

На правах рукописи

Полякова

Анжелика Александровна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ДЕТЕРМИНАНТЫ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель -

Гудкова Александра Яковлевна - доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Каплунова Вера Юрьевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, доцент

Болдуева Светлана Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « _____ » _____ 2018 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.04

доктор медицинских наук, профессор

Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является распространенной и наиболее изученной среди кардиомиопатий, особенно у пациентов молодого и среднего возраста, но при этом группа пациентов пожилого возраста остается недостаточно охарактеризованной. Имеются лишь единичные работы, представляющие особенности клинической картины ГКМП в пожилом возрасте (Lai Z.Y., 1999; Maron B.J. et al., 2012; Maron B.J. et al., 2013), еще менее исследованными являются генетические детерминанты (Anan R. et al., 2007; Jaafar N. et al., 2015; Rubattu, S. et al., 2016; Hernández-Romero D. et al., 2015) и ко-факторы (Canera M. et al., 2013), ответственные за дебют заболевания в пожилом возрасте. При этом российская популяция пациентов с манифестацией ГКМП в пожилом возрасте до настоящего времени практически не описана.

Появились единичные сведения о том, что при дебюте ГКМП в пожилом возрасте существенно реже, чем при дебюте ГКМП в молодом возрасте, выявляют генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков саркомера (Niimura H. et al., 2002; Theis J.L. et al., 2006). В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ГКМП от 2014 года, характеризующими преимущественно пациентов молодого и среднего возраста, в 25-30% случаев генетические детерминанты ГКМП остаются не установленными (Elliott P.M. et al., 2014). У пациентов пожилого возраста генетические варианты не выявляют в еще большем проценте случаев (до 77%) (Rubattu S. et al., 2016), особенно при несемейной форме ГКМП, частота которой увеличивается с возрастом (Ingles J. et al., 2017). С этой целью для пациентов с несемейной формой ГКМП разрабатываются модели прогнозирования вероятности обнаружения генетических дефектов в 8 наиболее распространенных при ГКМП генах (Ingles J. et al., 2017). В последнее время значительный прогресс в понимании генетических причин ГКМП достигнут за счет появления нового генетического метода, известного как секвенирование нового поколения, который позволяет одномоментно провести анализ в десятках генов, ассоциированных с ГКМП и фенокопиями ГКМП (Lopes L.R. et al., 2013; Gomez J. et al., 2014; Zhao Y. et al., 2015; Rubattu, S. et al., 2016; Cecconi M. et al., 2016). В России исследование генетических вариантов, ответственных за дебют ГКМП в пожилом возрасте, при применении секвенирования нового поколения не проводилось.

В фенотипической гетерогенности ГКМП в настоящее время наряду с причинными генетическими вариантами широко обсуждается вклад факторов кардиометаболического риска (Canera M. et al., 2013; Ommen S.R. et al., 2013; Olivotto I. et al., 2013), а также полиморфных вариантов генов-модификаторов (Lechin M. et al., 1995; Brugada R. et al., 2007; Osterop A.P. et al., 1998; Marian A.J., 2002; Wang P. et al., 2005; Buck P.C. et al., 2009; Смирнова М.Д. и соавторы, 2009; Hernández-Romero D. et al., 2015; García-Honrubia A. et al., 2016). Актуальность исследования всех вышеперечисленных факторов в пожилом и среднем возрасте очевидна.

Заслуживает внимания ряд публикаций, изучающих влияние полиморфных вариантов генов, кодирующих выработку белков саркомера, в основном бета тяжелой цепи миозина (myosin heavy chain (MYH7)) и миозин-связывающего белка С (myosin-binding protein C (MYBPC3)), преимущественно у молодых пациентов, на особенности клинического течения ГКМП (Brugada R. et al., 1997; Wang P. et al., 2005; Roncarati R. et al., 2011).

Опубликованы работы, описывающие вклад полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа — галактозидазы А (alpha-galactosidase A gene (GLA)) в развитие у пациентов внесердечных проявлений, типичных для болезни Фабри (Saifudeen Z. et al., 1995; Tanislav C. et al., 2011; Pisani A. et al., 2012; Samuelsson K. et al., 2014; Ferreira S. et al., 2015).

В последние годы проанализировано влияние полиморфных вариантов гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы (MAP-kinase activating death domain-containing gene (MADD)), расположенного в кластере с геном MYBPC3, на клиническое течение у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), обусловленной факторами

кардиометаболического риска (Wu С.К. et al., 2012). Сравнительный анализ вклада полиморфных вариантов гена MADD в особенности клинической картины и ремоделирования сердца у пациентов с идиопатической ГКМП и ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, не выполнялся.

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2014 года принято выделять 2 основные группы ГКМП: идиопатическую ГКМП и фенкопии ГКМП. Наиболее частой причиной ГКМП является идиопатическая ГКМП. Фенкопии ГКМП обусловлены генетической патологией, включая наследственные метаболические и нейромышечные заболевания, генетические синдромы, и негенетическими причинами, например, AL-амилоидозом и транстретиновым амилоидозом, вызванным конформационными изменениями белка транстретина «дикого» типа (Elliott P.M. et al., 2014).

Все вышесказанное и предопределило постановку следующей цели:

Цель исследования

Установить особенности клинического течения, гендерные отличия, роль факторов кардиометаболического риска и генетические детерминанты идиопатической гипертрофической кардиомиопатии у пациентов пожилого возраста.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения, гендерные отличия, структурные изменения миокарда, состояние внутрисердечной гемодинамики, факторы кардиометаболического риска у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте.
2. Исследовать генетические детерминанты у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте при применении секвенирования нового поколения.
3. Оценить вклад полиморфных вариантов гена альфа-галактозидазы А в особенности внесердечных проявлений при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии у женщин.
4. Выявить особенности ремоделирования сердца у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом и среднем возрасте, имеющих различные генотипы полиморфных вариантов генов белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы и бета тяжелой цепи миозина.
5. Определить соотношение идиопатической гипертрофической кардиомиопатии и фенкопий гипертрофической кардиомиопатии, а также установить этиологическую структуру фенкопий гипертрофической кардиомиопатии у пациентов пожилого возраста.

Научная новизна

У пациентов Северо-Западного региона Российской Федерации при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии с манифестацией клинических проявлений в пожилом возрасте обнаружены генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков саркомера, Z-диска, цитоскелета и ионных каналов.

Установлена ассоциация генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы с гипертрофией миокарда у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте. Продемонстрирована ассоциация аллеля Т полиморфного варианта rs2290149 и генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы с гипертрофией миокарда у пациентов с гипертрофией левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, в среднем и пожилом возрасте.

Показано, что одновременное носительство генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте встречается чаще, чем в группе контроля и у пациентов с гипертрофией левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением.

Впервые получены данные об ассоциации полиморфных вариантов в интронных регионах в гене альфа-галактозидазы А с ангиокератомами и акропарестезиями у женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Высокая частота отдельных компонентов метаболического синдрома у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте диктует необходимость с молодого возраста проводить мониторинг этих показателей и своевременно осуществлять профилактику потенциально модифицируемых факторов кардиометаболического риска.

Расширены представления об особенностях ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте. Установлена ассоциация ожирения с большей толщиной задней стенки левого желудочка. Обнаружена высокая частота симметричной формы гипертрофии левого желудочка, что важно учитывать при дифференциальной диагностике с фенокопиями гипертрофической кардиомиопатии.

Определено соотношение идиопатической гипертрофической кардиомиопатии и фенокопий гипертрофической кардиомиопатии у пациентов старше 60 лет. Показана высокая частота фенокопий гипертрофической кардиомиопатии, которые представлены транстретиновым амилоидозом наследственного и ненаследственного типов, AL-амилоидозом.

Методология и методы исследования

Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических больных. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Важной особенностью клинического течения идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте является большая частота факторов кардиометаболического риска. Наличие ожирения/избыточной массы тела у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте ассоциировано с большей толщиной задней стенки левого желудочка, увеличением размера левого предсердия и конечно-диастолического размера левого желудочка.
2. Среди пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте преобладают женщины. Женщины с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией характеризуются более частым выявлением обструктивных форм заболевания. У мужчин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией чаще регистрируются фибрилляция предсердий, больший размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка, симметричная форма гипертрофии миокарда и более низкие показатели фракции выброса левого желудочка.
3. При идиопатической гипертрофической кардиомиопатии с манифестацией клинических проявлений в пожилом возрасте преобладают генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков Z-диска, цитоскелета и ионных каналов. Соотношение генетических вариантов в генах, кодирующих выработку белков саркомера, имеющих вероятно патогенное, вероятно доброкачественное значения или неопределенную значимость, к генетическим вариантам в генах, кодирующих выработку белков Z-диска, цитоскелета и ионных каналов, имеющих неопределенную значимость, составило 1:1,7.
4. Генотип ТТ и аллель Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы ассоциированы с гипертрофией миокарда при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в среднем и пожилом возрасте. У пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией установлена большая частота одновременного носительства генотипа ТТ и сочетанного носительства аллеля Т полиморфных

вариантов rs10838692 и rs2290149 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы, чем в группе контроля и при гипертрофии левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты диссертационной работы представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях и симпозиумах: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2011), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2011), Национальный конгресс терапевтов (Москва, 2011), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2015), Российский конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 2015), Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), Европейский конгресс кардиологов (Мюнхен, 2012), Европейский конгресс «Острая сердечная недостаточность» (Вена, 2015), Международный конгресс «Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и атеросклероз» (Санкт-Петербург, 2017), Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), Европейский конгресс кардиологов (Мюнхен, 2018). Диссертация выполнена в рамках основного плана научно-исследовательских работ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, тема №2 «Разработка новых молекулярно-генетических подходов для диагностики кардиомиопатий с целью подбора персонализированной терапии и прогнозирования»; сроки выполнения 2015-2017 гг. и при поддержке Российского Научного Фонда, Грант № 14-15-00745-П «Изучение влияния мутаций гена десмина на функциональные и структурные особенности митохондрий, а также на процесс аутофагии в патогенезе кардиомиопатий». По результатам исследования опубликованы 11 печатных работ, из них 10 статей – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 33 тезиса как в российских (25), так и в зарубежных (8) сборниках трудов научных конференций.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и в практическую работу отделения кардиологии клиники факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 18 таблиц и 13 рисунков. Указатель литературы включает 173 источника, из них 7 - отечественных и 166 - зарубежных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

В исследование включен 321 пациент с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) ≥ 15 мм по данным эхокардиографического исследования, соответствующей критериям гипертрофической кардиомиопатии согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014 года. Пациенты и родственники пробандов наблюдались в динамике в течение 5 лет.

Согласно классификации, принятой европейским региональным бюро ВОЗ (Киев, 1963), возраст от 18 до 44 лет признан молодым, от 45 до 59 лет - средним, от 60 до 74 — пожилым, от 75 до 89 — старческим, а 90 лет и более — возрастом долгожителей. Основную группу в проведенной работе составили пациенты с ГКМП пожилого возраста (n=153). Группы сравнения для оценки особенностей клинического течения и ремоделирования сердца при ГКМП в пожилом возрасте представлены 101 пациентом среднего возраста и 67 пациентами молодого возраста.

У пациентов с ГКМП проведена оценка жалоб, анамнестических сведений, проанализированы варианты течения заболевания, возраст дебюта ГКМП, особенности клинической картины, характер сопутствующей патологии, врачебная тактика в разных возрастных группах, построены родословные, определен тип наследования.

Всем пациентам выполнено физикальное исследование, проанализированы антропометрические показатели. Осуществлено измерение роста и массы тела с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Измерение окружности талии (ОТ) осуществлялось с помощью сантиметровой ленты с регуляцией ее натяжения в положении стоя.

Уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли с помощью реактивов фирмы «Roche» (Швейцария) на биохимическом анализаторе (производство Hitachi 902 Medical Systems, США). Всем пациентам проведена электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ по стандартной методике, рентгенография грудной клетки. Эхокардиографическое исследование выполнялось на приборе Philips. Эхокардиографические параметры определялись в соответствии с рекомендациями Американского общества по эхокардиографии от 2015 и 2016 годов.

На момент первого обращения произведен забор крови натошак у пациентов и родственников первой линии родства на генетические исследования. Генетическая диагностика включала изучение полиморфных вариантов rs2290149, rs10838692, rs7124958, rs753992 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы и rs2069542 гена бета тяжелой цепи миозина у 154 пациентов с идиопатической ГКМП в среднем и пожилом возрасте. ДНК выделялась из цельной крови с помощью автоматизированного процессора магнитных частиц King Fisher с использованием набора Machery-Nagel NucleoMag 96 blood. Идентификация данных полиморфных вариантов проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» с помощью аллель-специфических зондов фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System и набора реагентов фирмы «Синтол». Группу сравнения для пациентов с идиопатической ГКМП составили 103 пациента с ГЛЖ, обусловленной исключительно факторами кардиометаболического риска (артериальной гипертензией и ожирением), сопоставимые по возрасту с основной группой и имеющие толщину стенки ЛЖ более 12 мм при отсутствии критериев ГКМП. Группа контроля представлена 288 здоровыми донорами, не имеющими сердечно-сосудистых заболеваний и другой тяжелой патологии.

Семнадцати пациентам с идиопатической ГКМП для уточнения причинных генетических вариантов, ответственных за дебют или прогрессию ГКМП в пожилом возрасте, выполнено секвенирование нового поколения с одновременным анализом 108 генов, ассоциированных с различными вариантами кардиомиопатий и нарушениями ритма.

Секвенирование нового поколения проведено на аппарате Illumina, результаты подтверждены секвенированием по Сэнгеру.

При подозрении на фенокопии ГКМП, а именно системные формы амилоидоза, болезнь Фабри и акромегалическую кардиомиопатию, были выполнены соответствующие дополнительные методы исследования.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, в том числе генетического анализа. Работа одобрена этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, IBM SPSS (пробная версия) и MATLAB R2013a (License Number 40502181). Данные при нормальном распределении представлены в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение. При распределении, не являющемся нормальным, указаны медиана и квартили. В начале исследований нормальность распределения проверялась с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Дополнительными факторами, влияющими на выводы о нормальности распределения данных, являлись оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также визуальный анализ гистограмм и нормальных графиков Q-Q. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением и равной дисперсией проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Реализация t-критерия Стьюдента для независимых выборок была осуществлена совместно с F-критерием проверки равенства дисперсий Ливиня. Для сравнения количественных переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. При выявлении связи качественных переменных были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот как в абсолютных единицах, так и в процентах. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона – χ^2 . Если в некоторых ячейках таблицы сопряженности ожидаемая частота была менее 5, то применялся точный метод расчета уровня значимости критерия. Для таблиц сопряженности 2x2 при небольшом числе объектов (до 40-50) использовался критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Особенности клинического течения и ремоделирования сердца у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией пожилого возраста

Обследован 131 пациент с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте (группа 1). Группы сравнения составили: 86 пациентов среднего возраста (группа 2) и 62 пациента молодого возраста (группа 3) с идиопатической ГКМП.

Средний возраст пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте составил 67 [63;75] лет, в средней возрастной группе — 53 [48;56] года и в молодом возрасте — 37 [28;41] лет. В группе пациентов пожилого возраста идиопатическая ГКМП выявлена у 63% женщин и только у 37% мужчин. В то время как в средней и молодой возрастных группах ГКМП встречается у женщин реже и наблюдается в 40% ($p=0,01$) и 47% ($p=0,04$), соответственно.

Описание основных жалоб у пациентов с идиопатической ГКМП в разных возрастных группах представлено в Таблице 1.

Таблица 1 — Основные жалобы у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в разных возрастных группах

Параметры	Группа 1	Группа 2	P 1,2	Группа 3	P 1,3
Одышка, n (%)	119 (91)	75 (87)	0,40	40 (65)	0,01
Сердцебиение, n (%)	73 (56)	56 (65)	0,17	39 (63)	0,35
Кардиалгии, n (%)	34 (26)	44 (51)	0,01	25 (40)	0,04
Боли за грудиной ангинозного характера, n (%)	65 (50)	19 (22)	0,01	8 (13)	0,01
Головокружение, n (%)	50 (38)	36 (42)	0,59	29 (47)	0,26
Синкопе, n (%)	24 (18)	27 (31)	0,03	16 (26)	0,23
Отеки, n (%)	37 (28)	19 (22)	0,31	16 (26)	0,72

Основной жалобой у пациентов с идиопатической ГКМП во всех возрастных группах является одышка, которая чаще встречается в пожилом и среднем возрасте по сравнению с частотой одышки у пациентов с ГКМП молодого возраста. В пожилом возрасте жалобы на боли за грудиной ангинозного характера наблюдаются статистически значимо чаще, чем у пациентов среднего и молодого возраста. Синкопальные состояния у пациентов пожилого возраста с ГКМП выявляются статистически значимо реже, чем у пациентов с ГКМП среднего возраста (Таблица 1). При этом важно отметить, что синкопальные состояния в молодом возрасте связаны с нарушениями ритма и наличием обструктивных форм ГКМП. У пациентов с ГКМП в пожилом возрасте синкопальные состояния обусловлены, преимущественно, наличием сопутствующих заболеваний (перенесенные ОНМК, ТИА). У пациентов с идиопатической ГКМП в среднем возрасте в генез синкопальных состояний вносят вклад как факторы, связанные с наличием ГКМП, так и сопутствующие заболевания. В подавляющем большинстве случаев у всех пациентов с ГКМП установлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса, имеющая место в 70% случаев в первой группе, в 59% - во второй и в 55% - в третьей группах.

Встречаемость семейной формы ГКМП у пациентов пожилого возраста составила 32% случаев. Внезапная сердечная смерть (ВСС) у родственников первой линии родства пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте была зарегистрирована в 5% случаев.

Частота факторов кардиометаболического риска у пациентов с идиопатической ГКМП в разных возрастных группах представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - Факторы кардиометаболического риска у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в разных возрастных группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	P 1,2	Группа 3	P 1,3
Артериальная гипертензия, n (%)	119 (91)	64 (74)	0,01	22 (36)	0,01
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	48 (37)	28 (33)	0,54	11 (18)	0,01
25 кг/м ² \leq ИМТ < 30 кг/м ² , n (%)	49 (37)	36 (42)	0,51	13 (21)	0,02
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	37 (28)	16 (19)	0,11	5 (8)	0,01
Дислипидемия, n (%)	89 (68)	63 (73)	0,40	31 (50)	0,02

У пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте отмечается большая частота артериальной гипертензии (АГ) по сравнению с встречаемостью АГ у пациентов с ГКМП в среднем и молодом возрасте, а также чаще имеется ожирение/избыточная масса тела, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия, чем у пациентов с ГКМП в молодом возрасте (Таблица 2). «Полный» метаболический синдром установлен только в 3% случаев (по критериям JIS от 2009 года). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) также превалирует в группе пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте. ИБС подтверждена у 28 % пациентов пожилого возраста с идиопатической ГКМП результатами коронароангиографии и у 22% пациентов - при

проведении велоэргометрии или тредмил - теста без последующего выполнения коронароангиографии, что статистически значимо чаще, чем в группах пациентов среднего и молодого возраста ($p=0,01$). Частота случаев острого нарушения мозгового кровообращения в группе ГКМП в пожилом возрасте составила 13%, тромбоэмболии легочной артерии - 9%, что выше, чем у пациентов среднего и молодого возраста ($p=0,02$).

Нарушения ритма и проводимости у пациентов с идиопатической ГКМП в разных возрастных группах представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика нарушений ритма и проводимости у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в разных возрастных группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	P 1,2	Группа 3	P 1,3
Нарушение проводимости, n (%)	55 (42)	34 (40)	0,72	31 (50)	0,30
Неустойчивая желудочковая тахикардия, n (%)	53 (41)	32 (37)	0,63	18 (29)	0,13
Фибрилляция предсердий, n (%)	48 (37)	23 (27)	0,13	16 (26)	0,14

Встречаемость нарушений ритма и проводимости была сопоставима в группах больных с ГКМП разного возраста (Таблица 3). У пациентов с идиопатической ГКМП в разных возрастных группах проведена стратификация риска ВСС в ближайшие 5 лет в соответствии с традиционными критериями риска, а также по формуле, предложенной Европейским кардиологическим обществом в 2014 году. У двадцати пациентов применение формулы прогнозирования риска ВСС было ограничено возрастом (старше 80 лет). Среднее значение прогностического индекса составило 2,2 [1,5; 3,5] % у пациентов пожилого возраста, что статистически значимо ниже, чем у пациентов молодого (3,9 [2,8; 6,3] %, соответственно; $p=0,01$) и среднего (3,1 [2,1; 5,3] %, соответственно; $p=0,01$) возраста.

Эхокардиографические параметры у пациентов с идиопатической ГКМП в разных возрастных группах представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Эхокардиографические параметры у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в разных возрастных группах

Параметр	Группа 1	Группа 2	P 1,2	Группа 3	P 1,3
МЖП, мм	18,0 [17,0; 22,3]	21,0 [17,0; 24,0]	0,07	21,0 [15,0; 27,0]	0,17
ЗС ЛЖ, мм	13,0 [12,0; 15,0]	13,0 [11,0; 16,0]	0,93	14,0 [10,0; 16,0]	0,93
КДР ЛЖ, мм	47,5 [43,0; 51,0]	47,0 [45,0; 53,0]	0,49	44,0 [38,0; 50,5]	0,03
ИММ ЛЖ, г\м ²	169,6 [139,2; 208,8]	181,4 [144,1; 216,9]	0,49	188,0 [141,8; 242,2]	0,18
ЛП, мм	46,5 [43,0; 51,0]	48,0 [43,5; 54,0]	0,20	44,0 [40,0; 53,3]	0,12
ФВ ЛЖ, %	62,0 [56,0; 66,8]	65,0 [59,0; 71,0]	0,02	65,0 [59,5; 74,0]	0,02

Во всех возрастных группах у пациентов с идиопатической ГКМП превалировала асимметричная форма гипертрофии миокарда. Симметричная форма гипертрофии миокарда выявлена у пациентов с ГКМП в пожилом возрасте в 32% случаев. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте ниже, чем у пациентов с ГКМП среднего и молодого возраста. Величина КДР ЛЖ выше у пациентов с ГКМП в пожилом возрасте, чем у пациентов молодого возраста, но не отличается от этого показателя у пациентов среднего возраста (Таблица 4). Остальные эхокардиографические параметры сопоставимы у пациентов с идиопатической ГКМП в исследованных группах (Таблица 4). Превалирующим типом диастолической дисфункции у пациентов с ГКМП во всех возрастных группах является нарушение расслабления. Статистически значимых различий в частоте обструктивных форм заболевания у пациентов с ГКМП в пожилом и среднем возрасте не получено ($p>0,05$).

Гендерные особенности клинического течения и ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте

В группе пациентов с ГКМП в пожилом возрасте женщины составили — 63% ($n=82$), мужчины — 37% ($n=49$). Средний возраст мужчин — 66 [62; 73] лет, женщин - 67 [63; 75] лет ($p>0,05$).

Особенности клинического течения заболевания у мужчин и женщин представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Гендерные особенности клинического течения при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте

Параметр	Мужчины	Женщины	p
Дебют заболевания в пожилом возрасте, n (%)	30 (61)	58 (71)	0,26
Сердцебиение, n (%)	29 (59)	44 (54)	0,54
Одышка, n (%)	42 (86)	77 (94)	0,12
Синкопе, n (%)	5 (10)	19 (23)	0,06
Боли ангинозного характера, n (%)	26 (53)	39 (48)	0,54
Кардиалгии, n (%)	13 (27)	21 (26)	0,91
Отеки, n (%)	16 (33)	21 (26)	0,39
Фибрилляция предсердий, n (%)	24 (49)	24 (29)	0,02
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, n (%)	15 (31)	38 (46)	0,08
Нарушение проводимости, n (%)	18 (37)	37 (45)	0,35
Ожирение, n (%)	23 (47)	25 (31)	0,06
Избыточная масса тела, n (%)	15 (31)	34 (42)	0,22
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 [26,2; 32,0]	28,6 [24,8; 31,5]	0,24
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (94)	73 (89)	0,35
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (31)	22 (27)	0,64
Дислипидемия, n (%)	29 (59)	60 (73)	0,10

Обращает внимание преобладание женщин (1:1,7) среди пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте, что очевидно, связано с меньшей продолжительностью жизни мужчин. У мужчин фибрилляция предсердий регистрируется чаще (49%), чем у женщин (29%, $p=0,02$). Частота выявления семейных форм заболевания, ВСС у родственников первой линии родства пробандов, встречаемость дебюта ГКМП в пожилом возрасте, характер основных жалоб, факторы кардиометаболического риска и другая сопутствующая патология сопоставимы в обеих группах пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте (Таблица 5). ИБС установлена чаще у мужчин (32%), чем у женщин (22%), однако статистически значимых отличий не получено ($p=0,20$).

Эхокардиографические параметры у мужчин и женщин пожилого возраста с ГКМП представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Эхокардиографические параметры у мужчин и женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте

Параметр	Мужчины (n=49)	Женщины (n=82)	p
МЖП, мм	18,0 [16,0; 20,8]	19,0 [17,0; 23,3]	0,10
ЗС ЛЖ, мм	13,3 [12,0; 15,0]	12,0 [11,0; 14,0]	0,12
ИММ ЛЖ, г/м ²	173,8 [139,2; 227,8]	169,4 [137,9; 203,3]	0,54
ЛП, мм	49,0 [43,0; 56,2]	46,0 [43,0; 48,0]	0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	29,3 [23,3; 47,5]	30,4 [25,5; 45,3]	0,52
КДР ЛЖ, мм	49,4 [46,6; 55,0]	46,0 [41,5; 50,0]	0,01
Фракция выброса ЛЖ, %	60,0 [50,3; 64,0]	63,0 [57,3; 68,0]	0,01

Симметричная форма гипертрофии миокарда, n (%)	21 (43)	21 (26)	0,04
Обструктивная ГКМП, n (%)	7 (14)	37 (45)	0,01

При анализе эхокардиографических параметров у женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте чаще выявляются обструктивные формы заболевания. Хирургическая и нехирургическая редукции МЖП проводились чаще у женщин с ГКМП. Так, хирургическая редукция МЖП проводилась у 13 пациенток и нехирургическая редукция МЖП в 5 случаях (22% наблюдений). У мужчин выполнена только хирургическая редукция МЖП в 3 случаях (6%), ($p < 0,05$). Мужчин отличает большая величина размера ЛП, КДР ЛЖ и более низкие показатели ФВ ЛЖ. Симметричная форма гипертрофии миокарда ЛЖ преобладает в группе мужчин по сравнению с аналогичным показателем в группе женщин с ГКМП. Статистически значимых отличий в величине гипертрофии миокарда у мужчин и женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте не получено (Таблица 6). Наиболее часто пациенты с идиопатической ГКМП пожилого возраста имеют признаки ХСН I-II функционального класса (ФК): у мужчин в 82% случаев, у женщин — в 71%; при этом ХСН I ФК установлена у 7% мужчин и 4% женщин, II ФК — у 75% мужчин и 67% женщин. Тяжелая ХСН III-IV ФК наблюдалась у 18% мужчин и у 29% женщин. Так, у женщин с идиопатической ГКМП пожилого возраста ХСН III ФК имела место практически в два раза чаще (29% ($n=24$)), чем у мужчин (12% ($n=6$)), что имеет тенденцию к отличию ($p=0,06$). ХСН IV ФК выявлена только у мужчин ($n=3$ (6%)). У женщин ХСН III ФК преимущественно обусловлена прогрессирующим течением ГКМП в виде развития обструкции ВТЛЖ ($n=13$) и дилатационной фазы ГКМП ($n=3$). За исключением 1 пациента, все случаи развития ХСН III ФК ($n=5$) и IV ФК ($n=3$) у мужчин с ГКМП пожилого возраста является осложнением сочетания ГКМП с сопутствующей ИБС и перенесенным инфарктом миокарда. У одного мужчины ХСН III ФК развилась как результат прогрессирующего течения ГКМП с формированием осложненного ремоделирования миокарда в виде сочетания фенотипов — гипертрофического и рестриктивного.

Результаты использования метода секвенирования нового поколения при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте

С целью установления генотип — фенотипических корреляций были отобраны 17 пациентов с ГКМП в пожилом возрасте для проведения секвенирования нового поколения: 12 - с дебютом ГКМП в пожилом возрасте, 4 - с выявлением ГКМП в среднем возрасте (бессимптомное течение) и манифестацией клинических проявлений в пожилом возрасте, 1 — с обнаружением ГКМП в молодом возрасте (бессимптомное течение) и развитием клинической картины заболевания в пожилом возрасте. Из 12 пациентов с дебютом ГКМП в пожилом возрасте у 1 пациентки имело место изменение ремоделирования миокарда в виде перехода необструктивной формы ГКМП в ГКМП со срединно-желудочковой обструкцией и развитием апикальной аневризмы, у 5 пациентов — апикальная ГКМП и у 6 пациентов - ГКМП с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. При выявлении ГКМП в среднем возрасте и прогрессии заболевания в пожилом возрасте у 2 пациентов имела место апикальная форма ГКМП, у 1 пациентки — обструктивная форма ГКМП и в 1 случае — акромегалическая кардиомиопатия, имитирующая ГКМП с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. У 1 пациентки ГКМП обнаружена в молодом возрасте, характеризовалась длительным бессимптомным течением и манифестация заболевания наступила в пожилом возрасте в связи с развитием дилатационной фазы ГКМП, послужившей причиной смерти от прогрессирующей хронической сердечной недостаточности.

Результаты использования метода секвенирования нового поколения при идиопатической ГКМП в пожилом возрасте представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика генетических вариантов, выявленных при проведении секвенирования нового поколения у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте

№ пациента	Возраст (лет): дебют ГКМП/ на момент обследования	Генетический вариант	Белок	Тип кодируемого белка	Позиция GRCh37	Частота минорного аллеля (Ехас)	Категория генетического варианта
1	61/73	ABCC9 W229L	АТФ-связывающий кассетный транспортер С9	Белок ионных каналов	Chr12:22068731	-	Неопределенного значения
2	67/78	LDB3 Q517P	ген, кодирующий биосинтез белков комплекса LIM domain-binding 3	белок Z-диска	Chr10:88476387	rs138951890 (0,0006)	Неопределенного значения
3	59/69	Генетический вариант не установлен	-	-	-	-	-
4	64/65	VCL P844L + HCN4 A468T	ген винкулина + ген, кодирующий активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-зависимые калиевые каналы	белки цитоскелета и ионного канала, соответственно	Chr10:75867084 Chr15:73622102	rs145393322 (0,0002) rs372632530 (0,00002)	Неопределенного значения
5	65/74	Генетический вариант не установлен	-	-	-	-	-
6	76/76	TNN T2 сплайсинг (экзон 5) + LAMA C134S (экзон 4)	ген сердечного тропонина T2 + ген ламинина	белки саркомера и цитоскелета, соответственно	Chr1:201338976 Chr6:204563	rs200153031 (0,004) -	Вероятно доброкачественный
7	57/63	Генетический вариант не установлен	-	-	-	-	-
8	80/88	MYH7 G1808S	ген бета тяжелой цепи сердечного миозина	белок саркомера	Chr14:23884341	rs369940645 (0,00003)	Вероятно патогенный
9	58/67	PKP2 Q62K	ген плакофиллина-2	белок цитоскелета	Chr12:33049482	rs199601548 (0,0002)	Неопределенного значения
10	62/63	MYH7 R1420W	ген бета тяжелой цепи сердечного миозина	белок саркомера	Chr14:23886807	rs145213771 (0,000008)	Вероятно патогенный
11	67/67	Генетический вариант не установлен	-	-	-	-	-
12	71/72	DSC2 E882K+ TTN I4847X	ген десмоколлина 2+ ген тайтина	белки цитоскелета и саркомера, соответственно	Chr18:28648043 Chr2:179612588	- rs753092616 (0,00006)	Неопределенного значения
13	65/68	KCNH2 P1121L	ген калиевого канала сердца	белок ионного канала	Chr7:150642571	-	Неопределенного значения
14	63/69	MYOZ2 P225L	ген миозина 2	белок Z-диска	Chr4:120107234	rs200428820 (0,00005)	Неопределенного значения
15	49/65	Генетический вариант не установлен	-	-	-	-	-

16	60/61	МҮН 7 К1107Т	ген бета тяжелой цепи сердечного миозина	белок саркомера	Chr14:23890183	rs886038988	Неопределенного значения
17	35/61	МҮН6 N1367К + SCN5A A1221V	ген альфа тяжелой цепи сердечного миозина + ген натриевого канала сердца	белок саркомера и белок ионного канала, соответственно	Chr14:23858142 Chr3:38616792	- rs727503407 (0,00003)	Неопределенного значения

Примечание: ABCC9 - ATP-binding cassette, subfamily C member 9 (АТФ-связывающий кассетный транспортер C9), LDB3 - LIM domain binding 3 (белки комплекса LIM domain-binding 3), VCL – vinculin (винкулин), HCN4 - potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4 (активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-зависимые калиевые каналы), TNN T2 — troponin T2 (тропонин T2), LAMA – laminin (ламинин), МҮН7 — myosin heavy chain (бета тяжелые цепи миозина), РКР2 — plakophilin-2 (плакофиллин-2), DSC2 — desmocollin-2 (десмоколлин-2), TTN — titin (тайтин), KCNH2 — potassium voltage-gated channel, subfamily H, member 2 (потенциал-зависимый калиевый канал, член 2 подсемейства H), MYOZ2 — myozenin-2 (миозенин 2), МҮН6 — myosin heavy chain 6 (альфа тяжелые цепи миозина), SCN5A — sodium channel, voltage-gated, type V, alpha polypeptide (натриевый канал сердца, тип V, альфа субъединица), Exac – Exome Aggregation Consortium – популяционная база данных, Chr – хромосома.

По результатам проведенного исследования генетические варианты идентифицированы у 12 пациентов. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики [Richards S. et al., 2015] в 2 случаях установлены вероятно патогенные генетические варианты, в 1 наблюдении — вероятно доброкачественный и у 9 пациентов — генетические варианты неопределенного значения.

У большинства пациентов пожилого возраста с идиопатической ГКМП (n=5 (29%)) выявлены генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков цитоскелета, Z-диска или ионных каналов: ABCC9, LDB3, РКР2, KCNH2, MYOZ2. У всех пациентов были обнаружены генетические варианты, имеющие неопределенную значимость (Таблица 7).

Генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков саркомера (МҮН7) установлены в 3 случаях (18%), при этом в одном наблюдении имел место генетический вариант неопределенного значения и у двух пациентов — вероятно патогенные генетические варианты.

В четырех случаях (24%) выявлены двойные генетические варианты - VCL и HCN4, TNN T2 и LAMA, DSC2 и TTN, МҮН6 и SCN5A, имеющие в трех наблюдениях неопределенную значимость и у одного пациента — вероятно доброкачественное значение.

У 5 пациентов (29%) с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте генетические варианты установить не удалось. При этом 2 пациента имели атипичную форму ГКМП, в двух наблюдениях выявлена ГКМП с обструкцией в ВТЛЖ, потребовавшая проведения хирургической редукции МЖП в пожилом возрасте, в одном случае верифицирована акромегалическая кардиомиопатия с формированием обструкции выносящего тракта левого желудочка, которая имитировала гипертрофическую кардиомиопатию.

Внесердечные проявления при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии у женщин, ассоциированные с наличием полиморфных вариантов в гене альфа-галактозидазы А

У 24 пациентов с идиопатической ГКМП имелись внесердечные проявления, позволившие заподозрить наличие болезни Фабри. При проведении дополнительного обследования как у мужчин, так и у женщин снижения активности фермента альфа — галактозидазы А не выявлено, генетических вариантов в гене альфа-галактозидазы А (GLA), приводящих к развитию заболевания, не установлено, однако, у 3 женщин обнаружены полиморфные варианты в интронных регионах гена GLA, что представлено в Таблице 8.

Таблица 8 - Внесердечные проявления, обусловленные полиморфными вариантами в гене альфа-галактозидазы А, у женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией

№. Возраст	Полиморфные варианты в гене GLA	Клинический диагноз	Внесердечные проявления
1. 64 года	Гетерозигота по двум полиморфным вариантам: rs2071397 (с.640-16A>G); rs2071228 (с.1000-22C>T)	ГКМП, обструктивная форма. Нехирургическая редукция МЖП от 29.10.14 г. Транзиторная АВ-блокада 2 ст. 2:1. Синдром МЭС (+). ХСН IIА, II ФК.	Перенесенный лакунарный инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии неизвестной давности, ангиокератомы
2. 75 лет	Гетерозигота по двум полиморфным вариантам: rs2071397(с.640-16A>G); rs2071228(с.1000-22C>T)	ГКМП, обструктивная форма. АВ блокада 1-й степени. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan. ХСН IIА, II ФК	Ангиокератомы, акропарестезии
3. 41 год	Гетерозигота по двум полиморфным вариантам: rs2071397(с.640-16A>G); rs2071228(с.1000-22C>T)	Семейная ГКМП, необструктивная форма, осложненное ремоделирование миокарда (ГКМП+РКМП). ХСН IIА, III ФК	Ангиокератомы, акропарестезии

Среди обследованных нами больных пациенты с болезнью Фабри отсутствовали, что свидетельствует об относительно низкой ее распространенности. Таким образом, особенности клинического течения в виде ангиокератом и акропарестезий при идиопатической ГКМП у женщин ассоциированы с наличием полиморфных вариантов в интронных регионах в гене альфа-галактозидазы А.

Ремоделирование сердца у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте в зависимости от наличия факторов кардиометаболического риска

В работе также изучено воздействие факторов кардиометаболического риска (артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета) на фенотипические проявления ГКМП в группе пациентов пожилого возраста. Результаты, отражающие вклад ожирения в ремоделирование миокарда у пациентов с ГКМП, представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Эхокардиографические параметры у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте с наличием или отсутствием ожирения/избыточной массы тела

Показатель	ГКМП с ожирением/ избыточной массой тела (n=97)	ГКМП без ожирения (n=34)	P
МЖП, мм	18,0 [16,0; 22,0]	19,0 [18,0; 23,0]	0,29
ЗС ЛЖ, мм	14,0 [12,0; 15,0]	12,0 [10,8; 12,3]	0,01
ИММ ЛЖ, г/м ²	148,0 [128,0; 196,5]	133,5 [119,5; 153,8]	0,11
КДР ЛЖ, мм	49,0 [44,0; 52,0]	46,0 [40,0; 51,0]	0,03
ФВ ЛЖ, %	60,0 [55,0; 66,0]	64,0 [59,0; 70,0]	0,07
ЛП, мм	47,0 [44,0; 52,0]	44,0 [42,0; 46,8]	0,01
Концентрическая ГЛЖ, n (%)	93 (96)	30 (88)	0,11
Симметричная форма гипертрофии миокарда, n (%)	37 (38)	7 (21)	0,06
Обструктивная ГКМП, n (%)	41 (42)	9 (27)	0,10

У пациентов с ГКМП в пожилом возрасте наличие ожирения/избыточной массы тела ассоциировано с увеличением толщины ЗС ЛЖ (14,0 [12,0; 15,0] мм и 12,0 [10,8; 12,3] мм, соответственно; p=0,01), но не влияет статистически значимо на ИММ ЛЖ (148,0 [128,0; 196,5] г/м² и 133,5 [119,5; 153,8] г/м², соответственно; p=0,11) и толщину МЖП (18,0 [16,0; 22,0] мм и 19,0 [18,0; 23,0] мм, соответственно; p=0,29). У пациентов с ожирением/избыточной массой

тела отмечается большая величина КДР ЛЖ (49,0 [44,0; 52,0] мм и 46,0 [40,0; 51,0] мм, $p=0,03$, но при этом значения остаются в пределах нормы) и ЛП (47,0 [44,0; 52,0] мм и 44,0 [42,0; 46,8] мм, соответственно; $p=0,01$). ФВ ЛЖ при ГКМП с ожирением/избыточной массой тела статистически значимо не отличалась от ФВ ЛЖ у пациентов с ГКМП без ожирения. У пациентов с ГКМП в данной возрастной группе превалирует асимметричная форма гипертрофии миокарда, имеется тенденция к более частой встречаемости симметричной формы гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП и ожирением/избыточной массой тела. Частота обструктивных форм заболевания не имела статистически значимых различий между группами. Независимо от наличия или отсутствия ожирения у пациентов с ГКМП преобладала концентрическая ГЛЖ (Таблица 9).

Ремоделирование сердца у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте, ассоциированное с генотипами и аллелями полиморфных вариантов генов белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы и бета тяжелой цепи миозина

В данном исследовании проведена оценка влияния полиморфных вариантов rs2290149, rs10838692, rs7124958, rs753992 гена MADD и rs2069542 гена MYH7 на ремоделирование сердца у пациентов с ГКМП (n=154) в среднем и пожилом возрасте. Группу сравнения составили пациенты с ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением (n=103), сопоставимые по возрасту. Группа контроля представлена 288 здоровыми донорами.

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в указанных группах пациентов приведено в Таблице 10.

Таблица 10 - Распределение генотипов и встречаемость аллелей rs2290149 и rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы в группах пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией, ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, и контрольной группе

Генотипы и аллели	Группы							
	ГКМП		p (ГКМП, контроль)	Контроль		p (ГЛЖ, контроль)	ГЛЖ	
	n=154	%		n=288	%		n=103	%
rs2290149								
Генотип СС	4	2,6	0,03	20	6,9	0,09	2	2,0
Генотип СТ	23	14,9	0,03	62	21,5	0,09	18	17,6
Генотип ТТ	127	82,5	0,03	206	71,5	0,09	82	80,4
Аллель С	31	10,1	0,01	102	17,7	0,02	22	10,8
Аллель Т	277	89,9	0,01	474	82,3	0,02	182	89,2
rs10838692								
Генотип СС	16	10,4	0,02	54	18,8	0,01	7	6,8
Генотип СТ	53	34,4	0,02	110	38,2	0,01	42	40,8
Генотип ТТ	85	55,2	0,02	124	43,1	0,01	54	52,4
Аллель С	85	27,6	0,01	218	37,8	0,01	56	27,2
Аллель Т	223	72,4	0,01	358	62,2	0,01	150	72,8

Генотип ТТ полиморфных вариантов rs2290149 (ТТ:ТС+СС, ОШ=1,872, 95% ДИ=1,149÷3,05, p=0,03) и rs10838692 (ТТ:ТС+СС, ОШ=1,629, 95% ДИ=1,099÷2,416, p=0,02) гена MADD у пациентов с ГКМП выявлен в 82,5% и 55,2% случаев, соответственно. В группе контроля генотип ТТ полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 наблюдается в 71,5% и 43,1%, соответственно. Распределение аллелей Т:С полиморфного варианта rs2290149 гена MADD у пациентов с ГКМП составило 89,9% : 10,1% и значимо отличалось от группы контроля - 82,3 % : 17,7% (ОШ=1,923, 95% ДИ=1,253÷2,951, p=0,01), полиморфного варианта rs10838692 гена MADD в группе ГКМП - 72,4% : 27,6% и 62,2% : 37,8% в группе контроля (ОШ=1,598, 95% ДИ=1,182÷2,159, p=0,01).

Генотип ТТ полиморфного варианта rs2290149 гена MADD установлен у пациентов с ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, в 80,4%, в группе контроля в 71,5% (ТТ:ТС+СС, ОШ=1,632, 95% ДИ=0,940÷2,834, p=0,09), генотип ТТ полиморфного варианта rs10838692 гена MADD - в 52,4% случаев в группе с ГЛЖ и в 43,1% в контрольной группе (ТТ:ТС+СС, ОШ=1,458, 95% ДИ=0,928÷2,290, p=0,01). В группе пациентов с ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, распределение аллелей Т:С полиморфного варианта rs2290149 гена MADD составило 89,2% : 10,8%, в контрольной группе - 82,3 % : 17,7% (ОШ=1,780, 95% ДИ=1,089÷2,910, p=0,02), полиморфного варианта rs10838692 гена MADD - 72,8% : 27,2% в группе с ГЛЖ и 62,2% : 37,8% в группе контроля (ОШ=1,631, 95% ДИ=1,149÷2,315, p=0,01).

В каждой из исследованных групп обнаружена более высокая встречаемость генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD по сравнению с группой контроля, однако отличий в распределении генотипов и аллелей у пациентов с ГКМП и ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, не получено. Также не выявлено отличий в распределении генотипов и встречаемости аллелей указанных полиморфных вариантов гена MADD в зависимости от пола и возраста (пациенты были подразделены на две группы < 60 и ≥ 60 лет).

Проанализировано наличие одновременного носительства генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD в исследуемых группах пациентов. Установлено, что у пациентов с ГКМП сочетанное носительство генотипа ТТ, а также одновременное носительство аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD встречается статистически значимо чаще, чем в группе контроля и при ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением (p<0,01).

Изучена связь генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD, а также сочетанного носительства генотипа ТТ и аллеля Т rs10838692 и rs2290149 гена MADD со степенью выраженности гипертрофии, а также другими эхокардиографическими параметрами, однако, статистически значимых различий не выявлено.

У пациентов с ГКМП с носительством генотипа ТТ полиморфного варианта rs2290149 гена MADD и наличием ожирения были обнаружены статистически значимо большие показатели толщины ЗС ЛЖ (15,0 [12,1; 17,0] мм и 12,0 [10,0; 16,0] мм, соответственно; p<0,01), размера ЛП (49,5 [45,2; 55,2] мм и 45,0 [40,4; 50,3] мм, соответственно; p<0,01) и КДР ЛЖ (48,5±7,8 мм и 44,0±7,1 мм, соответственно; p<0,01), чем у пациентов с ГКМП с носительством генотипа ТТ полиморфного варианта rs2290149 гена MADD без ожирения. У пациентов с ГКМП с носительством аллеля Т полиморфного варианта rs2290149 гена MADD и наличием ожирения установлены статистически значимо большие показатели толщины ЗС ЛЖ (15,0 [12,0; 17,0] мм и 12,0 [10,0; 16,0] мм, соответственно; p<0,01), размера ЛП (48,0 [44,0; 55,0] мм и 46,0 [41,3; 51,8] мм, соответственно; p<0,01) и КДР ЛЖ (49,0 [44,0; 52,0] мм и 44,0 [38,5; 49,0] мм, соответственно; p<0,01), чем у пациентов с ГКМП с носительством аллеля Т полиморфного варианта rs2290149 гена MADD без ожирения.

Аналогичные закономерности получены и при носительстве генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs10838692 гена MADD. Так, у пациентов с ГКМП с носительством генотипа ТТ полиморфного варианта rs10838692 гена MADD и наличием ожирения были

выявлены статистически значимо большие показатели толщины ЗС ЛЖ (15,0 [12,9; 17,8] мм и 12,0 [10,0; 15,3] мм, соответственно; $p < 0,01$), размера ЛП (48,5 [45,2; 55,8] мм и 44,5 [41,6; 51,0] мм, соответственно; $p < 0,01$) и КДР ЛЖ ($49,4 \pm 8,7$ мм и $44,4 \pm 6,4$ мм, соответственно; $p < 0,01$), чем у пациентов с ГКМП с носительством генотипа ТТ полиморфного варианта rs10838692 гена MADD без ожирения. У пациентов с ГКМП с носительством аллеля Т полиморфного варианта rs10838692 гена MADD и наличием ожирения установлены статистически значимо большие показатели толщины ЗС ЛЖ (14,5 [12,0; 17,0] мм и 12,0 [10,0; 16,0] мм, соответственно; $p < 0,01$), размера ЛП (48,5 [44,3; 55,0] мм и 46,0 [41,5; 51,5] мм, соответственно; $p < 0,01$) и КДР ЛЖ (49,0 [44,0; 52,0] мм и 44,0 [38,3; 49,0] мм, соответственно; $p < 0,01$), чем у пациентов с ГКМП с носительством аллеля Т полиморфного варианта rs10838692 гена MADD без ожирения.

При разделении пациентов с ГКМП с одновременным носительством генотипа ТТ rs10838692 и rs2290149 гена MADD на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения ($n=36$ и $n=37$, соответственно) были выявлены статистически значимые различия эхокардиографических показателей. Установлены статистически значимо большие показатели толщины ЗС ЛЖ (15,0 [12,9; 17,8] мм и 12,0 [10,0; 14,6] мм, соответственно; $p < 0,01$), размера ЛП (48,5 [45,2; 55,8] мм и 44,0 [41,3; 50,3] мм, соответственно; $p < 0,01$) и КДР ЛЖ (49,0 [43,3; 54,0] мм и 45,0 [39,0; 48,8] мм, соответственно; $p < 0,01$) в группе пациентов с ГКМП с одновременным носительством генотипа ТТ rs10838692 и rs2290149 гена MADD и ожирением, чем у пациентов с ГКМП с сочетанным носительством генотипа ТТ rs10838692 и rs2290149 гена MADD без ожирения. Сходные данные были получены и для группы пациентов с ГКМП с сочетанным носительством аллеля Т. Выявлены статистически значимо большие показатели толщины ЗС ЛЖ (14,5 [12,0; 17,0] мм и 12,0 [10,0; 16,0] мм, соответственно; $p < 0,01$), размера ЛП (48,5 [44,3; 55,0] мм и 46,0 [41,5; 51,5] мм, соответственно; $p < 0,01$) и КДР ЛЖ (49,0 [44,0; 52,0] мм и 44,0 [38,3; 49,0] мм, соответственно; $p < 0,01$) у пациентов с ГКМП с одновременным носительством аллеля Т rs10838692 и rs2290149 гена MADD и ожирением, чем у пациентов с ГКМП с сочетанным носительством аллеля Т rs10838692 и rs2290149 гена MADD без ожирения.

По результатам работы не обнаружено различий в распределении генотипов полиморфных вариантов rs7124958, rs753992 гена MADD и rs2069542 гена MYH7 у пациентов с ГКМП, ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, и группой контроля.

Соотношение идиопатической гипертрофической кардиомиопатии и ее фенотипов в разных возрастных группах

Из 153 обследованных пациентов с ГКМП в пожилом возрасте у 131 пациента (85%) диагностирована идиопатическая ГКМП, фенотипы ГКМП имели место у 22 пациентов (15%). В структуре фенотипов ГКМП в пожилом возрасте ведущее место занимает транстиретиновый амилоидоз (10%), как ненаследственный, так и наследственный. Так, в 9 случаях (6%) установлен прижизненный диагноз ненаследственного транстиретинового амилоидоза, у 6 пациентов (4%) - наследственный транстиретиновый амилоидоз (у 2 больных Val30Met-амилоидоз и в 4 случаях не Val30Met-амилоидоз). Второй по частоте выявления фенотипией ГКМП является AL-амилоидоз (4%). У 1 пациентки верифицирована акромегалическая кардиомиопатия (1%).

Диагноз идиопатической ГКМП установлен также у подавляющего большинства пациентов среднего возраста, в 85% случаев ($n=86$). Фенотипы ГКМП (15%) имели место при изолированном саркоидозе сердца ($n=3$ (3%)) и системных формах амилоидоза ($n=12$ (12%)). У пациентов среднего возраста наиболее частой формой амилоидоза является AL-амилоидоз (11%). У одной пациентки 58 лет выявлен наследственный транстиретиновый амилоидоз (1%).

В структуре ГКМП в молодом возрасте на долю идиопатической ГКМП приходится 92% (62 пациента), фенотипы ГКМП составляют 8% случаев. Среди фенотипов ГКМП выявлены болезнь Данон ($n=1$ (2%)), изолированный саркоидоз сердца ($n=1$ (2%)) и системный AL-амилоидоз ($n=3$ (4%)).

Выводы

1. У подавляющего большинства пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте отмечается большая частота факторов кардиометаболического риска (артериальная гипертензия, ожирение/избыточная масса тела, сахарный диабет и дислипидемия).

2. В пожилом возрасте при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с ожирением/избыточной массой тела толщина задней стенки левого желудочка, размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка больше, чем у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией с нормальной массой тела.

3. Соотношение мужчин и женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте составило 1:1,7. У женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией чаще обнаруживается обструктивная форма заболевания. У мужчин чаще регистрируются фибрилляция предсердий, больший размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка, симметричная форма гипертрофии миокарда и более низкие показатели фракции выброса левого желудочка.

4. У пациентов с манифестацией клинических проявлений идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте выявлены генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков саркомера в 18% случаев, в генах, кодирующих выработку белков Z-диска, цитоскелета и ионных каналов — в 29% наблюдений, двойные генетические варианты — у 24% пациентов, не были установлены — в 29% случаев.

5. Генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков саркомера, имеют вероятно патогенное, вероятно доброкачественное значения, а также неопределенную значимость, генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков Z-диска, цитоскелета и ионных каналов - неопределенную значимость.

6. У женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией полиморфные варианты rs2071397 и rs2071228 в интронных регионах в гене альфа-галактозидазы А ассоциированы с ангиокератомами и акропарестезиями.

7. Частота аллеля Т и генотипа ТТ полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте выше, чем в группе контроля.

8. Частота аллеля Т полиморфного варианта rs2290149 и генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы у пациентов среднего и пожилого возраста с гипертрофией левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, выше, чем в группе контроля.

9. Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы сопоставимо у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка различного генеза в среднем и пожилом возрасте.

10. У пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте установлена большая частота одновременного носительства генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы, чем в группе контроля и при гипертрофии левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением.

11. В пожилом возрасте преобладает идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия (85%) и несемейная форма заболевания (56%). Этиологическая структура фенотипов гипертрофической кардиомиопатии представлена транстиретиновым амилоидозом наследственного и ненаследственного типов, AL-амилоидозом, акромегалической кардиомиопатией.

Практические рекомендации

Идентификация генетических вариантов с помощью секвенирования нового поколения необходима не только для подтверждения клинического диагноза у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте, но и для проведения каскадного скрининга у членов семьи пробанда.

В пожилом возрасте важная роль в дебюте идиопатической гипертрофической кардиомиопатии принадлежит потенциально модифицируемым факторам кардиометаболического риска — артериальной гипертензии и ожирению. Наличие ожирения у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией требует динамического наблюдения за структурным ремоделированием сердца.

Врачебная тактика у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте включает раннее выявление и своевременную коррекцию факторов кардиометаболического риска.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Полякова, А.А. Особенности гипертрофической кардиомиопатии у пожилых пациентов / А.А. Полякова, Е.Н. Семернин, А.А. Стрельцова [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2013. - №6. - С. 502-505.
2. Полякова, А.А. Особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и роль полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа-галактозидазы А / А.А. Полякова, Е.Н. Семернин, А.А. Гудкова // Ученые записки СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова. - 2015. - Т.22. - №4. - С. 61-65.
3. Полякова, А.А. Спектр мутаций в гене транстиретина в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.А. Гудкова, Е.Н. Семернин, А.А. Полякова [и др.] // Трансляционная медицина. - 2016. - №1. - С. 34-38.
4. Полякова, А.А. Влияние полиморфных вариантов генов MADD и MYH7 на особенности ремоделирования миокарда при гипертрофической кардиомиопатии у пациентов старше 45 лет / А.А. Полякова, В.Г. Давыдова, А.А. Стрельцова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2017. - №1. - С. 47-54.
5. Полякова, А.А. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD / А.А. Полякова, А.А. Гудкова, А.Н. Крутиков [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2018. - Т.24. - №1. - С.29-40.
6. Полякова, А.А. Val30Met-транстиретиновая амилоидная полиневропатия и кардиомиопатия (обзор сведений литературы и клиническое наблюдение) / А.А. Гудкова, А.В. Амелин, А.Н. Крутиков [и др.] // Consilium Medicum. - 2017. - Т.19. - №12. - С. 109–116.
7. Полякова, А.А. Транстиретиновый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей / А.А. Полякова, Е.Н. Семернин, М.Ю. Ситникова [и др.] // Кардиология. - 2018. - Т.58. - №2. - С.12-18.
8. Полякова, А.А. Не VAL30MET-транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение / А.А. Гудкова, А.А. Полякова, А.В. Амелин [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т.2. - №154. - С.121-128.
9. Полякова, А.А. Акромегалическая кардиомиопатия с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка / Е.В. Шляхто, А.А. Полякова, А.А. Гудкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т.2. - №154. - С.115-120.
10. Полякова, А.А. Гендерные различия клинического течения и ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте / А. А. Полякова, Е.И. Баранова, Е.Н. Семернин [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т.2. - №154. - С.13-18.
11. Полякова, А.А. Клинические, демографические и молекулярно-генетические детерминанты гипертрофической кардиомиопатии / А.А. Гудкова, А.А. Костарева,

А.А.Полякова [и др.] // Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2018620528 от 05.04.2018г.

12. Poliakova, A.A. Primary AL-amyloidosis in the structure of a cohort of patients with chronic heart failure of the Russian population / A.Gudkova, E.Semernin, A.Poliakova [et al.] // Eur Heart J. - 2012. - V.32(abstract supplement). - P.328.
13. Poliakova, A.A. Prevalence of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the Russian population / A.A. Poliakova, E.N. Semernin, A.Ya. Gudkova [et al.] European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. - 2015. - Vol.4(Supplement 5). - P. 237.
14. Poliakova, A.A. The features of clinical course and echocardiographic parameters in patients with senile amyloidosis / A.A.Poliakova, E.N.Semernin, A.N.Krutikov [et al.] // European Journal of Heart Failure. - 2016. - Vol.18 (Supplement 1). - P. 66.
15. Poliakova, A.A. Myosin heavy chain and MAP-kinase activating death domain-containing gene polymorphisms in adults with hypertrophic cardiomyopathy / A.A. Poliakova, V.G. Davydova, E.N. Semernin [et al.] // European Journal of Heart Failure. - 2017. - Vol.19 (Suppl. S1). - P. 565.
16. Poliakova, A.A. Factors of cardiometabolic risk and polymorphic variants of the modifier genes MADD and GLA in hypertrophic cardiomyopathy / A.A. Poliakova, A. Ya. Gudkova, E.N. Semernin [et al.] // Артериальная гипертензия. Сборник тезисов XII Международного конгресса «Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и атеросклероз». - 2017. - Т.23 (Приложение №1). - С. 26.
17. Poliakova, A.A. The frequency of wild-type transthyretin amyloidosis in Russia according to the results of an autopsy study / A.Poliakova, E. Semernin, M. Sitnikova [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2017. - Vol.12(Suppl 1). - P. 12.
18. Полякова, А.А. Особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии при наличии полиморфизмов в гене альфа-галактозидазы А / А.А. Полякова, Е.Н. Семернин, А.Я. Гудкова [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Москва, 2015. - С. 511.
19. Полякова, А.А. Характеристика клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и коморбидной патологии в пожилом возрасте / А.А. Полякова, Т.Г. Бежанишвили, Е.Н. Семернин [и др.] Сборник материалов XI Национального конгресса терапевтов. - Москва, 2016. - С. 180.
20. Полякова, А.А. Вклад ожирения и полиморфных вариантов гена-модификатора MADD в особенности ремоделирования миокарда при гипертрофической кардиомиопатии у пациентов в старшей возрастной группе / А.А. Полякова, А.Я. Гудкова, Е.Н. Семернин [и др.] // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. - СПб, 2017. - С. 588.
21. Полякова, А.А. Клиническое наблюдение пациентки пожилого возраста с акромегалической кардиомиопатией / А.А. Полякова, А.Я. Гудкова, Е.Н. Семернин [и др.] // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эндокринологии». - СПб, 2017. - С. 13.

Список сокращений

- АГ — артериальная гипертензия
 ВСС — внезапная сердечная смерть
 ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
 ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
 ДИ — доверительный интервал
 ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ — индекс массы тела
 КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛП — левое предсердие

МЖП — межжелудочковая перегородка

ОТ — окружность талии

ОХС — общий холестерин

ОШ — отношение шансов

ПЦР — полимеразно - цепная реакция

СД — сахарный диабет

ТГ — триглицериды

ТТР — транстретин

ФВ — фракция выброса

ФР — факторы риска

ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ - электрокардиография

ИС – Joint Interim Statement (Совместное предварительное заявление)

GLA – alpha-galactosidase A gene (ген альфа-галактозидазы А)

MADD - MAP-kinase activating death domain-containing gene (ген белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы)

МУВРС3 - myosin-binding protein C (миозин-связывающий белок С)

МУН7 – myosin heavy chain (бета тяжелые цепи миозина)