

Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии

Богатырева Ф. М., Каплунова В. Ю., Кожевникова М. В., Шакарьянц Г. А.,
Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)». Москва, Россия

Цель. Оценить взаимосвязь маркеров фиброза со структурно-функциональными показателями у пациентов с различными вариантами гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Материал и методы. В проспективном сравнительном нерандомизированном исследовании участвовали 49 пациентов с ГКМП. Пациенты были разделены на 3 группы по вариантам течения заболевания: 1 группа — стабильное течение ($n=12$; из них 8 (67%) мужчин, средний возраст — 41 ± 12 лет); 2 группа — прогрессирующее течение ($n=26$; из них 16 (61%) мужчин, средний возраст — 57 ± 11 лет); 3 группа — пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) ($n=11$; из них 4 (36%) мужчин, средний возраст — 63 ± 6 лет). Пациентам были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Всем пациентам с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1).

Результаты. У пациентов с ГКМП всех вариантов течения отмечаются повышенные уровни ММП-9 и ТИМП-1 по сравнению с референсными значениями. В 1 группе уровень ММП-9 (Ме (Q1;Q3)) составил 226 (201;271) нг/мл; ТИМП-1 — 410 (267;488) нг/мл; во 2 группе уровень ММП-9 составил 236 (187;285) нг/мл; ТИМП-1 — 421 (321;499) нг/мл. При варианте течения с ФП уровень ММП-9 составил 260 (228;296) нг/мл, а уровень ТИМП-1 — 381,5 (305;466)

нг/мл, статистически значимого различия не достигнуто ($p=0,59$; $p=0,90$, соответственно). Обнаружена корреляция между возрастом и уровнем ММП-9, а также между уровнем ММП-9 и объемом левого предсердия ($p=0,034$; $p=0,035$, соответственно).

Заключение. Высокая активность матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов отражает усиленный фиброз и ремоделирование миокарда при ГКМП, особенно характерное для пациентов с вариантом ФП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, матриксная металлопротеиназа-9, миокардиальный фиброз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/11-2021

Рецензия получена 09/12-2021

Принята к публикации 12/01-2022



Для цитирования: Богатырева Ф. М., Каплунова В. Ю., Кожевникова М. В., Шакарьянц Г. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3140. doi:10.15829/1728-8800-2022-3140

Correlation between markers of fibrosis and myocardial remodeling in patients with various course of hypertrophic cardiomyopathy

Bogatyрева F. M., Kaplunova V. Yu., Kozhevnikova M. V., Shakaryants G. A., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the relationship between fibrosis markers and structural and functional parameters in patients with various types of hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and methods. This prospective comparative non-randomized study included 49 patients with HCM. Patients were divided into 3 groups according to the disease course: group 1 — stable course ($n=12$; men, 8 (67%), mean age — 41 ± 12 years); group 2 — progressive course ($n=26$; men, 16 (61%), mean age — 57 ± 11 years); group 3 — patients with atrial fibrillation (AF) ($n=11$; men, 4 (36%), mean age — 63 ± 6 years). Patients underwent standard clinical and paraclinical investigations. The levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and

tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) were determined in all patients using enzyme-linked immunosorbent assay in blood serum.

Results. In all patients with HCM, elevated levels of MMP-9 and TIMP-1 are noted compared to the reference values. In group 1, the MMP-9 level [Me (Q1; Q3)] was 226 (201;271) ng/ml; TIMP-1 — 410 (267;488) ng/ml; in group 2, the MMP-9 level was 236 (187;285) ng/ml; TIMP-1 — 421 (321;499) ng/ml. In the course with AF, the MMP-9 level was 260 (228;296) ng/ml, while TIMP-1 — 381,5 (305;466) ng/ml; no significant difference was revealed ($p=0,59$; $p=0,90$, respectively). A correlation was found between age and MMP-9 levels, as well as between MMP-9 levels and left atrial volume ($p=0,034$; $p=0,035$, respectively).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: fam505@yandex.ru

Тел.: +7 (965) 315-16-43

[Богатырева Ф. М.* — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2008-4451, Каплунова В. Ю. — д.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-5864-0938, Кожевникова М. В. — к.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0003-4778-7755, Шакарьянц Г. А. — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-5473-9394, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-6675-7557, Беленков Ю. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-3014-6129].

Conclusion. The high activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors reflects enhanced fibrosis and myocardial remodeling in HCM, which is especially characteristic of patients with AF.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, matrix metalloproteinase-9, myocardial fibrosis.

Relationships and Activities: none.

Bogatyreva F. M.* ORCID: 0000-0003-2008-4451, Kaplunova V. Yu. ORCID: 0000-0002-5864-0938, Kozhevnikova M. V. ORCID: 0000-0003-4778-7755, Shakaryants G. A. ORCID: 0000-0001-5473-9394, Privalova E. V. ORCID: 0000-0001-6675-7557, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Corresponding author:
fam505@yandex.ru

Received: 24/11-2021

Revision Received: 09/12-2021

Accepted: 12/01-2022

For citation: Bogatyreva F. M., Kaplunova V. Yu., Kozhevnikova M. V., Shakaryants G. A., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. Correlation between markers of fibrosis and myocardial remodeling in patients with various course of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3140. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3140

ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОЛП — объем левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

Ключевые моменты

- У пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии отмечен высокий уровень матриксной металлопротеиназы-9, особенно характерный для пациентов с вариантом течения фибрилляции предсердий.
- Высокая активность матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов отражает усиленный миокардиальный фиброз при гипертрофической кардиомиопатии.

Key messages

- Patients with various courses of hypertrophic cardiomyopathy had high level of matrix metalloproteinase-9, which is especially characteristic of patients with a course of atrial fibrillation.
- High activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors reflects enhanced myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) развивается в результате мутаций в генах, ответственных за кодирование интегральных компонентов сократительного аппарата сердечной мышцы и проявляется чаще ассиметричной гипертрофией миокарда левого желудочка $>1,5$ см [1, 2]. Первичным дефектом является мутация в генах, кодирующих синтез саркомерных белков, однако клиническое проявление определяется сложной иерархией генетических, эпигенетических и экологических факторов [3]. Одним из основных процессов, определяющих нарушение внутрисердечной гемодинамики, является миокардиальный фиброз, который нарушает структурную целостность миокарда, что способствует возникновению диастолической, а затем и систолической дисфункции, а также влияет на электропроводящие свойства сердечной мышцы. Гистологические исследования подтвердили высокую степень активности образования фиброзной ткани у молодых пациентов с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС) и отложением коллагена, увеличивающим пространство внеклеточного матрикса миокарда в 8 раз по сравнению с нормой, и у пациентов старшего возраста с развитием конечной стадии сердечной недостаточности при ГКМП [4, 5].

При изучении способов оценки миокардиального фиброза исследователи столкнулись с определенными трудностями. Эндомиокардиальная биопсия является “золотым” стандартом определения фиброза, но в связи с инвазивностью данного метода и риском осложнений, предпочтительнее применение визуализирующих методик. Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием позволяет оценить внеклеточный объем, который коррелирует с объемной долей коллагена, тем самым, являясь биомаркером фиброза [6]. Очаговый фиброз миокарда четко выявляется при МРТ сердца с отсроченным гадолиниевым усилением, что сопоставимо с данными аутопсии [7]. Визуализация интерстициального фиброза возможна при увеличении фракции внеклеточного объема при T-1 картировании МРТ. В исследовании Chan RH, et al. (2014) установлено, что увеличение процента отсроченного контрастного усиления $>15\%$ от массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) связано с 2-кратным увеличением риска развития ВСС у пациентов с изначально низким риском [8]. Тем не менее, среди экспертов в настоящее время продолжаются дискуссии об оценке фиброза миокарда при помощи МРТ с контрастированием и рассмотрении данного метода при стратификации риска ВСС. Проведение исследования

является дорогостоящей процедурой, а зачастую и труднодоступной, неподходящей для пациентов с ферромагнитными имплантатами или клаустрофобией. Другим возможным способом оценки фиброза является определение циркулирующих в плазме крови биомаркеров. Следовательно, поиск и установление клинической пользы биомаркеров, отражающих миокардиальный фиброз у больных ГКМП с различными вариантами течения является актуальной задачей современной кардиологии.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в деградации коллагена. Высокая активность ММП усиливает прогрессирование миокардиального фиброза, поскольку коллаген и другие составляющие внеклеточного матрикса активируют провоспалительные и профибротические факторы [9]. В норме активность ММП уравновешивается активностью их ингибиторов, но при патологических состояниях активность одних белков начинает преобладать над активностью других [10]. Анализ ранее проведенных исследований показал неоднозначные данные о роли ММП в качестве биомаркеров фиброза у пациентов с ГКМП, тем самым, обусловив проведение дальнейших исследований.

Цель исследования — оценить взаимосвязь маркеров фиброза со структурно-функциональными показателями у пациентов с различными вариантами ГКМП.

Материал и методы

Данная работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и была одобрена локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). До начала исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические данные. В проспективном сравнительном нерандомизированном исследовании участвовали 49 пациентов с ГКМП. Диагноз ГКМП выставлен согласно клиническим рекомендациям [1, 2]). По вариантам течения заболевания пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа — стабильное течение ($n=13$; из них 9 (67%) мужчин, средний возраст — 41 ± 12 лет); 2 группа — прогрессирующее течение ($n=25$; из них 15 (61%) мужчин, средний возраст — 57 ± 11 лет); 3 группа — пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) ($n=11$; из них 4 (36%) мужчин, средний возраст — 63 ± 6 лет). Пациентам были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования. При эхокардиографии оценивали ММЛЖ, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), диастолическую дисфункцию (Е/А — отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик Е) и систолу предсердий (пик А), индекс относительной толщины миокарда и индекс объема левого предсердия (ИОЛП). Риск ВСС рассчитывался с помощью калькулятора HCM Risk-SCD (Hypertrophic CardioMyopathy Risk-Sudden Cardiac Death, шкала риска ВСС при ГКМП).

Белки обмена коллагена. Всем пациентам определялось содержание ММП-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) в крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-наборов (Bender Medsystem, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica (V. 12.0), Stattech 2.4.1. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических (М) и стандартных отклонений (SD); данные, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). При оценке межгруппового различия количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялся F-критерий Фишера; при оценке данных, отличных от нормального распределения, применялся критерий Краскелла-Уоллиса, а для качественных данных использовался критерий хи-квадрат (χ^2). При нормальном распределении переменных корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициента корреляции Пирсона (ρ). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика участников исследования

Клинико-демографическая характеристика пациентов, а также получаемая лекарственная терапия представлены в таблице 1. Пациенты не различались между собой по полу, индексу массы тела, однако выявлено статистически значимое различие по возрасту — количество пациентов более старшего возраста в группе течения ГКМП с ФП было больше, чем в остальных группах ($p=0,001$). Следует отметить, что в группе прогрессирующего течения у трети пациентов в анамнезе хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функционального класса по NYHA (New-York Heart Association). В группе пациентов с ФП у 6 участников была миэктомия в анамнезе, также у 6 участников исследования — острое нарушение мозгового кровообращения. У трети пациентов во 2 группе наблюдаются синкопальные состояния, у 45% пациентов в 3 группе — высокий риск ВСС, в связи с чем у 3 участников установлен электрокардиостимулятор, а у 2 пациентов — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор. Больше половины участников 2 и 3 групп получали бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, диуретики и антиаритмики. При оценке межгруппового различия эхокардиографических параметров отмечено, что в группе пациентов с вариантом течения с ФП имеет место статистически значимое увели-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Показатель	1 группа (стабильное течение)	2 группа (прогрессирующее течение)	3 группа (ФП)	p
Число пациентов, n	13	25	11	
Мужчины, n (%)	9 (69%)	15 (60%)	4 (36%)	0,24
Возраст, годы (M±SD)	41±12	57±13	63±6	<0,001* p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,001
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1;Q3)	29 (25;32)	27 (25;30)	27 (25;29)	0,85
Клинико-anamнестические характеристики				
Одышка, n (%)	4 (30%)	23 (92%)	11 (100%)	0,124
Синкопе, n (%)	-	8 (30%)	2 (18%)	0,04
Миэктомия в анамнезе, n (%)	-	1 (4%)	6 (54%)	0,76
Инфаркт миокарда, n (%)	-	4 (15%)	1 (9%)	0,35
ОНМК, n (%)	-	3 (12%)	6 (55%)	0,49
ХСН (II-III ФК по NYHA), n (%)	-	10 (35%)	10 (89%)	0,33
Риск ВСС, n (%)	-	9 (35%)	5 (45%)	0,27
ЭКС, n (%)	-	1 (4%)	3 (28%)	0,15
ИКД, n (%)	-	1 (4%)	2 (18%)	0,55
β-блокаторы, n (%)	10 (88%)	16 (62%)	8 (73%)	0,44
БМК, n (%)	4 (38%)	10 (29%)	2 (18%)	0,36
Диуретики, n (%)	-	18 (69%)	9 (82%)	0,49
Антиаритмики, n (%)	-	6 (23%)	5 (45%)	0,67
Эхокардиографические параметры участников исследования				
Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
ТЗСЛЖ, см, Ме (Q1;Q3)	1,3 (1,2;1,7)	1,5 (1,2;1,6)	1,3 (1,2;1,4)	0,16
ТМЖП, см, Ме (Q1;Q3)	1,7 (1,5;1,8)	1,7 (1,5;2,0)	1,7 (1,5;2,0)	0,71
ОЛП, мл, Ме (Q1;Q3)	70 (63;73)	73 (65;93)	94 (83;139)	<0,036* p ₃₋₁ =0,03
ИОЛП, мл/м ² , Ме (Q1;Q3)	32 (28,1;40,4)	42 (32,8;48,2)	46 (40;65)	<0,012* p ₃₋₁ =0,01
ММЛЖ, г (M±SD)	345±109	344±82	268±50	<0,039* p ₁₋₃ =0,04
ИММЛЖ, Ме (Q1;Q3)	158 (136;203)	178 (152;198)	147 (124;156)	<0,017* p ₁₋₃ =0,01
ИОТ миокарда, Ме (Q1;Q3)	0,52 (0,49;0,72)	0,65 (0,51;0,77)	0,57 (0,50;0,62)	0,45
ФВ, %, Ме (Q1;Q3)	62 (59,5;68)	60 (53;63)	57 (54;63)	0,05
ГД ВТЛЖ, Ме (Q1;Q3)	8,6 (7,4;19,5)	22,1 (10,1;56,9)	9 (4,9;24)	<0,01* p ₂₋₁ =0,05 p ₃₋₂ =0,05
Е/А, Ме (Q1;Q3)	1,01 (0,7;1,29)	0,98 (0,71;1,47)	-	0,87

Примечание: * — межгрупповая статистическая значимость, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЭКС — электрокардиостимулятор, БМК — блокаторы кальциевых каналов, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ИОТ — индекс относительной толщины, ФВ — фракция выброса, ГД ВТЛЖ — градиент выходного тракта левого желудочка, ФК — функциональный класс, Е/А — отношение между наполнением в диастолу (пик Е) и систолу предсердий (пик А).

чение объема левого предсердия (ОЛП) и ИОЛП (p=0,036, p=0,012, соответственно), а также снижение ММЛЖ и его ИММЛЖ (p=0,039, p=0,017, соответственно).

У пациентов с ГКМП всех вариантов течения отмечается повышение уровней ММП-9 и ТИМП-1 по сравнению с референсными значениями. В 1 группе уровень ММП-9 составил 226 (201;271) нг/мл; ТИМП-1 — 410 (267;488) нг/мл;

во 2 группе уровень ММП-9 составил 236 (187;285) нг/мл; ТИМП-1 — 421 (321;499) нг/мл; при варианте течения с ФП уровень ММП-9 составил 260 (228;296) нг/мл, а уровень ТИМП-1 — 381,5 (305;466) нг/мл. Однако статистически значимого различия достигнуто не было (p=0,59; p=0,90, соответственно).

Была обнаружена корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем ММП-9. Наблюдаемая

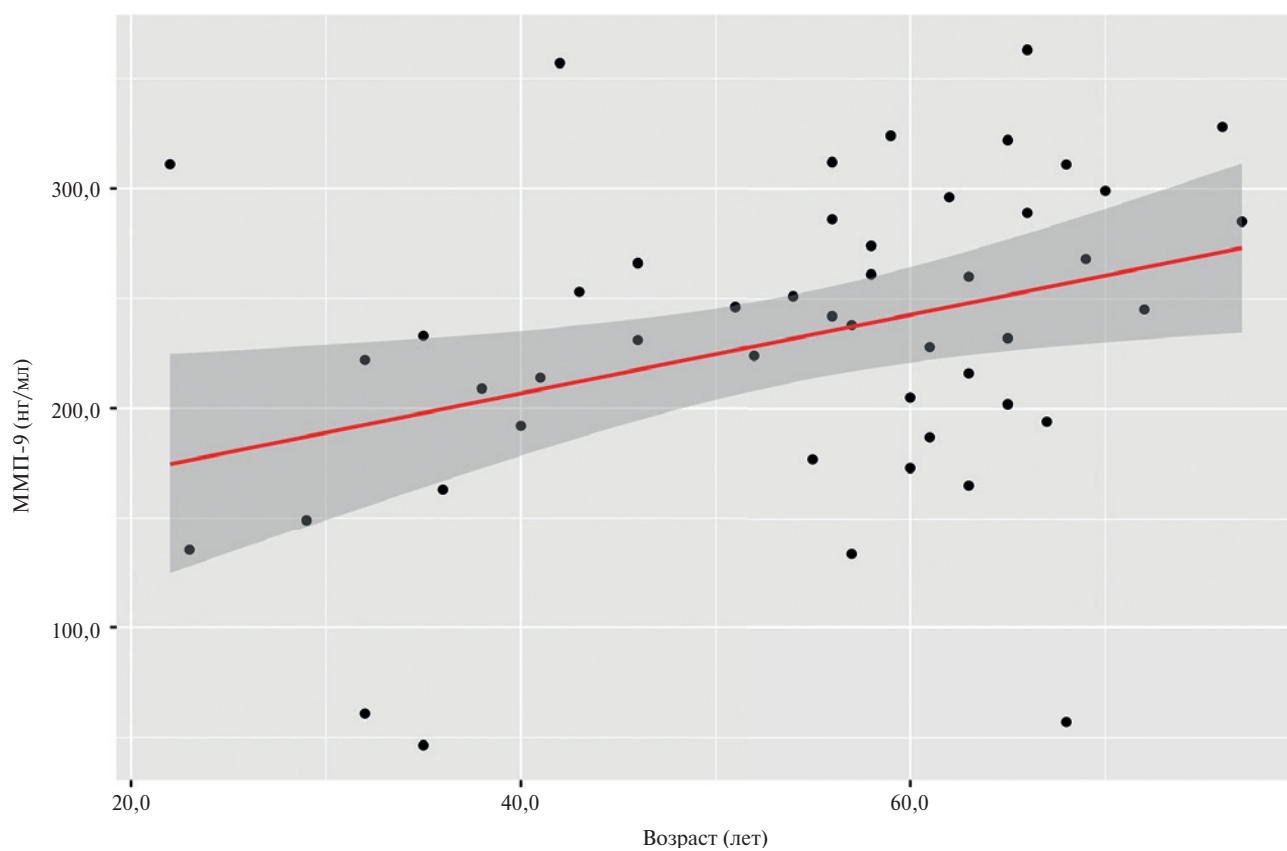


Рис. 1 График регрессионной функции, характеризующий зависимость ММП-9 (нг/мл) от возраста (лет).

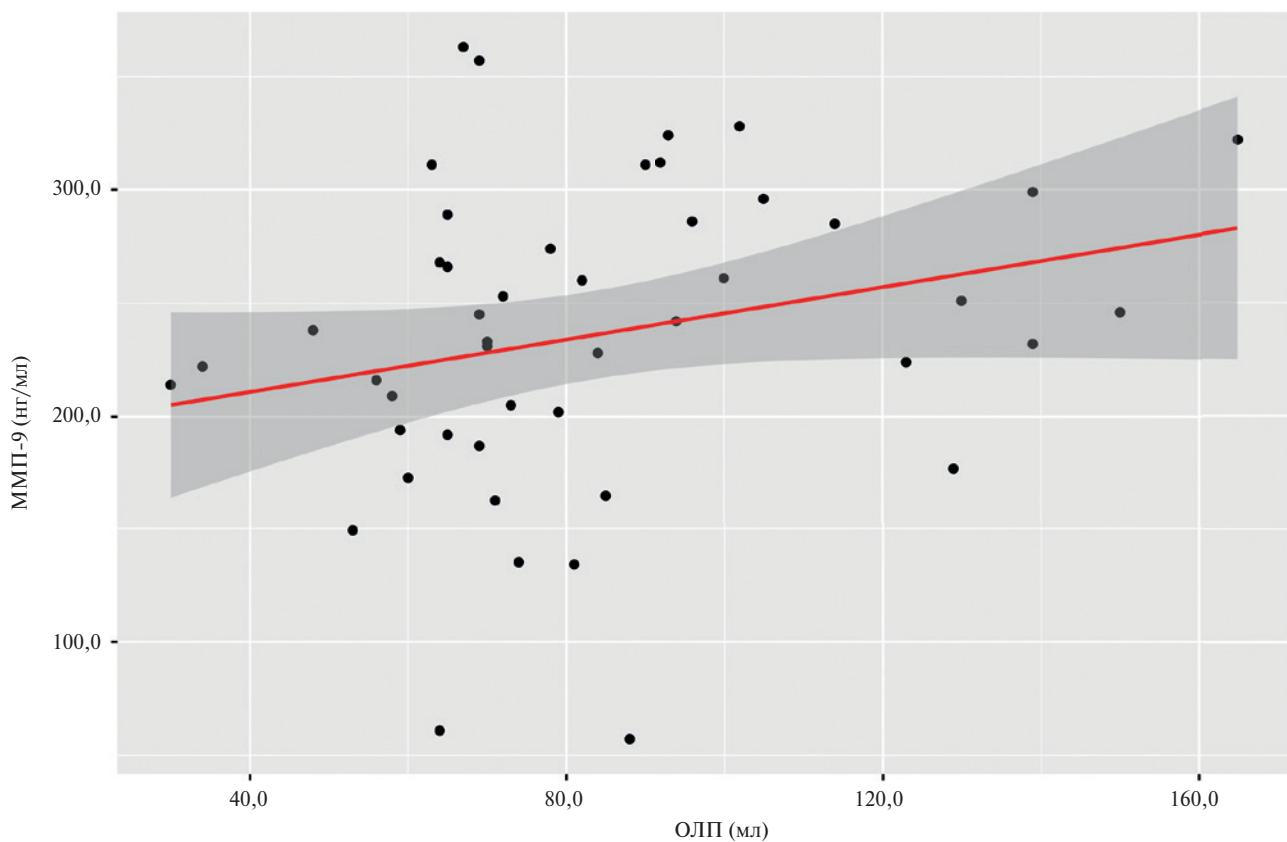


Рис. 2 График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня ММП-9 (нг/мл) от ОЛП (мл).

зависимость показателя ММП-9 (нг/мл) от возраста (лет) описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ММП-9}} = 1,457 \times X_{\text{Возраст (лет)}} + 156,566.$$

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение уровня ММП-9 на 1,457. Полученная модель объясняет 8,9% наблюдаемой дисперсии показателя ММП-9. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r=0,310$, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значима ($p<0,034$) (рисунок 1).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателя ОЛП и маркеров фиброза (ММП-9 и ТИМП-1). Обнаружена зависимость уровня ММП-9 от ОЛП, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ММП-9}} = 0,577 \times X_{\text{ОЛП}} + 187,728.$$

При увеличении ОЛП на 1 мл следует ожидать увеличение уровня ММП-9 на 0,577. Полученная модель объясняет 6,3% наблюдаемой дисперсии показателя ММП-9. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r=0,308$, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значима ($p<0,035$) (рисунок 2).

При оценке показателей ассоциации данных маркеров фиброза с другими параметрами внутрисердечной гемодинамики значимых связей не обнаружено. При проведении метода анализа ROC-кривых для оценки диагностической значимости уровней маркеров фиброза при прогнозировании сердечно-сосудистых событий (синкопе/желудочковая тахикардия/высокий риск ВСС) убедительных данных получено не было.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования, установлено повышение по сравнению с референсными значениями уровней ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ГКМП различных вариантов течения. Стоит отметить, что уровень ТИМП-1 в группах стабильного и прогрессирующего течения превышал уровень ММП-9, тем самым смещая равновесие соотношения протеиназы/ингибитора протеиназы в сторону ингибирования протеолиза, а это, в свою очередь, отражает усиленный синтез коллагена. Наши данные согласуются с исследованием Fassbach M, et al. (2005), где у пациентов с ГКМП обнаружен повышенный синтез ТИМП-1 и соотношение ММП-1/ТИМП-1 сдвинуто в сторону усиленного синтеза коллагена [11].

Особый интерес представляет группа пациентов с вариантом течения кардиомиопатии с ФП, где уровень ММП-9 был выше, чем в остальных группах, а уровень ТИМП-1 ниже. Данный факт можно объяснить гиперэкспрессией ММП-9 в ответ на

избыточное ингибирование ТИМП-1, а также тем, что ММП-9 опосредованно запускает каскады про-фибротических и провоспалительных факторов, тем самым поддерживая свой повышенный уровень и замыкая порочный круг [12]. Ранее было показано, что у пациентов с ФП селективно повышаются уровни ММП-1 и ММП-9, а также снижается регуляция тканевых ингибиторов в предсердии, тем самым обеспечивая молекулярную основу предсердного фиброза [13]. В настоящей работе прослеживается зависимость уровня ММП-9 от возраста, что также может объяснить вклад в повышенный синтез ММП-9 у пожилых пациентов в группе ГКМП с ФП. В исследовании Raman B, et al. (2019) у 26% пациентов с ГКМП в течение 6-летнего периода обнаружено клинически значимое прогрессирование фиброза миокарда по данным МРТ с гадолинием, приведшее к прогрессирующей стадии ХСН и ФП [14].

Известно, что одним из механизмов прогрессирования диастолической дисфункции, способствующей развитию ФП, является увеличение пост- и преднагрузки ЛП, что приводит к расширению и увеличению ЛП в объеме и компенсаторному усилению экспрессии коллагена. Обнаруженная связь между повышенными уровнями ММП-9 и ОЛП, в т.ч. подтверждает, что высокая активность фиброобразования ведет к структурному ремоделированию предсердий и является субстратом для возникновения ФП.

В исследовании Fernlund E, et al. (2017) также были продемонстрированы высокие уровни ММП-9 у молодых, что подтверждает предположение о том, что ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса является ранним процессом и опосредовано протеазами, такими как ММП и катепсины в ответ на провоспалительные стимулы и окислительный стресс [15].

Результаты настоящего исследования согласуются с данными Roldan V, et al. (2008) [16], где отмечены высокие уровни ММП-9 у пациентов с ГКМП; кроме того, при проведении многомерного анализа была показана независимая связь между ММП-9 и наличием фиброза по данным МРТ с гадолинием, подтверждающая значимость ММП в процессах ремоделирования миокарда. В исследовании Munch J, et al. (2016) [17] отмечены высокие уровни ММП-9, коррелирующие с фиброзом, по данным МРТ с гадолинием, а также ассоциация данного маркера с сердечно-сосудистыми событиями (синкопе/желудочковая тахикардия) преимущественно у женщин с ГКМП. Однако в нашей работе показано отсутствие взаимосвязи уровня маркеров фиброза с сердечно-сосудистыми событиями (синкопе/желудочковая тахикардия/высокий риск ВСС).

К сожалению, на сегодняшний день в литературе нет единого мнения о значимости ММП и их

ингибиторов. В исследовании Yang C, et al. (2019), у пациентов с ГКМП, ранее перенесших септальную миэктомию, были определены тканевые уровни ММП-9, ММП-2, ТИМП-1, карбоксинтерминальный пропептид проколлагена I типа (Procollagen I Carboxyterminal Propeptide, PICP) и С-телопептид коллагена I типа (Carboxy-terminal Telopeptide of Collagen type-I, C1TP), которые в дальнейшем были сопоставлены с уровнями тех же маркеров, циркулирующих в плазме, и объемной долей коллагена миокарда. Были обнаружены высокие уровни циркулирующей ММП-9 в плазме, однако отсутствие корреляции циркулирующего биомаркера с его уровнем в ткани миокарда и объемной долей коллагена позволило заключить, что ММП-9 не может использоваться в качестве периферического биомаркера, отражающего фиброз [18]. Важно отметить, что данное исследование было проведено на азиатской популяции, имеющей свои генофенотипические особенности при ГКМП.

Основные гипотезы, лежащие в понимании механизмов фиброзов у пациентов с ГКМП, оста-

ются до конца неизученными. Помимо генетических факторов рассматривается влияние гипоперфузии миокарда, которое приводит к активации профибротических компонентов и усилению интерстициального фиброза [19–21]. Таким образом, изучение роли ММП и их тканевых ингибиторов требует дальнейших крупных исследований, что существенно повысит возможности прогнозирования развития и прогрессирования фиброза миокарда, а также позволит оценить эффективность проводимой антифибротической терапии.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что высокая активность ММП и их тканевых ингибиторов отражает усиленный фиброз и ремоделирование миокарда при ГКМП, особенно характерное для пациентов с вариантом ФП.

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

Литература/References

- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Ommen StR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2020;142(25):e533-57. doi:10.1161/CIR.0000000000000938.
- Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives Cardiovasc Diagn Ther. 2019;9 (Suppl 2):S388-415. doi:10.21037/cdt.2019.02.01.
- Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2000;35(1):36-44. doi:10.1016/s0735-1097(99)00492-1.
- Galati G, Leone O, Pasquale F, et al. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy: a clinical-pathological study of 30 explanted hearts. Circ Heart Fail. 2016;9(9):e003090. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003090.
- Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(5):587-96. doi:10.1016/j.jcmg.2012.09.018.
- Mershina EA, Sinitsyn VE, Larina OM. Cardiac magnetic resonance in diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death risk stratification. Clin Experiment Surg Petrovsky J.; 2019;7(3):70-8. (In Russ.) Мершина Е.А., Синицын В.Е., Ларина О.М. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике гипертрофической кардиомиопатии и стратификации риска внезапной сердечной смерти. Клинический эксперимент хирургии им. акад. Б.В. Петровского. 2019;7(3):70-8. doi:10.24411/2308-1198-2019-13008.
- Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, 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.
- Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases — From the cleavage data to the prediction tools and beyond. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017;1864(11 Pt A):1952-63. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.03.010.
- Miklishanskaya SV, Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnose it. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017;(12):75-81. (In Russ.) Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. Медицинский Совет. 2017;(12):75-81. doi:10.21518/2079-701X-2017-12-75-81.
- Fassbach M, Schwartzkopff B. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. Z Kardiol. 2005;94(5):328-35. doi:10.1007/s00392-005-0214-5.
- Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2018;(9):71-6. (In Russ.) Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Адамьян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. Российский кардиологический журнал. 2018;(9):71-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
- Kalogeropoulos A, Tsiodras S, Rigopoulos A, et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. BMC Cardiovasc Disord. 2011;28:11-77. doi:10.1186/1471-2261-11-77.

14. Raman B, Ariga R, Spartera M, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(2):157-67. doi:10.1093/ehjci/jej135.
15. Fernlund E, Gyllenhammar T, Jablonowski R, et al. Serum Biomarkers of Myocardial Remodeling and Coronary Dysfunction in Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Young. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(4):853-63. doi:10.1007/s00246-017-1593-x.
16. Roldan V, Marin F, Gimeno JR, et al. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008;156(1):85-91. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.035.
17. Munch J, Avanesov M, Bannas P, et al. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2016;22(10):845-50. doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.010.
18. Yang C, Qiao S, Song Y, et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2019;43:107150. doi:10.1016/j.carpath.2019.107150.
19. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(3):545-57. doi:10.1016/s0735-1097(86)80181-4.
20. Bi X, Yang Ch, Song Yu, et al. Matrix Metalloproteinases Increase Because of Hypoperfusion in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(3):915-22. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.05.156.
21. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev Sa, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.