Гипертрофическая кардиомиопатия и синдром дисплазии соединительной ткани, варианты сочетанной патологии

Юрий Никитич Беленков, Елена Витальевна Привалова,
Вера Юрьевна Каплунова*, Ирина Сергеевна Чекнева,
Юлия Игоревна Найманн, Мария Владимировна Кожевникова,
Гаянэ Андронникова Шакарьянц, Алексей Сергеевич Лишута
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить структуру сопутствующей патологии, прежде всего, синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СДСТ) у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) для определения алгоритма комплексного обследования больных.

Материал и методы. Обследовали 186 пациентов с ГКМП (88 мужчин и 78 женщин). Диагноз ГКМП устанавливали согласно действующим рекомендациям; при отсутствии фенотипических проявлений, проводили молекулярно-генетическое исследование. Всем пациентам выполнили эхокардиографическое исследование, а также стандартное обследование кардиологического пациента для выявления сопутствующих заболеваний. У 61 больного и 61 человека контрольной группы провели генотипирование полиморфизмов 12 генов модификаторов.

Результаты. Наиболее часто ГКМП сочеталась с миомой матки (52%), кардиальными и внекардиальными аномалиями развития (50%), заболеваниями щитовидной железы (37%). Сочетание ГКМП с различными вариантами дисплазии соединительной ткани отмечено в 17% случаев (пролапс митрального клапана – в 6,3%, пролапс трикуспидального клапана – 2,7%, дополнительные хорды – 4,5%, двухстворчатый аортальный клапан – 1,8%, повышенная трабекулярность левого желудочка – 3,6%, аневризма межпредсердной перегородки – 3,6%, дефект мембранозной части межжелудочковой перегородки – 1,8%).

Заключение. У больных ГКМП одной из наиболее частых сопутствующих нарушений является СДСТ. Оценка сочетания СДСТ с ГКМП, характер их генетической структуры и общности патогенеза требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, вариант течения, прогноз, синдром дисплазии соединительной ткани, полиморфизмы генов модификаторов.

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Чекнева И.С., Найманн Ю.И., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Лишута А.С. Гипертрофическая кардиомиопатия и синдром дисплазии соединительной ткани, варианты сочетанной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):522-527. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-522-527

Hypertrophic Cardiomyopathy and Connective Tissue Dysplasia Syndrome: Comorbidity Variants

Yury N. Belenkov, Elena V. Privalova, Vera Yu. Kaplunova*, Irina S. Chekneva, Yulia I. Najmann, Maria V. Kozhevnikova,
Gayane A. Shakaryants, Alexey S. Lishuta
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the structure of co-morbidities, especially connective tissue undifferentiated dysplasia syndrome (CTDS), in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) to develop an algorithm of complex examination of patients.

Material and methods. Patients with HCM (n=186; 88 men and 78 women) were examined. The diagnosis of HCM was based on current guidelines; molecular genetic study was performed in the absence of phenotypic manifestations. Echocardiography and standard examination of cardiac patient were performed in all patients to identify comorbidities. Genotyping of polymorphisms of 12 modifying genes was performed in 61 patients and 61 people in the control group.

Results. HCM was most often associated with uterine myoma (52%), cardiac and extracardiac congenital malformations (50%), and thyroid diseases (37%). Combination of HCM with different variants of connective tissue dysplasia was found in 17% of patients (mitral valve prolapse – 6.3%, tricuspid valve prolapse – 2.7%, supplemental chords – 4.5%, bivalve aortic disease – 1.8%, increased left ventricular trabeculation – 3.6%, atrial septal aneurysm – 3.6%, membranous ventricular septal defect – 1.8%).

Conclusion. CTDS is one of the most often associated disorders in patients with HCM. The study of the association of CTDS and HCM, the nature of their genetic structure and similarity of pathogenesis require further study.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, disease variants, prognosis, connective tissue dysplasia syndrome, modifying genes polymorphisms.

For citation: Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Chekneva I.S., Najmann Yu.I., Kozhevnikova M.V., Shakar'janc G.A., Lishuta A.S. Hypertrophic Cardiomyopathy and Connective Tissue Dysplasia Syndrome: Comorbidity Variants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):522-527. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-522-527

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): lizunario@rambler.ru

Received / Поступила: 08.04.2016

Accepted / Принята в печать: 02.09.2016

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — заболевание, обусловленное мутациями в генах, которые кодируют сократительные белки кардиомиоцитов. Морфологическими проявлениями ГКМП являются дезориентация и гипертрофия кардиомиоцитов, а также интерстициальный фиброз [1].

В настоящее время недостаточно изучена проблема сопутствующей патологии при ГКМП, хотя эти данные крайне важны, учитывая необходимость практически постоянной медикаментозной терапии и хирургической коррекции обструктивных форм заболевания у данных пациентов. Отсутствует система, характеризующая комплекс сопутствующей патологии при ГКМП, имеются лишь единичные сообщения по данному вопросу [2-12].

В исследованиях по оценке поражения сердца при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СДСТ) в Российской популяции в большинстве случаев речь идет о единичных дополнительных хордах левого желудочка (ДХЛЖ) — 61,6%, две хорды выявлены в 15,5% случаев, а три — в 2,7% случаев. При этом наиболее часто отмечено наличие поперечного расположения хорд — 65,4% наблюдений, а продольное — в 2,5% случаев [3]. Итак, наиболее часто встречаются сочетанные малые аномалии сердца (МАС) в программе СДСТ — до 75%, при этом пролапс митрального клапана (ПМК) — до 68,5% и ДХЛЖ — до 65% [13, 14]. При больших проспективных исследованиях (более 2 тыс. человек), было выявлено, что в 21% случаев ДХЛЖ не сопровождаются другой патологией сердца, в 19% выявлено сочетание с ревматическим поражением сердца, еще в 19% — с атеросклеротическим поражением сердца, в 12% — с ПМК, в 5% — с дефектом межжелудочковой перегородки (МЖП) и в 5% — с дилатационной кардиомиопатией [3]. При этом фенотипическими внекардиальными признаками были кифосколиоз и повышенная растяжимость кожи. Пролапсы трикуспидального клапана в российской популяции отмечены в 3-5,5% случаях, при этом они чаще сочетаются с ПМК, а аневризмы межпредсердной перегородки (МПП) отмечены в 2-5% наблюдений. Описанные выше варианты поражения сердца при СДСТ являются факторами риска, прежде всего, для развития аритмий, что крайне важно при ГКМП, и присоединения инфекционного эндокардита [3-5, 15]. По результатам исследований Кадуриной Т.И. и соавт. выпущена монография «Дисплазия соединительной ткани», где систематизирован и классифицирован весь спектр патологии, характеризующей СДСТ. Помимо этого и наиболее известных феноменов с поражением сердца (синдром Марфана, Элерса-Данло, Лосеса-Диеза, первичная легочная гипертензия, двухстворчатый аортальный клапан) к дисплазии соединительной ткани были отнесены моногенные кардиомиопатии и

аритмии. В эту группу вошли: гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия правого желудочка (семейный вариант), болезнь Наксоза, стресс-индуцированная желудочковая тахикардия, синдромы длинного и короткого QT, включая синдром Бругады [6].

Целью настоящего исследования явился анализ структуры сопутствующей патологии, прежде всего СДСТ, у больных ГКМП для определения алгоритма комплексного обследования больных.

Материал и методы

Обследовано 186 пациентов с ГКМП (88 мужчин и 78 женщин). Диагноз ГКМП устанавливался согласно рекомендациям по диагностике и лечению больных ГКМП [16] на основании алгоритма обследования кардиологического больного. При отсутствии фенотипических проявлений проводилось молекулярно-генетическое исследование.

Эхокардиографическое исследование пациентам проводили на эхокардиографе Vivid 7 Dimension/Vivid 7 PRO версия 6.0.x (Германия) по методике двухмерной эхокардиографии с использованием М- и В-режимов, а также с использованием импульсно-волнового и непрерывно-волнового доплеровского режимов. Оценивали размеры камер сердца, основные показатели гипертрофии миокарда, в том числе — толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), показатели диастолической дисфункции, нарушения глобальной и локальной сократимости миокарда. На основании полученных данных производили вычисление следующих параметров согласно стандартизованным математическим формулам: масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик Е) и систолу предсердий (пик А) — Е/А, индекс объем-масса (ИОМ), предсердно-желудочковое отношение (ПЖО).

Все пациенты обследованы комплексно по алгоритму кардиологического больного с использованием методик для оценки сопутствующей патологии (рентгенография органов грудной клетки и позвоночного столба, ультразвуковые исследования, компьютерная томография, эндоскопические методы исследования).

У 61 больного (26 мужчин и 35 женщин) и 61 человека контрольной группы с подбором «один в один» проведено генотипирование полиморфизмов 12 генов модификаторов: ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), ген эндотелина 1 (EDN1), ген рецептора эндотелина типа А (EDNRA), ген химазы (CMA1), ген ангиотензиногена (AGT), ген ангиотензина II рецептора типа 1 (AGTR1), ген матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3), ген тромбоцитарного гликопротеина IIIA (ITGB3), гены коагуляционных факторов F2, F5, F7.

В работе использовали образцы ДНК, выделенные из периферической крови. Проводилась полимеразная цепная реакция синтеза ДНК и рестрикционный анализ амплифицированных фрагментов ДНК. Амплификация была выполнена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере «Терцик» производства компании «ДНК технология» (Россия). Разделение амплифицированных фрагментов ДНК проводили при помощи электрофореза. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и анализировали в проходящем ультрафиолетовом свете с использованием системы гель-видеодокументации «Vilber Lormat» (Германия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Определение вида распределения для количественных признаков осуществлялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. При сравнении групп по количественному признаку в случае соответствия его нормальному распределению использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, распределенных ненормально, применялся U-критерий Манна-Уитни, либо критерий Краскела-Уоллиса. При попарном сравнении частот генотипов аллелей использовался точный двусторонний критерий Фишера. Для трех и более категорий применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), где вероятность случайного различия определялась по критерию Фишера $p(F)$. Критерий хи-квадрат $p(\chi^2)$ использовался для оценки признаков, измеряемых в номинальной (категорийной) шкале. Раз-

личия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Если p был в пределах от 0,1 до 0,05, то результат рассматривался как тенденция.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $47,1 \pm 10,0$ лет, средняя продолжительность наблюдения – $7,66 \pm 0,36$ лет (от 3 до 28).

Среди наблюдаемых в 55,4% случаев ($n=103$) выявлен прогрессирующий вариант течения ГКМП (ПВТ), в 35,5% ($n=66$) – стабильный вариант (СВТ), в 5,9% ($n=11$) – вариант фибрилляция предсердий (ВФП), в 2,7% ($n=5$) – внезапная сердечная смерть (ВВСС), а в 0,5% ($n=1$) – вариант конечная стадия (ВКС). Преобладали пациенты с обструктивными вариантами ГКМП (67,7%) и асимметричным вариантом гипертрофии (79%), при этом 44,6% пробандов имели семейную форму заболевания.

Анализ результатов проведенных исследований и длительного наблюдения за исследуемой группой в клинике выявил следующие закономерности по сопутствующей патологии при ГКМП (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что в 50% наблюдений наиболее часто ГКМП сочетается с аномалиями развития, как кардиальными, так и внекардиальными, в том числе, в программе дисплазии соединительной ткани: дополнительные хорды и усиленная трабекулярность ЛЖ, усиленное развитие сети Хиари, пролапсы митрального и трикуспидального клапанов, аневризматическое выпячивание и дефект МЖП, аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного

Figure 1. Comorbidities in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Рисунок 1. Сопутствующая патология у больных ГКМП

Figure 2. Variants of intracardiac manifestations of connective tissue dysplasia in patients with hypertrophic cardiomyopathy
Рисунок 2. Демонстрация вариантов внутрисердечных проявлений дисплазии соединительной ткани у больных ГКМП

ствола, двухстворчатый аортальный клапан без формирования патологического градиента на аортальном клапане. Среди экстракардиальных аномалий развития наиболее часто встречались дополнительные соски, глухонемота, аномальное развитие кистей, грыжи различной локализации, варикозная болезнь нижних конечностей. Таким образом, в 17% случаев отмечено сочетание ГКМП с различными вариантами дисплазии соединительной ткани. Полученные данные по сопутствующей патологии носят описательный характер, так как отсутствуют данные сравнительного статистического анализа по сопутствующей патологии больных ГКМП и средние статистические данные по нозологиям в Российской популяции жителей крупных городов. Однако результаты многолетних наблюдений за группой пациентов с изучаемой патологией требуют дальнейшего изучения спектра сопутствующей патологии.

При анализе результатов обследования группы наблюдаемых больных ГКМП, как указывалось выше, в 17% случаев было отмечено наличие признаков СДСТ, при этом поражение сердца отмечено в 14,5% наблюдений. Оценка структуры выявленных изменений у наблюдаемых больных выявила следующие показате-

тели: ПМК – 6,3%, пролапс трикуспидального клапана – 2,7%, дополнительные хорды – 4,5% двухстворчатый аортальный клапан – 1,8%, повышенная трабекулярность ЛЖ – 3,6%, аневризма МПП – 3,6%, дефект мембранозной части МЖП – 1,8%.

Демонстрация вариантов внутрисердечных проявлений дисплазии соединительной ткани представлена на рис. 2.

Своевременная диагностика признаков СДСТ, прежде всего, с поражением сердца, у больных ГКМП позволяет внести коррективы при прогнозировании течения заболевания и подходы к тактике ведения.

Далее представлены результаты по наиболее значимым корреляциям полиморфизмов изучаемых генов модификаторов и вариантам сопутствующей патологии больных ГКМП, прежде всего, с СДСТ.

По данным, полученным при исследовании полиморфизма PI A1/A2, [rs5918] гена тромбоцитарного гликопротеина IIIA (ITGB3), очевидно, что больные с С/С генотипом значительно преобладают при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани ($p=0,008$). При варианте генотипа Т/Т выявлена тенденция наличия у больных ГКМП – грыжи пи-

щеводного отверстия диафрагмы ($p=0,086$). С учетом полученных данных по оценке структуры полиморфизма -1171 5A/6A, [rs3025058] гена матриксной металло-протеиназы-3 (ММП-3) можно говорить, что вариант генотипа 5/5 имеет тенденцию быть более устойчивым проявлениям дисплазии соединительной ткани ($p=0,067$). В остальном значимых различий по исследуемым полиморфизмам при сочетании ГКМП и СДСТ не выявлено.

Обсуждение

Оценивая результаты проспективных исследований, характеризующих эпидемиологию, этиологию, клинику, варианты течения ГКМП, риски ВСС и подходы к ведению больных следует отметить, что нет четких статистических данных по сопутствующей патологии при ГКМП. Полученные в исследовании результаты при многолетнем наблюдении за пациентами ГКМП указывают на усиление и упорство аритмий при сочетании с МАС в программе СДСТ. По данным литературы известно, что наиболее часто встречаются сочетанные МАС в программе СДСТ, среди которых первое место занимают ПМК и дополнительные хорды ЛЖ [7]. При этом отсутствуют однозначные статистические данные о сочетании ГКМП и МАС. Активное изучение дисплазии соединительной ткани начинается с конца XX и начала XXI веков, когда появляются работы А.С. Калмыковой и ее учеников о признаках дисплазии соединительной ткани при поражении сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей [7]. В дальнейшем в работах Э.В. Земцовского и А.А. Алексеева оценивается комплекс соединительнотканых нарушений в различных возрастных группах, формируются подходы к терапии и ведению таких пациентов [4,5,8]. Особое внимание уделяется такому грозному осложнению при поражении сердца, как инфекционный эндокардит. Основное место в работах занимает поражение ССС. Имеются сообщения о сочетании ГКМП с двухстворчатым аортальным клапаном, дефектом МЖП и незакрытым овальным окном, дополнительными хордами ЛЖ. На основании российского

и зарубежного опыта была создана монография «Дисплазия соединительной ткани», авторы Т.И. Кадурина и В.Н. Горбунова, где кардиомиопатии, в том числе и гипертрофическая, рассматриваются авторами в программе СДСТ [6]. В работах зарубежных авторов освещены преимущественно генетические аспекты СДСТ и ГКМП. Согласно действующим рекомендациям наследственные нарушения соединительной ткани представляют собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или ферментов их биосинтеза, а также генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани [15]. Эти гены ответственны за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. В то же время в основе изменений, наблюдаемых при ГКМП, в большинстве случаев лежат мутации в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда [16]. Данный факт с учетом различий гистогенеза соединительной и мышечной тканей не совпадает с мнением авторов, относящих ГКМП к СДСТ [6].

Заключение

По результатам длительных наблюдений (более 25 лет) выявлено, что у больных ГКМП одной из наиболее частых нарушений в структуре сопутствующей патологии является синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Оценка патологии ССС при СДСТ, сочетание с ГКМП, характер их генетической структуры требуют дальнейшего изучения, т.к. могут подтвердить общность патогенеза кардиомиопатии и соединительнотканной дисплазии с поражением сердца. Знание структуры сопутствующей патологии и ее особенностей могут помочь в определении тактики ведения больных ГКМП.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Ramaraj R. Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Cardiol Rev* 2008; 16: 172-80.
2. Bokeria LA, Borisov KV, Sinev AF, Savchenko ED. The risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija* 2001; 1: 61-70. In Russian (Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синева А.Ф., Савченко Е.Д. Риск внезапной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2001; 1: 61-70).
3. Zemtovsky EV. Connective heart dysplasia. St. Petersburg: Polyteh; 2000. In Russian (Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб.: Политех; 2000).
4. Zemtovsky EV, Malev EG. Small and dysplastic abnormalities of the heart phenotypes. St. Petersburg: IVESEP; 2012. In Russian (Земцовский Э. В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: ИВЭСЭП; 2012).
5. Zemtovsky EV. Mitral valve prolapse. St. Petersburg: Общество «Знание»; 2010. In Russian (Земцовский Э. В. Проплап митрального клапана. СПб.: Общество «Знание»; 2010).
6. Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia. Guidelines for doctors. St. Petersburg: Elbi-SPB; 2009. In Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби -СПБ; 2009).
7. Maron BJ, Casey S. A., Hauser R. G. et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 882-8.
8. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 626-8.
9. Mogensen J, Klausen LC, Pedersen AK et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Invest* 1999; 103: R39-43.
10. Mogensen J., Murphy R.T., Kubo T. et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2004; 44(12): 2315-225.
11. Monserrat L, Hermida-Prieto M., Fernandez X. et al., Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J* 2007; 28, 1953-61.
12. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32.
13. Kalmikova AS Bases of formation of children's health. Moscow: GEOTAR MEDIA; 2015. In Russian (Калмыкова А.С. Основы формирования здоровья детей. М.: ГЕОТАР-МЕДИА; 2015).
14. Alekseev AA, Titov OV. Connective biology and medicine of the 21st century based on the universal law of the trinity. Moscow: Mir; 1997. In Russian (Алексеев А.А., Титов О.В. Соединительнотканная биология и медицина 21 века на основе всеобщего закона триединства. М.: Мир; 1997).
15. Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations (revision 2012). *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2009; 8 (6) suppl 5: 1-24. In Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации (пересмотр 2012 г). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6) приложение 5: 1-24).
16. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35(39):2733-79

About the Authors:

Yury N. Belenkov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Head of the Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Elena V. Privalova – MD, PhD, Professor of the Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Vera Yu. Kaplunova – MD, PhD, Leading Researcher, Research and Education Clinical Center “Metabolic Syndrome”, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Irina S. Chekneva – MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Yulia I. Najmann – MD, PhD, Head of Cardiology Unit, University Clinical Hospital #1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Maria V. Kozhevnikova – MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Gayane A. Shakaryants – MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Беленков Юрий Никитич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Привалова Елена Витальевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Каплунова Вера Юрьевна – д.м.н., в.н.с. научно-образовательного клинического центра «Метаболический синдром», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Чекнева Ирина Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Найманн Юлия Игоревна – к.м.н., зав. отделением кардиологии УКБ №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Кожевникова Мария Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Шакарьянц Гаянэ Андронниковна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова