

Зайцев В. В., Гурщенков А. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Казакова Е. Е., Бадаев К. Д., Гордеев М. Л., Моисеева О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», г. Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

<i>Цель</i>	Оценка перспективы клинического применения циркулирующих биомаркеров для характеристики фиброзных изменений в миокарде у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ).
<i>Материал и методы</i>	Исследование проспективное с длительностью наблюдения 12 месяцев. Включено 47 пациентов (29 женщин и 18 мужчин) с обструктивной формой ГКМП, отобранных для септальной редукции. Всем пациентам проводились эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, определение сыровоточного уровня С-реактивного белка, N-терминального мозгового натрийуретического пропептида, а также релевантных циркулирующих маркеров фиброза (TGF- β 1, MMP-2,-9, TIMP-1, галектина-3, sST2, C1P, P1CP, P1NP). Все пациенты обследованы исходно, через 7 дней, 6 и 12 месяцев после хирургического лечения. Проводился морфометрический анализ интраоперационных биоптатов миокарда для оценки степени выраженности фиброзных изменений. Пациенты принимали терапию β -адреноблокаторами (95,7%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов ангиотензина (34%), петлевыми диуретиками (68,1%), антагонистами альдостерона (34%), статинами (66%).
<i>Результаты</i>	Женщины с ГКМП были старше и чаще имели дополнительные факторы риска (артериальную гипертензию). Мужчины характеризовались более высоким риском внезапной сердечной смерти. При гистологическом исследовании интраоперационных биоптатов миокарда площадь фиброзных изменений составила 13,9 \pm 6,9%. По данным МРТ сердца площадь отсроченного контрастирования в среднем составила 8,7 \pm 3,3% от массы миокарда ЛЖ. Не установлено ассоциаций традиционных сердечно-сосудистых факторов риска с выраженностью фиброзных изменений в миокарде и уровнем циркулирующих маркеров фиброза. Возможно, это связано с модифицирующим действием лекарственной терапии, которую получали больные ГКМП. По данным ЭхоКГ максимальный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ до хирургического лечения составил 88 (55; 192) мм рт.ст., толщина межжелудочковой перегородки 22 (16; 32) мм. После проведенной миоэктомии у всех пациентов отмечено значительное снижение градиента в выходном тракте ЛЖ ($p=0,0002$). Вместе с тем размер левого предсердия, имевший тенденцию к снижению в раннем послеоперационном периоде, возвращался к исходным значениям к 6-му месяцу наблюдения.
<i>Заключение</i>	Подтверждено повышение циркулирующих релевантных маркеров фиброза у больных с обструктивной формой ГКМП. В то же время, не выявлено корреляционной связи между уровнем циркулирующих биомаркеров и выраженностью фиброза по данным гистологического исследования и МРТ сердца, что, возможно связано с модифицирующим влиянием медикаментозной терапии и ограниченности выборки.
<i>Ключевые слова</i>	Гипертрофическая кардиомиопатия; внезапная сердечная смерть; биомаркеры; фиброз
<i>Для цитирования</i>	Zaitsev V. V., Gurshchenkov A. V., Mitrofanova L. B., Ryzhkov A. V., Kazakova E. E., Badaev K. D. et al. Clinical significance of different assessment methods of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):44–50. [Russian: Зайцев В. В., Гурщенков А. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Казакова Е. Е., Бадаев К. Д. и др. Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):44–50.]
<i>Автор для переписки</i>	Зайцев Вадим Витальевич. E-mail: work.zaitsev@gmail.com

Идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одно из наиболее распространенных моногенных заболеваний, развитие которого ассоциировано с мутациями в генах саркомерных белков кардиомиоцитов. Существует мнение, что основной жизнеопасных нарушений ритма и ассоциированной

с ними внезапной сердечной смерти (ВСС), а также диастолической, а в терминальной стадии систолической дисфункции миокарда служит не столько патологическая гипертрофия миокарда, сколько миокардиальный фиброз. Механизмы формирования фиброзных изменений при ГКМП до конца не изучены. Предпо-

лагают, что миокардиальный фиброз прежде всего носит заместительный характер и обусловлен гибелью кардиомиоцитов вследствие нарушения энергетического обмена. Нельзя исключить и вклад более поздних изменений, связанных с обструкцией выходного тракта ЛЖ (ВТАЖ) и ишемией миокарда на фоне микроциркуляторных нарушений. Однако в ряде экспериментальных исследований показано, что уже на ранних стадиях ГКМП до развития типичных морфологических проявлений формируются профибротические условия, которые могут быть основой дальнейших фиброзных изменений миокарда [1]. «Золотым стандартом» оценки стромы миокарда по-прежнему остается гистологическое исследование. Однако в последние годы для оценки степени выраженности фиброзных изменений в миокарде в клинической практике широко используются циркулирующие биомаркеры, основанные на измерении сывороточных пептидов, дериватов тканевого синтеза фибриллярных коллагенов и активности системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов, которые, к сожалению, имеют крайне низкую специфичность. В связи с этим продолжается активный поиск новых биомаркеров, значение которых для изучения фиброзных изменений в миокарде еще предстоит определить.

В связи с этим в рамках настоящего исследования предполагалось оценить перспективы клинического применения циркулирующих биомаркеров для характеристики фиброзных изменений в миокарде у пациентов с ГКМП с обструкцией выносящего тракта ЛЖ.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 47 пациентов (29 женщин и 18 мужчин) с обструктивной формой ГКМП, отобранных для выполнения септальной миоэктомии. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им.В.А. Алмазова» Минздрава России. Все исследования с участием физических лиц выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией после подписания информированного согласия.

Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования представлены в таблице 1 и на рисунке 1. У всех пациентов с артериальной гипертензией последняя диагностирована после верификации диагноза ГКМП. Результаты инструментального обследования представлены в таблице 2. Всем пациентам проводилось ЭхоКГ исследование на аппарате Vivid 9 (GE, США) по стандартному протоколу с оценкой диастолической функции ЛЖ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца выполнялась до хирургического вмешательства на высокопольном 3,0 Тл МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim (Siemens) с синхронизацией ЭКГ. Обработку полученных МР-томограмм выполняли при помощи приложения MR Cardiac Analysis рабочей станции Syngo Via Siemens в соответствии с рекомендациями ACCF/ACR/АНА/NASCI/SCMR [2].

Сывороточный уровень С-реактивного белка определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400+» турбидиметрическим методом. Сывороточная концентрация N-терминального мозго-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ГКМП

Показатель	Все пациенты, n=47	Женщины, n=29	Мужчины, n=18
Возраст, лет	55±9	58±9*	52±9
ИМТ, кг/м ²	29±4	29±3	27±5
СД, n (%)	1 (2,1)	1 (3,4)	0 (0)
АГ, n (%)	38 (79,2)	26 (87,7)	12 (66,7)
Курение, n (%)	18 (37,5)	6 (20,7)	12 (66,7)**
Синкопальные состояния, n (%)	7 (14,9)	2 (6,9)	5 (27,8)
Ангинозный синдром, n (%)	9 (18,8)	4 (13,8)	5 (27,8)
ФП, абс (%)	7 (14,6)	4 (13,8)	3 (16,7)
ОНМК, абс (%)	4 (8,3)	1 (3,4)	3 (16,7)
Риск ВСС, %	3,9 (2,4;4,5)	2,5 (2,4;3,4)	3,8 (2,8; 5,5)*
NT-proBNP, нг/мл	1006 [599; 2019]	1246 [656; 2344]	882,6 [469; 1526]
Бета-адреноблокаторы, n (%)	45 (95,7)	29 (100)	16 (88,9)
Ингибиторы АПФ/АРА, n (%)	16 (34)	11 (37,9)	5 (27,8)
Петлевые диуретики, n (%)	32 (68,1)	23 (79,3)	13 (72,2)
Антагонисты альдостерона, n (%)	16 (34)	11 (37,9)	5 (27,8)
Статины, n (%)	31 (66)	19 (65,5)	12 (66,7)

Достоверность различий в группах мужчин и женщин: * – p<0,05; ** – p<0,01. Данные представлены в виде M±σ и медианы, 1-го и 3-го квартилей распределения. ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; ВСС – внезапная сердечная смерть; NT-pro-BNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; ингибиторы АПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Метод диагностики	Первичное обследование	Операция	Динамическое наблюдение		
			Стационарный этап: 7 дней после операции	Амбулаторный этап	
				Визит 1: 6 мес.	Визит 2: 1 год
Клинический осмотр	+		+	+	+
Эхокардиографическое исследование	+		+	+	+
Магнитно-резонансная томография сердца	+		+		
Биомаркеры	+				
Гистологическое исследование биоптатов миокарда		+			

вого натрийуретического пропептида (NT-proBNP) оценивалась электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic). Сывороточные уровни трансформирующего ростового фактора бета1 (TGF- β 1; R&D system), матриксных металлопротеиназ -2, -9 (MMP-2, MMP-9, R&D system), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP1, R&D system), галектина-3 (R&D system), солюбилизованного ST2 рецептора 4 интерлейкина 1 (sST2, Clinical diagnostics, Presage ST2 kit), C-телопептида коллагена I типа (C1TP, MyBioSource) как маркера деградации коллагена, а также C-терминального пропептида коллагена I типа (PICP) (USCN Life Science) и N-терминального пропептида проколлагена III типа (PIIINP) (USCN Life Science) как маркеров синтеза коллагена определяли методом иммуноферментного анализа с детекцией на планшетном ридере «BioRad 690».

Для сравнения уровень циркулирующих биомаркеров оценивался также в группе практически здоровых доноров крови (средний возраст 51,5 \pm 5 лет).

Интраоперационные биоптаты миокарда фиксировались 10%-м забуференным формалином. Для оценки процентной доли фиброза в биоптатах миокарда проводился морфометрический анализ препаратов после окраски по Ван Гизону с эластикой (Masson elastic trichrome).

Результаты статистического анализа данных, имеющих приближенно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). Для представления дискретных переменных или количественных непрерывных переменных с ненормальным распределением использовалась медиана с интерквартильным размахом. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Таблица 2. Данные инструментального обследования

Показатель	Исходно	7 дней	6 месяцев	12 месяцев
		После оперативного вмешательства		
Эхокардиографическое исследование				
ЛП, мм	46 \pm 6	44 \pm 5	46 \pm 3	46 \pm 6
МЖП, мм	22 \pm 4	14 \pm 3	14 \pm 3	16 \pm 3
ЗСЛЖ, мм	14 \pm 4	14 \pm 3	12 \pm 4	13 \pm 4
ОТС	0,808 \pm 0,169	-	-	-
КДР, мм	46 \pm 6	48 \pm 4	47 \pm 13	49 \pm 5
КСР, мм	26 \pm 5	30 \pm 4	28 \pm 10	26 \pm 1
ФВ, %	69 \pm 8	67 \pm 7	65 \pm 5	58 \pm 5
Индекс ММЛЖ, г/м ²	255 \pm 94	-	-	-
ВТАЖ, dPmax	88 \pm 30	17 \pm 7	11 \pm 6	12 \pm 8
МН, степень	2 [0;3]	0 [0;2]	1 [0;3]	1 [0;2]
Ve/Va	1,0 \pm 0,4	-	1,1 \pm 0,4	1,0 \pm 0,4
DT, мс	260 \pm 87	-	240 \pm 24	191 \pm 40
ПЖ, мм	29 \pm 4	26 \pm 2	28 \pm 9	27 \pm 3
Магнитно-резонансная томография сердца				
ЛП, мм	47 \pm 8	44 \pm 6	-	-
МЖП, мм	24 \pm 4	15 \pm 5	-	-
ЗСЛЖ, мм	13 \pm 3	12 \pm 2	-	-
КДО, мл	129 \pm 30	123 \pm 24	-	-
КСО, мл	36 \pm 15	44 \pm 16	-	-
ФВ, %	72 \pm 8	64 \pm 8	-	-
УО, мл	92 \pm 24	79 \pm 17	-	-
ПЖ, мм	31 \pm 6	29 \pm 5	-	-
ПП, мм	43 \pm 6	41 \pm 7	-	-
SAM-синдром	(+) 100%	(-) 100%	-	-
LGE, % больных	(+) 100%	(+) 100%	-	-
% фиброза от массы миокарда ЛЖ	8,7 \pm 3,3%	-	-	-

Данные представлены в виде M \pm σ и медианы, 1-го и 3-го квартилей распределения. ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; ВТАЖ – выносящий тракт левого желудочка; dPmax – максимальный градиент давления; МН – митральная недостаточность; DT – Deceleration time; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; SAM-синдром – переднесистолическое движение створок митрального клапана; LGE – позднее контрастное усиление.

Результаты

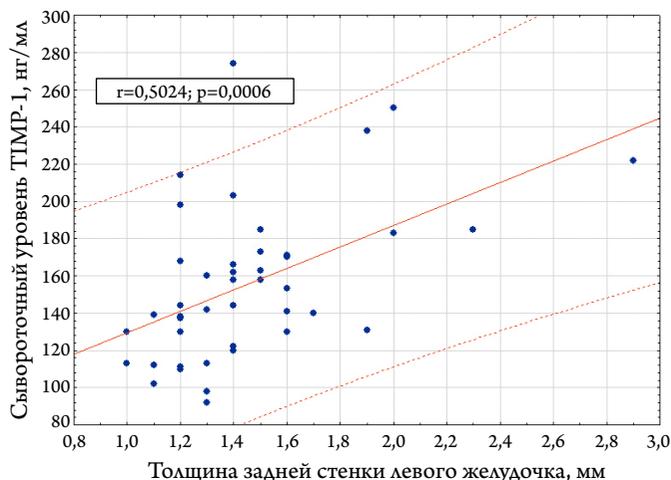
При анализе полученных данных установлено, что женщины, страдающие ГКМП, были старше ($p < 0,05$), у них чаще встречалась артериальная гипертензия ($p = 0,05$), они реже курили ($\chi^2 = 9,57$; $p = 0,002$) (табл. 1). Различались подгруппы и по выраженности клинических проявлений заболеваний. В частности, у мужчин чаще встречались синкопальные состояния ($p = 0,05$). Кроме того, они имели более высокий риск ВСС ($p = 0,028$). При анализе ЭхоКГ параметры и данные МРТ сердца отмечен более высокий индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин по сравнению с женщинами [443 (338; 514) и 337 (251; 394) г/м²].

При гистологическом исследовании интраоперационных биоптатов миокарда наряду с классическими изменениями, характерными для ГКМП, такими как гипертрофия кардиомиоцитов, полиплоидия ядер, нарушение архитектоники миофибрилл, утолщение стенок интрамуральных коронарных артерий, определялся интерстициальный фиброз, площадь которого в среднем составила $13,9 \pm 6,9\%$. По данным МРТ сердца у всех пациентов, включенных в исследование, выявлены МР-признаки отороченного контрастирования, которые варьировали от 4 до 15% в зависимости от массы миокарда ЛЖ. В результате процент фиброзных изменений в миокарде по данным анализа постконтрастных МР-последовательностей в среднем составил $8,7 \pm 3,3\%$ (табл. 2).

Исследование циркулирующих маркеров фиброза в сыворотке крови больных с обструктивной формой ГКМП выявило увеличение содержания метаболитов коллагена I и III типа, преимущественно за счет увеличения маркеров синтеза коллагена I типа (табл. 3). О нарушении процессов деградации коллагенов у больных ГКМП свидетельствовало повышение уровня С1ТР, которое коррелировало с увеличением процента фиброзных изменений в миокарде по данным гистологического исследования ($r = 0,356$; $p = 0,028$). Несмотря на отсутствие различий в содержании TIMP-1 (фактора, регулирующего процесс деградации коллагена) в сыворотке крови пациентов с ГКМП и лиц контрольной группы, установлена прямая корреляционная связь между продукцией TIMP-1 и толщиной стенки ЛЖ (рис. 2). Интересен тот факт, что у пациентов с ГКМП был значительно повышен уровень MMP-9, источником которой традиционно принято считать клетки воспаления. В пользу этого представления говорят и данные об увеличении уровня циркулирующих TGF- β 1 и sST2. О связи процессов воспаления и фиброза свидетельствует и повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови.

Возвращаясь к анализу гендерных различий, следует отметить более высокие уровни TIMP-1 и sST2 в сыворотке крови пациентов с ГКМП мужского пола по срав-

Рисунок 2. Корреляционная связь между толщиной стенки левого желудочка и уровнем тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 типа (TIMP1) в сыворотке крови



$$TIMP-1, \text{нг/мл} = 72,1812 + 57,4273 \times x; 0,95 \text{ Pred. Int.}$$

Таблица 3. Уровень циркулирующих биомаркеров в сыворотке крови больных гипертрофической кардиомиопатией и в контрольной группе

Показатель	Контрольная группа, n=20	Пациенты с ГКМП, n=47
Галектин-3, нг/мл	6,07 \pm 1,43	8,26 \pm 2,06**
MMP-2, нг/мл	312 \pm 95	255 \pm 81*
MMP-9, нг/мл	283 (249; 509)	1153 (683; 1569)**
TIMP-1, нг/мл	146 \pm 38	161 \pm 51
Соотношение MMP-9/TIMP-1	2,8 (1,8; 4,6)	7,6 (4,3; 10,7)**
С1ТР, нг/мл	0,311 (0,269; 0,415)	0,467* (0,273; 0,677)
P1СР, нг/мл	28,5 (17; 59)	69 (33; 199)*
P1ПНР, нг/мл	11,0 (8,4; 12,7)	12,3 (8,6; 30,1) ⁺
Соотношение P1СР/P1ПНР	3,9 (2,2; 5,4)	4,6 (2,9; 8,7)
TGF- β 1, мг/мл	13,1 (12,0; 18,6)	21,0 (12,8; 25,0)*
sST2, пг/мл	15,4 (11,8; 18,5)	19,6 (15,7; 26,3)*

Достоверность различий по сравнению с контролем: ⁺ – $p < 0,05$; * – $p < 0,01$; ** $p < 0,001$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ и медианы, 1-го и 3-го квартилей распределения. MMP – матриксная металлопротеиназа, TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, С1ТР – С-телопептид коллагена I типа, P1СР – С-терминальный пропептид коллагена I типа, P1ПНР – N-терминальный пропептид проколлагена III типа, TGF- β 1 – трансформирующий ростовой фактор, sST2 – солубилизованный ST2 рецептор 4 интерлейкина 1 (IL1 R4).

нению с женским: 173 (141; 222) против 141 (116; 164) нг/мл; $p = 0,004$ и 26,5 (18,7; 32) против 18 (14,4; 22,1) нг/мл; $p = 0,0008$ соответственно, что может рассматриваться в качестве дополнительного ФР развития фиброзных изменений у мужчин при ГКМП.

Не установлено ассоциации традиционных ФР и, в первую очередь, артериальной гипертензии с выраженностью фиброзных изменений в миокарде и уров-

нем циркулирующих маркеров фиброза. Возможно, это связано с модифицирующим действием лекарственной терапии, которую получали больные ГКМП. В частности, в сыворотке крови пациентов, получавших терапию антагонистами альдостерона, по сравнению с пациентами без вышеуказанной терапии выявлены более высокие значения концентрации TGF- β 1 [24,6 (20,8; 39,9) и 18 (11,9; 22,8) нг/мл; $p=0,0007$] и sST2 (22,6 \pm 7,3 и 17,6 \pm 7,3 нг/мл; $p=0,001$). Вероятно, антагонисты альдостерона назначались больным с более выраженными проявлениями СН, у которых уровни TGF- β 1 и sST2 были выше. В пользу данного представления говорит и прямая ассоциация уровня NT-proBNP с толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,390$; $p=0,009$) и увеличением диаметра левого предсердия ($r=0,314$; $p<0,05$). Подобный лекарственный «парадокс» мы прослеживаем и при анализе ассоциаций с терапией статинами: у больных, получавших статины, риск ВСС ниже [2,6% (2,2; 3,8)], чем у пациентов без указанной терапии [3,75% (2,65; 5,95)], $p<0,05$. Вероятно, объяснение этому следует искать в эпидемиологии ВСС у больных ГКМП, риск которой выше в возрасте до 30 лет, тогда как в более позднем возрасте большее значение имеют традиционные ФР, на которые успешно и влияет терапия статинами.

По данным ЭхоКГ исследования, максимальный градиент давления в ВТАЖ до хирургического лечения составил 88 (55; 192) мм рт. ст., толщина межжелудочковой перегородки 22 мм (16; 32) (табл. 2). После проведенной миоэктомии у всех пациентов отмечено значительное снижение градиента в ВТАЖ ($p=0,0002$). Вместе с тем размер левого предсердия, имевший тенденцию к снижению в раннем послеоперационном периоде, возвращался к исходным значениям к 6-му месяцу наблюдения.

Обсуждение

В ряде крупных исследований, в которых анализировались данные пациентов с ГКМП, также как и в нашем исследовании, отмечено, что женщины были старше, имели более выраженные клинические проявления и ЭхоКГ признаки диастолической дисфункции, нуждались в более интенсивном наблюдении и раннем рассмотрении хирургической тактики [3, 4]. Нарушение процессов релаксации миокарда у больных ГКМП может быть связано как с мутационными изменениями сократительных белков кардиомиоцитов и развитием гипертрофии, так и с увеличением фиброза. Несмотря на то, что гендерных различий в функциональных свойствах миофибрилл и их чувствительности к кальцию не установлено, у женщин выявлены особенности фосфорилирования саркомерных белков и состава изоформ тайтина. Эти данные, а также большое количество фиброзных изменений в миокарде, о чем свидетельствуют результаты исследо-

вания L. L. A. M. Nijenkamp с соавт., могут служить объяснением гендерного феномена при ГКМП [5]. С учетом ограниченного числа обследованных в настоящей работе выявлена лишь тенденция к увеличению доли фиброзных изменений в миокарде у женщин с ГКМП: 13,1% (8,0; 18,8) по сравнению с 11,1% (9,6; 15,5). Следует отметить, что дополнительной причиной развития фиброзных изменений в миокарде у больных ГКМП может быть артериальная гипертензия, которая в нашем исследовании также чаще встречалась у женщин.

Нормальная функция желудочков требует сохранной архитектоники миокарда. Нарушение баланса между синтезом и деградацией белков внеклеточного матрикса приводит к функциональным нарушениям и, в первую очередь, к повышению жесткости миокарда. Поэтому развитие миокардиального фиброза при ССЗ сопровождается систолической и диастолической дисфункцией, нарушениями ритма и ВСС. Кроме того, периваскулярный фиброз в условиях гемодинамического стресса может вызывать нарушение перфузии миокарда. При обструктивной форме ГКМП триггерами интерстициального и периваскулярного фиброза могут быть перегрузка давлением, связанная с обструкцией ВТАЖ, перегрузка объемом вследствие митральной недостаточности и микроваскулярная ишемия миокарда. Однако устранение обструкции ВТАЖ, как показало настоящее исследование, не оказывает существенного влияния на отдаленный прогноз структурных изменений миокарда. В связи с этим актуальной представляется ранняя диагностика фиброзных изменений миокарда при ГКМП [6].

Гистологическое исследование биоптатов миокарда традиционно рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики фиброзных изменений. Однако ограниченный объем исследуемого материала, а также очаговость процесса не всегда служат надежным отражением тяжести фиброзных изменений миокарда в целом. Примером мозаичности фиброза могут служить данные гистологического исследования интраоперационной биопсии миокарда одного пациента в различных участках одного сегмента (рис. 3).

Эхокардиографическое исследование также позволяет выявлять фиброзные изменения за счет анализа диапазона плотности распределения пикселей, для которой установлена тесная корреляция с объемной концентрацией фракции коллагена. Однако диагностическая ценность такого подхода нуждается в дальнейшем уточнении. Косвенно судить о выраженности фиброзных изменений можно на основании анализа показателей диастолической функции ЛЖ и увеличения объема левого предсердия.

Дополнительные возможности для анализа степени тяжести фиброзных изменений предоставляет метод

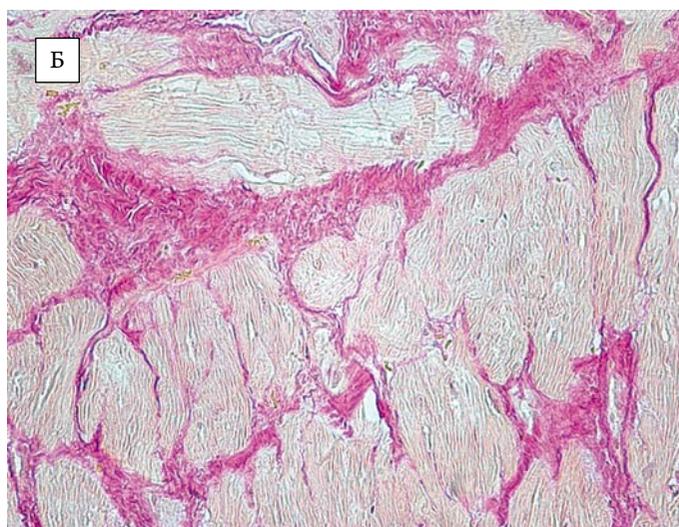
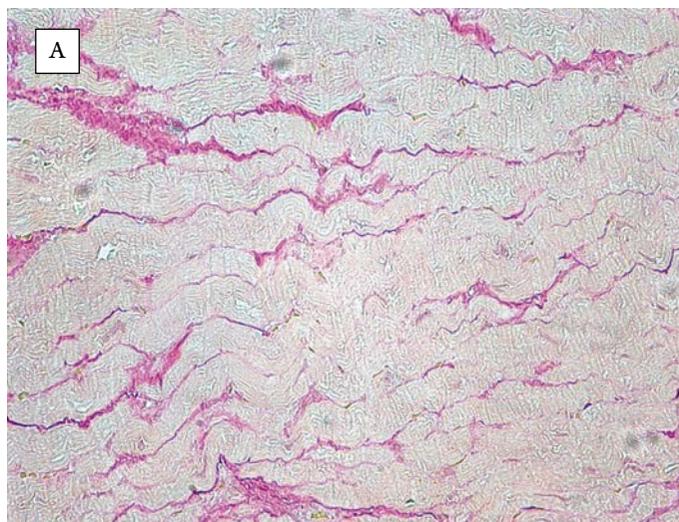
МРТ сердца с контрастным усилением. В частности, охарактеризовать диффузные изменения структуры миокарда позволяет количественная оценка внеклеточного объема. В частности, установлены корреляционные связи между гипертрофией ЛЖ по данным оценки массы миокарда, систолической/диастолической его функцией и площадью остrochenного контрастирования. Однако ассоциаций отсроченного контрастирования с показателями повреждения миокарда (уровнем тропонина I), СН (уровень натрийуретического пептида), маркерами синтеза и деградации коллагена (P1СP, С1ТР, ММР-1, Т1МР-1), а также возрастом пациентов, выраженностью гипертрофии ЛЖ и размером левого предсердия в данном исследовании не выявлено.

Кардиомиоциты, клетки сосудистой стенки, а также клетки воспаления могут способствовать развитию фиброзу не только за счет секреции профиброгенных факторов, но и за счет продукции эндогенных протеаз, участвующих в метаболизме внеклеточного матрикса. Последние нарушают связь между сократительными элементами и стромой миокарда, приводя к его дисфункции. Высокий уровень ММР-9 в сыворотке крови, выявленный в настоящем исследовании, отражает интенсивность обновления внеклеточного матрикса, что предопределяет прогрессирование гипертрофии и фиброзных изменений миокарда, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых осложнений [7].

TGF- β 1 в настоящее время признан в качестве основного паракринного регулятора образования соединительной ткани, благодаря которому на клеточном уровне реализуются основные эффекты АП. Уникальность данного ростового фактора заключается в плеiotропной природе его действия. Он оказывает стимулирующее действие на клетки мезенхимального происхождения (фибробласты, тучные клетки, адипоциты) и обладает ингибирующим действием на клетки эпителиальной (эндотелий) и нейроэктодермальной природы. У обследованных нами пациентов с ГКМП выявлен повышенный уровень TGF- β 1, что согласуется с ранее опубликованным исследованием, в котором повышенный уровень TGF- β 1 имели пациенты с ГКМП с более высоким ФК СН, более высоким уровнем натрийуретического пептида и более частыми повторными госпитализациями [8]. Таким образом, повышенный уровень TGF- β 1 может служить прогностическим фактором неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП.

В последние годы для оценки тяжести структурных изменений миокарда успешно применяется исследование циркулирующего галектина-3, который отражает сопряженность процессов воспаления, фиброза и репарации. В недавно опубликованном мета-анализе подтверждено, что сывороточный уровень галектина-3 может рассма-

Рисунок 3. Пример мозаичности фиброза у одного пациента в различных участках (А и Б) одного сегмента. Окраска по Ван Гизону с эластикой x200.



триваться, как независимый предиктор смертности и регоспитализаций у больных с СН [9]. В нашем исследовании уровень галектина-3 был значительно повышен как у мужчин, так и у женщин. Однако прямых корреляционных связей между тяжестью фиброзных изменений и показателями диастолической дисфункции миокарда не отмечено, что, возможно, связано с ограниченным объемом выборки.

В ответ на биомеханический стресс активируется система интерлейкин (IL) – 33/ST2L, оказывающая кардиопротективное действие. Растворимая изоформа sST2 обладает высоким сродством к IL-33 и конкурирует с трансмембранной изоформой ST2L за связывание с рецептором, приводя к прерыванию взаимодействия между IL-33 и его лигандом, что сопровождается утратой кардиопротективного эффекта. Поэтому повышение уровня sST2 долгое время пытались рассматривать в качестве прогностического маркера при воспалительных и ССЗ [10]. Согласно литературным данным уро-

вень sST2, превышающий 35 пг/мл, ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у больных СН. Однако в нашем исследовании у всех пациентов регистрировались значения sST2, не превышающие 26 пг/мл, что с учетом возраста пациентов и проводимой медикаментозной терапии свидетельствовало об относительно благоприятном течении заболевания.

Среди предикторов ВСС, наряду с хорошо известными основными ФР, фигурирует такой МР-маркер фиброзных изменений в миокарде, как отсроченное контрастирование [11]. Показано, что увеличение процента позднего контрастного усиления $\geq 15\%$ от массы миокарда ассоциировано с двукратным увеличением риска ВСС [12]. Однако четких рекомендаций, позволяющих использовать данный критерий в выборе тактики ведения пациентов с ГКМП, на сегодняшний день не существует [13].

Поводя итог вышеизложенному, следует подчеркнуть важность оценки фиброзных изменений в миокарде не только с точки зрения прогнозирования риска ВСС,

который в настоящем исследовании был тесно связан с процентом фиброза ($r=0,337$; $p=0,03$), но и с учетом необходимости модификации терапии в связи с низкой эффективностью обратного ремоделирования левых камер в отдаленные сроки после септальной миоэктомии. Высокий уровень циркулирующих релевантных маркеров фиброза, а также тот факт, что сердечный фиброз является прежде всего гуморальнозависимым событием, диктуют необходимость применения блокаторов РААС у больных ГКМП после выполнения септальной миоэктомии.

Финансирование

Исследование выполнялось в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ рег. № НИОКТР 117121400136 «Метаболомные и транскриптомные маркеры развития фиброза».

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 12.04.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kim JB, Porreca GJ, Song L, Greenway SC, Gorham JM, Church GM et al. Polony Multiplex Analysis of Gene Expression (PMAGE) in Mouse Hypertrophic Cardiomyopathy. *Science*. 2007;316(5830):1481–4. DOI: 10.1126/science.1137325
- Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2462–508. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d44a8f
- Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *European Heart Journal*. 2017;38(46):3434–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx527
- Meghji Z, Nguyen A, Fatima B, Geske JB, Nishimura RA, Ommen SR et al. Survival Differences in Women and Men After Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):237. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0084
- Nijkenamp LLAM, Bollen IAE, van Velzen HG, Regan JA, van Slegtenhorst M, Niessen HWM et al. Sex Differences at the Time of Myectomy in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(6):e004133. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004133
- Frangiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019; 65:70–99. DOI: 10.1016/j.mam.2018.07.001
- Münch J, Avanesov M, Bannas P, Säring D, Krämer E, Mearini G et al. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(10):845–50. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.03.010
- Ауҫа В, Саһин I, Кучук SH, Акин F, Кафадар D, Авҫар M et al. Increased Transforming Growth Factor- β Levels Associated with Cardiac Adverse Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: High TGF- β worsens prognosis in HCM. *Clinical Cardiology*. 2015;38(6):371–7. DOI: 10.1002/clc.22404
- Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(1):75–92. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.009
- Thomas MR, Lip GYH. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2017;120(1): 133–49. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309955
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*. 2017;121(7):749–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
- Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T et al. Prognostic Value of Quantitative Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance for the Evaluation of Sudden Death Risk in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316