doi: 10.17116/terarkh201789188-93

© Коллектив авторов, 2017

Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы

В.Н. КАРЕТНИКОВА[1], В.В. КАШТАЛАП[2], С.Н. КОСАРЕВА[2, 3], О.Л. БАРБАРАШ[1, 2]

[1]ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; [2]ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; [3]МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», Кемерово, Россия

Аннотация

Фиброз — один из главных компонентов в прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца, вызывает структурные изменения миокарда и сосудистой стенки. Количественные и качественные характеристики фиброза миокарда ответственны за снижение его эластических свойств с развитием диастолической дисфункции, ухудшением сократимости миокарда с формированием систолической дисфункции с развитием нарушений ритма сердца и ухудшением коронарного кровотока у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии. Важным аспектом изучения фиброза является не только его интерпретация в качестве типового патологического процесса, но и рассмотрение как системного поражения различных органов и тканей. При этом особый интерес представляет выявление биомаркеров фиброза миокарда, доступных для определения в циркулирующей крови. С момента доказательства роли фиброза в развитии дисфункции различных органов, обеспечении системности большинства заболеваний, особенно на конечных стадиях развития, процесс фиброза стали рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени. Представляется актуальным дальнейшее изучение фиброза миокарда, что направлено на повышение эффективности диагностики и прогнозирования его течения, а также патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: фиброз миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры фиброза миокарда, ремоделирование сердца.

Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem

V.N. KARETNIKOVA[1], V.V. KASHTALAP[2], S.N. KOSAREVA[2, 3], O.L. BARBARASH[1, 2]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; [2]Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; [3]Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia

Fibrosis is one of the main components in the progression of most cardiovascular diseases, including coronary heart disease, by causing structural changes in the myocardium and vascular wall. The quantitative and qualitative characteristics of fibrosis of the myocardium are responsible for decreasing its elastic properties, developing diastolic dysfunction, impairing myocardial contractility, developing systolic dysfunction and cardiac arrhythmias, and worsening coronary blood flow in patients with heart failure of different etiologies. The important aspect of studying fibrosis is not only its interpretation as a model of the typical pathological process, but also its consideration as a systemic lesion of various organs and tissues. At the same time, the identification of myocardial fibrosis biomarkers that are available for their determination in circulating blood is of particular interest. Since there was evidence for the role of fibrosis in developing dysfunction of various organs and ensuring the systematicity of most diseases, especially at their development stages, the process of fibrosis came to be regarded as a promising therapeutic target. It is relevant to further investigate myocardial fibrosis, which is aimed at increasing the efficiency of its diagnosis and predicting its course and pathogenetically sound therapy.

Keywords: myocardial fibrosis, cardiovascular diseases, myocardial fibrosis biomarkers, cardiac remodeling.

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛП — левое предсердие
ММП-1 — матриксная металлопротеиназа-1
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОФК — объемная фракция коллагена
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
FGF — фактор роста фибробластов
PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа
PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа
TGF-1β — трансформирующий 1β-фактор роста

На протяжении последних 40 лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин общей смертности в нашей стране и во всем мире [1, 2]. Несмотря на некоторое снижение смертности от ССЗ в последние годы, по данным ВОЗ, в 2014 г. $^1/_3$ смертельных исходов имела причиной ССЗ, а в России 60% умерших страдали болезнями системы кровообращения [3]. При этом основой прогрессирования большинства ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), являются структурные изменения миокарда и сосудистой стенки, ключевым компонентом которых служит фиброз [4].

Фиброз миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I и III типов над его деградацией, что приводит к аккумуляции избытка волокон. Выделяют два различных варианта аккумуляции коллагена при фиброзе миокарда: очаговый фиброз, при котором происходит замещение погибших кардиомиоцитов с формированием рубцов (заместительный фиброз), и диффузный фиброз, который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и, как правило, не сопровождается существенной потерей функционирующих клеток (реактивный фиброз) [5]. Оба варианта фиброза можно наблюдать после перенесенного инфаркта миокарда, однако диффузный фиброз наиболее характерен для хронических заболеваний сердца, в частности гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), аортального стеноза [4]. Кроме различных инициирующих факторов развития диффузного и очагового фиброза, следует отметить, что в первом случае для фиброзной тка-

ни характерен избыток коллагена I типа — волокон большого диаметра с большим количеством поперечных сшивок, по сравнению с коллагеном III типа — волокнами малого диаметра с минимальным количеством сшивок, который составляет основу заместительного фиброза [6]. Установлено, что в силу различных биофизических свойств коллагена этих типов — при небольшом увеличении соотношения количества коллагена I и III типов повышается жесткость миокарда.

Основными клетками фиброгенеза в миокарде признаны фибробласты, имеющие наибольшее сродство с интактной тканью, а также способные к появлению в результате эпителиально-мезенхимального перехода [7, 8] в ответ на повреждение, которое стимулирует экспрессию таких факторов, как эндотелин-1, трансформирующий 1β-фактор роста (TGF-1β) и ангиотензин II [9]. Большое значение для инициации фиброза отводится окислительному стрессу — конечному общему пути повреждения при различных патологических состояниях, часто наблюдающихся при заболеваниях сердца, легких и почек [10, 11]. Аккумуляция продуктов окисления и неспособность адаптироваться к стрессу, вызванному активными формами кислорода, могут привести к активации иммунной системы с развитием провоспалительного и профибротического состояния, вызывая функциональные и структурные изменения клеток [12]. При этом семейство факторов роста фибробластов (FGF) играет в этом процессе ключевую роль, способствуя гипертрофии и фиброзу миокарда через стимуляцию митогенактивируемых протеинкиназ и регуляцию активности α-Klotho (независимого от α-Klotho кальцинурин-/ядерного фактора активированных Т-клеток), который ингибирует фиброз миокарда, индуцированное TGF-β1, ангиотензином II и гиперфосфатемией [13], усиливая сопротивление окислительному стрессу и дисфункции эндотелия [14]. В экспериментальных моделях внутривенное введение α-Klotho сопровождалось снижением степени гипертрофии миокарда независимо от других факторов [15], тем не менее механизм независимой от α-Klotho сигнализации FGF в миокарде остается неясным [16], а вопрос о возможности модулирования этой сложной системы в целях улучшения исходов ССЗ пока не имеет ответа.

Доказано, что количественные и качественные характеристики фиброза миокарда ответственны за снижение его эластических свойств с развитием диастолической дисфункции [17], ухудшением сократимости с формированием систолической дисфункции [18], развитием нарушений ритма сердца [19] и ухудшением коронарного кровотока [20] у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) различной этиологии.

Проаритмические эффекты фиброза миокарда, особенно межжелудочкой перегородки, находят объяснение в существенном нарушении атриовентрикулярного проведения [21], а также клеточной неоднородности — различных электрофизиологических свойствах кардиомиоцитов и фибробластов [22]. Установлены статистически значимые корреляции между фиброзом миокарда и аритмическими осложнениями, включая внезапную сердечную смерть [23]. Так, 3% увеличение внеклеточного объема соединительной ткани в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ассоциировано с 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [24].

Представляют интерес данные об ассоциации фиброза предсердий (особенно левого предсердия — ЛП) с развитием их фибрилляции и значимым увеличением концентрации предсердных натрийуретических пептидов в крови [25]. Кроме того, продемонстрирована связь между увеличением объема эпикардиальной жировой ткани и обширностью фиброза предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Причем эта связь не зависела от объема ЛП, индекса массы тела и других факторов риска развития мерцательной аритмии [26]. Продемонстрирована профибротическая активность эпикардиальной жировой ткани, которая предположительно реализуется влиянием адипофиброкинов — тромбоспондина-1, активина А, принадлежащего к суперсемейству TGF-β и участвующего в патогенезе фиброза легких, почек и печени [27—29]. Авторы подчеркивают, что секреция адипофиброкинов осуществляется адипоцитами, а также фибробластами эпикардиального, а не подкожного жирового депо [30].

Кроме того, имеются данные об ассоциации степени фиброза миокарда с неблагоприятным долгосрочным прогнозом у больных с СН [31, 32]. Важно отметить, что фиброз выявляют в миокарде пациентов с СН, несмотря на проводимую комбинированную терапию, соответствующую современным рекомендациям [5, 6, 33], а степень фиброза рассматривают в качестве предиктора эффективности длительной терапии СН (в частности β-адрено-блокаторами) [34]. В этой связи очевидна необходимость выявления и оценки степени фиброза миокарда не только с точки зрения понимания клинической картины большинства ССЗ, но и для эффективного прогнозирования и адекватного лечения больных. Кроме того, развитие фиброза миокарда может являться механизмом, посредством которого возраст детерминирует развитие СН в общей популяции [35].

Вопрос относительно адекватной оценки количественных и качественных характеристик фиброза миокарда, особенно в клинической практике, стоит весьма остро. В настоящее время стандартом верификации фиброза является гистопатологический анализ ткани миокарда (полученной при эндомиокардиальной биопсии) с определением объемной фракции коллагена (ОФК) I и III типов, а также оценкой их соотношения $ОФК_I/ОФК_{III}$. Таким образом, фиброз миокарда характеризуется высокими значениями ОФК, $ОФК_I$, $ОФК_{III}$ и/или соотношения $ОФК_I/ОФК_{III}$ [36]. Однако вследствие неравномерного распределения коллагена в миокарде возможна ошибка при заборе материала, что может явиться ограничением диагностической ценности этой процедуры. Хотя E. Pearlman и соавт. [37] показано наличие диффузного фиброза миокарда на основании результатов аутопсий пациентов с различными ССЗ без явлений СН, такие наблюдения характеризуют фиброз миокарда как генерализованный процесс, однако на практике гистопатологический анализ может не отражать полной картины и соответственно не предоставлять необходимую информацию относительно не столько наличия фиброза, сколько оценки его тяжести.

Следует отметить, что в качестве альтернативы эндомиокардиальной биопсии следует рассматривать неинвазивные методы диагностики, в частности МРТ сердца, с исследованием интерстициального пространства миокарда посредством измерения его внеклеточного объема с помощью Т1-взвешенных изображений. Так, у пациентов с различными заболеваниями сердца продемонстрирована корреляция между внеклеточным объемом миокарда, оцененным с помощью МРТ сердца, и ОФК [38]. Однако, несмотря на то что аккумуляция фиброзной ткани, приводящая к расширению интерстициального пространства, как правило, служит причиной увеличения внеклеточного объема миокарда, в дальнейшем изучении нуждается вопрос о возможности использования этого показателя в качестве объективного параметра оценки фиброза, сопоставимого с ОФК, оцененной гистологическим исследованием.

В этой связи особый интерес представляет выявление биомаркеров фиброза миокарда, доступных для определения в циркулирующей крови. «Идеальный» маркер фиброза миокарда,

Сведения об авторах:

Каштелап Василий Васильевич — д.м.н., доцент каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА, зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Косарева Светлана Николаевна — МБУЗ ККД, врач функциональной диагностики, аспирант каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА, директор НИИ КПССЗ

Контактная информация:

Каретникова Виктория Николаевна — д.м.н., проф., зав. лаб. патологии кровообращения НИИ КПССЗ, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО КемГМА; 650002 Кемерово, Сосновый б-р, 6; e-mail: karevn@kemcardio.ru

безусловно, должен не только отражать наличие и степень выраженности фиброза, но также иметь ценность для стратификации риска неблагоприятного течения ССЗ и определения возможностей и подходов к рациональной терапии у конкретного пациента. Столь высокие требования к маркерам фиброза продиктованы практической потребностью и оценкой процесса фиброза как основополагающего звена патогенеза большинства ССЗ. Однако в настоящее время можно говорить лишь о продолжающемся поиске подобных маркеров, большинство из которых, демонстрируя свою ценность в экспериментальных работах, в клинической практике не соответствуют поставленным требованиям.

Так, связь между биомаркером и гистологическим подтверждением фиброза миокарда в большинстве случаев отсутствует или не имеет убедительной доказательной базы [4]. При переносе экспериментальных данных на клинический уровень нередко маркеры, прогностическая ценность которых в развитии фиброза миокарда подтверждается на моделях животных, не отражают наличия и выраженности фиброза у пациентов в определенных клинических ситуациях [4].

Обнаружена статистически значимая корреляция между уровнем С-концевого пропептида проколлагена I типа (карбоксиконцевого пропептида проколлагена I типа — PICP) в сыворотке крови и общей ОФК у пациентов с гипертонической болезнью с наличием [18, 39] и отсутствием СН [40], а также между концентрацией N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) в сыворотке крови и $ОФК_{III}$ у пациентов с СН на фоне ИБС и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [41]. Интерес представляют данные об одновременном изменении (снижении) концентрации PICP и гистологического маркера — ОФК у пациентов с гипертонической болезнью без СН в ответ на лечение лозартаном [42], а при наличии СН — торасемидом [39]. Аналогичные изменения отмечены у больных ДКМП на фоне лечения спиронолактоном [43]; кроме того, уменьшение ОФК, отмеченное у этих пациентов, сопровождалось значительным снижением уровня PIIINP в сыворотке крови [43]. Однако и относительно описанных биомаркеров, имеющих на современном этапе наиболее убедительную доказательную базу диагностической эффективности, существует ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения. Во-первых, остается неясным тканевое и органное происхождение PICP и PIIINP. Например, есть данные о высвобождении PICP [18], но не PIIINP [44] миокардом у пациентов с СН, напротив, при аортальном стенозе сообщают о чистом высвобождении из сердца PIIINP [45], другие исследователи не обнаружили его выделения в системный кровоток при ИБС и СН, ДКМП [46], а также у пациентов с ГКМП [47]. Во-вторых, диагностическая ценность этих маркеров существенно меняется в зависимости от заболевания. Так, связь между повышением концентрации PICP и $ОФК_{I}$ установлена у больных с СН на фоне ГКМП [18, 48] и отсутствовала при СН на фоне ИБС или ДКМП [46]; для PIIINP и $ОФК_{III}$ выявлены противоположные закономерности [18, 48]. В-третьих, изменение концентрации этих биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с ССЗ может свидетельствовать об общих изменениях сердечно-сосудистой системы, например при избытке коллагена I и III типов в артериальной стенке у пациентов с гипертонической болезнью [4]. И, наконец, наличие сопутствующих заболеваний (печеночной недостаточности, нарушения метаболизма костной ткани и др.), влияющих на метаболизм коллагена, также может существенно изменять концентрацию этих маркеров в крови [49]. Кроме того, обсуждая проблему верификации фиброза миокарда, следует подчеркнуть имеющиеся экспериментальные [50] и клинические [48, 51] данные о различном влиянии повышенного содержания коллагена на гемодинамику левого желудочка в зависимости от степени поперечной сшивки волокон коллагена, что подтверждает необходимость использования маркеров, также оценивающих соединительнотканную структуру миокарда [4].

Роль других биомаркеров, рассматриваемых с точки зрения их диагностической и прогностической ценности в верификации фиброза миокарда в клинической практике, окончательно не определена. Так, отсутствует доказательная база относительно ценности матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) [52], тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1) [52], остепонтина [53, 54], кардиотрофина-1 [55], которые нередко рассматриваются в качестве маркеров, верифицирующих фиброз. Еще более внушителен список маркеров-кандидатов, роль которых нуждается в уточнении, — PICP [41, 43], ММП-2, 3, 8, 9, ТИМП-4, микроРНК-21 [56], TGF-1β [57, 58], фактор роста соединительной ткани [57], галектин-3 [57, 59] и др. Одной из причин неоднозначной связи верифицированного фиброза с циркулирующими биомаркерами может служить их различная роль в процессе фиброза. В частности, в ответ на стимуляцию альдостероном и ангиотензином макрофаги экспрессируют галектин-3, который является мощным стимулом пролиферации фибробластов и выработки избыточного количества коллагена [12, 60, 61], в то время как ММП выполняют функцию его резорбции. Кроме того, следует учитывать сложность взаимодействия различных биологически активных веществ в процессах регуляции, прогрессирования и регрессирования фиброза [12], причем эти динамичные процессы могут иметь свои особенности в различных органах, развиваясь с неодинаковой интенсивностью, приводя не только к нарушению функции органов, но и грубой структурной перестройке [62].

Важным аспектом изучения фиброза является не только его интерпретация в качестве типового патологического процесса, но и рассмотрение как системного поражения различных органов и тканей [12]. Так, механическое или ишемическое повреждения кардиомиоцитов способно стимулировать повреждение отдаленных органов (легких, почек, печени) посредством реакций врожденного иммунитета, нейрогуморальной активации и, возможно, продуктов метаболизма (например, каталитического железа) [63]. Существуют данные, доказывающие роль фиброза миокарда, легких и почек (путем переноса нейрогуморальной активации на уровень клеточных сигналов) в патогенезе и прогрессировании различных заболеваний [12], связанных с $^{1}/_{3}$ всех смертельных исходов в мире [64].

С момента доказательства роли фиброза в развитии дисфункции различных органов, обеспечении системности большинства заболеваний, особенно на конечных стадиях развития, фиброз стали рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени. Причем фиброгенез расценивается именно как динамичный процесс, способный к регрессу или существенному снижению темпов прогрессирования при определенных условиях [62]. В частности, устранение провоцирующего воздействия является одним из основных и эффективных терапевтических подходов. Однако в современной практике наиболее реалистичной терапевтической целью является замедление прогрессирования фиброза, а не его регресс [62]. В частности, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты альдостерона, статины, применяемые для лечения больных с СН, оказывают антифибротические эффекты. Такая терапия способна вызывать «обратное ремоделирование» сердца, уменьшать частоту аритмических ослонений, в частности желудочковой тахикардии [65, 66] и внезапной смерти [67]. Многообещающей представляется идея, основанная на экспериментальных данных о возможности трансформации фибробластов в кардиомиоциты [68, 69] с обеспечением нормальной регенерации миокарда.

Следует отметить, что фиброз различной локализации подтверждает возможность переноса нейрогуморальной активации на уровень клеточных сигналов, являясь одной из стадий патогенеза различных заболеваний. Дальнейшее изучение фиброза миокарда, а также других органов и тканей направлено на получение информации о патогенезе большого числа заболеваний, повышение эффективности диагностики и прогнозирования их течения, а также патогенетически обоснованной терапии.

Заключение

На современном этапе отмечается неуклонный рост ССЗ с развитием СН, в большинстве случаев фиброз миокарда является детерминантой неблагоприятного исхода. В рамках этой концепции верификация фиброза, мониторирование темпов его прогрессирования, оценка антифибротической эффективности

проводимого лечения представляют несомненную научную и практическую ценность. Дальнейшее изучение и валидация биомаркеров фиброза позволят существенно повысить эффективность прогнозирования с возможностью выбора и оценки оптимальной лечебной и профилактической тактики ведения пациентов с ССЗ.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Демографический ежегодник России. 2010: статистический сборник*. М.: Росстат; 2010.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:188-197. doi:10.1161/cir.0b013e3182456d46
3. Бойцов С.А., Самородская И.В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2014;13(2):5-11.
4. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno M U, San José G, Querejeta R, Díez J. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(22):2449-2456. doi:org/10.1016/j.jacc.2015.04.026
5. Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carroll EP. Patterns of myocardial fibrosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1989;21(Suppl.5):121-131.
6. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13:1637-1652. doi:org/10.1016/0735-1097(89)90360-4
7. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Jurnal of the Nature Medicine*. 2007;13:952-961. doi:10.1038/nm1613
8. Moore-Morris T, Guimaraes-Camboa N, Banerjee I, et al. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124:2921-2934. doi:10.1172/jci74783
9. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128:388-400. doi:10.1161/circulationaha.113.001878
10. Matthay MA. Resolution of pulmonary edema. Thirty years of progress. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189:1301-1308. doi:10.1164/rccm.201403-0535oe
11. Virzi G, Day S, de Cal M, Vescovo G, Ronco C. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness. *Critical Care*. 2014;18:201. doi:10.1186/cc13177
12. Husain-Syed F, McCullough P A, Birk H-W, Renker M, Brocca A, Seeger W, Ronco C. Cardio-pulmonary-renal interactions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(22):2433-2448. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.024
13. Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Oct 17[E-pub ahead of print]. doi:10.1681/asn.2014050465
14. Oh HJ, Nam BY, Lee MJ, et al. Decreased circulating Klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation. *Peritoneal Dialysis International*. 2015;35:43-51. doi:10.3747/pdi.2013.00150
15. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-O M, Huang CL. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26:1150-1160. doi:10.1681/asn.2014040325
16. Itoh N, Ohta H. Pathophysiological roles of FGF signaling in the heart. *Frontiers in Physiology*. 2013;4:247. doi:10.3389/fphys.2013.00247
17. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis J, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131:1247-1259. doi:10.1161/circulationaha.114.013215
18. Querejeta R, López B, González A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110:1263-1268. doi:10.1161/01.cir.0000140973.60992.9a
19. Takarada A, Yokota Y, Fukuzaki H. Analysis of ventricular arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy—relationship between the effects of antiarrhythmic agents and severity of myocardial lesions. *Japanese Circulation Journal*. 1990;54:260-271. doi:10.1253/jcj.54.260
20. Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flowin patients with non-ischemic heart failure. *Journal of Cardiology*. 2012;60:416-421. doi:10.1016/j.jjcc.2012.06.009
21. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1997;20: 397-413. doi:10.1111/j.1540-8159.1997.tb06199.x
22. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circulation Research*. 2006;98:801-810. doi:10.1161/01.res.0000214537.44195.a3
23. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:2414-2421. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.018
24. Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126:1206-1216. doi:10.1161/circulationaha.111.089409
25. Ichiki T, Huntley BK, Sangaralingham SJ, Harty G J, Burnett JC. Atrium fibrosis and inflammation: impaired atrial natriuretic peptide system in experimental heart failure. *Circulation*. 2014;130:A12651.
26. Rabbat MG, Sayegh B, Stiff A, Syed MA., Brian Vetter, Kim Chan1, Tonye Teme, Wilber DJ. Epicardial adipose tissue volume predicts extent of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:A16860.
27. Werner S, Alzheimer C. Roles of activin in tissue repair, fibrosis, and inflammatory disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2006;17:157-171. doi:10.1016/j.cytogfr.2006.01.001

28. Yamashita S, Maeshima A, Kojima I, Nojima Y. Activin A is a potent activator of renal interstitial fibroblasts. Journal of the American Society of *Nephrology*. 2004;15:91-101.

doi:10.1097/01.asn.0000103225.68136.e6

29. Ohnishi N, Miyata T, Ohnishi H, Yasuda H, Tamada K, Ueda N, Mashima H, Sugano K. Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis. *Gut*. 2003;52:1487-1493.

doi:10.1136/gut.52.10.1487

30. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Fabrice Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. *European Heart Journal*. 2013;36:795-805.

doi:10.1093/eurheartj/eht099

31. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:278-287.

doi:10.1016/j.jacc.2009.12.074

32. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circulation journal*. 2011;75:2605-2613.

33. López B, Querejeta R, González A, Beaumont J, Larman M, Díez J. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension*. 2008;53:236-242.

doi:10.1161/hypertensionaha.108.125278

34. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, et al. Whichsubgroup of patients with dilated cardiomyopathywould benefit from long-term beta-blocker therapy? A histologic viewpoint. Journal of the American *College of Cardiology*. 1993;21:628-633.

doi:10.1016/0735-1097(93)90094-h

35. Dutta D, Calvani R, Bernabei R, Leeuwenburgh C, Marzetti E. Contribution of impaired mitochondrial autophagy to cardiac aging: mechanisms and therapeutic opportunities. *Circulation Research*. 2012;110:1125-1138.

doi:10.1161/circresaha.111.246108

36. Hoyt RH, Erickson E, Collins SM, Skorton DJ. Computer-assisted quantitation of myocardial fibrosis in histologic section. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108:280-283.

37. Pearlman ES, Weber KT, Janicki JS, Pietra GG, Fishman AP. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest*. 1982;46:158-164.

38. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial tissue characterization: histological and pathophysiological correlation. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2014;7:9254.

doi:10.1007/s12410-013-9254-9

39. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:2028-2035.

doi:10.1016/j.jacc.2003.12.052

40. Querejeta R, Varo N, López B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729-1735.

doi:10.1161/01.cir.101.14.1729

41. Klappacher G, Franzen P, Haab D, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75:913-918.

doi:10.1016/s0002-9149(99)80686-9

42. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512-2517.

doi:10.1161/01.cir.0000017264.66561.3d

43. Izawa H, Murohara T, Nagata K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*. 2005;112:2940-2945.

doi:10.1161/circulationaha.105.571653

44. Wasywich CA, Webster MW, Richards AM, Stewart RA. Coronary sinus and ascending aortic levels of aldosterone, angiotensin II, and B-type natriuretic peptide in patients with aortic stenosis and in patients with coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97:1068-1072.

doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.048

45. Kupari M, Laine M, Turto H, Lommi J, Werkkala K. Circulating collagen metabolites, myocardial fibrosis and heart failure in aortic valve stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2013;22:166-176.

46. Kaye DM, Khammy O, Mariani J, Maeder MT. Relationship of circulating matrix biomarkers to myocardial matrix metabolism in advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15:292-298.

doi:10.1093/eurjhf/hfs179

47. Ellims AH, Taylor AJ, Mariani JA, et al. Evaluating the utility of circulating biomarkers of collagen synthesis in hypertrophic cardiomyopathy. irculation: *Europoan Jonrnal of Heart Failure*. 2014;7:271-278.

doi:10.1161/circheartfailure.113.000665

48. López B, Querejeta R, González A, Larman M, Díez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension*. 2012;60:677-683.

doi:10.1161/hypertensionaha.112.196113

49. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*. 2010;121:1645-1654.

doi:10.1161/circulationaha.109.912774

50. Badenhorst D, Maseko M, Tsotetsi OJ, et al. Cross-linking influences the impact of quantitative changes in myocardial collagen on cardiac stiffness and remodelling in hypertension in rats. *Cardiovascular Research*. 2003;57:632-641.

doi:10.1016/s0008-6363(02)00733-2

51. Kasner M, Westermann D, López B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure with normal ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:977-985.

doi:10.1016/j.jacc.2010.10.024

52. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:89-96.

doi:10.1016/j.jacc.2006.01.077

53. Lok SI, Nous FM, van Kuik J, et al. Myocardial fibrosis and profibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015 Jan 21 [E-pub ahead of print].

doi:10.1093/ejcts/ezu539

54. López B, González A, Lindner D, et al. Osteopontin- mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? Cardiovascular Research. 2013;99:111-120.

doi:10.1093/cvr/cvt100

55. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Rábago G, Díez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63:483-489.
doi:10.1161/hypertensionaha.113.0265

56. Villar AV, García R, Merino D, et al. Myocardial and circulating levels of microRNA-21 reflect left ventricular fibrosis in aortic stenosis patients. International *Journal of Cardiology*. 2013;167:2875-2881.
doi:10.1016/j.ijcard.2012.07.021

57. Lok SI, Nous FM, van Kuik J, et al. Myocardial fibrosis and profibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015 Jan 21 [E-pub ahead of print].
doi:10.1093/ejcts/ezu539

58. Villar AV, Cobo M, Llano M, Montalvo C, et al. Plasma levels of transforming growth factor-beta1 reflect left ventricular remodeling in aortic stenosis. *PLoS One*. 2009;4:e8476.
doi:10.1371/journal.pone.0008476

59. López B, González A, Querejeta R, Zubillaga E, Larman M, Díez J. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17:385-392.
doi:10.1002/ejhf.246

60. Maron BA, Leopold JA. The role of the reninangiotensin- aldosterone system in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference series). *Pulmonary Circulation*. 2014;4:200-210.
doi:10.1086/675984

61. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC: Heart Failure*. 2015;3:59-67.
doi:10.1016/j.jchf.2014.08.002

62. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — a common pathway to organ injury and failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:1138-1149.
doi:10.1056/nejmra1300575

63. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1031-1042.
doi:10.1016/j.jacc.2012.01.077

64. Zeisberg M, Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis: 1. common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *AJP: Cell Physiology*. 2013;304:216-225.
doi:10.1152/ajpcell.00328.2012

65. Massare J, Berry JM, Luo X, et al. Diminished cardiac fibrosis in heart failure is associated with altered ventricular arrhythmia phenotype. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21:1031-1037.
doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01736.x

66. Dimas V, Ayers C, Daniels J, Joglar JA, Hill JA, Naseem RH. Spironolactone therapy is associated with reduced ventricular tachycardia rate in patients with cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34:309-314.
doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02888.x

67. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological Reviews*. 2007;87:1285-1342.
doi:10.1152/physrev.00012.2007

68. Song K, Nam YJ, Luo X, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature*. 2012;485:599-604.
doi:10.1038/nature11139

69. Qian L, Huang Y, Spencer CI, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*. 2012;485:593-598.
doi:10.1038/nature11044

Поступила 14.01.2016

doi: 10.17116/terarkh201789194-102

© Коллектив авторов, 2017

Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций

Е.А. РЫНЬГАЧ, Т.В. ТРЕШКУР, А.А. ТАТАРИНОВА, Е.В. ШЛЯХТО

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В работе представлен оригинальный алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, сохранной/умеренно сниженной систолической функцией левого желудочка и желудочковыми аритмиями высоких градаций от момента первой регистрации нарушений ритма до выбора тактики лечения. Большое внимание уделяется оценке частного клинического сценария с определением характера аритмии, участию вегетативной регуляции в желудочковом аритмогенезе. Подчеркивается важность топической диагностики желудочковых аритмий и выявления расстройств психологического статуса. Диагностические задачи решаются поэтапно с использованием современных методов. Ключевой момент предложенного алгоритма — профилактика внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, сохранная фракция выброса левого желудочка, желудочковые аритмии, холтеровское мониторирование, пробы с физической нагрузкой, психодиагностика, алгоритм ведения.

Algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease and high-grade ventricular arrhythmias

E.A. RYNGACH, T.V. TRESHKUR, A.A. TATARINOVA, E.V. SHLYAKHTO

North-West Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

The paper gives an original algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease, preserved/moderately reduced left ventricular systolic function, and high-grade ventricular arrhythmias from the first registration of the latter to the choice of treatment policy. Great attention is paid to the assessment of a private clinical case, by determining the nature of arrhythmias, and to the involvement of autonomic regulation in the genesis of ventricular arrhythmias. The importance of topical diagnosis of ventricular arrhythmias and identification of psychological disorders is emphasized. Diagnostic problems are solved in a step-by-step fashion using up-to-date techniques. The key point of the algorithm proposed is to prevent sudden cardiac death.

Keywords: stable coronary artery disease, preserved left ventricular ejection fraction, ventricular arrhythmias, Holter monitoring, exercise tests, psychodiagnosis, management algorithm.

ААТ — антиаритмическая терапия
ААЭ — антиаритмический эффект
БАБ — β-адреноблокаторы
ВП — восстановительный период
ВСС — внезапная сердечная смерть
ВЭМ — велоэргометрия
ЖА — желудочковая аритмия
ЖТ — желудочковая тахикардия
ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ — инфаркт миокарда
КГ — коронарография
МРТ — магнитно-резонансная томография
НЭФС — неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РМ — реваскуляризация миокарда
РЧА — радиочастотная аблация
ТТ — тредмил-тест
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФН — физическая нагрузка
ХМ — холтеровское мониторирование
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда
ЭхоКГ — эхокардиография

«Medica mente…»

За последние 50 лет неоднократно предпринимались попытки создания алгоритма ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми аритмиями (ЖА) [1—3]. В основе многих схем, как правило, лежала стратификация риска аритмий, разработанная B. Lown и M. Wolf (1971) [4]. Эта система градаций ЖА, предложенная изначально авторами для больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), в последующем интерполирована на пациентов с различными формами ИБС, из-за чего постепенно утратила свое прогностическое значение. Более поздние классификации M. Ryan (1975), R. Myerburg (1984, 2001) получили широкое распространение благодаря модификации их для пациентов со стабильной ИБС. Однако они включали, главным образом, электрокардиографические характеристики ЖА (качественные и количественные), что лишь косвенно могло отражать их истинную прогностическую значимость [5, 6]. Кроме того, эти представления базировались на данных отдельных пилотных работ — крупные рандомизированные исследования в тот период не проводились.

Начиная с 90-х годов XX века, результаты многоцентровых исследований по прогнозированию внезапной сердечной смерти