

Гипертрофическая кардиомиопатия: фиброз или гипертрофия

М.И. Савченко^{1,2}, Ю.Р. Ковалев¹, А.П. Кучинский^{1,3}

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 46», Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

Савченко М.И. — ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (ГБОУ ВПО СПб ГПМУ), врач-кардиолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 46»; Ковалев Ю.Р. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО СПб ГПМУ; Кучинский А.П. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО СПб ГПМУ, заведующий отделением кардиологии № 1 СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

Контактная информация: Учебный пер., д. 5, Санкт-Петербург, Россия, 194354. Тел.: 8 (904) 338-01-22. E-mail: savchenko_m@yahoo.com (Савченко Маргарита Ильинична).

Резюме

Гипертрофическая кардиомиопатия, несмотря на свою довольно частую встречаемость — 0,2 % или 1:500 в популяции, остается одним из самых загадочных и не расшифрованных до конца заболеваний миокарда. Коварство заболевания и в том, что оно не имеет ни специфических анатомических и гистоморфологических проявлений, ни динамики клинических проявлений и по сути является миной замедленного действия: когда именно и в какой клинической форме проявит себя, предсказать невозможно. Клинический фенотип варьирует от латентного течения и отсутствия симптомов на протяжении всей жизни до быстрого прогрессирования сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти из-за тяжелых нарушений ритма. В обзоре отражены современные представления о генетике, гистоморфологии и патогенезе заболевания.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия, фиброз, полиморфизмы.

Hypertrophic cardiomyopathy: fibrosis or hypertrophy

M.I. Savchenko^{1,2}, Yu.R. Kovalev¹, A.P. Kuchinskiy^{1,3}

¹ St Petersburg State Pediatric Academy, St Petersburg, Russia

² State hospital № 46, St Petersburg, Russia

³ City hospital № 2, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 5 Uchebny lane, St Petersburg, Russia, 194354. E-mail: savchenko_m@yahoo.com (Margarita I. Savchenko, MD, an Assistant at the St Petersburg State Pediatric Academy, a Cardiologist at the State hospital № 46).

Abstract

Objective. Despite the high frequency — 0,2 % (1:500) population, hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is still considered one of the most mysterious and misunderstood diseases of myocardium. Insidious pathology has neither specific anatomical and morphological, nor clinical features which makes it a delayed-action bomb: nobody is capable to predict when and what clinical symptoms develop. The clinical phenotype of HCM varies from latent course when the symptoms are absent till rapid progress of heart failure syndrome and sudden cardiac death due to severe arrhythmia. The review covers modern view on genetics, morphology and pathogenesis of HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, hypertrophy, fibrosis, polymorphisms.

Статья поступила в редакцию: 23.09.12. и принята к печати: 27.03.13.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), несмотря на свою довольно частую встречаемость — 0,2 % или 1:500 популяции [1], остается одним из самых загадочных и не расшифрованных до конца заболеваний миокарда.

ГКМП определяют как генетически обусловленную патологию саркомера, проявляющуюся в основном асимметричной гипертрофией миокарда (чаще межжелудочковой перегородки, МЖП) в отсутствие известной тому причины, например, гипертонической болезни (ГБ), аортального стеноза, спортивного сердца, с возможной обструкцией выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) и гистологической картиной фиброза с хаотичным расположением кардиомиоцитов [2].

Однако уже на этапе определения мы сталкиваемся с рядом противоречий. Ни одно из анатомических и гистоморфологических проявлений не является специфичным для ГКМП, а скорее может встречаться в более выраженной степени при данной патологии миокарда по сравнению с другими заболеваниями. Так, морфологические характеристики заболевания, в частности собственно гипертрофия миокарда, не всегда наблюдаются при ГКМП даже у лиц с тяжелым течением заболевания [3]. Генотип и клинический фенотип не имеют четкой корреляции, последний варьирует от латентного течения и отсутствия симптомов на протяжении всей жизни до быстрого прогрессирования синдрома сердечной недостаточности или тяжелых нарушений ритма вплоть до внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте. Сообщается, что при таком злокачественном течении гипертрофия миокарда может быть мало выражена или даже отсутствовать [4]. Коварство заболевания и в том, что оно не имеет четкой динамики клинических проявлений и по сути является миной замедленного действия: когда именно и в какой клинической форме проявит себя ГКМП, предсказать невозможно. При этом именно ГКМП остается самой частой причиной ВСС у молодых людей младше 35 лет [5].

Так может, ключ к пониманию этой патологии лежит все-таки в его генетической составляющей?

Генетика ГКМП

Согласно данным, приведенным в Руководстве по ГКМП ACCF/АНА (2011), это заболевание вызывается аутосомно-доминантными мутациями в генах, кодирующих белковые компоненты саркомера и элементы, составляющие миофиламенты [6]. Генетическая гетерогенность ГКМП поражает: на данный момент описано более 1400 мутаций как

минимум в 8 генах [7]. И это, по мнению ряда исследователей, еще не окончательный список.

На данный момент в связи с заболеванием обсуждаются мутации в протеинах саркомера или ассоциированных с ним протеинах [8]. При этом в основе $\frac{3}{4}$ всех случаев ГКМП лежит альтерация в двух генах: MYH7 (кодирует тяжелые цепи β -миозина — myosin heavy chain beta, МНС- β) и MYBPC3 (кодирует миозин-связывающий протеин C, cardiac myosin binding protein-C, сMyBP-C). Мутации в протеинах тонких филаментов, таких как тропонин Т (TNNT2), тропонин I (TNNI3) и тропомиозин (TPM1), встречаются в 10–15 % случаев. Мутации в других оставшихся кандидатных генах, кодирующих белки саркомера и отвечающих за кальциевый захват, в больших когортных исследованиях определялись очень редко. Нельзя не упомянуть и «индивидуальные мутации», то есть те из них, которые оказались уникальными, характерными только для определенной семьи [5].

До 5 % пациентов с ГКМП имеют как минимум 2 независимые мутации (сложная или двойная гетерозиготность) [9], и у 0,8 % пациентов была обнаружена тройная генетическая мутация в протеинах саркомера [10]. По результатам исследований в малых группах пациентов с двойными и тройными мутациями создается впечатление, что такая генетическая картина способствует раннему старту клинического фенотипа ГКМП и тяжелому течению заболевания [9]. Также считается, что ГКМП протекает злокачественно у гомозиготных по мутации пациентов [11].

Надо заметить, что среди мутаций, вызывающих сходный с ГКМП фенотип, перечисляют также мутации в нескольких генах, кодирующих Z-диск и протеины, не относящиеся к саркомеру, такие как TCAP (telethonin, телетонин), MYOZ2 (myozenin-2, миозенин 2, известный как calsarcin-1, кальсарцин), ANKRD1 (ankyrin repeat, анкиринповторяющийся белок и KH domain-containing protein 1, протеин, содержащий KH домен), PLN (cardiac phospholamban, сердечный фосфоламбан), JPH2 (junctophilin-2), и CAV3 (caveolin-3, кавеолин-3), CALR3 (calreticulin, кальретикулин), JPH2, PLN, MTTG и MTTI (гены т-РНК) [5]. Данные мутации встречаются крайне редко. Взаимосвязь ГКМП и патологических состояний, связанных с перечисленными мутациями, неясна.

Предпринимаются попытки найти корреляцию генетических и клинических данных, но результаты этих исследований спорны [12]. Так, в обширных наблюдениях, включавших семьи лиц с ГКМП, были определены мутации, которые, как казалось, ассоциировались с более высоким риском развития

заболевания в его тяжелых проявлениях («злокачественные»), другие же мутации были сочтены «доброкачественными» [13]. Однако последовало другое исследование, в котором данные результаты не нашли своего подтверждения [14]. Так, многие «доброкачественные» мутации в сочетании с теми или иными факторами риска, общей генетической базой, сопутствующими заболеваниями проявили себя как «злокачественные», а некоторые «злокачественные» мутации были ассоциированы с достаточно благоприятным клиническим течением.

Большой интерес представляет сопоставление клинических данных и экспериментов с трансгенными моделями на животных. Так, например, мутация MYH7 вызывает раннюю манифестацию и быстрое развитие более выраженной гипертрофии ЛЖ, чем при других мутациях [15]. Для подтверждения этих результатов, однако, нужны еще дополнительные исследования и регистры. В то же время, по клиническим данным, TNNT2 — это мутация, которая может вызывать ГКМП с небольшой гипертрофией или даже проявляться нормальной морфологией сердца [16]. Но, несмотря на небольшую выраженность гипертрофии, данные пациенты находятся в группе риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС [17]. Мутации в MYBPC были ассоциированы с неполной пенетрантностью, поздним проявлением фенотипа и доброкачественным течением [18]. Однако в другом исследовании у пациентов с мутацией в MYBPC отмечался плохой прогноз [19].

Таким образом, многочисленные генетические мутации, лежащие в основе заболевания, лишь частично объясняют клиническое изобилие проявлений ГКМП. Даже в одной и той же семье одна и та же мутация может проявиться у членов семьи в разном возрасте и разным клиническим фенотипом. Эти данные показывают, что кроме мутаций саркомера, должны быть другие факторы: генетические, фенотипические и средовые, влияющие на реализацию генотипа в фенотип. Среди таких факторов большой интерес представляют гистоморфологические характеристики болезни.

Гистоморфология заболевания

Изучение образцов биопсии и некропии миокарда выявило дезорганизацию кардиомиоцитов (как минимум 5 % общей площади ткани) у 95 % пациентов с ГКМП [20]. Эта клеточная дезорганизация затрагивает более 25 % миокарда в 50 % случаев и более 50 % ткани у 25 % пациентов, характеризуется хаотичным (косым и перпендикулярным) расположением мышечных фибрилл [21]. Участки дезорганизации миофибрилл при ГКМП

не обязательно расположены в местах наибольшей гипертрофии ЛЖ. Более того, не наблюдается четкой корреляции между утолщением стенки миокарда и степенью клеточной дезорганизации [22]. Так, клеточная дезорганизация вовлекает примерно 40 % МЖП и 33 % свободной стенки ЛЖ и не коррелирует с выраженностью гипертрофии в разных сегментах этих областей [22]. По мнению исследователей, такая обширная клеточная дезорганизация является морфологической характеристикой ГКМП, не характерной для гипертрофии, обусловленной другими заболеваниями, такими как пороки клапанов, ГБ, в этих случаях разобщение миоцитов составляет менее 5 % стенки ЛЖ [21]. Также отмечалось, что клеточная дезорганизация в меньшей степени выражена в миокарде у пациентов с конечной стадией ГКМП, когда уже присутствует дилатация камер и истончение стенок сердца [23].

Распространенная дезорганизация миофибрилл может служить субстратом для аномальной электрической активности и таким образом вносит свой вклад в генез тяжелых нарушений ритма [24].

Около 15 % МЖП у больных ГКМП занимает интерстициальный коллаген, таким образом внося свой вклад в утолщение стенки при ГКМП [3]. Это избыточное увеличение коллагена является независимой морфологической особенностью ГКМП, которая не коррелирует с возрастом, полом, массой миокарда, утолщением стенки ЛЖ и степенью дезорганизации миофибрилл. Нарастание объема матрикса не коррелирует со степенью гипертрофии кардиомиоцитов [3]. В то же время имеются наблюдения, что избыточный фиброз чаще всего является локальным [25] и определяется в утолщенных сегментах стенки ЛЖ [26]; участки ЛЖ с клеточной дезорганизацией могут быть в большей степени предрасположены к фиброзу [23].

На некропии больных ГКМП, умерших внезапно, зачастую отмечается некроз миоцитов, замещенный фиброзной тканью. Примерно у 10 % пациентов отмечалось истончение стенок ЛЖ и дилатация камер [27]. В обоих случаях также наблюдался избыточный кардиальный фиброз.

Существует предположение, что кроме некроза миоцитов, в процесс дисфункции миокарда вносит весомый вклад и апоптоз кардиомиоцитов, обусловленный при ГКМП генетической патологией саркомера. В пользу данного предположения приводятся следующие доводы: генетически измененные кардиомиоциты могут сами выбирать генетическую программу апоптоза [28]; перерастяжение миокарда взрослого млекопитающего (модель гемодинамической перегрузки) запускает

апоптоз миоцитов *in vitro* [29]; признаки апоптоза миоцитов отмечаются у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Усиленный апоптоз миоцитов описывался у 16-летнего больного ГКМП, у которого заболевание прогрессировало из гипертрофической в дилатационную стадию за 10-летний промежуток времени [30]. В более поздних исследованиях [26] усиленный апоптоз миоцитов отмечался в образцах эндомикардиальной биопсии у 14 пациентов с ГКМП.

В свете этого логично предположить, что гипертрофия миофибрилл может носить компенсаторный характер на фоне фиброза, сформировавшегося за счет апоптоза кардиомиоцитов. Однако данное предположение требует дальнейшего подтверждения.

Патогенез ГКМП

Патофизиологические механизмы, благодаря которым мутации, ассоциированные с ГКМП, вызывают заболевание, остаются неясными и противоречивыми. Нарушенная контрактильная функция миофибрилл (2 Л) считалась наиболее важным механизмом, благодаря которому развивалась компенсаторная гипертрофия и диастолическая дисфункция — два отличительных знака клинического фенотипа [31]. Гипертрофия кардиомиоцитов, нарушение расположения кардиомиоцитов (хаотичное расположение), интерстициальный и заместительный фиброз и интрамуральные артериолы с признаками дисплазии характеризуют ГКМП [32]. Однако изменения контрактильности, вызванные разными мутациями генов саркомера, не являются закономерными. Например, на уровне миофибрилл мутация в MYH7 может стать причиной либо ослабленной, либо усиленной моторной активности [5]. Более того, мутации в генах, кодирующих регуляторные протеины тонких филаментов, таких как тропонины и α -тропомиозин, часто усиливают чувствительность сократительных белков к кальцию, постоянно увеличивая силу сокращения на субмаксимальных концентрациях кальция [5].

Были выдвинуты предположения по поводу молекулярных механизмов, которые могли бы объяснить некоторые патогенетические звенья ГКМП, включая нарушения в кальциевом цикле и чувствительности к кальцию, избыточный миокардиальный фиброз, измененную чувствительность к биомеханическому стрессу, нарушенный энергетический гомеостаз и микроваскулярную дисфункцию. В последнее время много внимания уделяется избыточному фиброобразованию при ГКМП.

Избыточный фиброз миокарда

Фиброз миокарда играет важную роль в развитии тяжелых нарушений ритма, диастолической дисфункции, прогрессировании сердечной недостаточности при ГКМП. На протяжении долгого времени фиброобразование при этом заболевании интерпретировалось как вторичный ответ на ремоделирование миокарда, обусловленного длительно протекающим заболеванием, гипертрофией кардиомиоцитов, обструкцией выносящего тракта ЛЖ, аномалией микроциркуляторного русла, нарушениями ритма [28]. Однако работы последних лет все больший акцент ставят на фиброзе миокарда как на возможном первичном факторе развития ГКМП. Предполагается, что мутация саркомера запускает патологическое фиброобразование еще задолго до возникновения других морфологических проявлений ГКМП. Но что же является молекулярным триггером фиброобразования и какова связь между мутациями саркомера и увеличенной пролиферацией немиоцитов, представляется еще недостаточно ясным.

Shirani J. с соавторами (2010) изучали коллагеновый матрикс ЛЖ у молодых людей и детей без симптомов ГКМП, причиной смерти которых явилась ВСС. В работе проанализированы количество, распределение и структура коллагеновой сети в срезах МЖП (толщина 17–40 мм, средняя — 25 мм) у 16 ранее асимптомных детей и молодых людей — носителей генотипа ГКМП, которые умерли внезапно в возрасте 11–31 года (средний возраст — 20 лет). Оценивались морфологические характеристики и объемная фракция интерстициального коллагена, результаты сравнивались с данными исследования 16 сердец без признаков фенотипа ГКМП, 5 из которых принадлежали больным системной артериальной гипертензией, а 6 — младенцам с ГКМП. В когорте молодых людей и детей с мутациями саркомера выявлено 8-кратное увеличение количества матриксного коллагена по сравнению с группой контроля из носителей генотипа ГКМП без гипертрофии миокарда ($14,1 \pm 8,8$ против $1,8 \pm 1$ % секции ткани; $p < 0,0001$), трехкратное увеличение по сравнению с пациентами с системной АГ ($4,5 \pm 1,3$ %; $p < 0,001$) и младенцами с ГКМП ($4,0 \pm 2,4$ %; $p < 0,001$). По сравнению с контрольной группой без мутации саркомера во всех сердцах с ГКМП (в том числе у младенцев) выявлено увеличение числа и толщины каждого фиброзного волокна матрикса (перимизия, перицеллюлярных), которые к тому же располагались дезорганизовано. Таким образом, эти данные подтверждают взгляды, что ГКМП не ограничивается аномалией саркомера, но также затрагивает элементы соединительной ткани.

Прокollaгеновые молекулы продуцируются внутри эндоплазматического ретикула фибробластов и секретируются в интерстициальное пространство, где происходит отщепление их концевых пропептидных последовательностей при помощи проколлагеновой N-протеиназы и C-протеиназы, тем самым формируются зрелые нити коллагена. При этом возможна количественная оценка активности фибротического процесса, так как количество отщепленного от проколлагена I типа карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (C-terminal propeptide from type I procollagen, PICP) коррелирует с количеством образовавшихся коллагеновых волокон. Уровень PICP измеряется в сыворотке крови и таким образом может служить специфическим биомаркером биосинтеза коллагена [5]. Большой интерес вызывает исследование Но С. с соавторами (2010). Ученые оценили биомаркеры метаболизма коллагена у 38 пациентов — носителей мутации с клиническим и структурным проявлением ГКМП, у 39 носителей мутации без каких-либо проявлений ГКМП и у 30 человек без мутации и без асимметричной гипертрофии (группа контроля). Из числа изучаемых биомаркеров синтеза коллагена уровень именно PICP значительно различался в крови у носителей и неносителей мутации. Так, уровень PICP был на 69 % выше у носителей мутации с фенотипом ГКМП и на 31 % выше у носителей мутации без проявлений ГКМП в сравнении с пациентами без данной патологии ($p < 0,001$ в обоих случаях).

В результатах своего исследования авторы отмечают, что не выявлено связи изолированных биомаркеров деградации коллагена C1TP (C-terminal telopeptide of type I collagen, карбокситерминальный телопептид коллагена I типа) с генотипом или фенотипом ГКМП. Однако отношение PICP к C1TP — индекс динамического равновесия между синтезом и деградацией коллагена I типа — не был изменен у носителей мутации без гипертрофии желудочка, но был увеличен у больных ГКМП с развернутой клинической картиной заболевания.

Таким образом, создается впечатление, что мутация саркомера запускает избыточный синтез коллагена, который изначально компенсировался деградацией и ограничивал фиброгенез. При развернутом течении ГКМП синтез превышает деградацию и накопление коллагена увеличивается по мере развития заболевания.

В результате авторы предполагают, что фиброз миокарда может являться не столько закономерным проявлением развернутых стадий заболевания, сколько первичным механизмом в патогенезе ГКМП.

Очевидно, что развитие фиброза в миокарде обусловлено множеством факторов, в том числе и генетическими влияниями. Так, ранняя активация профибротических генетических путей была продемонстрирована Teekakirikul с соавторами (2010) на мышцах — генетических моделях ГКМП. У мышечных носителей мутации тяжелой цепи миозина, наблюдалась избыточная экспрессия генов, ответственных за развитие фиброза, что приводило к повышенному накоплению экстрацеллюлярного матрикса еще до фиброза или развития ГЛЖ. Уровень рибонуклеиновой кислоты (РНК) фактора роста соединительной ткани, периостина, трансформирующих факторов β_1 и β_2 , фибронектина и коллагена I типа был увеличен еще в отсутствие гистологических признаков гипертрофии кардиомиоцитов и фиброза миокарда [33].

На данный момент описан ряд генов, модифицирующих развитие фиброза в органах и тканях, в том числе в миокарде.

Считается, что в миокарде фиброзообразование связано с экспрессией трансформирующего фактора роста (transforming growth factor β , TGF- β), мощного стимулятора продукции коллагена фибробластами.

TGF- β является профибротическим цитокином, который стимулирует продукцию протеинов экстрацеллюлярного матрикса в ряде систем организма. Как уже отмечалось, он входит в число факторов, индуцирующих фиброз в тканях организма, в том числе и в миокарде. Помимо этого, он оказывает плейотропные эффекты на кардиоваскулярные клетки, регулируя их рост и модулируя воспалительные реакции. Описано влияние TGF- β на патогенез многих заболеваний, в том числе ГБ, рестенозы после коронарной ангиопластики, атеросклероз, кардиомиопатии и сердечную недостаточность.

Описаны 3 изоформы TGF- β : TGF- β_1 , TGF- β_2 и TGF- β_3 . В литературе в связи с процессом фиброобразования обычно рассматривают роль TGF- β_1 .

TGF- β_1 играет значительную роль в организме человека. Он является мощным иммуносупрессором, ингибирующим пролиферацию лимфоцитов в присутствии интерлейкина-2, а также модулирует дифференцировку и апоптоз Т-клеток. Показано, что TGF- β_1 может играть важную роль в стабилизации атеросклеротической бляшки путем снижения местной воспалительной реакции. Кроме этого, TGF- β_1 инициирует и стимулирует миграцию нейтрофилов, моноцитов и фибробластов в зону повреждения. Он увеличивает экспрессию фибробластами протеинов экстрацеллюлярного матрикса.

В сердце TGF- β_1 в основном секретируется фибробластами. В свою очередь уже образовавшийся

TGF- β_1 модулирует дифференцировку кардиальных фибробластов в более активные клетки соединительной ткани, известные как миофибробласты. Petrov V.V. с соавторами (2002) отмечают, что миофибробласты могут продуцировать в два раза больше коллагена, чем их предшественники фибробласты [34]. TGF- β_1 также вовлечен в увеличение продукции молекул клеточной адгезии, которые, как предполагают, повышают выживаемость и активность миофибробластов [35].

Наряду с фибробластами, по наблюдениям Riemann D. с соавторами (1994), другим источником продукции TGF- β_1 могут быть макрофаги [36]. По наблюдениям ученых, макрофаги группируются с миофибробластами в областях с фиброзом при гипертрофии миокарда [37]. Kagitani S. и соавторы (2004) продемонстрировали, что применение противовоспалительных препаратов у крыс с гипертензией приводило к уменьшению степени инфильтрации миокарда макрофагами и предотвращало накопление коллагена [38].

TGF- β_1 считается важным триггером фиброза при состояниях, сопровождающихся гипертрофией миокарда. В частности, при ГКМП уровень экспрессии TGF- β_1 был в 2,5 раза выше, чем в миокарде здоровых людей [39]. Li G. и соавторы (1998) показали, что у лиц с ГКМП максимальная связывающая способность TGF- β_1 с рецептором была выше [40].

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что продукция TGF- β_1 регулируется в миофибробластах и фибробластах посредством ангиотензина II [39]. В своих исследованиях на миокарде предсердий Kupfahl C. и соавторы (2000) отметили, что ангиотензин II не стимулирует продукцию коллагена напрямую, но скорее регулирует уровень TGF- β_1 , который и изменяет продукцию коллагена [41]. Kim S. и соавторы (1995) отмечают, что антагонисты ангиотензина II ингибируют экспрессию гена TGF- β_1 в ткани миокарда и сосудов крыс. Таким же образом на моделях крыс с гипертензией использование блокаторов рецепторов ангиотензина II приводило к подавлению индукции TGF- β_1 и предотвращению фиброза [42]. Кроме того, Schultz J. и соавторы (2002) продемонстрировали, что ангиотензин II не вызывал гипертрофию миокарда у мышей, не имевших гена TGF- β_1 [43].

У пациентов с сочетанной патологией сердца и почек и увеличенным уровнем содержания ангиотензина II в сыворотке Laviades C. и соавторы (2000) отметили повышенные концентрации TGF- β_1 и С-терминального пропептида проколлагена I типа в сыворотке крови. При использовании лозартана

уровень TGF- β_1 и С-терминального пропептида проколлагена I типа в сыворотке крови снижался [44].

Ген TGF- β_1 находится на 19-й хромосоме (q13.1–13.3). На данный момент описано 6 полиморфизмов: C-988A (rs1800820), G-800A (rs1800468), C-509T (rs1800469), T869C (rs1982073; Leu10/Pro10; T29->C), G915C (rs1800471) и C11929T (Thr263Ile; rs1800472) [45].

В ряде исследований удалось определить ассоциации между носительством мутантных аллелей и рядом патологических состояний.

1) C-509T (rs1800469): выявлены корреляции с активностью транскрипции TGF- β_1 и повышенной концентрацией этого белка в плазме крови [12]. Данный полиморфизм также описан в ассоциации с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [46] и инфарктом миокарда (ИМ) в немецкой белой популяции [47] и у молодых итальянцев [48], но подобное же исследование в Дании [49] взаимосвязей не выявило.

2) T869C SNP находится в позиции 29-й транслируемой последовательности TGF- β_1 и определяет замену аминокислот в позиции 10 (Leu10Pro). Отмечается, что T869C SNP определяет стабильно повышенную концентрацию мРНК TGF- β_1 в мононуклеарных клетках периферической крови и самого белка в сыворотке крови [50]. Последние исследования продемонстрировали критическую роль сигнального пути TGF- β_1 при атеросклерозе [51]. Holweg C.T. и соавторы (2001) отмечают связь полиморфизма с развитием дилатационной кардиомиопатии [13]. Yokota M. и соавторы (2000) описали ассоциацию этого полиморфизма с предрасположенностью к развитию ИМ [52].

Chou H.T. и соавторы (2004) показали, что пациенты с ревматической болезнью сердца имеют более низкую частоту полиморфизма TGF- β_1 C→T (509) и чаще имеют аллель T→C (869). Предрасположенность к гиперэкспрессии TGF- β_1 может приводить к повышенному фиброзу у таких пациентов, ускоряя развитие клапанной дисфункции [53].

3) G915C (rs1800471). В своем исследовании Xu H.Y. и соавторы (2009) показали, что масса ЛЖ была значительно больше у китайцев с гипертензией — носителей полиморфизма +915 Arg→Pro в кодоне 25 [54]. В своих исследованиях пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности Rao M. и соавторы (2004) отмечали, что у более чем 52 % лиц с данным полиморфизмом была ишемическая болезнь сердца [55].

Следует подчеркнуть, что процесс фиброобразования многофакторный и протекает с участием и других генетических влияний, среди них следует

выделить гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Как свидетельствуют многочисленные данные литературы, ряд полиморфизмов (ACE I/D, AGT M235T, AGTR1 A1166C) ассоциирован с различной выраженностью как гипертрофии миокарда, так и фиброобразования при различных патологических процессах.

Таким образом, следует полагать, что дальнейшие исследования взаимосвязи фиброобразования и формирования фенотипа ГКМП откроют новые горизонты в терапии этого заболевания и выделении групп риска ВСС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M., Gidding S.S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study // *Circulation*. — 1995. — Vol. 92, № 4. — P. 785–789.
2. McLeod C.J., Bos J.M., Theis J.L. et al. Histologic characterization of hypertrophic cardiomyopathy with and without myofilament mutations // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158, № 5. — P. 799–805.
3. Shirani J., Pick R., Roberts W.C., Maron B.J. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, № 1. — P. 36–44.
4. Watkins H., McKenna W.J., Thierfelder L. et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and α -tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332, № 16. — P. 1058–1065.
5. Frey N., Luedde M., Katus H.A. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy // *Nature Rev. Cardiol.* — 2011. — Vol. 9, № 2. — P. 91–100.
6. Alcalai R., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2008. — Vol. 19, № 1. — P. 104–110.
7. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58, № 25. — P. e212–260.
8. Ho C.Y. Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122, № 23. — P. 2430–2440.
9. Ingles J., Doolan A., Chiu C., Seidman J., Seidman C., Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counseling // *J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 42, № 10. — P. e59.
10. Girolami F., Ho C.Y., Semsarian C. et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, № 14. — P. 1444–1453.
11. Ho C.Y., Lever H.M., DeSanctis R., Farver C.F., Seidman J.G., Seidman C.E. Homozygous mutation in cardiac troponin T: implications for hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 16. — P. 1950–1955.
12. Force T., Bonow R.O., Houser S.R. et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Jefferson Digital Commons // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122, № 11. — P. 1130–1133.
13. Holweg C.T., Baan C.C., Niesters H.G. et al. TGF- β 1 gene polymorphisms in patients with end-stage heart failure // *J. Heart Lung Transplantation*. — 2001. — Vol. 20, № 9. — P. 979–984.
14. Tester D.J., Ackerman M.J. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123, № 9. — P. 1021–1037.
15. Ahmad F., Seidman J.G., Seidman C.E. The genetic basis for cardiac remodeling // *Ann. Rev. Genomics Hum. Gen.* — 2005. — Vol. 6. — P. 185–216.
16. Frey N., Franz W.M., Gloeckner K. et al. Transgenic rat hearts expressing a human cardiac troponin T deletion reveal diastolic dysfunction and ventricular arrhythmias // *Cardiovasc. Res.* — 2000. — Vol. 47, № 2. — P. 254–264.
17. Thierfelder L., Watkins H., MacRae C. et al. α -tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere // *Cell*. — 1994. — Vol. 77, № 5. — P. 701–712.
18. Erdmann J., Raible J., Maki-Abadi J. et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 38, № 2. — P. 322–330.
19. Oliva-Sandoval M.J., Ruiz-Espejo F., Monserrat L. et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3 // *Heart (Br. Cardiac Soc.)*. — 2010. — Vol. 96, № 24. — P. 1980–1984.
20. Roberts C.S., Roberts W.C. Morphologic features / In: Zipes D.P., Rowlands D.J. (eds). *Progress in Cardiology* 2/2. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. — P. 3–32.
21. Maron B.J., Roberts W.C. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. — 1979. — Vol. 59, № 4. — P. 689–706.
22. Maron B.J., Wolfson J.K., Roberts W.C. Relation between extent of cardiac muscle cell disorganization and left ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 70, № 7. — P. 785–790.
23. Tanaka M., Fujiwara H., Onodera T. et al. Morphological features of hypertrophic cardiomyopathy with congestive heart failure and a small left ventricular cavity // *Japanese Circulation J.* — 1997. — Vol. 51, № 6. — P. 647–650.
24. Maron B.J., Shen W.K., Link M.S. et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 6. — P. 365–373.
25. Olivetti G., Abbi R., Quaini F. et al. Apoptosis in the failing human heart // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336, № 16. — P. 1131–1141.
26. Kavantzaz N.G., Lazaris A.C.H., Agapitos E.V., Nanas J., Davaris P.S. Histological assessment of apoptotic cell death in cardiomyopathies // *Pathology*. — 2000. — Vol. 32, № 3. — P. 176–180.
27. Maron B.J., Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81, № 11. — P. 1339–1344.
28. Kajstura J., Mansukhani M., Cheng W., Reiss K. Programmed cell death and expression of the protooncogene bcl-2 in myocytes during postnatal maturation of the heart // *Exp. Cell Res.* — 1995. — Vol. 219, № 1. — P. 110.

29. Cheng W., Li B., Kajstura J. et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96, № 5. — P. 2247–2259.
30. Ino T., Nishimoto K., Okubo M. et al. Apoptosis as a possible cause of wall thinning in end-stage HCM // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 79, № 8. — P. 1137–1141.
31. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350, № 9071. — P. 127–133.
32. Maron B.J., Wolfson J.K., Epstein S.E., Roberts W.C. Intramural («small vessel») coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1986. — Vol. 8, № 3. — P. 545–557.
33. Teekakirikul P., Eminaga S., Toka O. et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120, № 10. — P. 3520–3529.
34. Petrov V.V., Lijnen P.J., Fagard R.H. Stimulation of collagen production by TGF-beta 1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Suppl. 1, № 15. — P. 4.
35. Vaughan M.B., Howard E.W., Tomasek J.J. Transforming growth factor-beta1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast // *Exp. Cell Res.* — 2000. — Vol. 257, № 1. — P. 180–189.
36. Schwachula A., Riemann D., Kehlen A., Langner J. Characterization of the immunophenotype and functional properties of fibroblast-like synoviocytes in comparison to skin fibroblasts and umbilical vein endothelial cells // *Immunobiology.* — 1994. — Vol. 190, № 1. — P. 67–92.
37. Hinglais N., Heudes D., Nicoletti A. et al. Colocalization of myocardial fibrosis and inflammatory cells in rats // *J. Tech. Methods Pathol.* — 1994. — Vol. 70, № 2. — P. 286–294.
38. Kagitani S., Ueno H., Hirade S., Takahashi T., Takata M., Inoue H. Tranilast attenuates myocardial fibrosis in association with suppression of monocyte/macrophage infiltration in DOCA/salt hypertensive rats // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 5. — P. 1007–1015.
39. Li G., Borger M.A., Williams W.G. et al. Regional overexpression of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta1 in the myocardium of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2002. — Vol. 123, № 1. — P. 89–95.
40. Li G., Li R.K., Mickel D.A. et al. Elevated insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta 1 and their receptors in patients with idiopathic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A possible mechanism // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, № 19. — P. 144–149.
41. Kupfahl C., Pink D., Friedrich K. et al. Angiotensin II directly increases transforming growth factor beta1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart // *Cardiovasc. Res.* — 2000. — Vol. 46, № 3. — P. 463–475.
42. Kim S., Ohta K., Hamaguchi A., Yukimura T. Angiotensin II induces cardiac phenotypic modulation and remodeling in vivo in rats // *Hypertens. Dallas.* — 1995. — Vol. 25, № 6. — P. 1252.
43. Schultz J.J., Witt S.A., Glascock B.J. et al. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109, № 6. — P. 787–796.
44. Laviades C., Varo N., Díez J. Transforming growth factor beta in hypertensives with cardiorenal damage // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36, № 4. — P. 517–522.
45. Awad M.R., El-Gamel A., Hasleton P. et al. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation // *Transplantation.* — 1998. — Vol. 66, № 8. — P. 1014–1020.
46. Nordström P., Glader C.A., Dahlén G. et al. Oestrogen receptor alpha; gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women // *J. Int. Med.* — 2003. — Vol. 254, № 2. — P. 140–146.
47. Koch W., Hoppmann P., Mueller J.C., Schömig A., Kastrati A. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 1114–1119.
48. Crobu F., Palumbo L., Franco E. et al. Role of TGF-beta1 haplotypes in the occurrence of myocardial infarction in young Italian patients // *BMC Med. Genet.* — 2008. — Vol. 9. — P. 13.
49. Sie M.P., Uitterlinden A.G., Bos M.J. et al. TGF-beta 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37, № 11. — P. 2667–2671.
50. Suthanthiran M., Li B., Song J.O. et al. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives: A novel mediator of hypertension and/or target organ damage // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2000. — Vol. 97, № 7. — P. 3479–3484.
51. Mallat Z., Gojova A., Marchiol-Fournigault C. et al. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 89, № 10. — P. 930–934.
52. Yokota M., Ichihara S., Lin T.L., Nakashima N., Yamada Y. Association of a T29-->C polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to myocardial infarction in Japanese // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 24. — P. 2783–2787.
53. Chou H.T., Chen C.H., Tsai C.H., Tsai F.J. Association between transforming growth factor-beta1 gene C-509T and T869C polymorphisms and rheumatic heart disease // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148, № 1. — P. 181–186.
54. Xu H.-Y., Hou X.-W., Wang L.-F., Wang N.-F., Xu J. Association between transforming growth factor β 1 polymorphisms and left ventricle hypertrophy in essential hypertensive subjects // *Mol. Cell. Biochem.* — 2010. — Vol. 335, № 1-2. — P. 13–17.
55. Rao M., Guo D., Jaber B.L., Tighiouart H., Pereira B.J.G., Balakrishnan V.S. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms and cardiovascular disease in hemodialysis patients // *Kidney Intern.* — 2004. — Vol. 66, № 1. — P. 419–427.