https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения)

Стрельцова А. А.[1], Гудкова А. Я.[1,2], Полякова А. А.[1,2], Пыко С. А.[3], Костарева А. А.[1,2]

Цель. Изучить связь полиморфного варианта rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7) с вариантами клинического течения и исходами заболевания при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Материал и методы. В исследование включено 108 пациентов с ГКМП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) в возрасте ⩾45 лет. Группу контроля составили 192 практически здоровых человека. Дизайн исследования включал в себя оценку особенностей клинического течения, определения исходов ГКМП с применением нового методического подхода, предложенного Rowin EJ, et al. (2017). Полиморфный вариант rs1739843 гена *HSPB7* был идентифицирован методом полимеразной цепной реакции в режиме "реального времени".

Результаты. У больных ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) была выявлена значимо большая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с контрольной группой. Генотип СС и аллель С в большей степени характеризовал группу контроля. Распространенность генотипа ТТ в группе ГКМП составила 20,4% vs 4,2% в контрольной группе (ТТ: ТС+СС, отношение шансов (ОШ) =5,88, 95% доверительный интервал (ДИ) =2,52-13,75, p<0,001). Генотип СС выявлен в 80,2% в контрольной группе vs 31,5% в группе ГКМП (СС:ТС+ТТ, ОШ=0,11, 95% ДИ=0,07-0,19, p<0,001). Распределение аллелей С:Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* для группы ГКМП составило 55,6: 44,4% vs 88,02: 11,98% в группе контроля (ОШ=5,88, 95% ДИ=3,91-8,85, p<0,001). При малосимптомном течении ГКМП, генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* также встречаются значимо чаще, чем в контрольной группе (16,7% vs 4,2%, соответственно (ТТ:ТС+СС, ОШ=4,60, 95% ДИ=1,63-12,99, p<0,001)). У пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет, аллель Т встречался значимо чаще при появлении двух синдромов ГКМП: ХСН III-IV функционального класса (ФК) (NYHA)+ФП (18,8% vs 6,6%, соответственно), а также трёх синдромов: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС (4,2% vs 1,6%, соответственно), по сравнению с аллелем С.

Заключение. Симптомное течение ГКМП в возрастной группе ⩾45 лет с наличием 2 и более синдромов характеризуется неблагоприятным прогнозом. У больных ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) в возрасте ⩾45 лет была выявлена значимо большая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с контрольной группой. При малосимптомном течении ГКМП, генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* также встречаются значимо чаще, чем в контрольной группе.

У пациентов с ГКМП аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* ассоциирован с наличием 2 и более синдромов, в составе которых есть ХСН.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, синдромы, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, полиморфный вариант rs1739843 гена *HSPB7*.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: "Молекулярно-генетические предикторы и морфо-функциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза" № госрегистрации АААА-А18-118070690073-2.

[1]ФГБОУВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [3]СПбГЭТУ "ЛЭТИ", Санкт-Петербург, Россия.

Стрельцова А. А. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-2766-8946, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры факультетской терапии; в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821, Полякова А. А. — м.н.с. лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний; с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-6655-5274, Пыко С. А. — к.т.н., доцент кафедры радиотехнических систем, ORCID: 0000-0001-6625-3770, Костарева А. А. — к.м.н, доцент кафедры факультетской терапии; директор Института Молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anikas1985@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HSPB7 — белок теплового шока 7.

Рукопись получена 31.01.2019
Рецензия получена 13.03.2019
Принята к публикации 20.03.2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Полякова А. А., Пыко С. А., Костарева А. А. Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(10):7–15
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15

Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (*HSPB7*) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up)

Streltsova A. A.[1], Gudkova A. Ya.[1,2], Polyakova A. A.[1,2], Pyko S. A.[3], Kostareva A. A.[1,2]

Aim. To determine the impact of polymorphic variant rs1739843 of the HSPB7 gene on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and methods. The study population consisted of 108 patients with HCM ⩾45 years old. The control group included 192 healthy donors. The design of the study included an assessment of the clinical course, determining the outcome of HCM using a new methodological approach proposed by Rowin EJ, et al. (2017). Polymorphic variant rs1739843 of the *HSPB7* gene was genotyped by allele-specific real-time polymerase chain reaction (PCR) assay.

Results. It was found a significant increase in frequency of TT genotype of rs1739843 of the *HSPB7* gene in patients with HCM — 20,4%, compared with control group — 4,2% (TT: TC+CC, odds ratio (OR) =5,88, 95% confidence interval (CI) =2,52-13,75, p<0,001). High prevalence of CC genotype of rs1739843 of the *HSPB7* gene was observed in control group — 80,2% vs 31,5% in HCM group (CC: TC+TT, OR=0,11, 95% CI=0,07-0,19, p<0,001). The allele frequency (C:T) also differs between HCM and control groups — 55,6:44,4% in HCM vs 88,02:11,98% in control group (OR=5,88, 95% CI=3,91-8,85, p<0,001). It was also found a significant increase in frequency of TT genotype and T allele of rs1739843 of the *HSPB7* gene in HCM patients with oligosymptomatic HCM course — 16,7%, compared with control group — 4,2% (TT: TC+CC, OR=4,60, 95% CI=1,63-12,99, p<0,001). HCM patients ⩾45 years old showed a significant increase in T allele frequency in cases of presence of 2 (FC III-IV CHF (chronic heart failure)+AF (atrial fibrillation), 18,8% vs 6,6%) and 3 adverse pathways (FC III-IV CHF+AF+SCD (sudden cardiac death), 4,2% vs 1,6%).

Conclusion. HCM progression along 2 and more adverse pathways in patients ⩾45 years old has been characterized with adverse outcome. The T allele and TT genotype of rs1739843 of the *HSPB7* gene were more frequent in patients with HCM ⩾45 years old, compared with control group. It was also found a significant increase in frequency of TT genotype and T allele of rs1739843 of the *HSPB7* gene in HCM patients with oligosymptomatic HCM course, compared with control group. Allele T of rs1739843 of the *HSPB7* gene is associated with 2 and more adverse pathways of HCM progression.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, syndrome, chronic heart failure with preserved ejection fraction, polymorphic variant rs1739843 of the *HSPB7* gene.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was carried out as part of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: “Molecular genetic predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with a preserved ejection fraction of the left ventricle in cardiomyopathies of various genesis” State Authorization № AAAA-A18-118070690073-2.

[1]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; [2]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [3]Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”, St. Petersburg, Russia.

Streltsova A. A. ORCID: 0000-0002-2766-8946, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821, Polyakova A. A. ORCID: 0000-0002-6655-5274, Pyko S. A. ORCID: 0000-0001-6625-3770, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257.

Received: 31.01.2019 **Revision Received:** 13.03.2019 **Accepted:** 20.03.2019

For citation: Streltsova A. A., Gudkova A. Ya., Polyakova A. A., Pyko S. A., Kostareva A. A. Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (*HSPB7*) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(10):7–15
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15

В последние годы большое внимание уделяется поиску клинических и молекулярно-генетических предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также роли молекулярных и протеомных механизмов в ее генезе, в том числе при кардиомиопатиях, наиболее распространенной из которых является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) [1].

Семейство белков теплового шока играет важнейшую роль в поддержании нормального гомеостаза клеточного матрикса, являясь “первой линией защиты клеток” [2, 3]. Они действуют, как молекулярные шапероны, способствуя сворачиванию, деградации и функционированию белков, предотвращая различные формы повреждения кардиомиоцитов [4].

HSPB7 (heat shock protein family B (small) member 7), белок теплового шока 7 — один из представителей белков теплового шока, который экспрессируется в сердечной и скелетной мускулатуре. Rüdebusch J, et al. (2017) показали HSPB7, в качестве нового раннего предиктора ремоделирования сердца при ХСН [5]. Будучи одним из наиболее распространенных миокардиальных транскриптов, HSPB7 сохраняет контрактильную целостность за счет связывания и стабилизации саркомерных протеинов [6].

Полиморфный вариант rs1739843, расположенный во 2-м интроне гена *HSPB7*, является предметом активного изучения исследователей в течение последнего десятилетия.

Исследования, посвященные анализу ассоциаций между данным полиморфным вариантом гена *HSPB7* и ХСН с сохраненной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ГКМП, в доступной нам литературе отсутствуют. Вместе с тем, актуальность поиска клинических и молекулярно-генетических предикторов нежелательных кардиваскулярных событий и летальных исходов у больных ГКМП зрелого и пожилого возраста очевидна.

Rowin EJ, et al. (2017) на базе 9,3±8-летнего наблюдения и анализа клинического течения ГКМП у 1000 пациентов из Медицинского Центра Tufts, США, разработали формализованный подход оценки клинического течения и исходов при ГКМП. В основе новой модели оценки прогрессирования заболевания

лежит не только разделение группы на мало-/бессимптомных и симптомных пациентов, но и выделение подгрупп симптомных пациентов, исходя из количества синдромов (1, 2 и более): ХСН III-IV функционального класса (ФК) (NYHA), фибрилляции предсердий (ФП), внезапной сердечной смерти (ВСС), и их сочетаний у одного пациента [7]. Этот подход позволяет выявлять пациентов из группы риска прогрессирования заболевания и нежелательных исходов при ГКМП.

Потенциальное дополнение к данной модели молекулярно-генетических маркеров позволит увеличить степень персонификации при определении прогноза у пациентов с ГКМП.

Целью данной работы явилось изучение связи полиморфного варианта rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) с особенностями клинического течения и исходами при ГКМП и ХСН с применением модели Rowin EJ, et al. (2017) [7].

Материал и методы

Пациенты. Исследование носило характер ретроспективного (7 лет) и проспективного (3 года) когортного исследования.

В период с 2008 по 2018гг проанализировано 276 историй болезни, обследован 161 пациент с ГКМП.

Для генетического исследования была сформирована группа больных ГКМП в возрасте ⩾45 лет (n=108), мужчин — 49%, женщин — 51%. Пациенты были обследованы по факту госпитализации с нарастанием проявлений ХСН и решения вопроса о хирургической и нехирургической редукции межжелудочковой перегородки (МЖП), коррекции желудочковых нарушений сердечного ритма, в том числе постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), купирования ФП, в том числе с помощью интервенционных методов, а также трансплантации сердца, и направлены на генетическое исследование.

Критериями включения явились: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) ⩾15 мм в одном или более сегментов ЛЖ по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), соответствующей критериям ГКМП согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1]; наличие ХСН и исходно сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) на момент начала исследования; возраст ⩾45 лет. При этом, учитывался факт, что ГКМП обычно характеризуется небольшой полостью ЛЖ и нормальной систолической функцией ЛЖ, значения ФВ ЛЖ <50% для пациентов с ГКМП должны рассматриваться как критические, отражающие тяжелое нарушение систолической функции ЛЖ [1].

Группу контроля для генетического исследования составили 192 человека без сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей тяжелой патологии.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, в том числе генетического анализа.

Методы. Пациенты были обследованы с применением стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики: электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ.

Дизайн исследования включал в себя оценку особенностей клинического течения, определения вариантов клинического течения и исходов ГКМП с применением нового методического подхода, предложенного Rowin EJ, et al. (2017) [7].

Разработанная Rowin EJ, et al. (2017) модель предполагает 8 вариантов возможного развития заболевания, с учетом появления синдромов и их возможных сочетаний (рис. 1):

1) 1 клинический вариант: малосимптомное течение с отсутствием синдромов на фоне медикаментозной терапии
2) 2 клинический вариант: ХСН III-IV ФК (NYHA)
3) 3 клинический вариант: ФП
4) 4 клинический вариант: ВСС
5) 5 клинический вариант: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП
6) 6 клинический вариант: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ВСС
7) 7 клинический вариант: ФП+ВСС
8) 8 клинический вариант: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС

Для анализа полученных данных, разделение пациентов в возрасте ⩾45 лет на клинические варианты развития ГКМП осуществлялось по признаку наличия синдромов и их количества. Конечной точкой исследования считали летальный исход в сроки с 2008 по 2018гг.

Синдромы ГКМП:

1) ВСС, постановка ИКД по причине документированной фибрилляции желудочков (ФЖ) или желудочковой тахикардии (ЖТ) или успешно проведенные реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца во внебольничных условиях — ВСС;
2) Прогрессирование симптомов ХСН до III-IV ФК (NYHA), рефрактерной к максимально подобранной медикаментозной терапии, связанное/не связанное с наличием обструкции выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), с сохраненной/сниженной ФВ ЛЖ — ХСН III-IV ФК (NYHA);
3) Постоянная или персистирующая ФП или повторяющиеся симптомные или клинически определяемые пароксизмальные эпизоды (n>2), требующие медикаментозного вмешательства для восстановления ритма — ФП.

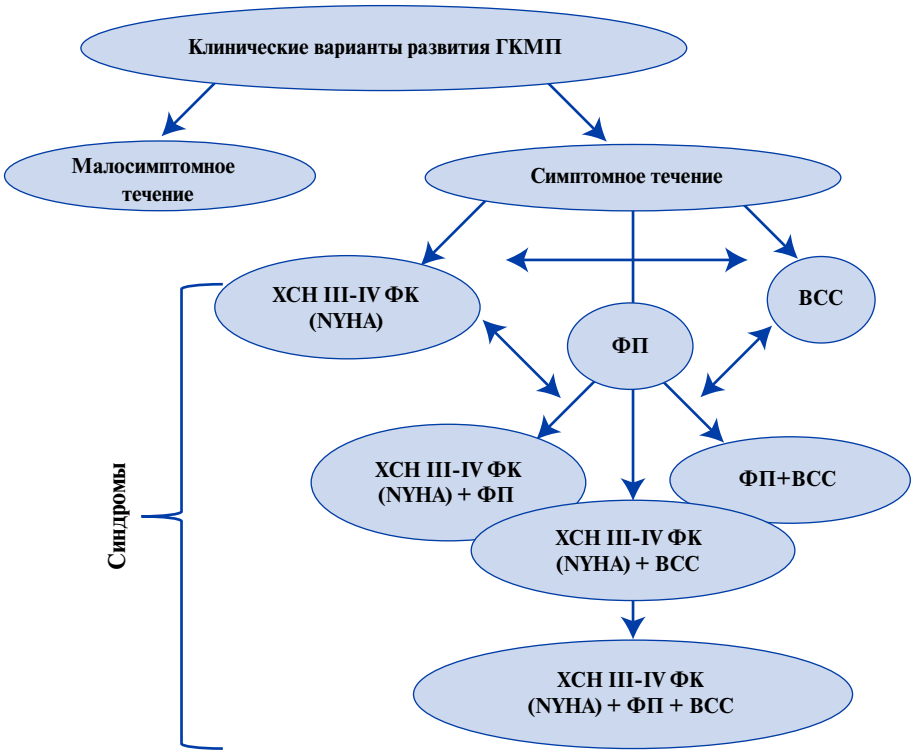

Рис. 1. Клинические варианты прогрессирования ГКМП — адаптировано из Rowin EJ, et al. (2017) [7].
Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Отдельно выделены подгруппы пациентов с 2-мя и 3-мя синдромами (рис. 1).

Для изучения полиморфного вариантов rs1739843 гена *HSPB7* ДНК была выделена из периферической крови для последующей аллель-специфичной ПЦР в реальном времени с применением праймеров 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, IBM SPSS (пробная версия) и MATLAB R2013a (License Number 40502181). Данные при нормальном распределении представлены в виде: среднее значение ± 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. 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

Пациенты. На момент начала исследования, большинство пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет имело ХСН II ФК (NYHA) (на фоне проводимой терапии бета-адреноблокаторами в адекватных дозах). Исходно у всех пациентов с ГКМП наблюдалась сохраненная ФВ ЛЖ (⩾50%), которая варьировала от 50 до 77%, и составила — 64,00 [58,7; 69]%.

Основные ЭхоКГ-параметры и особенности клинического течения, характеризующие пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет, представлены в таблице 1 а, б.

За указанный период наблюдения, у 8 пациентов ФВ ЛЖ снизилась до 40-49%, а у 16 человек стала ниже 40%, в связи с ухудшением течения заболевания на фоне появления синдромов (ХСН III-IV ФК

Таблица 1

Эхокардиографические параметры и особенности клинического течения ГКМП у пациентов в возрасте ⩾45 лет

1а. Эхокардиографические параметры пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет		1б. Особенности клинического течения ГКМП в возрасте ⩾45 лет	
Параметр	Me [перцентили]	Параметр	n (%)
Возраст, лет	62 [56; 71,7]	АГ	82 (75,9)
МЖП, мм	18 [16; 21]	ИБС	43 (39,8)
ЗС ЛЖ, мм	13 [11; 16]	ПИКС	25 (23,1)
КДР ЛЖ, мм	48 [43,1; 52]	ХСН, n (%) I ФК (NYHA) II ФК (NYHA) III ФК (NYHA) IV ФК (NYHA)	 3 (2,9) 54 (51,4) 37 (35,2) 11 (10,5)
Индекс КДР ЛЖ, мм/м^2	25,5 [22,8; 28,3]	ХСН на момент первичного обследования (ФВ ЛЖ ⩾50%)	108 (100)
ИММ ЛЖ, г/м^2	174,6 [141,3; 215,1]	ХСН к концу периода наблюдения ФВ ЛЖ ⩾50% ФВ ЛЖ 40-49% ФВ ЛЖ <40%	 84 (77,8) 8 (7,4) 16 (14,8)
ЛП, мм	48 [44; 52,9]	ФП	29 (26,9)
ФВ ЛЖ, %	60 [52; 65]	Ожирение	57 (52,8)
		СД тип 2	26 (24,1)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер, ЛП — размер левого предсердия, МЖП — межжжелудочковая перегородка, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД тип 2 — сахарный диабет, тип 2, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

(NYHA), ФП, ВСС и их сочетаний), а также за счет вклада коморбидной патологии.

По результатам анализа клинического течения ГКМП, из 108 пациентов в возрасте ⩾45 лет (мужчин — 49%, женщин — 51%), у 48 человек (44,4%) за время наблюдения был определен первый клинический вариант развития ГКМП: малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии. 4 из них умерли от причин, не связанных с ГКМП (3 пациентов от онкологии, 1 — несчастный случай). У 60 пациентов (55,6%) заболевание прогрессировало с 1 синдромом (n=40), 2 синдромами (n=17), 3 синдромами (n=3), соответственно (табл. 2).

Согласно полученным данным, наиболее частым клиническим вариантом развития ГКМП являлся второй вариант с прогрессированием ХСН до III-IV ФК (NYHA), рефрактерной к максимально подобранной медикаментозной терапии, связанное/не связанное с наличием обструкции ВТЛЖ, данный синдром был выявлен у 28 больных (25,9%) в возрасте ⩾45 лет. Восьмой клинический вариант развития ГКМП, включающий все 3 синдрома (ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС) прогрессирования ГКМП за 10-летний период наблюдения возник у 3 пациентов (2,8%).

Анализ клинических вариантов развития ГКМП и исходов заболевания у пациентов в возрасте ⩾45 лет представлен в таблице 2.

Анализ частоты летальных исходов и трансплантации сердца в группе ГКМП в возрасте ⩾45 лет, показал значимые различия в зависимости от количества синдромов.

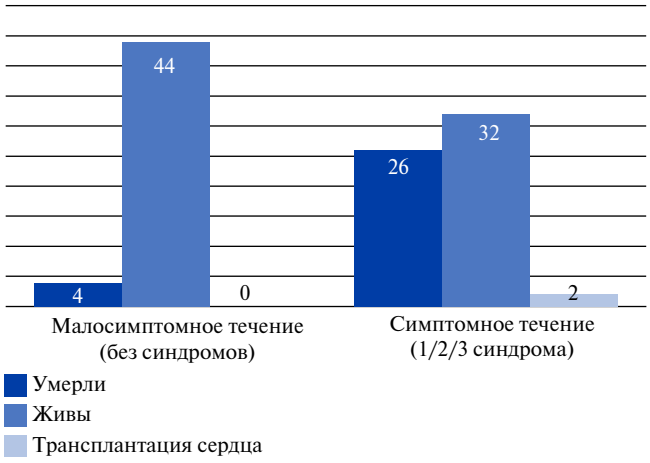

Рис. 2. Частота летальных исходов в зависимости от наличия синдромов ГКМП в группе пациентов в возрасте ⩾45 лет в течение 10-летнего наблюдения.

У пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет при наличии 1-го, 2-х или 3-х синдромов заболевания смертность за 10 лет составила 43,3% (n=26), что значимо превышает аналогичный показатель у пациентов с малосимптомным течением заболевания (8,3% (n=4)) (p<0,001) (рис. 2). При этом у пациентов с 3 синдромами смертность составила 100% (n=3). Трансплантация сердца за указанный период проведена 2-м пациентам с наличием 1-го и 2-х синдромов

Таблица 2

Анализ клинических вариантов развития ГКМП и исходов заболевания у пациентов в возрасте ⩾45 лет (n=108)

Пути прогрессирования	n (%)	Исходы	n (%)
1 клинический вариант развития ГКМП: малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии Средний возраст: 64,46±10,23 лет	48 (44,4)	Живы	44 (91,7)
		Умерли • Онкология • Другие причины	4 (8,3) 3 1
2 клинический вариант развития ГКМП • ХСН III-IV ФК (NYHA) Средний возраст: 63,63±9,27 лет	28 (26)	Живы	12 (42,9)
		Умерли • Развитие дилатационной фазы ГКМП • ОССН на фоне ХСН III-IV ФК (NYHA) с учетом вклада коморбидной патологии • ОНМК • Онкология	15 (53,6) 2 10 1 2
		Трансплантация сердца	1 (3,6)
3 клинический вариант развития ГКМП • Постоянная или персистирующая ФП Средний возраст: 63,08±8,05 лет	12 (11,1)	Живы	9 (75)
		Умерли • ОНМК	3 (25)
4 клинический вариант развития ГКМП • ВСС	0		
5 клинический вариант развития ГКМП • ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП Средний возраст: 62,77±12,25 лет	13 (12)	Живы	10 (76,9)
		Умерли • ОССН на фоне ХСН III-IV ФК (NYHA) и ФП	3 (23,1)
6 клинический вариант развития ГКМП • ХСН III-IV ФК (NYHA)+ВСС Средний возраст: 55,75±4,35 лет	4 (3,7)	Живы	1 (25)
		Умерли • ВСС	2 (50) 2
		Трансплантация сердца	1 (25)
7 клинический вариант • ФП+ВСС	0		
8 клинический вариант развития ГКМП • ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС Средний возраст: 57±9,54 лет	3 (2,8)	Живы	0
		Умерли • ВСС • ОССН на фоне ХСН III-IV ФК (NYHA) и ФП	3 (100) 1 2

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) в возрасте ⩾45 лет, а также контрольной группе

Генотипы и аллели полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*	Группа ГКМП (n=108), n (%)	Группа контроля (n=192), n (%)
rs1739843		
TT	22 (20,4)	8 (4,2)
CT	52 (48,1)	30 (15,6)
CC	34 (31,5)	154 (80,2)
T	96 (44,4)	46 (11,98)
C	120 (55,6)	338 (88,02)

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

заболевания (ХСН III-IV ФК (NYHA), ХСН III-IV ФК (NYHA)+ВСС, соответственно).

Анализ генотипов и аллелей гена полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*. Проведен анализ генотипов и аллелей гена полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) в возрасте ⩾45 лет и контрольной группе.

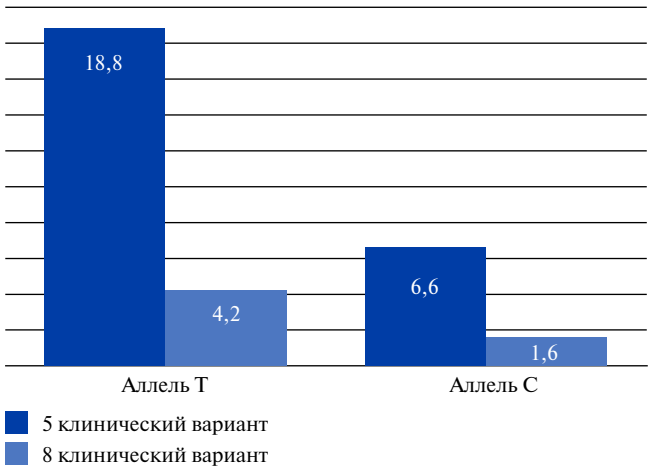

Рис. 3. Процентное распределение аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* при 5-м и 8-м клиническом варианте течения ГКМП у пациентов в возрасте ⩾45 лет.

Генотип ТТ полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* в группе ГКМП был выявлен в 20,4% случаев (ТТ:ТС+СС, отношение шансов (ОШ)=5,88, 95% доверительный интервал (ДИ)=2,52-13,75, p<0,001). В группе контроля генотип ТТ полиморфного варианта rs1739843 наблюдался в 4,2% случаев. Распределение аллелей С:Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП составило 55,6:44,4% и значимо отличалось от группы контроля — 88,02:11,98% (ОШ=5,88, 95% ДИ=3,91-8,85, p<0,001).

Генотип СС полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* выявлен в 80,2% случаев в контрольной группе, в сравнении с 31,5% — в группе ГКМП (СС:ТС+ТТ, ОШ=0,11, 95% ДИ=0,07-0,19, p<0,001).

Таким образом, были выявлены значимые различия в виде преобладания генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%), по сравнению с контрольной группой.

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) в возрасте ⩾45 лет, а также контрольной группе представлено в таблице 3.

У пациентов с ГКМП и 1-м клиническим вариантом течения заболевания (малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии) (n=48) генотип ТТ и аллель Т также встречались значимо чаще, по сравнению с контрольной группой. Распространенность генотипа ТТ у пациентов с 1-м клиническим вариантом течения ГКМП составила 16,7% vs 4,2% в контрольной группе (ТТ:ТС+СС, ОШ=4,60, 95% ДИ=1,63-12,99, p<0,001). Генотип СС выявлен в 80,2% в контрольной группе vs 29,2% у больных с 1-м клиническим вариантом течения ГКМП (СС:ТС+ТТ, ОШ=0,10, 95% ДИ=0,05-0,21, p<0,01). Распределение аллелей С:Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* для пациентов с 1-м клиническим вариантом течения ГКМП составило 56,3:43,7% vs 88,02:11,98% в группе контроля (ОШ=5,71, 95% ДИ=3,44-9,49, p<0,001).

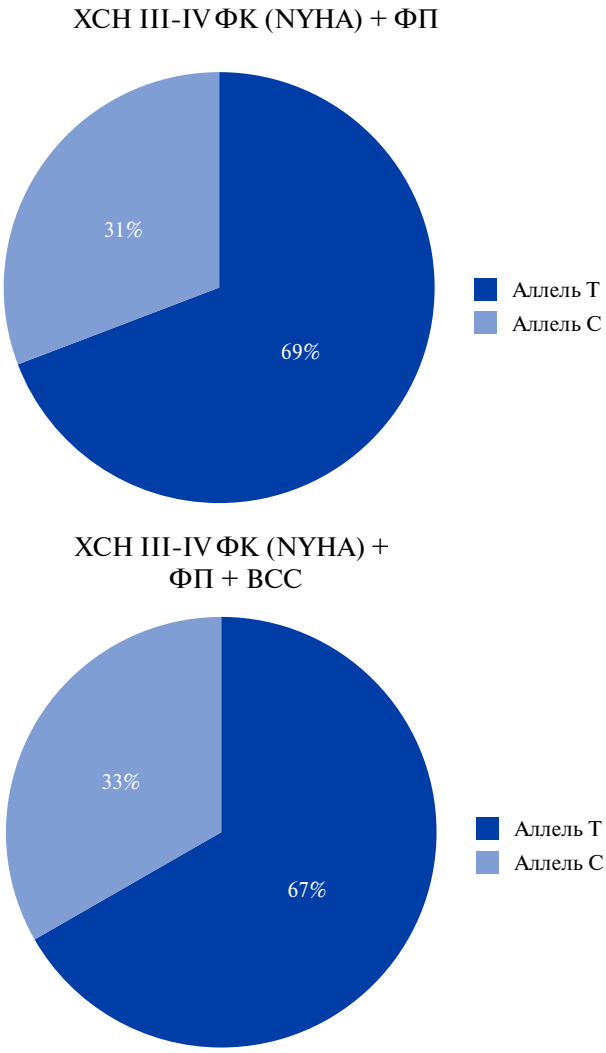

Рис. 4. Процентное распределение пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет по аллелям rs1739843 гена *HSPB7* при наличии ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП и ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС.

Выявлена значимая связь аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* с вариантами клинического течения ГКМП у пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет (p<0,01). На рисунке 3 показано процентное распределение аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* (в %) при 5-м и 8-м клиническом варианте течения ГКМП у пациентов в возрасте ⩾45 лет.

Установлено, что у пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* встречался чаще при 5 клиническом варианте: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП (18,8% vs 6,6%, соответственно), а также 8 клиническом вари-

анте ГКМП: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС (4,2% vs 1,6%, соответственно), по сравнению с аллелем С полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*.

Важно отметить, что при анализе процентного соотношения пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет, носителей Т аллеля полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, соответственно, к пациентам, носителям С аллеля при клинических вариантах ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП и ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС, обнаружено преобладание аллеля Т более чем в 2 раза (рис. 4).

Таким образом, у пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* ассоциирован с ХСН III-IV ФК, осложненной наличием ФП, а также ФП и ВСС.

Обсуждение

Возраст — одна из основных детерминант ГКМП. Ранее считалось, что ГКМП в старшей возрастной группе характеризуется доброкачественным течением с умеренными клиническими проявлениями [8-10].

Согласно данным, полученным в исследовании Rowin EJ, et al. (2017), выполненном на когорте из 1000 человек с ГКМП (средний возраст: 52±17 лет), у 46% пациентов за 9,3±8 лет наблюдения отсутствовали синдромы ГКМП, а у 54% — заболевание характеризовалось наличием 1, 2 и 3 синдромов [7]. В нашем исследовании, проведенном на сопоставимой по возрасту когорте, в ходе 10-летнего наблюдения малосимптомная ГКМП была верифицирована у 44,4% пациентов.

У большинства пациентов в возрасте ⩾45 лет, ГКМП характеризовалась симптомным течением (55,6%). Данную группу больных характеризовал 1, 2 и более синдрома заболевания (ХСН III-IV ФК (NYHA), ФП, ВСС или их сочетания), что также согласуется с результатами, полученными в исследовании Rowin EJ, et al. (2017) [7]. Наиболее частым клиническим вариантом развития ГКМП являлся вариант с одним синдромом в виде прогрессирования ХСН до III-IV ФК (NYHA).

Согласно полученным нами результатам особенностью течения ГКМП в данной возрастной группе явилась ХСН различной степени тяжести с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%). Схожие данные приводят Ho CY, et al. (2018), подчеркивая, что более чем у 80% пациентов с ГКМП с прогрессированием ХСН до III-IV ФК (NYHA) наблюдалась ФВ ЛЖ >55% [11]. По результатам крупного многолетнего когортного исследования SHARE регистра (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Regisrty), где была изучена совокупность факторов, влияющих на прогноз и продолжительность жизни, ФП и ХСН являлись ведущими компонентами, определяющими тяжесть ГКМП, возникая наиболее часто у лиц 50-70 лет. Авторы подчеркивают, что частота летальных исходов в группе больных ГКМП 50-69 лет в 3 раза превышает показатели общего населения США [11].

По нашим данных уровень смертности от кардиальных причин у пациентов в возрасте ⩾45 лет с симптомным течением ГКМП и наличием одного, 2-х и 3-х синдромов за 10-летний период наблюдения составил 43,3%, что значимо превышает аналогичный показатель у пациентов с малосимптомным течением заболевания (без синдромов) (p<0,001). Наиболее прогностически неблагоприятной была группа пациентов с 3 синдромами заболевания: смертность за 10-летний период составила 100%. Ho CY, et al. (2018) показали, что пациенты, с диагностированной ГКМП в старшем возрасте имеют более высокий среднегодовой риск случайной частоты возникновения всех исходов: желудочковых аритмий, ХСН, ФП, смерти [11]. При анализе смертности у пациентов ГКМП в возрасте 45 лет и старше нельзя не учитывать вклад коморбидной патологии (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа).

Полиморфный вариант rs1739843 гена *HSPB7* в настоящее время рассматривается как новый генетический маркер клинического течения ХСН. Описана его связь с развитием ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%) в зарубежной [12] и отечественной литературе [13]. Механизм реализации эффекта полиморфного варианта rs1739843 на развитие ХСН, возможно, связан как непосредственно с действием гена *HSPB7*, так и с эффектом гена *CLCNKA* (хлорного потенциал-зависимого канала калия), который ассоциирован с повреждениями почечной реабсорбции натрия и соль-чувствительной гипертензии [14, 15].

У больных ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) в возрасте ⩾45 лет была выявлена значимо большая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ГКМП и 1-м клиническим вариантом течения заболевания (малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии) генотип ТТ и аллель Т также встречались значимо чаще, по сравнению с контрольной группой.

Генотип СС и аллель С полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* в большей частоте встречался в группе контроля.

При этом обнаружено, что аллель Т значимо чаще встречается у больных ГКМП и наличием 2-х и более синдромов, в составе которых есть ХСН: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП, ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВВС. Это первое исследование, посвященное связи полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* с ХСН III-IV ФК (NYHA) и исходами при симптомной ГКМП в возрасте ⩾45 лет.

Заключение

Симптомное течение у больных ГКМП в возрастной группе ⩾45 лет и наличием 2 и более синдромов характеризуется неблагоприятным прогнозом.

У больных ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) в возрасте ⩾45 лет была выявлена значимо большая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с контрольной группой. При малосимптомном течении ГКМП, генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* также встречаются значимо чаще, чем в контрольной группе.

Аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* ассоциирован с наличием у пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет 2-х и более синдромов, в составе которых есть ХСН: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП, ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВВС.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: “Молекулярно-генетические предикторы и морфо-функциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза” № госрегистрации АААА-А18-118070690073-2.

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

Литература/References

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Brundel BJ, Henning RH, Ke L, et al. Heat shock protein upregulation protects against pacinginduced myolysis in HL-1 atrial myocytes and in human atrial fibrillation. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2006;41(3):555-62. doi:10.1016/j.yjmcc.2006.06.068.
3. Ke L, Qi XY, Dijkhuis AJ, et al. Calpain mediates cardiac troponin degradation and contractile dysfunction in atrial fibrillation. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2008;45(5):685-93. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.08.012.
4. Westerheide SD, Morimoto RI. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(39):33097-100. doi:10.1074/jbc.R500010200.
5. Rüdebusch J, Benkner A, Poesch A, et al. Dynamic adaptation of myocardial proteome during heart failure development. PLoS One. 2017;12(10):e0185915. doi:10.1371/journal.pone.0185915.
6. Golenhofen N, Perng MD, Quinlan RA, et al. Comparison of the small heat shock proteins alphaB-crystallin, MKBP, HSP25, HSP20, and cvHSP in heart and skeletal muscle. Histochemistry and Cell Biology. 2004;122(5):415-25. doi:10.1007/s00418-004-0711-z.
7. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, et al. Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 2017;120(12):2256-64. doi:10.1016/j.amjcard.2017.08.048.
8. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. Journal of The American College of Cardiology. 2015;65(18):1915-28. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.061.
9. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ⩾60 years of age. Circulation. 2013;127(5):585-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136085.
10. Poliakova AA, Semernin EN, Streltcova AA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly people. Arterialnaya Gipertenziya. 2013;19(6):502-5. (In Russ.) Полякова А. А., Семернин Е. Н., Стрельцова А. А., и др. Особенности гипертрофической кардиомиопатии у пожилых пациентов. Артериальная гипертензия. 2013;19(6):502-5. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-6-502-505.
11. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). Circulation. 2018;138(14):1387-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
12. Cappola TP, Li M, He J, et al. Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2010;3(2):147-54. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.898395.
13. Tishkova VM, Prokopova VV, Kostareva AA, et al. Prevalence of rs10519210, rs1739843, and rs6787362 polymorphisms in patients with CHF of ischemic origin. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(2):115-21. (In Russ.) Тишкова В. М., Прокопова Л. В., Костарева А. А., и др. Распространенность полиморфного вариантов rs10519210, rs1739843, rs6787362 у пациентов с ХСН ишемического генеза. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(2):115-21. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2318.
14. Barlassina C, Dal FC, Lanzani C, Manunta P, et al. Common genetic variants and haplotypes in renal CLCNKA gene are associated to salt- sensitive hypertension. Human Molecular Genetics. 2007;16(13):1630-8. doi:10.1093/hmg/ddm112.
15. Sile S, Velez DR, Gillani NB, et al. Haplotype diversity in four genes (CLCNKA, CLCNKB, BSND, NEDD4L) involved in renal salt reabsorption. Human Heredity. 2008;65(1):33-46. doi:10.1159/000106060.