ассоциируется с более высокой частотой событий независимо от фиброза и пола [41].

Gawor M, et al. в 2017г оценивали растворимый супрессор туморогенности-2 (sST2), член суперсемейства рецепторов интерлейкина-1, и галектин-3 (Gal-3), белок семейства β -галактозидсвязывающих белков, которые играют важную роль в межклеточной адгезии, взаимодействиях клетка-матрикс, активации макрофагов, ангиогенезе, метастазировании, апоптозе, как потенциально новые биомаркеры для лучшей стратификации риска при ГКМП. Была отобрана группа пациентов с ГКМП и здоровые лица для контрольной группы. У всех участников оценивались уровни sST2 и Gal-3 в сыворотке крови. Концентрации sST2 и Gal-3 у пациентов с ГКМП были значительно выше показателей группы контроля, при этом не было выявлено значимой взаимосвязи между уровнями sST2 и Gal-3 и расчетным риском ВСС, наличием обмороков в анамнезе, семейным анамнезом ВСС и ЭхоКГ параметрами [42].

Zhou Y, et al. в 2018г исследовали связь между уровнем апелина-13 (белок семейства апелина — естественного антагониста ангиотензина II, по данным исследований может предотвращать активацию сердечных фибробластов и экспрессию коллагена [43]) и фиброзом миокарда у пациентов с ГКМП, а также прогностические значения апелина для фиброза миокарда. Было включено 116 пациентов с ГКМП, у которых определялись уровни апелина-13 и высокочувствительного сердечного тропонина I (сTnI) в плазме крови. Наличие

и степень фиброза миокарда оценивали с помощью МРТ с контрастированием. Процент ПНГ отрицательно коррелировал с уровнем апелина-13 и положительно — с сTnI. Комбинированные измерения сывороточного апелина и максимальной толщины стенки ЛЖ, а также сTnI и максимальной толщины стенки ЛЖ показали более высокие прогностические значения для прогнозирования фиброза миокарда у пациентов с ГКМП [44].

В 2018г Emet S, et al. оценивали взаимосвязь между уровнем Gal-3 в сыворотке крови и критериями 5-летнего риска ВСС в соответствии со шкалой HCM Risk-SCD у 52 пациентов с ГКМП. Анализ клинического анамнеза показал, что у 9 пациентов была остановка сердца/разряд ИКД на фоне ЖТ/ФЖ, у 19 — обморок, у 28 — желудочковая тахикардия и у 32 — ВСС в семейном анамнезе. В каждой группе пациентов было обнаружено значимое повышение уровня Gal-3 в сравнении с остальными пациентами с ГКМП без соответствующих событий в анамнезе. Также были получены статистически значимые различия при сравнении средних уровней Gal-3 в сыворотке крови пациентов, разделенных на группы в соответствии с категориями риска ВСС. На основании полученных данных авторы предположили, что Gal-3 может служить дополнительным недорогим и легко доступным параметром для прогнозирования аритмии при ГКМП, а также может быть использован в качестве предиктора аритмического шторма у пациентов с ИКД [45].

Huang D, et al. в 2019г провели исследование с целью поиска циркулирующего биомаркера, коррелирующего с гипертрофией и фиброзом миокарда. Были включены 42 пациента с обструктивной формой ГКМП, диагностированной с помощью ЭхоКГ и МРТ, у которых проанализировали экспрессию микроРНК в плазме крови и ткани миокарда. Уровень микроРНК-221 в миокарде был значительно увеличен и достоверно коррелировал с объемной фракцией коллагена (ОФК) ($p<0,001$), ПНГ ($p=0,048$) и уровнем микроРНК-221 в периферической крови ($p=0,004$). Кроме того, уровень микроРНК-221 в плазме крови достоверно коррелировал с ОФК ($p=0,002$), ПНГ ($p=0,004$), максимальной толщиной межжелудочковой перегородки как по данным ЭхоКГ ($p=0,042$), так и по данным МРТ ($p=0,027$). В итоге авторы пришли к выводам, что микроРНК-221 может быть использована в качестве биомаркера для оценки гипертрофии и фиброза миокарда при обструктивной форме ГКМП [46].

Yang C, et al. в 2019г включили в свое исследование 52 пациента с ГКМП, которым была выполнена трансаортальная расширенная септальная миктотомия. Определяли и сравнивали уровни PINP, CITP, МПП-2 и МПП-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 как в плазме, так и в тканях миокарда, а также рассчитывали объ-

емную фракцию коллагена при гистологическом исследовании. Выявлена достоверная связь между уровнем P1СР в плазме крови и его содержанием в миокарде ($p=0,007$). Кроме того, уровень P1СР в плазме крови ($p=0,020$) положительно коррелировал с ОФК. Выявлена взаимосвязь уровня МПП-2 в плазме крови с ОФК ($p=0,006$). Пациенты, принимавшие блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем или верапамил), имели значительно более низкие уровни P1СР в плазме крови, содержание P1СР в миокарде и ОФК по сравнению с пациентами, не принимавшими блокаторы кальциевых каналов. Таким образом, у пациентов с ГКМП P1СР плазмы количественно отражает содержание P1СР в миокарде и фиброз, этот факт позволяет предположить, что P1СР может быть использован в качестве биомаркера фиброза миокарда при ГКМП. Учитывая положительную корреляцию с ОФК и степенью ПНГ по данным МРТ, можно полагать, что плазменная МПП-2 также может быть потенциальным биомаркером фиброза у пациентов с ГКМП [47].

Scolari FL, et al. в 2020г провели систематический обзор исследований, оценивающих связь микроРНК с фиброзом миокарда и ГКМП. Было отобрано 13 исследований, включивших в общей сложности 329 пациентов. Восемьдесят семь микроРНК были дифференцированно экспрессированы у пациентов с ГКМП, наиболее часто сообщалось о микроРНК-21, микроРНК-29а и микроРНК-133. Корреляция с гипертрофией и фиброзом ЛЖ была оценена в 3-х исследованиях для микроРНК-21, в 4-х — для микроРНК-133 и в 6-и — для микроРНК-29а, для которой связь наиболее часто была значимой, что позволило рассматривать ее в качестве многообещающего биомаркера фиброза миокарда у пациентов с ГКМП [48].

Зайцев В. В. и др. в 2020г также провели исследование с участием 47 пациентов с обструктивной формой ГКМП, которым в последующем была выполнена септальная миэктомия. У всех участников было подтверждено повышение уровней MMP-2, -9, TIMP-1, Gal-3, sST2, C1TR, P1СР, P1HNP, трансформирующего фактора роста- β 1. Однако

корреляции между уровнем биомаркеров и степенью фиброза по данным морфометрического анализа интраоперационных биоптатов миокарда и МРТ сердца не выявлено [49].

В 2020г Vullaganti S, et al. стремились связать наличие замещающего фиброза, измеряемого методом ПНГ, и диффузного фиброза, измеряемого по внеклеточному объему коллагена с помощью МРТ, с выявленными ВНП в генах саркомерных белков. В исследование было включено 336 пациентов с ГКМП, которым было выполнено МРТ с определением ПНГ, 73-м из них проведено генетическое тестирование. В результате был сделан вывод о том, что генотипированные пациенты с ГКМП с идентифицированными ВНП в генах саркомерных белков имеют больший процент ПНГ и больший региональный, но не глобальный внеклеточный объем коллагена, чем пациенты с ГКМП без идентифицированного ВНП. Таким образом, можно предположить, что наличие ВНП в генах саркомерных белков ассоциировано с выраженностью фиброза, что может способствовать худшим исходам у пациентов с выявленной мутацией [50].

Заключение

Несмотря на существующие шкалы оценки риска ВСС при ГКМП, по-прежнему, есть пациенты, у которых риск ВСС остается неопределенным, кроме того, случаи ВСС регистрируются и среди пациентов низкого риска. Из вышесказанного следует, что необходимо продолжать поиск новых маркеров для более точной оценки клинической ситуации. Маркеры фиброза миокарда потенциально могут быть использованы для улучшения стратификации риска пациентов с ГКМП, а также в качестве альтернативы выполнению МРТ сердца в тех случаях, когда диагноз ГКМП не вызывает сомнений, при наличии противопоказаний или ограничений для проведения МРТ.

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

Литература/References

1. Gabrusenko SA, Gudkova AY, Kozioleva NA, et al. 2020 Clinical Practice Guidelines for Hypertrophic Cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
2. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, et al. Developmental origins of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes: A unifying hypothesis. Nat Rev Cardiol. 2009;6(4):317-21. doi:10.1038/nrcardio.2009.9.
3. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(7):655-68. doi:10.1056/nejmra1710575.
4. Kramer CM, Appelbaum E, Desai MY, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Registry. Am. Heart J. 2015;170(2):223-30. doi:10.1016/j.ahj.2015.05.013.
5. O'Hanlon R, Mohiaddin RH. Inherited cardiomyopathies. Magn Reson Imaging Congenit Hear Dis. 2012. pp. 211-229. doi:10.1007/978-1-4471-4267-6_13.
6. Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(5):436-41. doi:10.1161/circgenetics.108.821314.
7. Gabrusenko SA, Seleznev DM, Parfenova EV, et al. The role of mutation in cardiac beta-myosin heavy chain gene in population of patients. Kardiologiya. 2005;45(4):15-20. (In Russ.)

- Габрусенко С.А., Селезнёв Д.М., Парфенова Е.В. и др. Роль мутаций в гене тяжелой цепи сердечного β -миозина в российской популяции больных с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиология. 2005;45(4):15-20.
8. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 2008;83(6):630-8. doi:10.4065/83.6.630.
9. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):e159-e240. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.045.
10. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;00:1-124. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
11. Chute M, Aujla P, Jana S, et al. The non-fibrillar side of fibrosis: Contribution of the basement membrane, proteoglycans, and glycoproteins to myocardial fibrosis. J Cardiovasc Dev Dis. 2019;6(4). doi:10.3390/jcdd6040035.
12. Frangogiannis NG. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. J Exp Med. 2020;217(3):1-16. doi:10.1084/jem.20190103.
13. Shirani J, Pick R, Roberts WC, et al. Morphology and Significance of the Left Ventricular Collagen Network in Young Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Sudden Cardiac Death. JACC. 1999;35(1):1-9.
14. Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: Accurate reflection of histopathological findings by CMR. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(5):587-96. doi:10.1016/j.jcmg.2012.09.018.
15. Weissler-Snir A, Adler A, Williams L, et al. Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Bridging the gaps in knowledge. Eur Heart J. 2017;38(22):1728-37. doi:10.1093/eurheartj/ehw268.
16. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2015;65(12):1249-54. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.019.
17. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: From bench to the clinics. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19(1):104-10. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.00965.x.
18. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: Role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. Am J Cardiol. 1981;47(3):532-8. doi:10.1016/0002-9149(81)90535-X.
19. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
20. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2020;142(3):217-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235.
21. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific. Circulation. 2015;132(22):e273-80. doi:10.1161/CIR.0000000000000239.
22. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Response to Letter Regarding Article, "Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: A decade in review". Circulation. 2016;133(12):e447. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020661.
23. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. N Engl J Med. 2016;374(25):2441-52. doi:10.1056/nejmoa1510687.
24. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: Shaped by 50 years of clinical research and practice. JAMA Cardiol. 2016;1(1):98-105. doi:10.1001/jamacardio.2015.0354.
25. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
26. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). Eur Heart J. 2014;35(30):2010-20. doi:10.1093/eurheartj/ehd439.
27. Kwon DH, Setser RM, Popović ZB, et al. Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: A delayed contrast enhanced MRI study. Int J Cardiovasc Imaging. 2008;24(6):617-25. doi:10.1007/s10554-008-9292-6.
28. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and Frequency of Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy in Relation to Delayed Enhancement on Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Coll Cardiol. 2008;51(14):1369-74. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.071.
29. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: An independent marker of sudden death risk in young patients. J Am Coll Cardiol. 2003;42(5):873-9. doi:10.1016/S0735-1097(03)00827-1.
30. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005;45(5):697-704. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.043.
31. Prinz C, Schwarz M, Illic I, et al. Myocardial Fibrosis Severity on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Sustained Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2013;29(3):358-63. doi:10.1016/j.cjca.2012.05.004.
32. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. J Cardiovasc Magn Reson. 2002;4(2):203-10. doi:10.1081/JCMR-120003946.
33. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2014;130(6):484-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094.
34. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(12):1392-402. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.031.
35. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. J Am Coll Cardiol. 2018;72(8):857-70. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.060.
36. Liu J, Zhao S, Yu S, et al. Patterns of Replacement Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. Radiology. 2022;302(2):298-306. doi:10.1148/radiol.2021210914.
37. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспек-

- ты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
38. Ding Y, Wang Y, Zhang W, et al. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis. *Aging Dis.* 2020;11(5):1157. doi:10.14336/ad.2020.0604.
39. Roldán V, Marín F, Gimeno JR, et al. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2008;156(1):85-91. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.035.
40. Fang L, Ellims AH, Moore X, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Transl Med.* 2015;13(1):1-12. doi:10.1186/s12967-015-0672-0.
41. Münch J, Avanesov M, Bannas P, et al. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2016;22(10):845-50. doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.010.
42. Gawor M, Śpiewak M, Janas J, et al. The usefulness of sST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol.* 2017;75(10):997-1004. doi:10.5603/KP.a2017.0118.
43. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2360-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs389.
44. Zhou Y, Yuan J, Wang Y, et al. Predictive values of apelin for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2019;60(3):648-55. doi:10.1536/ihj.18-598.
45. Emet S, Dadashov M, Sonsoz MR, et al. Galectin-3: A Novel Biomarker Predicts Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Med Sci.* 2018;356(6):537-43. doi:10.1016/j.amjms.2018.08.013.
46. Huang D, Chen Z, Wang J, et al. MicroRNA-221 is a potential biomarker of myocardial hypertrophy and fibrosis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Biosci Rep.* 2020;40(1):1-13. doi:10.1042/BSR20191234.
47. Yang C, Qiao S, Song Y, et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol.* 2019;43:107150. doi:10.1016/j.carpath.2019.107150.
48. Scolari FL, Faganello LS, Garbin HI, et al. A systematic review of microRNAs in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2021;327:146-54. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.004.
49. Zaitsev VV, Gurshchenkov AV, Mitrofanova LB, et al. Clinical significance of different assessment methods of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologija.* 2020;60(3):44-50. doi:10.18087/cardio.2020.3.n561.
50. Vullaganti S, Levine J, Raiker N, et al. Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With and Without Sarcomere Gene Mutations. *Hear Lung Circ.* 2021;30(10):1496-501. doi:10.1016/j.hlc.2021.04.008.