

© А. А. Полякова, Е. Н. Семернин, А. Я. Гудкова, 2015  
УДК 616.127-002.18:575

**А. А. Полякова, Е. Н. Семернин,  
А. Я. Гудкова**

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ В ИНТРОННОЙ И ПРОМОТОРНОЙ ОБЛАСТЯХ ГЕНА АЛЬФА-ГАЛАКТОЗИДАЗЫ А**

Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) определяют во всех случаях гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) неясного генеза при условии, что толщина стенок левого желудочка (ЛЖ)  $\geq 15$  мм по данным эхокардиографии. Широко цитируемые в литературе показатели распространенности ГКМП в различных популяциях планеты (1:500) получены путем фенотипического скрининга. При этом, в соответствии с современными представлениями, выделяют саркомерную ГКМП (85–90 % всех случаев) и несаркомерную ГКМП, распространенность которых не определена не только в России, но и во многих регионах мира. Этиологическая структура несаркомерной ГКМП имеет существенные различия у детей [3, 21] и взрослых [2, 12]. К несаркомерной ГКМП у взрослых относят ГКМП в структуре различной генетически и негенетически обусловленной полиорганной патологии, множественных наследственных синдромов, при инфильтративных заболеваниях миокарда и болезнях накопления гликогена. Фенокопии ГКМП, не отличимые от ГКМП, — болезни саркомера, встречаются у больных с изолированным саркоидозом сердца, системным транстиретиновым амилоидозом, на ранних стадиях гемохроматоза. Распространенность этих заболеваний у взрослых с ГЛЖ неясного генеза мало исследована [1, 2, 18].

Одной из причин несаркомерной ГКМП является болезнь Андерсона — Фабри (БФ). Встречаемость БФ среди пациентов с ГКМП, по данным литературы, варьирует от 0 до 4 % у мужчин [10, 11, 15] и от 0 до 12 % у женщин [5, 11]. По последним представлениям, считается, что БФ составляет примерно 0,5–1 % в структуре гипертрофического фенотипа [6, 9]. Причиной заболевания является наличие мутации в гене GLA, который кодирует фермент аль-

фа-галактозидазу А. В настоящее время описано более 700 мутаций, которые приводят к развитию БФ. Гено-фенотипические корреляции различны даже в пределах одной семьи, т. е. одна и та же мутация может приводить у одних членов семьи к классическим вариантам БФ, у других — к атипичным проявлениям [14].

Типичное течение БФ характеризуется системными проявлениями. Первые симптомы заболевания появляются в детстве и включают акропарестезии, приступы болей в руках или ногах, провоцируемые лихорадкой, стрессом, физической нагрузкой или изменением температуры окружающей среды. Необходимо обращать внимание на изменение потоотделения (чаще всего ангидроз или гипогидроз), кожные образования (ангиокератомы), желудочно-кишечные расстройства (спастические боли в животе, диарея, особенно после приема пищи), офтальмологические нарушения (помутнение роговицы, катаракты). Поздние проявления БФ характеризуются поражением почек (хроническая болезнь почек), сердечно-сосудистой системы (ГКМП, ГКМП с рестриктивным фенотипом) и центральной нервной системы (острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и реже геморрагическому типу), которые являются основными причинами смерти в возрасте старше 30 лет.

Атипичные формы БФ проявляются в основном симптомами со стороны одного конкретного органа, в частности сердца, почек или головного мозга, и часто пропускаются клиницистами. Данные варианты заболевания дебютируют в более позднем возрасте и часто протекают с остаточной активностью фермента. К возможным атипичным вариантам БФ некоторые авторы относят случаи, при которых мутации выявляют не в кодирующих областях гена, а в промотронных и интронных регионах при классической клинической картине БФ [4, 13]. Некоторые из этих мутаций можно считать полиморфными вариантами, так как они присутствуют более чем в 1 % в общей популяции. Наличие корреляции между генотипом и фенотипом позволили авторам предположить, что причиной БФ могут быть не только мутации в экзонах GLA, но и те, которые происходят в регуляторных участках гена [8, 13, 20].

Актуальность организации фенотипических скринингов, направленных на выявление БФ и фенокопий ГКМП другой этиологии, для большинства из которых разработана специфическая терапия, очевидна. Конечная цель подобных скринингов направлена на создание индивидуально ориентированных протоколов для последующих генетических исследований. Клиническая значимость полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа-галактозидазы А при типичных и атипичных

проявлениях заболевания широко обсуждается и требует дальнейшего уточнения.

**Цель исследования** — установить соотношение саркомерной и несаркомерной ГКМП у взрослых пациентов, изучить распространенность БФ, клинические и генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии при наличии полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена GLA.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 257 пациентов, имеющих гипертрофию левого желудочка различного генеза. Возраст пациентов варьировался от 21 года до 75 лет. В исследование включены 137 больных. Критериями включения пациентов в исследование были: 1) наличие клинических симптомов; 2) инструментальное подтверждение гипертрофии левого желудочка  $\geq 15$  мм (по данным эхокардиографии или

**Особенности клинического течения ГКМП у женщин при наличии полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа-галактозидазы А**

Пациент	Возраст, лет	Кардиальные проявления	Экстракардиальные проявления	Полиморфные варианты в интронных и регуляторных регионах гена GLA
№ 1, К.	48	Морфофункциональный класс: ГКМП+РКМП, ассиметричная, необструктивная форма. Межжелудочковая перегородка (МЖП) = 18 мм с максимальным утолщением в базальных и срединных отделах, задняя стенка ЛЖ (ЗС ЛЖ) = 10 мм, индекс объема левого предсердия (ИО ЛП) = 69 мл/м <sup>2</sup> , диастолическая дисфункция (ДД) III типа, аорта расширена на уровне синусов Вальсальвы, створки аортального (АК) и митрального клапанов (МК) удлинены, уплотнены, легкая непостоянная обструкция в срединном отделе ЛЖ в покое удлинненными хордами МК. Максимальный градиент в покое до 18–24 мм рт. ст., без нарастания в пробе Вальсальвы, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) = 45 мм рт. ст., фракция выброса по Simpson (ФВ) = 66 %, миокард неоднородной эхогенности, повышенная трабекулярность, регистрируется укороченный интервал PQ. По данным гистологического исследования: нормотрофия мышечных волокон, утолщение стенок сосудов за счет гиперплазии-гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК). ШИ – реакция отрицательная. Определенно высказаться в пользу сарко-мерной Г МП не представляется возможным.	Акропарестезии, боли в кистях, ангиокератомы	с.-30G>A (rs3027584)
№ 2, Н.	64	Морфофункциональный класс: ГКМП, ассиметричная, обструктивная форма. МЖП = 18 мм (S-образная форма), ЗС ЛЖ = 11 мм, небольшая дилатация ЛП = 41 мм, ИО ЛП = 36 мл/м <sup>2</sup> , ДД I типа, аорта расширена в восходящем отделе, СДЛА определить не удалось, ФВ = 68 %, градиент давления в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ) = 29 мм рт. ст. в покое, возрастает при ФН до 62 мм рт. ст. Транзиторная АВ-блокада 2 ст. 2:1. Синдром МЭС (+)	Перенесенный лакунарный ОНМ в бассейне ЛСМА неизвестной давности, ангиокератомы	Гетерозигота по 2 полиморфным вариантам в гене GLA: с.640-16A>G (rs2071397), с.1000-22C>T (rs2071228)
№ 3, П.	75	Морфофункциональный класс: ГКМП, ассиметричная, обструктивная форма. МЖП = 24 мм, ЗС ЛЖ = 15 мм, небольшая дилатация ЛП = 43 мм, ИО ЛП = 30 мл/м <sup>2</sup> , ДД I типа, СДЛА определить не удалось, ФВ = 69 %, градиент давления в ВТЛЖ = 28 мм рт. ст. в покое, возрастает при ФН до 68 мм рт. ст. АВ блокада 1-й степени. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan	Системная красная волчанка, болезнь Паркинсона, ангиокератомы, акропарестезии, полинейропатия	Гетерозигота по двум полиморфным вариантам в гене GLA: с.640-16A>G (rs2071397), с.1000-22C>T (rs2071228)
№ 4, П.	41	Морфофункциональный тип: ГКМП+РКМП, симметричная, необструктивная форма. МЖП = 15 мм, ЗС ЛЖ = 14 мм, дилатация ЛП = 54 мм, ИО ЛП = 84 мл/м <sup>2</sup> , ДД III типа, СДЛА = 68 мм рт. ст., ФВ = 33 %, градиент давления в ВТЛЖ не повышен	Ангиокератомы	Гетерозигота по двум полиморфным вариантам в гене GLA: с.640-16A>G (rs2071397), с.1000-22C>T (rs2071228)
№ 5, В.	48	Морфофункциональный тип: ГКМП+РКМП, симметричная, необструктивная форма. МЖП = 17 мм, ЗС ЛЖ = 16 мм, гипертрофия правого желудочка (ПЖ), передняя стенка 6 мм, небольшая дилатация ЛП = 36 мм, ИО ЛП = 35 мл/м <sup>2</sup> , монофазный трансмитральный ток, СДЛА = 30 мм рт. ст., ФВ = 46 %, градиент давления в ВТЛЖ не повышен. Миокард ЛЖ неоднородной структуры с яркими гиперэхогенными включениями	Ангиокератомы	Гетерозигота по трем полиморфным вариантам в гене GLA: с.-10C>T (rs2071225), с.640-16A>G (rs2071397), с.1000-22C>T (rs2071228)
№ 6, Н.	67	Морфофункциональный тип: ГКМП, ассиметричная, обструктивная форма. Состояние после спиртовой абляции от 27.10.2010 г. До редукции МЖП: МЖП = 20 мм, ЗС ЛЖ = 10 мм, ЛП = 39 мм, ДД I типа, СДЛА = 23 мм рт. ст., ФВ = 55 %, градиент давления в ВТЛЖ = 25 мм рт. ст. в покое, 64 мм рт. ст. после ФН. После редукции МЖП: МЖП = 13 мм, ЗС ЛЖ = 12 мм, дилатация ЛП = 44 мм, ИО ЛП = 52 мл/м <sup>2</sup> , ДД I типа, СДЛА = 33 мм рт. ст., ФВ = 55 %, градиент давления в ВТЛЖ не повышен. Сократительная способность миокарда ПЖ – на нижней границе нормы (TAPSE = 16 мм, S' = 10 см/с). Полная блокада левой ножки пучка Гиса + транзиторная полная АВ-блокада от 22.10.2010 г. Имплантация ПЭКС (VVI) от 22.10.2010 г.	Повторные ОНМК, отосклероз III степени, ангиокератомы, микроаденома гипофиза, акромегалия, болезнь Грейвса	Гетерозигота по трем полиморфным вариантам в гене GLA: с.-12G>A (rs3027585), с.639+68A>G (rs3027589), с.1000-22C>T (rs2071228).

магнитно-резонансной томографии). Все пациенты подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, в том числе генетического анализа. Работа одобрена этическим комитетом Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра. Пробандам проведена клиничко-лабораторная и инструментальная диагностика (электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, а также биопсия подкожно-жировой клетчатки с последующей окраской конго красным, стерильная пункция, эндомиокардиальная биопсия, определение уровня капша- и лямбда-цепей в сыворотке крови и моче, электрофорез сывороточных белков — по показаниям). Было выполнено определение активности фермента  $\alpha$ -D-галактозидазы в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS). Геномная ДНК была изолирована из образцов периферической крови пациентов стандартным способом. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 1–7 гена GLA, а также прилегающие интронные области. Ферментный анализ и генетическая диагностика БФ проведены в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей (Москва) при поддержке компании *Shire*. Проведено генетическое исследование с целью поиска мутаций в 4 экзонах гена TTR с помощью анализа конформационного полиморфизма однонителевого фрагмента ДНК (SSCP-анализ) в отделе молекулярной генетики Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург). Обследованы члены семьи пробанда.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 6 пациентов из 137 обследованных пациентов выявлена несаркомерная ГКМП (в 3 случаях имел место изолированный саркоидоз сердца, в 3 случаях — системные формы амилоидоза). В 107 случаях диагностирована ГКМП — болезнь саркомера в полном соответствии с европейскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии от 2014 г.: по результатам составления родословных с информацией о 2–4 поколениях семьи, где болели мужчины и женщины, наличию аутосомно-доминантного типа наследования и при отсутствии некардиальных проявлений болезни. В ряде случаев для лечения заболевания применялись хирургическая и нехирургическая редукции гипертрофированного отдела межжелудочковой перегородки [12]. В оставшихся 24 случаях имела место ГКМП, генез которой требовал дообследования для исключения болезней накопления гликогена

в связи с наличием тех или иных некардиальных проявлений, в частности:

- поражение почек (микроальбуминурия, протеинурия, сниженная скорость клубочковой фильтрации);
- вовлечение периферической (acroпарестезии, боли в конечностях) и центральной нервной системы (ОНМК в молодом возрасте);
- высыпания на коже (ангиокератомы);
- цитолитический синдром;
- когнитивные нарушения;
- подозрение на X-сцепленный тип наследования.

Был проведен скрининг на выявление болезни Фабри (определение активности фермента альфа-галактозидазы А в сыворотке крови у 15 мужчин и 9 женщин, а также поиск мутаций в гене GLA у женщин). По полученным данным, как у мужчин, так и у женщин снижения активности фермента не выявлено. Мутаций в гене GLA, приводящих к развитию заболевания, не установлено, у 6 женщин обнаружены полиморфные варианты в гене GLA (таблица).

У 1 пациента выявлена ГКМП в структуре полиорганной патологии вследствие семейной формы болезни Данон (кардиомиопатия, миопатия, цитолитический синдром, когнитивный дефицит), обусловленная мутацией (V130I) в гене LAMP2, кодирующего выработку лизосомального мембранного гликопротеина 2, дефицит которого приводит к нарушению функции лизосом в сердечных и скелетных миоцитах.

Частота несаркомерной ГКМП (по результатам проведенного исследования) составила 5,1 % и отражает низкую выявляемость этих заболеваний. По результатам генетического анализа болезнь Фабри среди обследованных пациентов не выявлена.

В клиническом наблюдении № 1 выявлен редкий полиморфизм с.-30G>A (rs3027584) в гетерозиготном положении в гене GLA. В литературе в работе Z. Saifude-en Z. et al. [16] данный полиморфизм описан как нарушающий функцию связывания 5' региона гена GLA с ядерными белками и тем самым способствующий повышенной активности фермента альфа-галактозидазы А у здоровых лиц. По результатам исследования S. Ferreira et al. данный полиморфизм выявлен у мужчин с неяркими проявлениями БФ [7]. По результатам клиничко-морфологических сопоставлений не представляется возможным исключить у пациентки несаркомерную ГКМП. Для уточнения диагноза и роли данного полиморфизма необходимо проведение секвенирования нового поколения.

Ряд клинических наблюдений (№ 2, № 3 и № 4) являлись гетерозиготами по двум полиморфным вариантам — с.640-16A>G (rs2071397) и с.1000-22C>T (rs2071228) в гене GLA. Рядом авторов были выявлены аналогичные интронные полиморфные варианты в гене GLA у женщин и мужчин с нейро-

патией и подозрением на БФ [17, 19]. Среди обследованных нами больных проявления полинейропатии и акропарестезии наблюдались только в одном случае (таблица).

В клинических наблюдениях № 5 и № 6 выявлено три полиморфных варианта в гене GLA: с.-10C>T (rs2071225) — с.640-16A>G (rs2071397) — с.1000-22C>T (rs2071228) и с.-12G>A (rs3027585) — с.639+68A>G(rs3027589) — с.1000-22C>T(rs2071228), вклад которых в клиническую картину заболевания и наличие экстракардиальных проявлений предстоит изучить. Данные полиморфные варианты описаны в работе С. Vono et al., проанализировавших 740 образцов крови от пациентов, имеющих симптоматику БФ. Так, встречаемость сочетания полиморфных вариантов, наблюдающихся в клиническом случае № 6, составила 4 % [4]. Схожие данные были получены в работе А. Pisani et al., в которой представлено клиническое наблюдение 40-летней пациентки с ГКМП и экстракардиальными проявлениями, классическими для БФ [13]. При генетическом исследовании обнаружены четыре интронных полиморфных варианта в гетерозиготном состоянии в положениях -10>T (g.1170C>T), с.370-77-81del (g.7188-7192del5), с.640-16A>G (g.10115A>G), с.1000-22C>T (g.10956C>T) [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной причиной ГЛЖ неясного генеза является ГКМП — болезнь саркомера. Болезнь Данон является системным заболеванием и редкой причиной ГЛЖ неясного генеза. Среди обследованных нами больных с ГКМП пациенты с БФ отсутствовали, что свидетельствует об относительно низкой ее распространенности по сравнению с ранее цитируемыми данными [5, 10, 15]. Влияние обнаруженных полиморфных вариантов в интронных и промоторных регионах в гене GLA на особенности клинического течения и наличие экстракардиальных проявлений у женщин с ГКМП требует дальнейшего уточнения. ГКМП является распространенной патологией, требующей проведения глубокого диагностического поиска, который основан на индивидуально ориентированных протоколах фенотипических скринингов. Приходится констатировать, что до настоящего времени выявление случаев несаркомерной ГКМП остается на недопустимо низком уровне.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова А. Я. Клинико-морфологические сопоставления и механизмы гипертрофии при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: дис. .. д-ра мед. наук. — СПб., 2006. — 380 с.
2. Семернин Е., Полякова А., Крутиков А. и др. Системные формы амилоидоза в когорте пациентов с рефрактерной хронической сердечной недостаточностью в Санкт-Петербурге // Редкие орфанные заболевания и врожденные пороки развития: современные возможности

диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. — СПб., 2014. — С. 204 — 218.

3. Туральчук М. В., Новик Г., Гудкова А. Я. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре врожденных полиорганных синдромов у пациентов раннего детского возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10. — № 3. — С. 166 — 169.
4. Bono C., Nuzzo D., Albegiani G. et al. Genetic screening of Fabry patients with EcoTILLING and HRM technology // BMC Res Notes. — 2011. — Vol. 4. — P. 323.
5. Chimenti C., Pieroni M., Morgante E. et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 1047 — 1053.
6. Elliott P., Baker R., Pasquale F. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey // Heart. — 2011. — Vol. 97. — № 23. — P. 1957 — 1960.
7. Ferreira S., Reguenga C., Oliveira J. P. The Modulatory Effects of the Polymorphisms in GLA 5'-Untranslated Region Upon Gene Expression Are Cell-Type Specific // JIMD. Reports DOI 10.1007/8904\_2015\_424.
8. Hwu W. L., Chien Y. H., Lee N. C. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A) // Hum Mutat. — 2009. — Vol. 30. — № 10. — P. 1397 — 1405.
9. Monserrat L., Gimeno-Blanes J. R., Marín F. et al. Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 508 Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // Journal of the American College of Cardiology. — 2007. — Vol. 50. — № 25. — P. 2399 — 2403.
10. Nakao S., Takenaka T., Maeda M. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 288 — 293.
11. Ommen S. R., Nishimura R. A., Edwards W. D. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? // Heart. — 2003. — № 89. — P. 929 — 930.
12. Pery M., Elliott\*, Aris Anastasakis, Michael A. Borger et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // European Heart J. — 2014. — Vol. 35. — P. 2733 — 2779.
13. Pisani A., Imbriaco M., Zizzo C. et al. A classical phenotype of Anderson-Fabry disease in a female patient with intronic mutations of the GLA gene: a case report // BMC Cardiovasc Disord. — 2012. — Vol. 12. — P. 39.
14. Ries M., Gal A. Genotype — phenotype correlation in Fabry disease. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS // Oxford PharmaGenesis. — 2006. — Ch. 34.
15. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 1407 — 1411.
16. Saifudeen Z., Desnick R. J., Ehrlich M. A mutation in the 5' untranslated region of the human alpha-galactosidase A gene in high-activity variants inhibits specific protein binding // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 371. — № 2. — P. 181 — 184.
17. Samuelsson K., Kostulas K., Vrethem M. et al. Idiopathic Small Fiber Neuropathy: Phenotype, Etiologies, and the Search for Fabry Disease // J. Clin. Neurol. — 2014. — Vol. 10. — № 2. — P. 108 — 118.
18. Solovyov K. V., Grudinina N. A., Semernin E. N. et al. Transthyretin Gene V30M, H90N, and (del 9) Mutations in Cardiomyopathy Patients from St. Petersburg // Russian Journal of Genetics. — 2011. — Vol. 47. — № 4. — P. 477 — 482.
19. Tanislav C., Kaps M., Rolfs A. et al. Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study // Eur. J. Neurol. — 2011. — Vol. 18. — № 4. — P. 631 — 636.
20. Tazi J., Bakkour N., Stamm S. Alternative splicing and disease // Biochim Biophys Acta. — 2009. — Vol. 1792. — № 1. — P. 14 — 26.

21. Wilkinson J. D. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007 // Prog. Pediatr. Cardiol. — 2008. — Vol. 25. — № 1. — P. 31–36.

## РЕЗЮМЕ

А. А. Полякова, Е. Н. Семернин, А. Я. Гудкова

**Особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и роль полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа-галактозидазы А**

Отражена важность своевременной диагностики саркомерной и несаркомерной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Приведены результаты фенотипического и генотипического скринингов, направленных на выявление фенокопий ГКМП и, в частности, болезни Фабри в структуре, гипертрофии левого желудочка неясного генеза у пациентов Северо-Западного региона России. Проанализировано влияние полиморфных вариантов в интронных и промоторных регионах гена GLA на особенности клинического течения и наличие экстракардиальных проявлений.

**Ключевые слова:** гипертрофический фенотип, саркомерная ГКМП, несаркомерная ГКМП, болезнь Фабри, полиморфизмы.

## SUMMARY

A. A. Poliakova, E. N. Semernin, A. Ya. Gudkova

**The clinical course of hypertrophic cardiomyopathy and the role of polymorphisms in the intronic and promoter regions of the gene alpha-galactosidase A**

The article reflects the importance of timely diagnosis sarcomeric and non sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The results of the phenotypic and genotypic screenings aimed at identifying HCM phenocopies and, in particular Fabry disease, in the structure of left ventricular hypertrophy of unknown origin in patients of the North-West region of Russia. We analyzed the influence of polymorphisms in the intronic and promoter regions of the GLA gene on clinical course and the presence of extracardiac manifestations.

**Key words:** hypertrophic phenotype, sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy, non sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease, polymorphisms.

© Коллектив авторов, 2015 г.  
УДК 618.19-006.6-08-073.756.8

А. В. Комяхов, А. В. Мищенко,  
А. С. Петрова, В. В. Семиглазов,  
Т. Ю. Семиглазова, Ван Шу

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неоадьювантную химиотерапию (НХТ) все чаще используют не только при местно-распространенных (неоперабельных), но и операбельных формах рака молочной железы (РМЖ) [3, 5]. При сравнительном анализе эффективности адьювантной и неоадьювантной химиотерапии не выявлено существенных отличий в отношении показателей безрецидивной и общей выживаемости [6]. Тем не менее НХТ имеет свои преимущества. В частности, неоадьювантный режим позволяет перевести неоперабельные опухоли в операбельные, а также способствует увеличению числа органосохраняющих операций [2, 4]. Кроме того, неоадьювантный режим позволяет оценить эффективность того или иного вида систем-

ного лечения локальных форм РМЖ, а также получить информацию о факторах прогноза и биологии опухоли значительно быстрее, чем адьювантный.

Единственным надежным методом оценки эффективности НХТ является определение степени лекарственного патоморфоза (регресса) при исследовании послеоперационного препарата. На предоперационном этапе для мониторинга раннего ответа опухоли на лечение и оценки остаточной опухоли после лечения используют физикальное исследование (пальпацию), маммографию, КТ и УЗИ. Последние годы все чаще применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Основной целью исследования явилось улучшение качества и точности оценки эффективности неоадьювантного системного лечения рака молочной железы с помощью МРТ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 64 больных с морфологически подтвержденным местно-распространенным раком молочной железы (Т 1-4 – N1-3-M0), проходивших лечение в отделении опухолей молочной железы НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова в 2012–2015 гг.

Перед началом лечения всем больным выполнена трепан-биопсия. При морфологическом (иммуногистохимическом) исследовании определен гистологический тип опухоли, степень злокачественности по Ellis-Elston, экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ЭР и/или ПР), Ki67 и Her 2-статус.

Неоадьювантное системное лечение включало химиотерапию (ХТ) и таргетную терапию. В схемах