

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ФИБРОЗА КАК ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.М. Драпкина*, Е.В. Черкунова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения во многих странах мира, при этом стоимость госпитализации существенна. Крайне важным представляется раннее выявление дисфункции обоих предсердий, выявление взаимосвязей между началом клинической симптоматики и их дисфункцией, их вклад в развитие как систолической, так и диастолической ХСН. В последнее время возрастает интерес к оценке функции левого предсердия по данным трансторакальной эхокардиографии путем вычисления функционального индекса левого предсердия (LAFI) и оценке фракции фиброза миокарда с помощью специальных программных пакетов. Таким образом, ведутся поиски для разработки путей неинвазивных методов определения фракции фиброза и дисфункции предсердий. Выявление наиболее чувствительных и специфичных методов позволит своевременно диагностировать начальные проявления ХСН и найти индивидуализированный подход к лечению каждого пациента.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фиброз миокарда, функциональный индекс левого предсердия, эхокардиография.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):231–237

Evaluation of atrial contractile function disorders and fibrosis as predictors of chronic heart failure

O.M. Drapkina*, E.V. Cherkunova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Chronic heart failure (CHF) is a major health problem in many countries now, and the cost of hospitalization is high. Early detection of atrial dysfunction, relationships between onset of symptoms and dysfunction of the atria, as well as their role in the development of systolic and diastolic heart failure is important. Interest in the assessment of left atrial transthoracic echocardiography with calculation of left atrial function index (LAFI) fraction and assessment of myocardial fibrosis with special software packages takes place lately. The search for ways to develop non-invasive methods for determining the fraction of atrial fibrosis and dysfunction is now underway. Detection of the most sensitive and specific methods will help to diagnose the initial manifestation of CHF and find an individualized approach to the treatment of each patient.

Key words: chronic heart failure, myocardial fibrosis, left atrium functional index, echocardiography.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):231–237

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения во многих странах мира, так как очень велики ежегодные расходы на лечение больных, а смертность остается высокой. Точных данных о заболеваемости и распространенности ХСН в большинстве стран нет. По данным Фремингемского исследования заболеваемость ХСН увеличивается с возрастом. Параллельно заболеваемости продолжает расти смертность – продолжительность жизни 50% больных тяжелой сердечной недостаточностью, относящихся к 4 классу по классификации NYHA, составляет примерно 1 год. Стоимость госпитализации составляет две трети всех затрат из средств медицинского бюджета и увеличивается с распространением заболевания.

Таким образом, сложившаяся эпидемиологическая картина заболеваемости и смертности при ХСН ставит

вопросы патогенеза, клиники и лечения сердечной недостаточности в ряд наиболее актуальных проблем современной кардиологии.

Патогенез и неинвазивные методы оценки фиброза миокарда предсердий

Традиционно ХСН и ее тяжесть ассоциируют со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), которую обычно оценивают по фракции выброса (ФВ). Однако у больных признаки недостаточности кровообращения отмечают при незначительно измененной или даже нормальной систолической функции ЛЖ. Удельный вес этой группы пациентов достаточно высок. В таких случаях используется термин «ХСН с сохраненной ФВ». Независимо от ее формы, ХСН относится к синдрому с неблагоприятным прогнозом, особенно в тех случаях, когда невозможно повлиять на причину, вызвавшую ее развитие.

Никаких клинических отличий диастолической ХСН от систолической нет. Заподозрить диастолическую ХСН можно в тех случаях, когда ФВ > 50%, и очевидна клиническая картина сердечной недостаточности с ее типичными проявлениями: одышка, ортопноэ, отеки и др. С внедрением в практику эхокардиографии (ЭХО-КГ) совместно с импульсно-волновой тканевой

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Черкунова Евгения Вячеславовна – аспирант той же кафедры

доплерографией появились более точные диагностические критерии для ХСН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ.

Причинами развития ХСН служит гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гиперактивация РААС, как и активация симпатoadrenalной системы, на начальных этапах развития ХСН имеет адаптивно-компенсаторное значение и направлена на поддержание гемодинамики и обеспечение перфузии органов и тканей на оптимальном уровне. По мере прогрессирования сердечной недостаточности возрастает локальный синтез ангиотензина-II. Это приводит к росту конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ, повышению жесткости и снижению податливости его стенки во время диастолы. Кроме того, происходит селективное снижение плотности AT1-рецепторов клеток интерстиция миокарда, а на поверхности кардиомиоцитов плотность этих рецепторов существенно не меняется. На локальном (тканевом) уровне ангиотензин II в основном синтезируется фибробластами, а на долю кардиомиоцитов приходится всего лишь 10% общей экспрессии AT1 и AT2-рецепторов. Основным местом экспрессии AT2-рецепторов являются фибробласты – основные клетки интерстиция.

Ключевым компонентом РААС, существенно влияющим на ее активность через синтез ангиотензина II, служит ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Ген АПФ расположен на хромосоме 17q23 [1]. Полиморфизм гена АПФ определяет три генотипа, два из которых гомозиготные – I/I, D/D, и гетерозиготный – I/D. У лиц с генотипом DD уровень АПФ в плазме крови значительно выше, чем при генотипе I/I. Гетерозиготы имеют промежуточный уровень АПФ [2]. Активность тканевого АПФ в миокарде также значительно выше у лиц с генотипом DD [3]. Ангиотензин II, который образуется из ангиотензина I под действием АПФ, является чрезвычайно короткоживущим соединением, распадающимся на фрагменты под действием ферментов – ангиотенгиназ [4]. В то же время в опытах на крысах показано, что повышенная экспрессия гена АПФ и высокая активность АПФ в стенке сосуда приводят к ускорению местного превращения ангиотензина I в ангиотензин II [5, 17]. Последний, в свою очередь, является предиктором образования фиброза.

Под фиброзом понимают увеличение фракции коллагена в 2-3 раза, другими словами – это преобладание синтеза коллагена над его распадом. И чем больше коллагена, тем выше жесткость не только сосудистой стенки, но и стенки миокарда. Следовательно, последствия фиброза, так же как и последствия активации РААС, идентичны: это сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и внезапная сердечная смерть [6].

Влияние ангиотензина на фиброз может быть опосредовано различными медиаторами. Основными кандидатами на эту роль являются трансформирующий фактор роста-b1 (TGF-b1) и остеоопонтин [7]. Предполагается, что первичным медиатором эффектов ангиотензина II служит трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), с которым ангиотензин связывается посредством рецепторов 1-го типа. Как в больном, так и в здоровом сердце, TGF- $\beta 1$ участвует в дифференцировке клеток. Значение TGF- $\beta 1$ в развитии диастолической дисфункции левого желудочка при артериальной гипертензии (АГ) было изучено F. Kuwahara et al. в эксперименте на крысах с искусственно созданной АГ, которым были введены анти-TGF- $\beta 1$ нейтрализующие антитела. Было установлено, что введение нейтрализующих антител приводило к обратному развитию диастолической дисфункции за счет снижения миокардиального фиброза и образования коллагена I и III типов. Влияния на гипертрофию кардиомиоцитов выявлено не было. Полученные данные предполагают, что TGF- $\beta 1$ может использоваться в развитии миокардиального фиброза [8]. Остеопонтин – еще один посредник ангиотензина II в отношении влияния на внеклеточный матрикс человеческого сердца. Этот адгезивный гликофосфопротеин, изначально обнаруженный в костях, был затем выделен как компонент внеклеточного матрикса других тканей, в частности, почек, головного мозга, нервных окончаний.

Влияние гуморальных факторов, которые изменяют фенотип и функцию кардиальных фибробластов (ангиотензин II, базальный фактор роста фибробластов, TGF- $\beta 1$, катехоламины и инсулиноподобный фактор роста), приводит к пролиферации фибробластов и избыточному накоплению коллагена экстрацеллюлярного матрикса [9]. В результате повышается жесткость миокарда, что обуславливает развитие диастолической дисфункции миокарда. С целью диагностики ХСН в первые часы поступления пациента в стационар уже довольно широко применяются натрийуретические пептиды (НУП), в частности, NT-proBNP. Однако их уровень зависит от множества факторов и не позволяет прицельно выявить больных с диастолической сердечной недостаточностью. В этом случае, наряду с NT-proBNP, целесообразно использование нового биомаркера ХСН – галектина-3, который с большой долей вероятности может помочь в выявлении больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [10].

В научных кругах довольно долго обсуждался вопрос о применении антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) у больных с ХСН. Представлялись возможными две стратегии применения АРА II при ХСН: совместно с ингибиторами АПФ и вместо них. Впервые возможность применения сартанов в качестве препарата для лечения

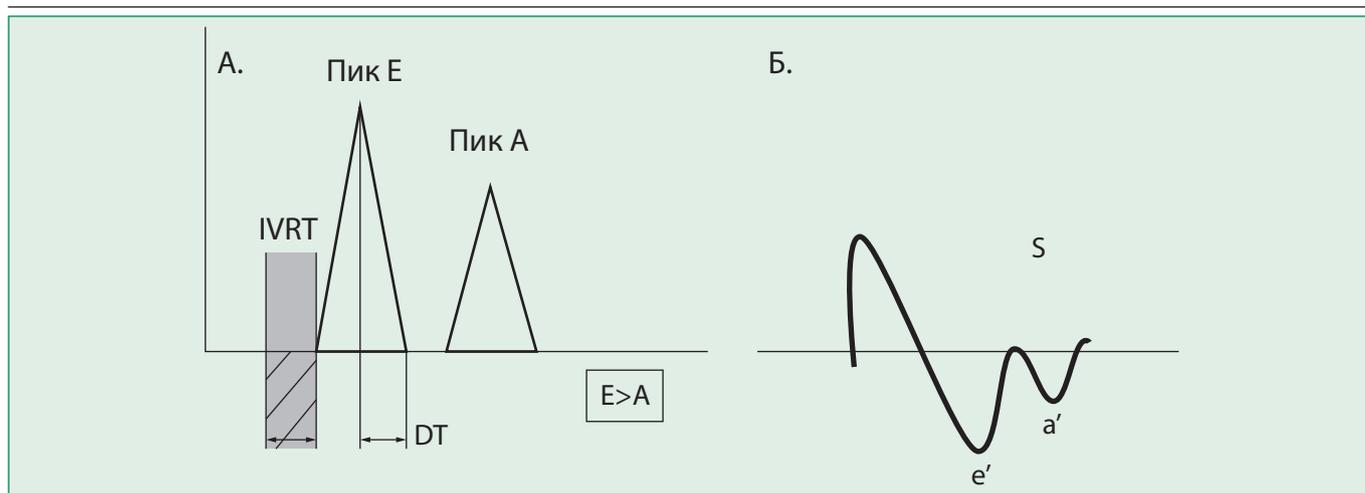


Рис. 1. А) Нормальный трансмитральный диастолический поток крови и измерение основных параметров диастолической функции ЛЖ.
Б) Нормальная эхо-картина по данным тканевого доплера. Пик $e' > a'$

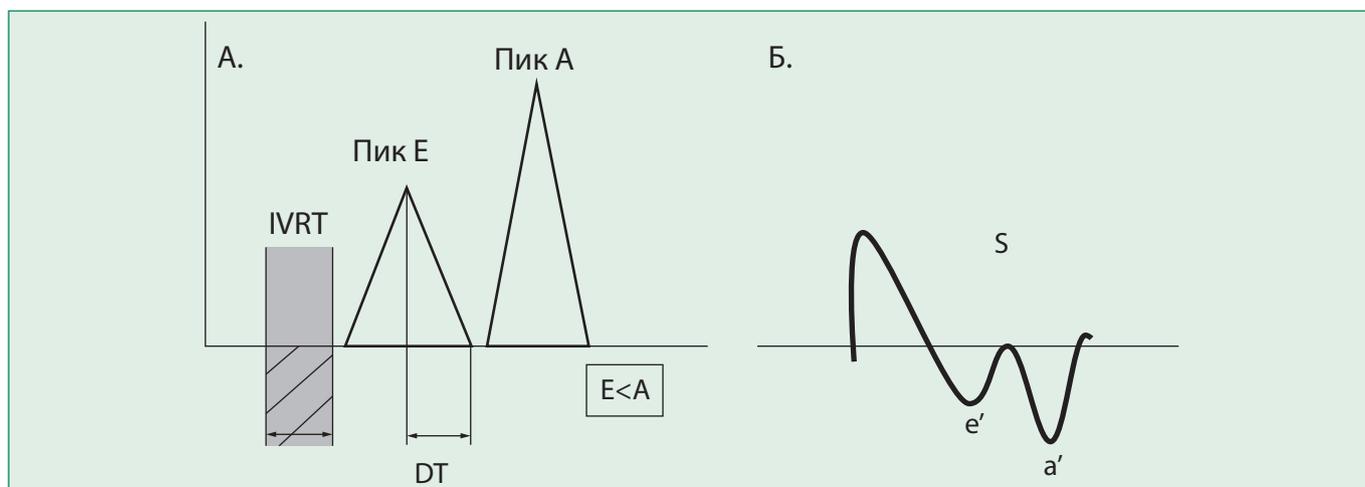


Рис. 2. А) Признаки первого типа диастолической дисфункции левого желудочка (типа «замедленной релаксации»): отмечается снижение амплитуды пика Е, увеличение амплитуды пика А и времени IVRT и DT
Б) Отмечается уменьшение амплитуды пика e' и увеличение амплитуды пика a' . Величина отношения пиков $E/e' < 8$

ХСН была подтверждена в исследованиях ELITE, ELITE-2. Терапия каптоприлом и лозартаном у больных с сердечной недостаточностью оказывала одинаковое влияние на смертность в исследовании ELITE-2.

Блокада РААС, вызываемая АРА II или ингибиторами АПФ, приводит к замедлению процессов фиброза предсердий, снижению давления в левом предсердии, уменьшению эктопической активности предсердий. Ингибиторы АПФ блокируют основной путь продукции ангиотензина II, однако не влияют на альтернативные пути его образования. Препараты данной группы имеют дополнительные вазодилатирующие свойства за счет блокирования деградации брадикинина и повышения активности этого медиатора в крови. Данные препараты, с одной стороны, блокируют РААС и частично симпат-адреналовую систему, с другой – усиливают защитное действие брадикинина, простаглицлина и оксида азота [11].

Основными механизмами действия ингибиторов АПФ являются:

- непосредственный антигипертензивный класс-эффект, реализующийся через снижение содержания циркулирующего ангиотензина II;
- длительное моделирующее влияние на локальную РААС в сосудистой стенке, приводящее к уменьшению гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и улучшению эндотелиальной функции;
- симпатолитический эффект через пресинаптическое торможение выброса норадреналина из нервных окончаний;
- снижение содержания сосудистого эндотелина;
- повышение уровня вазодилатирующих медиаторов – брадикинина и простагландинов;
- снижение уровня альдостерона;
- положительное влияние на метаболизм глюкозы (при синдроме инсулинорезистентности).

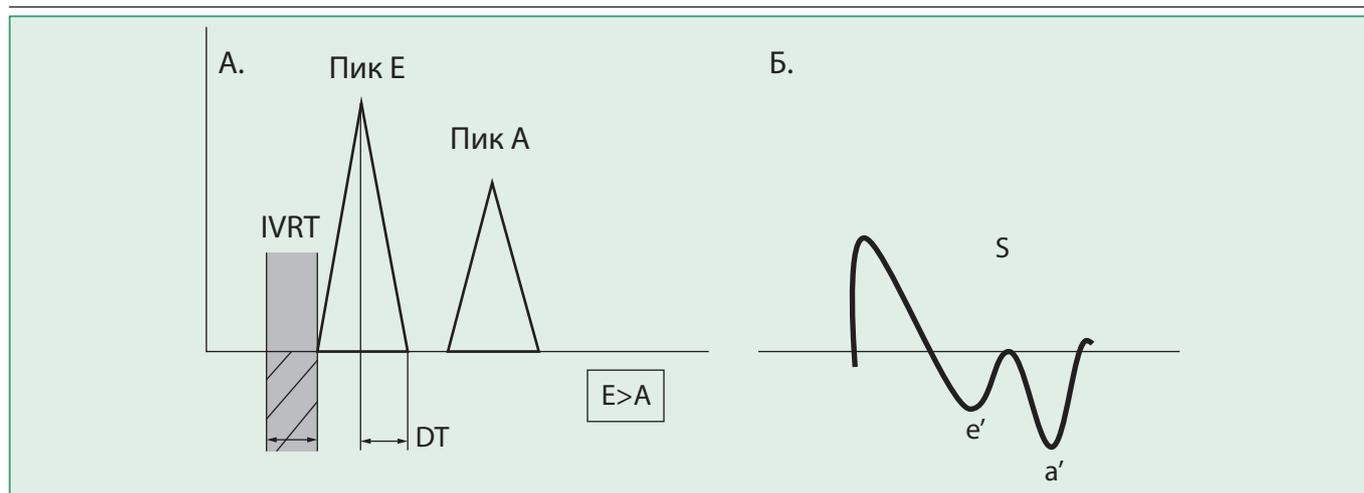


Рис. 3. А) Признаки псевдонормального типа диастолической дисфункции левого желудочка. Отмечается увеличение амплитуды пика E, уменьшение амплитуды пика A, уменьшение продолжительности IVRT и DT. Б) По данным тканевой доплерографии величина отношения пиков E/e' 8-15

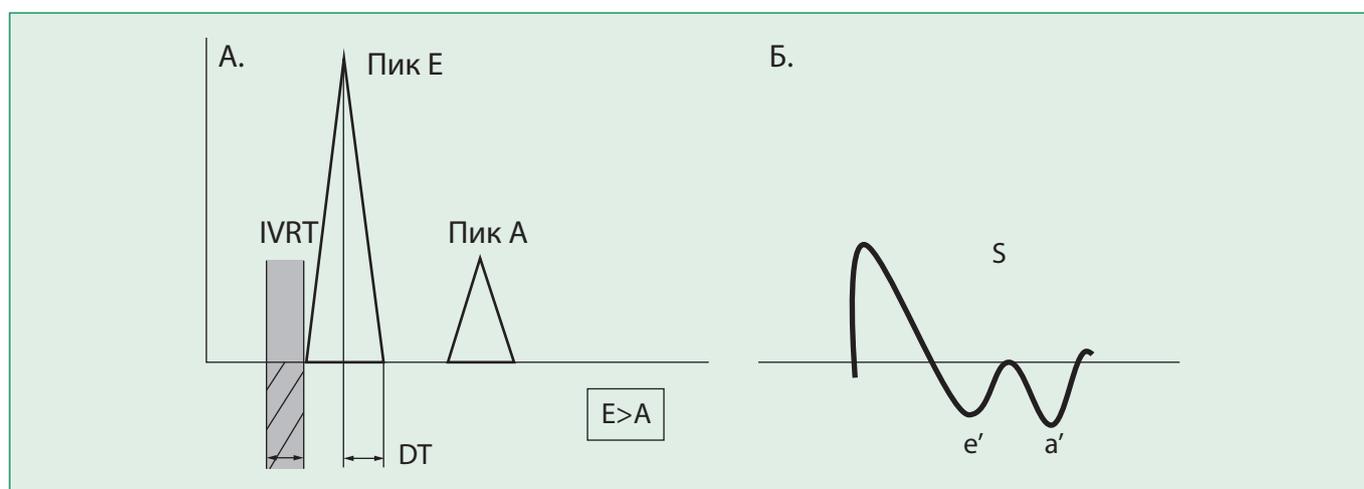


Рис. 4. А) Признаки рестриктивного типа диастолической дисфункции левого желудочка. Отмечается увеличение амплитуды пика E, значительное уменьшение амплитуды пика A, продолжительности IVRT и DT. Б) По данным тканевой доплерографии отмечается уменьшение амплитуды пика e' и пика a'. Величина отношения пиков E/e' > 15

Длительная терапия ингибиторами АПФ способствует регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ сердца. По выраженности влияния на гипертрофию ЛЖ сердца ингибиторы АПФ равны АРА II. Однако большинство препаратов, уменьшающих массу миокарда ЛЖ сердца, не способствуют обратному развитию фиброза. Это приводит к относительному увеличению содержания коллагена в сердечной мышце у больных с гипертрофией миокарда при уменьшении его массы в ходе лечения. В связи с этим преимущества при лечении больных с гипертрофией ЛЖ сердца должны иметь препараты, обладающие антагонистической активностью к факторам фиброза (ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона и АРА II). Первые исследования, посвященные этой проблеме, показали, что снижение содержания коллагена в миокарде может быть достигнуто уже через 9-12 нед терапии лизиноприлом.

Все эти механизмы могут привести не только к снижению сократительной способности ЛЖ, но и к дисфункции предсердий за счет объемной перегрузки, и их структурному ремоделированию. На стадиях ремоделирования миокарда при морфологическом исследовании обнаруживаются явления миоцитолита и депаренхимизации, субсегментарные и сегментарные контрактуры, разрывы мышечных волокон и переход в коагуляционный некроз. Наиболее выраженные изменения в виде разобщения волокон по типу ветвления, чередования участков с правильным расположением мышечных волокон и участков, где мышечные волокна истончены и расположены под углом, происходят в левом предсердии [12]. Частый предсердный ритм приводит к прогрессивному повышению внутриклеточного уровня кальция, который снижает жизнеспособность клеток и индуцирует единый защитный патофизиологический путь. Это приводит к укорочению

продолжительности потенциала действия и рефрактерного периода миокарда предсердий, индукции поддержания аритмии по механизму «re-entry». В дальнейшем перегрузка клетки кальцием и снижение кальциевого обмена индуцирует миолизис в клетке, что ведет к снижению сократительной функции предсердий и, как следствие, к стазу крови и тромбообразованию.

По данным Фремингемского исследования при увеличении левого предсердия (ЛП) риск фибрилляции предсердий (ФП) возрастает в 2 раза. Величина ЛП ≥ 50 мм часто считается критической, так как восстановление и удержание синусового ритма при таких размерах является крайне сложной задачей. В условиях гемодинамической перегрузки предсердий соотношение скорости развития фиброза и дилатации несколько преобладает в сторону последнего. Постоянно увеличенное внутрипредсердное давление ведет к истончению предсердной стенки, хроническому энергодефициту, снижению количества клеток сократительного миокарда и развитию мелкосетчатого диффузного склероза предсердий. Удельный вес фиброзной ткани таких предсердий гораздо выше нормального.

Роль предсердий в условиях нормосистолии и при отсутствии нарушений диастолического расслабления относительно невелика. Вклад систолы предсердий в сердечный выброс составляет лишь около 25-30%, что позволяет считать ее лишь дополнительным насосом для наполнения желудочков. Однако при прогрессировании сердечной недостаточности (СН) систола предсердий приобретает принципиально важную компенсаторную роль, поэтому значимость их как помпы при снижении функции ЛЖ значительно возрастает.

Ранняя диастола наступает с периода изоволюметрического расслабления желудочка и приводит к выравниванию давления между предсердием и желудочком, что в свою очередь зависит от давления в самом предсердии и скорости расслабления миокарда желудочка [13]. Процесс расслабления определяется скоростью актин-миозиновой диссоциации и растяжением эластических структур миокарда, сжатых во время систолы. Скорость диссоциации зависит от аффинности белка тропонина С к ионам кальция и концентрации его в свободном пространстве вокруг миофиламентов и в саркоплазматическом ретикулуме. Регулировка концентрации ионов кальция в свою очередь обеспечивается работой трансмембранного и саркоплазматического кальциевого насоса. Сам процесс ионов в ретикулум, особенно против градиента концентрации, требует значительного количества свободных макроэргических фосфатов. В связи с этим представляется наиболее вероятным, что именно энергоемкий процесс поглощения ионов кальция ре-

тикулумом является тем слабым звеном, которое нарушается при патологии сердца и инициирует диастолическую дисфункцию. Следует отметить, что энергоемкость инактивации кальция значительно превышает энергозатраты на его доставку к миофиламентам, что делает диастолу более ранней и уязвимой мишенью при любом заболевании, сопровождающимся энергодефицитом, особенно при ишемии миокарда. Вероятно, это служит биохимической основой того факта, что при первичном миокардиальном поражении нарушение диастолы предшествует нарушению систолической функции.

Представляется, что у пациентов с левожелудочковой дисфункцией вклад ЛП в заполнение ЛЖ становится более важным. На ранних стадиях систолической дисфункции ЛЖ ранний желудочковый диастолический ток уменьшается, и, соответственно, снижается пассивное опустошение ЛП, в то время как активное опустошение ЛП усиливается. Можно представить, что таким образом происходит реорганизация всех функций ЛП для поддержания сердечного выброса. По мере прогрессирования СН снижается функция ЛП как результат повышенной постнагрузки на миокард ЛП, что ведет к его дисфункции. Таким образом, можно говорить о том, что на фоне существующей СН происходит изменение всех компонентов работы ЛП.

Неинвазивные маркеры фиброза миокарда предсердий как предикторы развития ХСН

Несмотря на большое количество работ по данной проблеме, для совершенствования методов лечения больных с ХСН требуется все больше клинических исследований и экспериментов. Крайне важным представляется раннее выявление дисфункции обоих предсердий, выявление взаимосвязей между началом клинической симптоматики и снижением сократительной способности предсердий, их вклад в развитие как систолической так и диастолической ХСН.

Для оценки диастолической функции ЛЖ в свое время предлагалось множество параметров диастолического трансмитрального спектра, однако в настоящее время с этой целью в основном используются следующие: максимальная скорость раннего пика Е, максимальная скорость предсердной систолы А, соотношение Е/А, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, время изоволюметрического расслабления ЛЖ.

Пик Е. Контур волны Е трансмитрального спектра отражает изменения градиента давлений между ЛП и ЛЖ в период раннего диастолического наполнения ЛЖ. На величину этого градиента оказывают влияние скорость и степень релаксации ЛЖ, и давление в ЛП в момент открытия митрального клапана. Поэтому низкие

значения пика E могут быть обусловлены как снижением давления в ЛП (например, при уменьшении венозного возврата к сердцу), так и нарушением расслабления ЛЖ, приводящего к замедлению снижения давления в ЛЖ в раннюю диастолу. Наоборот, возрастание пика E может свидетельствовать как о повышении давления в ЛП, так и об ускорении процесса релаксации (например, под действием катехоламинов).

DT. Наконец, давление в ЛЖ достигает своего минимума и под действием поступающей в полость ЛЖ крови начинает повышаться, что приведет к снижению градиента давлений ЛП-ЛЖ. Скорость снижения этого градиента определяется временем замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Так, замедление миокардиальной релаксации приведет к недозаполнению полости ЛЖ в раннюю диастолу (через снижение раннего градиента давлений между ЛП и ЛЖ), что обусловит медленное последующее возрастание давления в ЛЖ и, соответственно, удлинение DT. Наоборот, при увеличении жесткости миокарда давление в полости ЛЖ быстро возрастает, и DT укорачивается.

Пик А. Примерно к середине диастолы происходит выравнивание давлений в ЛП и ЛЖ (фаза диастазиса), и кровотока через митральный клапан практически отсутствует вплоть до систолы предсердий (пика А). Величина пика А зависит от преднагрузки ЛП (его наполнения к моменту предсердного сокращения) и жесткости миокарда ЛЖ.

Исследование необходимо проводить в стандартных левых латеральных позициях: парастернальная позиция по длинной и короткой оси левого желудочка, апикальная четырехкамерная и двухкамерная позиции. Объемы ЛП в систолу и диастолу по методу дисков из апикальной четырехкамерной позиции с последующим расчетом фракции выброса ЛП:

- Скорость пика А (м/с) трансмитрального диастолического кровотока;
- Скорость (м/с), интеграл «скорость-время» (VTI) и продолжительность пиков А', измеренных на уровне фиброзных колец трикуспидального и митрального клапанов;
- Оценка времени проведения электрического импульса по ЛП (измеренная как время от начала зубца Р до начала систолы предсердий – пика А' – при параллельной записи ЭХО-КГ и ЭКГ) [14].

Welles С.С. с соавт. в своей статье о функции левого предсердия как предиктора госпитализации по поводу сердечной недостаточности предлагают оценивать функцию ЛП по данным трансторакальной эхокардиографии, вычисляя функциональный индекс ЛП (LAFI). Авторы обнаружили, что дисфункция ЛП, измеренная с помощью функционального индекса LAFI, имеет четкую связь с частотой госпитализаций по поводу

сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной ФВ. Эта связь оставалась независимой даже после поправки на широкий спектр клинических и эхокардиографических данных, и прогностическое значение LAFI значимо возрастало вместе с клиническими факторами риска и уровнем NT-proBNP [15].

$LAFI = (\text{ФВ ЛП} \times \text{интегральная скорость выносящего тракта левого желудочка в см}) / \text{индекс КСО ЛП}$, где
 $\text{ФВ ЛП (фракция выброса левого предсердия)} = (\text{КСО ЛП} - \text{КДО ЛП}) / \text{КСО ЛП}$;

Индекс КСО = максимальный объем одного из предсердий \times площадь поверхности тела;

КСО = конечный систолический объем, КДО = конечный диастолический объем.

Закономерно по принципу вычисления LAFI возможно оценить и функцию правого предсердия, где функциональный индекс правого предсердия будет назван RAFI.

$RAFI = (\text{ФВ ПП} \times \text{интегральная скорость в выносящем тракте правого желудочка в см}) / \text{индекс КСО ПП}$, где

$\text{ФВ ПП (фракция выброса правого предсердия)} = (\text{КСО ПП} - \text{КДО ПП}) / \text{КСО ПП}$.

В настоящее время с помощью метода эхокардиографии также стало возможным определение и степени фиброза в миокарде предсердий. Безусловно, проведение прижизненной биопсии миокарда с определением объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) служит золотым стандартом в диагностике миокардиального фиброза. Однако – это инвазивная методика, которую получают во время операции на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения. С одной стороны – можно получить 100% результат оценки степени фиброза, но с другой стороны – и серьезные осложнения в виде гемотампонады. Таким образом, важное значение приобретают неинвазивные, легкодоступные методы диагностики интерстициального фиброза миокарда.

В основе метода лежат физические характеристики ультразвукового сигнала: так, участки с большим количеством соединительной ткани обладают большей эхогенностью, в то время как миокард с меньшим содержанием соединительной ткани, будет выглядеть менее эхогенным. Фракцию фиброза миокарда можно определить, проанализировав эхокардиографические изображения, записанные в диастолу из парастернальной позиции по длинной оси и апикальной четырехкамерной позиции, на которых отчетливо должны быть видны перикард, межжелудочковая перегородка, полость и задняя стенка ЛЖ, ЛП. Изображения записываются в формате jpeg (рис. 5) и переносятся для

последующего анализа в компьютер, где они будут проанализированы с помощью соответствующего программного обеспечения (ПО). С целью определения объемной фракции фиброза в предсердиях была разработана оригинальная методика, основанная на использовании эхокардиографических изображений межпредсердной перегородки из апикальной четырехкамерной позиции. С помощью программы Image J проводится количественная оценка фракции 100% ярких пикселей в толще межжелудочковой перегородки (базальный отдел) и межпредсердной перегородки (вся перегородка), процентное отношение которых к площади перегородок и принималось за показатель фракции фиброза [16].

Заключение

Таким образом, можно заключить, что дисфункция предсердий, а также процентное содержание фиброза в миокарде являются мощными биомаркерами ранней диагностики ХСН, а дальнейшие поиски неинвазивных методов оценки сократительной функции с помощью функциональных индексов обоих предсердий (LAFI и RAFI), а также определение фракции фиброза являются важным звеном в стратификации риска сердечной недостаточности, в возможном ее предупреждении и назначении таргетной терапии еще на стадии начальных изменений в миокарде с индивидуализированным подходом к каждому пациенту.

Литература

1. Crisan D., Carr J. Angiotensin I-converting enzyme genotype and disease associations. *JMD* 2000; 2(3): 105-115.
2. Hoepfer M.M., Tacacs A., Stellmacher U. et al. Lack of association between angiotensin converting enzyme [ACE] genotype, serum ACE activity, and haemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension. *Heart* 2003; 89:445-6.
3. Danser A.H.J., Schalekamp M.A.D.H., Bax W.A. et al. Angio-tensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-8.
4. Carey R. M., Siragy H. M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *End Reviews* 2003; 24(3): 261-71.
5. Muller D.N., Bohlender J., Hilgers K.F. et al. Vascular angiotensin-converting enzyme expression regulates local angiotensin II. *Hypertension* 1997; 29: 98-104.
6. Drapkina O.M. Fibrosis and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arterial Hypertension* 2012; 18(5): 1-10. Russian (Драпкина О.М. Фиброз и активация ренин-ангиотензиновой альдостероновой системы. *Артериальная Гипертензия* 2012; 18(5): 1-10).
7. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2005; 27(5):512-8.
8. Fumitaka Kuwahara, Hisashi Kai, Keisuke Tokuda. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation* 2002; 106(1):130-8.
9. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007; 117(3):568-75.
10. Dubolazova YV, Drapkina O.M. The use of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure. *Heart failure* 2011; 12(6): 364-73. Russian (Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Сердечная Недостаточность* 2011; 12(6): 364-73).

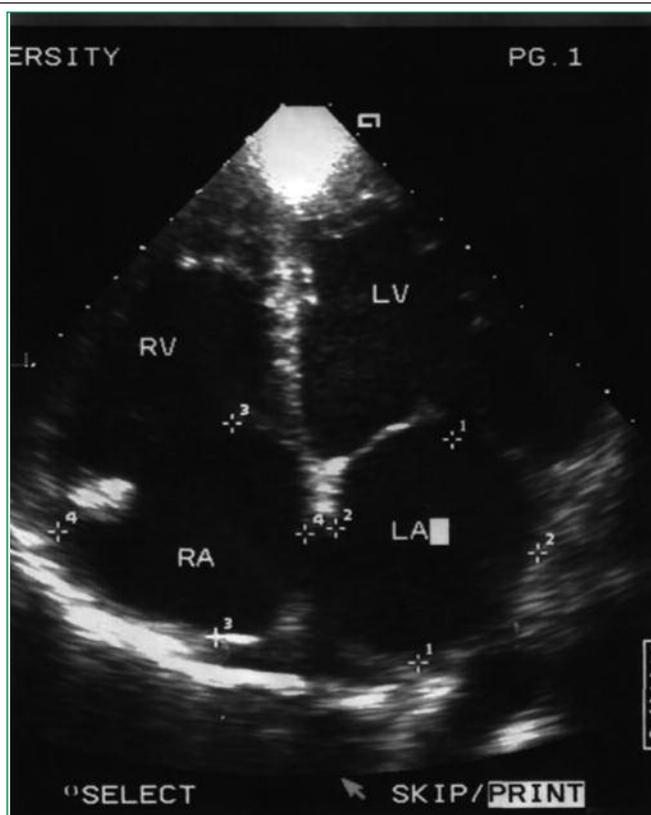


Рисунок 5. Пример эхокардиографического изображения для оценки фракции фиброза миокарда

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

11. Hornig B., Kochler C., Drexler H. Role of bradikinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-8.
12. Gudkov AY, Semernin EN, Baranov EI and other structural and functional characteristics of the myocardium of patients with idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Bulletin of arrhythmology* 2003; 33: 37-8. Russian (Гудкова А.Я., Семернин Е.Н., Баранова Е.И. и др. Структурно-функциональная характеристика миокарда больных идиопатической рестриктивной кардио-миопатией. *Вестник Аритмологии* 2003; 33: 37-8).
13. Morgan JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991; 325:625-32.
14. Nishimura R.A., Abel M.D., Hatle L.K., Tajik A.J. Assessment of diastolic function of the heart; background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:181-204.
15. Welles CC, Ku IA, Kwan DM et al. Left atrial function predicts heart failure hospitalization in subjects with preserved ejection fraction and coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(7):673-80.
16. Drapkina O.M., Ashihmin YaI, Ivashkin V.T. Complexity of clinical diagnosis and treatment of diastolic congestive heart failure. *Heart Failure* 2009; 10(4): 3-10. Russian (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Сложности клинической диагностики и лечения диастолической хронической сердечной недостаточности. *Сердечная Недостаточность* 2009; 10(4): 3-10).
17. Burniston J.G., Saini A., Tan L., Goldspink D.F. Angiotensin II induces apoptosis in vivo in skeletal, as well as cardiac, muscle of the rat. *Exp Physiology* 2005; 90: 755-61.

Поступила: 30.01.2014
Принята в печать: 17.02.2014