

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127:575.174.015.3

Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD

А. А. Полякова^{1,2}, А. Я. Гудкова^{1,2}, А. Н. Крутиков¹,
Е. Н. Семернин¹, А. В. Козленок¹, С. А. Пыко¹,
А. А. Костарева¹, Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-
ский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Полякова Анжелика Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lica.polyakova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
27.05.17 и принята к печати 07.08.17.*

Резюме

Цель исследования — изучить влияние факторов кардиометаболического риска, а также полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD на ремоделирование миокарда при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в старшей возрастной группе. **Материалы и методы.** В исследование включено 257 пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) различного генеза в возрасте $57,49 \pm 12,2$ года (мужчин — 59%, женщин — 41%): с ГКМП ($n = 154$) и с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска ($n = 103$). Группу контроля составили 288 здоровых доноров. Проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные диагностические процедуры. Исследование полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 в гене MADD выполнено с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** У пациентов с ГКМП наличие ожирения или избыточной массы тела способствовало увеличению толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) ($14,82 \pm 3,6$ против $12,77 \pm 3,69$ мм, $p = 0,01$), но не влияло на толщину межжелудочковой перегородки и индекс массы миокарда ЛЖ. Симметричный вариант ГКМП чаще наблюдался при наличии ожирения (64% случаев против 10% без ожирения, $p = 0,001$). У пациентов с ГЛЖ различного генеза ТТ генотип rs2290149 (ТТ : ТС+СС, $p = 0,007$) и rs10838692 (ТТ : ТС+СС, $p = 0,002$) гена MADD выявлен в 81,6 и 54,1% по сравнению с группой контроля (71,5 и 43,1% соответственно). Распределение аллелей Т : С полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD составило 89,6 : 10,4% против 82,3 : 17,7% в группе контроля (ОШ = 1,864, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,306 : 2,660, $p = 0,01$) и 72,6 : 27,4% против 62,2 : 37,8% (отношение шансов (ОШ) = 1,611, 95% ДИ = 1,246 : 2,082, $p = 0,01$) соответственно. ТТ генотип полиморфного варианта rs10838692 гена MADD в группе ГКМП (ТТ : ТС+СС, $p = 0,019$) установлен в 55,2% случаев и в группе с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска (ТТ : ТС+СС, $p = 0,014$) в 52,4% по сравнению с группой контроля, где наблюдается в 43,1% соответственно. Тенденция к превалированию ТТ генотипа (80,4%) выявлена для полиморфного варианта rs2290149 у пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска (ТТ : ТС+СС, $p = 0,097$), до-

стигая статистической значимости у пациентов с ГКМП (82,5%) (ТТ : ТС+СС, $p = 0,025$) по сравнению с контрольной группой (71,5%). Распределение аллелей Т : С для rs2290149 гена MADD составило 89,9 : 10,1% ($p = 0,01$) в группе ГКМП и 89,2 : 10,8% ($p = 0,04$) в группе ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска против 82,3 : 17,7% в группе контроля и для rs10838692 : 72,4 : 27,6% ($p = 0,01$); 72,8 : 27,2% ($p = 0,01$) соответственно против 62,2 : 37,8% в контрольной группе. **Выводы.** Ожирение или избыточная масса тела у пациентов с ГКМП связаны с большей толщиной задней стенки ЛЖ и наличием симметричного варианта ремоделирования миокарда. Аллель Т и генотип ТТ полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD ассоциированы с наличием ГЛЖ различного генеза у пациентов в старшей возрастной группе, но не влияют на степень выраженности гипертрофии миокарда. Установлена большая частота выявления одновременного носительства генотипа ТТ и сочетанного носительства аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 у пациентов с ГКМП по сравнению с контрольной группой. Наличие ожирения/избыточной массы тела у пациентов с одновременным носительством генотипа ТТ и сочетанным носительством аллеля Т ассоциировано с большей толщиной задней стенки ЛЖ, увеличением размера левого предсердия и конечно-диастолического размера ЛЖ.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка различного генеза, идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка, факторы кардиометаболического риска, полиморфные варианты гена MADD, коморбидная патология

Для цитирования: Полякова А. А., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Козленок А. В., Пыко С. А., Костарева А. А., Шляхто Е. В. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):29–40. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40

Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene

A. A. Poliakova^{1,2}, A. Ya. Gudkova^{1,2}, A. N. Krutikov¹,
E. N. Semernin¹, A. V. Kozlenok¹, S. A. Pyko¹,
A. A. Kostareva¹, E. V. Shlyakhto^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anzhelika A. Poliakova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: lica.poliakova@mail.ru

Received 27 May 2017;
accepted 7 August 2017.

Abstract

Objective. To study the impact of cardiometabolic risk factors and polymorphic variants rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene on myocardial remodeling in the elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Design and methods.** We enrolled 257 patients with left ventricular hypertrophy (LVH) of various origin (mean age $57,7 \pm 11,2$ years; men — 5%, women — 48%): HCM ($n = 154$) and LVH caused by cardiometabolic risk factors ($n = 103$). The control group included 288 healthy donors. A standard clinical (laboratory and instrumental) diagnostic methods were applied. Genotyping for SNPs rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene was performed using real time polymerase chain reaction (PCR). **Results.** Pre-obesity and obesity in patients with HCM

were associated with increased left ventricular (LV) posterior wall thickness ($14,82 \pm 3,6$ versus $12,77 \pm 3,69$ mm, respectively, $p = 0,01$), but not with the LV mass index and the interventricular septum. Obese HCM patients had greater detection rate of the symmetrical LVH (64 versus 10% in non-obese HCM patients, $p = 0,001$). We observed a significant increase in frequency of TT genotype of rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene in patients with LVH of various origin compared to healthy group: 81,6 vs. 71,5% (TT : TC+CC, $p = 0,007$) and 54,1 vs. 43,1% (TT : TC+CC, $p = 0,002$), respectively. The allele frequency also differs for rs2290149 (T : C = 89,6 : 10,4% vs. 82,3 : 17,7%; odds ratio (OR) = 1,864, 95% confidence interval (CI) 1,306 to 2,660; $p = 0,01$) and for rs10838692 (T : C = 72,6 : 27,4% vs. 62,2 : 37,8%; OR = 1,611, 95% CI 1,246 to 2,082; $p = 0,01$). We found a significant increase in frequency of TT genotype of rs10838692 of MADD gene in patients with HCM 55,2% (TT : TC+CC, $p = 0,019$) and LVH caused by cardiometabolic risk factors — 52,4% (TT : TC+CC, $p = 0,014$) compared to healthy group (43,1%). We also detected a trend towards the predominance of the TT genotype in rs2290149 of the MADD gene in patients with LVH caused by cardiometabolic risk factors (80,4%) (TT : TC+CC, $p = 0,097$), reaching a statistical significance in the HCM group (82,5%) (TT : TC+CC, $p = 0,025$) compared to healthy group (71,5%). The allele frequency also differs for rs2290149 (T : C = 89,9 : 10,1%, $p = 0,01$ in HCM; 89,2 : 10,8%, $p = 0,04$ in LVH caused by cardiometabolic risk factors) versus 82,3 : 17,7% in control group and for rs10838692 (T : C = 72,4 : 27,6%, $p = 0,01$; 72,8 : 27,2%, $p = 0,01$, respectively) versus 62,2 : 37,8% in control. **Conclusions.** Pre-obesity and obesity in patients with HCM led to a greater LV posterior wall thickness and symmetrical myocardial remodelling. The T allele and TT genotype of SNPs rs10838692 and rs2290149 of the MADD gene were associated with the presence of LVH of various origin in the older subjects, but do not affect the degree of myocardial hypertrophy. Patients with HCM showed greater frequency of simultaneous carriage of the TT genotype and combined carriage of the T allele of the polymorphic variants rs10838692 and rs2290149 of the MADD gene compared to the control group. The presence of obesity/overweight in patients with combined carriage of the TT genotype and simultaneous carriage of the T allele is associated with a greater thickness of the LV posterior wall, an increase in the left atrium size and the LV end-diastolic dimension.

Key words: left ventricular hypertrophy of various origin, idiopathic hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular hypertrophy, cardiometabolic risk factors, polymorphic variants of MADD gene, comorbidities

For citation: Poliakova AA, Gudkova AY, Krutikov AN, Semernin EN, Kozlenok AV, Pyko SA, Kostareva AA, Shlyakhto EV. Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):29–40. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наиболее распространенное наследственное заболевание сердца [1]. Клиническая картина при ГКМП гетерогенна и варьирует даже у носителей одинаковых мутаций [2, 3].

На фенотипические проявления ГКМП воздействуют как конкретные причинные генетические дефекты, ответственные за развитие заболевания, так и полиморфные варианты генов-модификаторов [4–6].

Актуальность изучения полиморфных вариантов, расположенных в кластере генов MYBPC3 (миозин-связывающий белок C) и MADD (белок домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы) в когорте пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), обусловленной факторами кардиометаболического риска, впервые продемонстрирована в работе Wu С.К. и соавторов в 2012 году [7]. Ген MADD кодирует белок, который взаимодействует с рецептором 1-го типа фактора некроза опухоли альфа (TNFR1) и, модулируя активность фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), приводит

к активации митоген-активируемой протеинкиназы. Через TNFR1 обеспечивается активация сигнальных каскадов, регулирующих процессы воспаления, пролиферации, выживания клеток, а также апоптоза [8–10]. Показано, что TNF- α обладает способностью индуцировать гипертрофию миокарда [11]. Альтернативно реализация эффектов гена MADD может происходить посредством регуляции экспрессии гена MYBPC3 в силу их непосредственной близости и наличия регуляторных участков в интронах гена MADD [7]. Изучение вклада полиморфных вариантов гена MADD в особенности клинического течения ГКМП в доступной нам литературе отсутствует.

При анализе особенностей развития ГКМП в старшей возрастной группе желательным учитывать наличие коморбидной патологии, особенно факторов кардиометаболического риска, частота которой существенно увеличивается с возрастом [12–20]. Известен факт того, что ожирение изменяет ремоделирование сердца независимо от вклада артериальной гипертензии (АГ) [13, 17, 18, 21–23]. Зарубежными авторами получены данные о воз-

действию ожирения на фенотипические проявления ГКМП [12, 19, 24, 25], морфологию миокарда и обструкцию выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) [24].

В связи с этим представляется актуальным исследование влияния полиморфных вариантов гена MADD и факторов кардиометаболического риска на ремоделирование сердца при ГКМП в старшей возрастной группе.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включено 257 пациентов с ГЛЖ различного генеза. Возраст пациентов варьировал от 45 лет до 91 года, в среднем — $57,5 \pm 12,2$ года, из них мужчин — 59%, женщин — 41%.

В зависимости от происхождения ГЛЖ пациентов разделили на две группы. Первую группу составили 154 пациента с ГЛЖ, определенной как утолщение одной из стенок ЛЖ ≥ 15 мм по данным эхокардиографического исследования, соответствующее критериям гипертрофической кардиомиопатии согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014 года [1].

У пациентов с ГКМП и сопутствующей патологией в виде ожирения, АГ, сахарного диабета был установлен 1 из следующих критериев и более: семейный анамнез ГКМП или внезапная сердечная смерть (ВСС) в молодом и среднем возрасте у родственников первой линии родства, дебют АГ после установления диагноза ГКМП или несоответствие между выраженной гипертрофией ЛЖ (максимальная толщина стенок более 20 мм) и недавно возникшей легкой и умеренной АГ [12], наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ, выраженных изменений реполяризации, сочетание с гипертрофией правого желудочка, верхушечная ГКМП.

Вторая группа представлена 103 пациентами с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска [26, 27], сопоставимыми по полу и возрасту с группой пациентов с ГКМП, с толщиной хотя бы одной стенки ЛЖ более 12 мм и отсутствием критериев ГКМП. В нашей работе мы использовали три подхода для выявления метаболического синдрома (МС). Кластер факторов, составляющих МС, соответствовал принятым критериям (NCEP ATP III [28], IDF [29] и JIS от 2009 года [30]).

Группу контроля для генетического исследования составили 288 здоровых доноров без сердечно-сосудистых заболеваний и другой тяжелой патологии.

Все участники исследования 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.

Методы

Пациентам проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные диагностические процедуры (определение уровня глюкозы и липидного спектра (общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности), электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, в ряде случаев — магнитно-резонансная томография сердца). Антропометрия проводилась согласно следующим методикам: были измерены рост и масса тела с последующим вычислением индекса массы тела по формуле Кетле. Измерение окружности талии осуществлялось с помощью сантиметровой ленты с регулируемым натяжением в положении стоя. Эхокардиографическое исследование с оценкой размеров левого предсердия (ЛП), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ, систолической и диастолической функции ЛЖ проводилось на приборе Philips в соответствии с рекомендациями Американского общества по эхокардиографии от 2015 [31] и 2016 [32] годов.

Для изучения полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD 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 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».

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, SPSS 22. Данные представлены в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя (различия количественных параметров в независимых группах) использовался

критерий Манна–Уитни. Сравнение дискретных (прерывных) величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было меньше 5, то использовался двусторонний критерий Фишера. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона — χ^2 . Различия считались статистически значимыми при показателе $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациентов с ГКМП (первая группа) составил от 45 лет до 91 года, в среднем $57,7 \pm 11,2$ года и был сопоставим с возрастом в группе с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска (вторая группа), где варьировал от 46 до 82 лет, среднее значение $57,3 \pm 11,2$ года.

В работе изучено влияние факторов кардиометаболического риска на ремоделирование миокарда, характеристика которых в указанных группах пациентов представлена в таблице 1.

Большая частота выявления МС отмечается при использовании критериев IDF и JIS, при применении которых получены одинаковые показатели. В связи с этим для дальнейшего анализа выбраны последние критерии JIS от 2009 года.

У пациентов с ГКМП в старшей возрастной группе отмечается высокая частота выявления отдельных компонентов МС. Так, АГ является наиболее частым фактором кардиометаболического риска и встречается у 70% пациентов с ГКМП, в группе с ГЛЖ выявлена в 89% наблюдений. В двух груп-

пах пациентов длительность, тяжесть АГ, характер проводимой антигипертензивной терапии сопоставимы. Значимые различия между группами получены в показателе диастолического уровня артериального давления ($p = 0,02$). Так, в подгруппе с ГКМП уровень диастолического артериального давления составил $80,58 \pm 11,06$ мм рт. ст., в группе с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, выше — $84,57 \pm 7,39$ мм рт. ст., при этом показатели оставались в пределах нормальных значений на фоне проводимой терапии. Вторым по частоте выявления компонентом МС является ожирение или избыточная масса тела, которые наблюдаются в группе ГКМП в 25 и 34% случаев, а в группе ГЛЖ — в 55 и 27% случаев соответственно. Показатели окружности талии, превышающие верхнюю границу нормы, выявлены в указанных группах в 79 и 90% наблюдений.

Таким образом, несмотря на большую частоту отдельных факторов кардиометаболического риска в группе с ГКМП, перечисленные показатели существенно чаще отмечены в группе пациентов с ГЛЖ ($p = 0,001$). Гипергликемия (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л при среднем уровне $7,6 \pm 2,54$ ммоль/л) наблюдалась у 67% пациентов с ГКМП и у 76% с ГЛЖ, гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л) у 35 и 59%, сниженные показатели ЛПВП (ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л у женщин и $< 1,0$ ммоль/л у мужчин) — у 61 и 64% соответственно. Значимых различий по указанным показателям между группами не было выявлено. МС также встречается практически в два раза реже

Таблица 1

ЧАСТОТА ФАКТОРОВ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА В СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ

Показатель	Идиопатическая ГКМП (n = 154)	ГЛЖ, обусловленная факторами кардиометаболического риска (n = 103)
АГ, %	70	89
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	25	55
$25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$, %	34	27
ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, %	79	90
Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, %	67	76
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, %	35	59
ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л у женщин и $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, %	61	64
АТР III (модификация 2005 год), %	22	52
IDF 2005, %	26	59
JIS 2009, %	26	59

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Рисунок 1. Частота сочетания компонентов метаболического синдрома в группах пациентов с гипертрофией левого желудочка различного генеза в старшей возрастной группе (критерии JIS, 2009 год)



Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

у пациентов с ГКМП по сравнению с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска (22 против 52% по критериям АТР III, 26 против 59% в соответствии с критериями IGF и JIS, $p = 0,001$).

Изучена частота сочетания компонентов МС у пациентов с ГКМП и ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, старше 45 лет, что представлено на рисунке 1.

В группе пациентов с ГКМП «полный» МС выявлен в 3% случаев, в то время как в группе пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, — в 17%. При этом у пациентов с ГКМП наиболее часто имеет место один или два компонента МС, что составило 26 и 32% соответственно.

В ходе исследования изучено воздействие факторов кардиометаболического риска (АГ, ожирения, сахарного диабета) на фенотипические проявления ГКМП в старшей возрастной группе. Результаты, отражающие вклад ожирения в ремоделирование сердца у пациентов с ГКМП, представлены в таблице 2.

У пациентов с ГКМП наличие ожирения / избыточной массы тела приводило к увеличению толщины ЗС ЛЖ ($14,82 \pm 3,6$ мм при наличии ожирения / избыточной массы тела и $12,77 \pm 3,69$ мм без ожирения соответственно, $p < 0,01$), но не влияло на толщину МЖП и ИММ ЛЖ, а также способствовало большей частоте симметричного варианта ремоделирования сердца (64% случаев, $p = 0,001$),

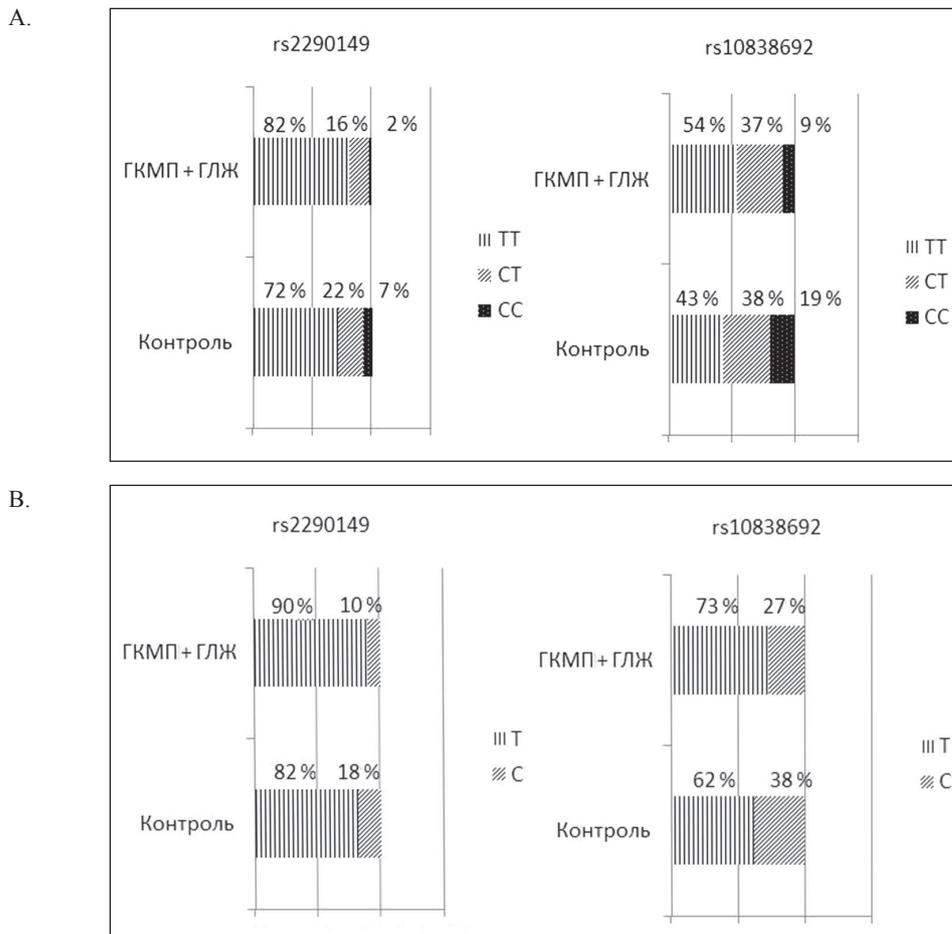
Таблица 2

СРАВНЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ / ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

Показатель	ГКМП + ожирение / избыточная масса тела (85 пациентов)	ГКМП без ожирения (59 пациентов)
МЖП, мм	$18,72 \pm 4,14$	$20,31 \pm 5,52$
ЗС ЛЖ, мм	$14,82 \pm 3,6$	$12,77 \pm 3,69$
ИММ ЛЖ, г/м ²	$191,06 \pm 57,98$	$189,84 \pm 64,09$
КДР, мм	$48,51 \pm 7,81$	$44,87 \pm 7,71$
ФВ, %	$56,03 \pm 14,26$	$61,38 \pm 13,04$
ЛП, мм	$50,04 \pm 8,01$	$45,65 \pm 8,81$
Концентрическая ГЛЖ, %	98	96
Эксцентрическая ГЛЖ, %	2	4
Симметричная ГКМП, %	64	10
Асимметричная ГКМП, %	36	90
Обструктивная ГКМП, %	26	34

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

Рисунок 2. Распределение генотипов (А) и встречаемость аллелей (В) полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD у пациентов с гипертрофией левого желудочка различного генеза и в контрольной группе



Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

в то время как у пациентов с ГКМП без ожирения / избыточной массы тела превалировал асимметричный вариант (90% наблюдений, $p = 0,001$). Обструктивные формы заболевания у пациентов с ГКМП и ожирением / избыточной массой тела составили 34 против 26% при ГКМП без ожирения / избыточной массы тела без значимых различий между группами. Независимо от наличия или отсутствия ожирения у пациентов с ГКМП превалировала концентрическая ГЛЖ, выявляемая в 98 и в 96% случаев соответственно. У пациентов с ожирением / избыточной массой тела отмечается большая величина конечного диастолического размера (КДР) ($48,51 \pm 7,81$ и $44,87 \pm 7,71$ мм, $p = 0,01$, но при этом значения остаются в пределах нормальных значений), и ЛП ($50,04 \pm 8,01$ и $45,65 \pm 8,81$ мм, $p = 0,01$). Фракция выброса ЛЖ при ГКМП с ожирением / избыточной массой тела не отличалась от фракции выброса у пациентов с ГКМП без ожирения и составила $56,03 \pm 14,26$ против $61,38 \pm 13,04$ соответственно, $p = 0,08$. У пациентов с ГКМП с наличием ожирения / избыточной массой тела выявлена большая встречаемость других компонентов МС:

АГ (80 против 53%), сахарного диабета (33 и 29%), дислипидемии (68 против 54%).

В работе изучено влияние полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD на ремоделирование миокарда при ГЛЖ различного генеза (ГКМП и ГЛЖ, обусловленная факторами кардиометаболического риска) в старшей возрастной группе.

При применении критерия хи-квадрат выявлены значимые различия в распределении генотипов ($p = 0,007$ и $p = 0,002$ соответственно) и встречаемости аллелей ($p = 0,01$) полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в группе пациентов с ГЛЖ различного генеза по сравнению с контрольной группой, что продемонстрировано на рисунке 2.

Нами выявлено, что у пациентов с ГЛЖ различного генеза превалировал ТТ генотип полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD. Распределение аллелей Т : С полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в группе пациентов с ГЛЖ различного генеза отличалось от группы контроля и составило 89,6 : 10,4% против 82,3 :

17,7% (отношение шансов (ОШ) = 1,864, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,306 ÷ 2,660, $p = 0,01$) и 72,6 : 27,4% против 62,2 : 37,8% (ОШ = 1,611, 95% ДИ = 1,246 ÷ 2,082, $p = 0,01$) соответственно.

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD также проанализировано в двух группах пациентов, разделенных по этиологическому принципу. Первую группу составили пациенты с диагнозом ГКМП ($n = 154$), вторую — лица с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска ($n = 103$). Распределение генотипов и аллелей в указанных группах пациентов приведено в таблице 3.

В группе пациентов с ГКМП обнаружены значимые отличия в большей встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD.

ТТ генотип полиморфных вариантов rs2290149 (ТТ : ТС+СС, ОШ = 1,872, 95% ДИ = 1,149 ÷ 3,05, $p = 0,025$) и rs10838692 (ТТ : ТС+СС, ОШ = 1,629, 95% ДИ = 1,099 ÷ 2,416, $p = 0,019$) гена MADD в подгруппе с ГКМП выявлен в 82,5 и 55,2% случаев по сравнению с группой контроля, где наблюдается в 71,5 и 43,1% соответственно. Распределение аллелей Т : С полиморфного варианта rs2290149 гена MADD 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 72,4 : 27,6% против 62,2 : 37,8% в группе контроля (ОШ = 1,598, 95% ДИ = 1,182 ÷ 2,159, $p = 0,01$).

Во второй группе, включающей пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, выявлена тенденция к превалированию ТТ генотипа полиморфного варианта rs2290149 ($p = 0,097$) и существенные отличия в преобладании ТТ генотипа rs10838692 и Т аллеля полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD.

ТТ генотип полиморфного варианта rs2290149 выявлен у пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, в 80,4 против 71,5% в группе контроля (ТТ : ТС+СС, ОШ = 1,632, 95% ДИ = 0,940 ÷ 2,834, $p = 0,097$), ТТ генотип полиморфного варианта rs10838692 гена MADD в 52,4 случаев против 43,1% в контрольной группе (ТТ : ТС+СС, ОШ = 1,458, 95% ДИ = 0,928 ÷ 2,290, $p = 0,014$). В указанной группе распределение аллелей Т : С полиморфного варианта rs2290149 составило 89,2 : 10,8% против 82,3 : 17,7% в контрольной группе (ОШ = 1,780, 95% ДИ = 1,089 ÷ 2,910, $p = 0,04$), полиморфного варианта rs10838692 гена MADD 72,8 : 27,2% против 62,2 : 37,8% в группе контроля (ОШ = 1,631, 95% ДИ = 1,149 ÷ 2,315, $p = 0,01$).

Таким образом, в каждой из исследованных групп обнаружена более высокая встречаемость ТТ генотипа 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 факторами кардиометаболического риска, не получено. Также не установлено отличий в распределении генотипов и встре-

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS2290149 И RS10838692 ГЕНА MADD В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ, ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ФАКТОРАМИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА, И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Генотипы и аллели полиморфных вариантов	Идиопатическая ГКМП (n = 154)	Группа контроля (n = 288)	ГЛЖ, обусловленная факторами кардиометаболического риска (n = 103)
rs2290149			
СС	2,6%	6,9%	2%
СТ	14,9%	21,5%	17,6%
ТТ	82,5%	71,5%	80,4%
Аллель С	10,1%	17,7%	10,8%
Аллель Т	89,9%	82,3%	89,2%
rs10838692			
СС	10,4%	18,8%	6,8%
СТ	34,4%	38,2%	40,8%
ТТ	55,2%	43,1%	52,4%
С (минорный аллель)	27,6%	37,8%	27,2%
Т (мажорный аллель)	72,4%	62,2%	72,8%

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица 4

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОДНОВРЕМЕННЫМ НОСИТЕЛЬСТВОМ
ГЕНОТИПА ТТ И СОЧЕТАННЫМ НОСИТЕЛЬСТВОМ АЛЛЕЛЯ Т
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОЖИРЕНИЯ**

Показатель	ГКМП + ожирение / избыточная масса тела	ГКМП без ожирения / избыточной массы тела	p
Одновременное носительство генотипа ТТ	n = 36	n = 37	
МЖП, мм	19,13 ± 4,27	20,53 ± 5,57	0,416
ЗС ЛЖ, мм	15,44 ± 0,57	13,39 ± 0,73	0,002
ИММ ЛЖ, г/м ²	202,11 ± 53,72	183,41 ± 69,15	0,120
КДР, мм	49,38 ± 1,45	44,24 ± 1,08	0,012
Индекс КДР, мм/м ²	24,88 ± 3,9	24,33 ± 6,44	0,774
ФВ, %	54,52 ± 16,57	59,84 ± 10,18	0,487
ЛП, мм	51,48 ± 1,34	45,99 ± 1,56	0,003
Индекс ЛП, мм/м ²	25,95 ± 3,36	26,35 ± 7,56	0,354
Одновременное носитель- ство аллеля Т	n = 64	n = 62	
МЖП, мм	18,32 ± 3,76	20,53 ± 5,07	0,019
ЗС ЛЖ, мм	14,81 ± 0,41	13,39 ± 0,59	0,003
ИММ ЛЖ, г/м ²	186,98 ± 46,71	192,92 ± 73,69	0,739
КДР, мм	48,90 ± 0,93	44,42 ± 1,14	0,001
Индекс КДР, мм/м ²	24,96 ± 3,52	25,16 ± 6,22	0,767
ФВ, %	56,12 ± 14,47	60,8 ± 13,08	0,189
ЛП, мм	50,52 ± 0,94	47,44 ± 1,4	0,010
Индекс ЛП, мм/м ²	25,69 ± 3,09	27,12 ± 6,59	0,619

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие.

чаемости аллелей в зависимости от пола и возраста (пациенты были подразделены на две группы < 60 и ≥ 60 лет).

Проведен анализ связи генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD со степенью выраженности гипертрофии, а также другими эхокардиографическими параметрами и наличием факторов кардиометаболического риска, однако статистически значимых различий не выявлено.

В дополнение нами 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 ГЛЖ различного генеза ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) и в группе с ГКМП ($p < 0,05$) сочетанное носительство генотипов ТТ, а также одновременное носительство аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD встречается значительно чаще по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

В работе не было установлено существенных отличий по ИММ и другим показателям гипертрофии миокарда и варианту ремоделирования между

пациентами с сочетанным носительством генотипа ТТ и аллеля Т rs10838692 и rs2290149 и пациентами без такого носительства. Однако при разделении пациентов с ГКМП с одновременным носительством ТТ генотипа rs10838692 и rs2290149 на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения ($n = 36$ и $n = 37$ соответственно) нами были выявлены большие показатели толщины ЗС ЛЖ ($15,44 \pm 0,57$ против $13,39 \pm 0,73$ мм, $p < 0,002$), размера ЛП ($51,48 \pm 1,34$ против $45,99 \pm 1,56$ мм, $p < 0,003$) и КДР ($49,38 \pm 1,45$ против $44,24 \pm 1,08$ мм, $p < 0,012$) в группе пациентов с ожирением. Сходные данные были получены и для группы с одновременным носительством Т аллеля (табл. 4).

Обсуждение

В настоящее время широко обсуждается роль факторов кардиометаболического риска в фенотипической гетерогенности ГКМП. В связи с этим важно иметь в виду, что влияние одиночных факторов сердечно-сосудистого риска на ГКМП фенотип неизбежно связано с целым рядом сосуществующих факторов [12, 16, 21–25, 33–34].

По данным статистического анализа, в когорте пациентов с ГКМП выявлены существенные раз-

личия в толщине ЗС ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения или избыточной массы тела. В результате толщина ЗС ЛЖ, но не МЖП, была значительно выше у пациентов с ГКМП и ожирением / избыточной массой тела. Аналогичные показатели получены в работе Olivotto I. и соавторов (2013), в которой показаны большая толщина ЗС ЛЖ и нарастание ИММ ЛЖ у пациентов с ГКМП и ожирением [12]. В соответствии с нашими данными, симметричный вариант ремоделирования миокарда выявлен в 64% случаев при сочетании ГКМП и ожирения / избыточной массы тела, а асимметричный вариант ремоделирования миокарда (отношение толщины МЖП к задней стенке ЛЖ $\geq 1,3$) превалировал в группе пациентов с ГКМП без ожирения. Таким образом, генетический компонент болезни является преобладающим фактором увеличения толщины МЖП. Симметричный вариант ГКМП чаще наблюдается при наличии ожирения [12].

В настоящем исследовании мы показали ассоциацию аллелей полиморфных вариантов гена MADD с развитием гипертрофии миокарда различного генеза. При этом в доступной литературе отсутствуют однозначные данные относительно механизма реализации эффекта данных полиморфных вариантов гена MADD. Он может быть обусловлен как влиянием полиморфного варианта на функциональную активность фермента, так и на степень его экспрессии. С учетом интронной локализации описанных полиморфных вариантов и отсутствием структурных эффектов в отношении кодируемых аминокислот их влияние на экспрессию белка представляется наиболее вероятным.

В соответствии с представленными результатами, у пациентов с ГЛЖ различного генеза в старшей возрастной группе генотип ТТ и аллель Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD встречаются чаще по сравнению с группой контроля, но значимо не влияют на степень выраженности гипертрофии миокарда. Важно также отметить, что для обоих полиморфных вариантов аллель С и генотип СС ассоциированы с протективным эффектом в отношении гипертрофии миокарда. В группе пациентов с ГКМП установлены существенные отличия в большей частоте выявления генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 по сравнению с группой контроля. В группе с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, также определялась более высокая частота генотипа ТТ полиморфного варианта rs10838692 и аллеля Т полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692.

Отличий в распределении генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 ге-

на MADD у пациентов указанных групп в зависимости от этиологии ГЛЖ не получено.

В японской популяции, описанной Wu С. К. и соавторами (2012), установлено сцепление аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD [7]. В исследуемой нами популяции данное сцепление не было подтверждено. Однако в проанализированных нами группах обнаружено более частое одновременное носительство генотипа ТТ и сочетанное носительство аллеля Т у пациентов с ГЛЖ различного генеза и ГКМП. Сочетанное носительство генотипа ТТ и одновременное носительство аллеля Т не оказывает влияния на степень гипертрофии миокарда, размер камер сердца и другие эхокардиографические параметры. Однако у пациентов с ГКМП с сочетанным носительством генотипа ТТ и одновременным носительством аллеля Т наличие ожирения / избыточной массы тела способствует большей толщине ЗС ЛЖ и увеличению размеров ЛП и КДР.

Изучаемые полиморфные варианты rs2290149 и rs10838692 расположены в генетическом кластере MYBPC3 и MADD генов. В соответствии с литературными данными неизвестно, является ли ген MADD самостоятельным геном-модификатором или вовлечен в регуляцию гена MYBPC3 [7, 35]. В работе Wu С. К. и соавторов (2012) выявлена значимая связь полиморфного варианта rs2290149 гена MADD с наличием диастолической сердечной недостаточности в когорте пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, в старшей возрастной группе. В нашем исследовании в сопоставимых по возрасту когортах пациентов с ГКМП и ГЛЖ аналогичной ассоциации не обнаружено, что может быть связано с разной встречаемостью отдельных компонентов МС в исследуемых популяциях и, собственно, генотипическими и фенотипическими отличиями исследуемых групп.

Заключение

Наличие ожирения / избыточной массы тела у пациентов с ГКМП ассоциировано с большей толщиной задней стенки ЛЖ, но не влияет на толщину МЖП. У пациентов с ГКМП присутствие ожирения сочетается с большей встречаемостью других компонентов МС: АГ, сахарным диабетом, дислипидемией. У пациентов с ГКМП и факторами кардиометаболического риска отмечается большая распространенность симметричного варианта ремоделирования сердца. Аллель Т и генотип ТТ полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD ассоциированы с наличием ГЛЖ у пациентов в старшей возрастной группе независимо от этиологии развития гипер-

трофии миокарда. У пациентов с ГКМП установлена большая частота выявления одновременного носительства генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена MADD по сравнению с группой контроля. Наличие ожирения / избыточной массы тела у пациентов с одновременным носительством генотипа ТТ и аллеля Т способствует большей толщине ЗС ЛЖ, увеличению размеров ЛП и КДР.

Финансирование / Financing support

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, Грант № 14-15-00745-П. / The study is supported by the Russian Scientific Foundation, project # 14-15-00745-P.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284
- Ciro E, Nichols PF, Maron BJ. Heterogeneous morphologic expression of genetically transmitted hypertrophic cardiomyopathy. Two-dimensional echocardiographic analysis. *Circulation*. 1983;67(6):1227–33. doi:10.1161/01.CIR.67.6.1227
- Olivotto I, Girolami F, Nistri S, Rossi A, Rega L, Garbini F et al. The many faces of hypertrophic cardiomyopathy: from developmental biology to clinical practice. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009;2:349–367. doi:10.1007/s12265-009-9137-2
- Wang P, Zou Y, Fu C, Zhou X, Hui R. MYBPC3 polymorphism is a modifier for expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;329(2):796–9.
- Marian AJ. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(3):242–52. doi:10.1097/01.HCO.0000013803.40803.6A
- Brugada R, Kelsey W, Lechin M, Zhao G, Yu QT, Zoghbi W et al. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investig Med*. 1997;45(9):542–51.
- Wu CK, Huang YT, Lee JK, Chiang LT, Chiang FT, Huang SW et al. Cardiac myosin binding protein C and MAP-kinase activating death domain-containing gene polymorphisms and diastolic heart failure. *Plos One*. 2012;4(7): e35242. doi:10.1371/journal.pone.0035242
- Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*. 2003;10(1):45–65.
- Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol*. 2001;11(9):372–377.
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2):149–160.
- Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL et al. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*. 1997;95(5):1247–52.
- Olivotto I, Maron BJ, Tomberli B, Appelbaum E, Salton C, Haas TS et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):449–57. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.062
- Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008;88(2):389–419. doi:10.1152/physrev.00017.2007
- Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med*. 1985;312(5):277–83. doi:10.1056/NEJM198501313120504
- Karam R, Lever HM, Healy BP. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(3):580–4. doi:10.1016/0735-1097(89)90596-2
- Shimizu M, Sugihara N, Shimizu K, Yoshio H, Ino H, Nakajima K et al. Asymmetrical septal hypertrophy in patients with hypertension: a type of hypertensive left ventricular hypertrophy or hypertrophic cardiomyopathy combined with hypertension? *Clin Cardiol*. 1993;16(1):41–6. doi:10.1002/clc.4960160110
- Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension*. 2007;49(1):34–9. doi:10.1161/01.HYP.0000251711.92482.14
- Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *J Am Med Assoc*. 1991;266(2):231–236. doi:10.1001/jama.1991.03470020057032
- Гудкова А. Я. Клинико-морфологические сопоставления и механизмы гипертрофии при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: дис. ... д-ра мед. наук: кардиология — 14.00.06, патологическая анатомия — 14.00.15. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова. 2006. 380 с. [Gudkova AY. Clinical and morphological comparisons and mechanisms of hypertrophy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Dissertatsiya doktora meditsinskih nauk: kardiologiya — 14.00.06, patologicheskaya anatomiya — 14.00.15. Saint-Petersburg Pavlov Medical University. 2006. 380 p. In Russian].
- Uwaifo GI, Fallon EM, Calis KA, Drinkard B, McDuffie JR, Yanovski JA. Improvement in hypertrophic cardiomyopathy after significant weight loss: case report. *South Med J*. 2003;96(6):626–31. doi:10.1097/01.SMJ.0000053254.23595.14
- Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(9):480–90. doi:10.1038/ncpcardio0964
- Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG et al. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):1063–71. doi:10.1016/j.echo.2006.03.033
- Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70(9):921–4. doi:10.1016/0002-9149(92)90739-L
- Canepa M, Sorensen LL, Pozios I, Dimaano VL, Hong-Chang L, Pinheiro AC et al. Comparison of clinical presentation, left ventricular morphology and hemodynamics, and exercise tolerance in obese versus non-obese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1182–1189. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.070
- Ommen SR, Lopez-Jimenez F. Obesity and hypertrophic cardiomyopathy: chickens, eggs, and causality: clinical skills remain the key to caring for patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):458–9. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.063
- Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction

therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2432–2446. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.824

27. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Despres JP, Ndumele CE et al. The cardio metabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1050–1067. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1328

28. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404

29. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366 (9491):1059–1062. doi:10.1016/S0140–6736 (05)67402–8

30. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120 (16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

31. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16 (3):233–70. doi:10.1093/ehjci/jev014

32. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. doi:10.1093/ehjci/jew082

33. Wong RC, Tan KB. Asymmetric left ventricular hypertrophy associated with morbid obesity mimicking familial hypertrophic cardiomyopathy. *Singapore Med J*. 2014;55(12): e201–4. doi:10.11622/smedj.2014186

34. Alpert MA, Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N. Management of obesity cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3(2):225–30. doi:10.1586/14779072.3.2.225

35. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*. 2000;102(16):1944–9. doi:10.1161/01.CIR.102.16.1944

Информация об авторах

Полякова Анжелика Александровна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гудкова Александра Яковлевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Крутиков Александр Николаевич — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семернин Евгений Николаевич — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козленок Андрей Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом физиологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пыко Светлана Анатольевна — кандидат технических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа.

Author information

Anzhelika A. Poliakova, MD, Senior Researcher, Research Department of the Infiltrative Heart Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Cardiomyopathy Laboratory, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Alexandra Ya. Gudkova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Head, Cardiomyopathy Laboratory, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandr N. Krutikov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Department of the Infiltrative Heart Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Cardiomyopathy Laboratory, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Evgeniy N. Semernin, MD, PhD, Head, Research Department of the Infiltrative Heart Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey V. Kozlenok, MD, PhD, Head, Research Department of the Circulatory Physiology, Almazov National Medical Research Centre;

Svetlana A. Pyko, MD, Senior Researcher, Infiltrative Heart Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeniy V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, General Director, Almazov National Medical Research Centre; Head, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; President of the Russian Society of Cardiology, Main Cardiologist of St Petersburg and the North-West Federal District.