

Н.П. Митьковская, О.Г. Нижникова, Т.В. Статкевич,
И.В. Патеюк, Е.М. Балыш, А.Ф. Пинчук

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Ремоделирование миокарда является общепризнанным фактором, детерминирующим развитие и течение хронической сердечной недостаточности. Данная статья посвящена описанию особенностей развития постинфарктного ремоделирования миокарда и возникающей впоследствии дисфункции сердца. Рассмотрены изменения, происходящие в миокарде на молекулярном и клеточном уровне, а также влияние различных нейрогуморальных факторов на данный процесс. С биологической точки зрения, течение ремоделирования миокарда определяют общие процессы адаптации, желудочковый фиброз, клеточная смерть. Развитие сердечной недостаточности демонстрирует недостатки и ограничения адаптационных процессов и их зависимость от состояния миокардиальных и периферических факторов. Глобальная перестройка миокарда левого желудочка происходит у многих пациентов после инфаркта миокарда. Актуальность исследований, изучающих влияния на процессы постинфарктного ремоделирования, не вызывает сомнения.

Ключевые слова: патогенетические аспекты, миокард.

**N.P. Mitkovskaya, O.G. Nizhnikova, T.V. Statkevich,
I.V. Pateyuk, E.M. Balysh, A.F. Pinchuk
PATHOGENIC ASPECTS OF CARDIAC REMODELLING
DUE TO MYOCARDIAL INFARCTION**

Cardiac remodeling is generally accepted as a determinant of the clinical course of heart failure. This article is devoted to describe the features of cardiac remodeling caused by myocardial infarction. We considered molecular, cellular and interstitial changes, also the influence by hemodynamic load and neurohormonal activation on the process is reviewed. From a biological point of view, cardiac remodeling is determined by the general process of adaptation, ventricular fibrosis and cell death. The development of HF in these patients shows insufficiency and limitations of general adaptation and their dependence on myocardial and peripheral factors. Global rearrangement of the myocardium of the left ventricle occurs in many patients after MI. that is the reason why the relevance of researches on post infarction cardiac remodeling is undoubted.

Key words: pathogenic aspects, myocardium.

Ремоделирование миокарда является общепризнанным фактором, детерминирующим развитие и течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Процесс ремоделирования предопределяется экспрессией генов, которая выражается в изменениях на молекулярном и клеточном уровнях, и проявляется клинически в изменении размера, формы и функции сердца. Развитие ремоделирования происходит под влиянием уровня гемодинамической нагрузки, активации нейрогуморальных факторов, а также других показателей, значение которых до сих пор выясняется. Несмотря на то, что у пациентов с обширным ремоделированием наблюдается прогрессивное ухудшение сердечной функции, воздействие на процессы ремоделирования только недавно стало целью профилактики и лечения ХСН [1,45].

Термин «ремоделирование сердца» введен в литературу N.Sharpe в конце 70-х гг для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после острого инфаркта миокарда (ИМ) [1,2,27,45]. Ремоделирование миокарда может быть описано как физиологический или патологический процесс, который развивается в результате таких состояний, как ИМ, перегрузка давлением, воспалительные заболевания миокарда, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия или объемная перегрузка. Этиология этих заболеваний различна, но в развитии ремоделирования

присутствуют общие молекулярные и биохимические механизмы [1,45].

По современным представлениям ремоделирование сердца рассматривается как общий патогенетический процесс у больных с ХСН различной этиологии. Отличительная особенность постинфарктного ремоделирования миокарда заключается в том, что ИМ представляет собой сочетание различных патогенетических механизмов: растяжение и увеличение зоны инфарктированной ткани приводит к возрастанию объема левого желудочка (ЛЖ) при параллельном воздействии объемной перегрузки и повышенном давлении на неинфарктированные участки миокарда [1,2,17,45].

Происходящая при постинфарктном ремоделировании структурно-геометрическая перестройка лежит в основе изменений механической активности ЛЖ, приводя к функциональным нарушениям. Изменения функции миокарда предшествуют развитию сердечной недостаточности. Развитие сердечной недостаточности демонстрирует недостатки и ограничения адаптационных процессов и их зависимость от состояния миокардиальных и периферических факторов. Глобальная перестройка миокарда ЛЖ происходит у многих пациентов после ИМ. Поэтому актуальность исследований, направленных на изучение влияния на процессы постинфарктного ремоделирования, не вызывает сомнения [2,8,26].



Процесс постинфарктного ремоделирования носит адаптивный характер, направленный на поддержание нормального сердечного выброса и адекватного миокардиального стресса. Однако у значительной части пациентов процесс ремоделирования приобретает дезадаптивный характер с прогрессирующей дилатацией сердца, нарушением его геометрии и конечным падением насосной функции [1,2,8,17].

Ремоделирование является мультифакториальным процессом с вовлечением биоэнергетических и молекулярных механизмов. Дилатация и гипертрофия рассматривается как ответ на дисфункцию ЛЖ в результате миокардиального повреждения. Уже в первые 3-е суток после острой коронарной окклюзии наблюдается непропорциональное растяжение и истончение миокарда, дилатация и сферификация – раннее постинфарктное ремоделирование. Результат постинфарктного ремоделирования желудочков зависит от особенностей процесса заживления поврежденного миокарда [6].

Ремоделирование миокарда запускается механическим растяжением, но существуют также и другие факторы, которые могут модифицировать влияние механических факторов. Наиболее часто в клинической практике встречается ситуация, когда ремоделирование миокарда обусловлено сложной комбинацией различных факторов, таких как ишемия, перегрузка давлением, нарушения гемодинамики, обусловленные наличием миокардиального рубца, а также увеличением плазменных уровней гормонов и вазоактивных пептидов.

С биологической точки зрения, течение ремоделирования миокарда определяют следующие механизмы:

- общие процессы адаптации, благодаря которым кардиомиоциты и коллагеновые структуры приспосабливаются к новым условиям функционирования;
- желудочковый фиброз, то есть повышение содержания коллагена, вызванное различными факторами, такими как старение миокарда, острая и хроническая ишемия, воздействие различных гормонов и воспалительные процессы;
- клеточная смерть, фактор, связанный со склерозированием, обусловленным некрозом и апоптозом и проявляющимся практически во всех моделях ремоделирования миокарда [45].

Общие процессы адаптации. Процессы адаптации в первую очередь обусловлены изменениями в экспрессии генов, включая общую активацию, которая вызывает гипертрофию, изогенный сдвиг, в результате которого происходит синтез медленного изомиозина, синтез новой K/Na-АТФазы с низким сродством к натрию, реактивация генов, кодирующих синтез предсердного натрийуретического пептида и факторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также уменьшение содержания Са-АТФазы, β-адренергических рецепторов и калиевых каналов, ответственных за выходящие потоки в саркоплазматической сети клетки.

Ремоделирование миокарда связано с увеличением массы и объема, а также с изменением формы ЛЖ. Если причиной данного процесса является ИМ, то ремоделирование асимметричное и связано с экспансией зоны инфаркта. Явление экспансии миокарда впервые было описано в 1978 г. G.M. Hutchins и B.H. Bulkley и

заключается в остром увеличении и истончении зоны инфаркта, не связанном с дополнительным ишемическим некрозом миокарда [16].

Некроз клеток в результате ИМ инициирует воспалительную реакцию, которая сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией и высвобождением протеолитических ферментов, в частности, матриксных металлопротеиназ (ММП), которые играют важную роль в последующей деградации коллагена. В первые дни после ИМ распад коллагена преобладает над его образованием. Итогом этих процессов становится нарушение межклеточных контактов и дезорганизация мышечных волокон. В течение ранней литической фазы инфарктированные сегменты особо уязвимы к изменениям внутрижелудочкового давления, между миофибриллами увеличивается расстояние, они скользят друг относительно друга, при этом происходит истончение и расширение зоны инфаркта. Некоторые авторы включают в этот гистопатологический процесс не только соскальзывание, но и растяжение клеток, разрыв миоцитов, уменьшение межклеточного пространства. Затем начинает превалировать активность тканевого ингибитора ММП-1, и процесс смещается в сторону инфильтрации фибробластами, отложения коллагена и формирования рубца.

Развитие экспансии наиболее вероятно после обширного трансмурального ИМ. При этом отмечено, что наиболее подвержена экспансии миокарда передневерхушечная область, вследствие своей изогнутой формы. Подобные пациенты требуют тщательного наблюдения в связи с высокой вероятностью развития у них осложнений, таких как сердечная недостаточность, аневризма и разрыв миокарда [1,2,45].

Фиброз миокарда. Миокард состоит из кардиомиоцитов, связанных и поддерживаемых соединительнотканной сетью, образованной в основном фибриллярным коллагеном, продуцируемым и разрушаемым интерстициальными фибробластами. Как фибробласты, так и эндотелиальные клетки активируются в ответ на ишемическое повреждение. В результате стимуляции фибробластов повышается синтез коллагена, что приводит к фиброзу как инфарктированных, так и неинфарктированных участков миокарда.

Фиброз представляет собой повышение содержания коллагена в ткани. Это вызывает повышение жесткости миокарда, так как коллаген 1-го типа является жестким белком. Ригидный миокард может стать причиной аритмий вследствие гетерогенности миокарда, а также причиной развития диастолической дисфункции, лишая сердце возможности формировать адекватный сердечный выброс. Миокардиальный фиброз является одной из основных детерминант смерти вследствие ремоделирования миокарда, включая застойную сердечную недостаточность, тяжелые аритмии и внезапную сердечную смерть [45,47].

Выделяют два вида фиброза: репаративный и реактивный. Репаративный фиброз проявляется как реакция на потерю ткани миокарда, обусловленную некрозом или апоптозом вследствие ишемии, и является, преимущественно, интерстициальным. Реактивный фиброз, наоборот, наблюдается при отсутствии потери клеточного материала как реакция на воспалительный процесс и является преимущественно периваскуляр-

Клинический обзор

ным. Реактивный фиброз при далеко зашедшем процессе может вовлекать прилежащие интерстициальные области. При ремоделировании миокарда вследствие ИМ наблюдается сочетание обоих типов фиброза [34, 44, 45]. Фиброз косвенно инициируется перерастяжением и перегрузкой давлением и не участвует в адаптационных процессах. После ИМ фиброз развивается как инфарктированной, так и в интактной зоне. Репаративный фиброз формирует рубец, который окружен зоной реактивного фиброза и компенсаторной гипертрофии кардиомиоцитов [45, 46].

С клинической точки зрения, фиброз является основным маркером ХСН и ключевым фактором гетерогенности миокарда, нарастания диастолической дисфункции и формирования склонности к аритмиям механизма re-entry. Кроме того, развитию систолической дисфункции способствует замедление транспорта кальция и снижение влияния адренергической системы. Изменения движения внутриклеточного кальция являются основными детерминантами триггерной активности и аномального автоматизма, которые вызывают формирование аритмий и нарушения расслабления миокарда [2,45]. Возникновение сердечной недостаточности указывает на прекращение процесса биологической адаптации и переход процесса в дезадаптивную стадию [45, 44].

Клеточная гибель. Гибель клеток является важной детерминантой ремоделирования миокарда, так как приводит к потере сократительного материала, компенсаторной гипертрофии кардиомиоцитов и репаративному фиброзу. Фактически, гибель клеток может стать единственной причиной развития фиброза. Уменьшение массы сократительной ткани является постоянным признаком сердечной недостаточности независимо от причины ее развития [45].

Гибель клеток может осуществляться по двум механизмам: некроз и апоптоз. Последний подразумевает генетически запрограммированную гибель клеток, обусловленную активацией эндогенной эндонуклеазы, приводящей к фрагментации ДНК [45]. Некроз характеризуется тяжелыми повреждениями мембраны. Ему предшествует период, в течение которого пораженные клетки становятся проницаемыми для иммуноглобулинов, в частности, для моноклональных антител против миозина. Основной причиной потери клеточного материала, вызванной ишемией миокарда, является не некроз, а апоптоз [44,45]. Подобная гипотеза о роли апоптоза в развитии сердечной недостаточности объясняет прогрессирующую дисфункцию ЛЖ в определенной степени как результат прогрессирующей утраты кардиомиоцитов в результате их запрограммированной гибели. В ряде исследований отмечено усиление процессов апоптоза после повреждения миокарда вследствие ишемии, реперфузии и инфаркта [2,8,45].

Гемодинамические изменения. Ремоделирование ЛЖ является результатом постинфарктного распространения областей акинезии-дискинезии и гипертрофии участков миокарда, не затронутых инфарктом, обусловленной объемной перегрузкой.

Различные методы исследования показывают увеличение объема, удлинение размеров желудочка и увеличение индекса сферичности как в систолу, так

и в диастолу, что связано со сглаживанием нормальной кривизны верхушки. Более поздние изменения, которые обычно подразумевают под термином «ремоделирование миокарда», характеризуются еще более выраженным увеличением и сферичностью миокарда, снижением фракции выброса и нарушением диастолического наполнения миокарда [2,22,40].

На основании проведенных исследований была предложена следующая модель ремоделирования миокарда: нарушение систолической функции, возникающее в результате потери сократительного материала, приводит к увеличению конечно-систолического объема, увеличению размеров сердца и, как следствие, ко вторичному увеличению диастолического давления и растяжению миокарда. По мере нарастания фиброза, снижается растяжимость миокарда, что приводит к увеличению диастолического давления и объема [2,5,44,45].

Таким образом, увеличение полости ЛЖ после ИМ может рассматриваться как начальная компенсация, направленная на поддержание насосной функции, однако увеличенный объем ЛЖ с недостаточной компенсаторной гипертрофией приводит к повышению напряжения стенки желудочка с дальнейшим расширением полости ЛЖ и его дисфункцией.

Гипертрофия миоцитов является результатом реорганизации саркомеров. Расширение сердца связано с удлинением миоцитов, которое обусловлено генерацией новых саркомеров, что суммарно приводит к выраженному повышению отношения длины миоцитов к ширине.

Полученные результаты исследований позволяют предположить, что в процессе ремоделирования миокарда инициируется фетальная генетическая программа, активизирующая синтез белков цитоскелета, которые регулируют форму миоцита, преимущественно управляя длиной клетки. В то время как гипертрофия, связанная с перегрузкой, приводит к параллельному нарастанию саркомеров [21].

Пусковыми стимулами гипертрофии являются норадреналин, ангиотензин II, эндотелин, локальные пептиды, стимулирующие рост клеток, и физические факторы, вызывающие растяжение кардиомиоцитов. Взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембране кардиомиоцитов, эти стимулы запускают каскад внутриклеточных сигнальных цепочек. В результате активируются гены раннего ответа, ответственные за синтез малых регуляторных протеинов, контролирующих транскрипцию других генов. За этим следует резэкспрессия фетальной генной программы.

У взрослых кардиомиоциты подвергаются гипертрофии, а не мышечные сердечные клетки как гипертрофируются, так и делятся митозом. Это впервые было доказано в исследовании Rabinowitz и соавторов [9,10,45], которое стало основой мнения о том, что кардиомиоциты, как высококодифференцированные клетки, не способны вступить в новый клеточный цикл. В настоящее время подобное утверждение требует переоценки, т.к. выяснено, что ремоделирование миокарда связано с полиплоидией [39], потерей миоцитов, повреждением миокарда и, вероятно, репарацией ДНК. В дополнение к этому существуют

доказательства, основанные на количественной морфометрии, демонстрирующие, что тяжелые случаи гипертрофии миокарда сопровождаются пролиферацией кардиомиоцитов [27]. Появились убедительные данные, показывающие наличие митотических изменений в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах при ремоделировании миокарда и в областях, прилегающих к области некроза [39,42].

Ремоделирование миокарда является результатом гипертрофии кардиомиоцитов и гипертрофии и гиперплазии не мышечных и интерстициальных клеток, и, тем не менее, не все кардиомиоциты могут быть окончательно дифференцированными клетками, и митотические деления кардиомиоцитов могут быть резервом для роста сильно поврежденного миокарда. Существуют исследования, которые указывают на возможность гиперплазии кардиомиоцитов – увеличение их числа, особенно в значительно поврежденном миокарде [2,7,32,37].

Фенотипические изменения в миокарде сходны при ремоделировании и при множестве других состояний, включая эмбриональное развитие, перегрузку давлением или объемом, старение или гипотиреозидизм. Каждое из этих состояний связано с изменением в экспрессии генов, обусловленное внешним воздействием, а сходная программа используется всегда, потому как это единственная доступная программа развития [43,44,40].

Влияние нейрогуморальных факторов. Ремоделирование миокарда провоцирует не только морфологические, но и функциональные изменения. Миокард обладает эндокринной функцией и способен продуцировать натрийуретические пептиды, ангиотензин II, и, как показали недавние исследования, альдостерон и катехоламины. После ИМ отмечена активация ряда нейрогормонов. Выраженность и время их воздействия тесно связаны с размерами зоны инфаркта и выраженностью дисфункции ЛЖ. Согласно нейрогормональной гипотезе активация нейрогормонов инициально носит адаптивный характер и направлена на поддержание сердечного выброса и артериального давления. Однако в дальнейшем эти компенсаторные ответы приобретают патологический характер и вносят вклад в прогрессирование ремоделирования и развития сердечной недостаточности.

Натрийуретические пептиды (НП). Семейство НП в настоящее время наиболее известно двумя изученными представителями: мозговым и предсердным натрийуретическими пептидами (МНП, ПНП), преимущественно секретируемыми кардиомиоцитами желудочков и предсердий соответственно [4,13]. Оба вещества первично синтезируются как неактивные прогормоны, в дальнейшем под влиянием соответствующих стимулов к высвобождению преобразующиеся в активное вещество и N-терминальный фрагмент [34,47]. НП имеют сходную молекулярную структуру, состоящую из 17 аминокислот. Основные физиологические эффекты НП заключаются в индукции вазодилатации за счет расслабления гладких мышц сосудов, модулировании диуреза и натрийуреза, ингибировании секреции ренина, ангиотензина II, альдостерона, а также изменении активности симпатической нервной системы [4,13,29,35].

Ведущими стимулами секреции НП являются механические факторы: растяжение, повышение напряжения миокарда, возникающие при увеличении давления в камерах сердца. Накапливаются сведения, что в качестве стимулов секреции пептидов могут выступать нейрогуморальные (ренин, норадреналин, ангиотензин) и ишемические факторы [29,36]. Предшественник ПНП в достаточном количестве хранится в секреторных гранулах кардиомиоцитов и при соответствующих стимулах немедленно поступает в кровоток. Регуляция секреции МНП осуществляется преимущественно через повышение экспрессии генов и синтез пептида *de novo*, т.к. запасы синтезированного МНП, хранящегося в секреторных гранулах, невелики [34].

Физиологические эффекты НП реализуются посредством связывания их со специфическими рецепторами. Идентифицированы три типа таких рецепторов: А, В и С. Рецепторы типа А и В опосредуют большинство биологических эффектов НП, тип С рецепторов обеспечивает клиренс пептидов и, возможно, участвует в регуляции клеточной пролиферации. Указанные типы рецепторов найдены практически во всех тканях и органах, в том числе легких, головном мозге, почках, надпочечниках, сердце, эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов [13,31].

Повышенные уровни НП могут быть выявлены при ряде патологических состояний: дисфункции ЛЖ, гипертрофии ЛЖ, фибрилляции предсердий, тромбоэмболии легочной артерии, дисфункции правого желудочка, обусловленной легочной патологией, воспалительных и инфекционных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, эндокринной патологии, сепсисе, циррозе, почечной недостаточности [4,25]. Четко установлена высокая диагностическая точность и прогностическая способность повышенных концентраций МНП в диагностике ХСН. Доказана целесообразность определения уровня гормона с целью скрининга пациентов с высокой вероятностью наличия ХСН для дополнительного обследования с использованием инструментальных методов, для диагностики ранних стадий, изолированной диастолической сердечной недостаточности, для объективизации функционального класса ХСН, мониторинга эффективности проводимой терапии и оценки прогноза [15,33].

Уровень НП быстро повышается в первые 24 часа ИМ, что объясняется действием фактора ишемии и некрозом кардиомиоцитов. Сохраняющиеся в дальнейшем высокие значения пептидов отражают развившуюся систолическую и диастолическую дисфункцию, сопровождающуюся повышенным напряжением стенок, постинфарктное ремоделирование ЛЖ [11,12].

Продолжающиеся на протяжении последних лет активное изучение роли НП в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний позволило дополнить физиологические эффекты гормонов. Установлено, что как МНП, так и ПНП, являются аутокринными и паракринными факторами, ингибируют апоптоз и гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, подавляя тем самым процессы фиброза миокарда. Отмечено противовоспалительное действие НП, реализующееся через ингибирование синтеза цитокинов [18].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важнейшую роль в адаптационных изменениях в процессе ремоделирования миокарда, участвуя в поддержании уровня артериального давления, увеличивая периферическое сопротивление и объем плазмы крови.

Синтез ангиотензина II в сердце человека происходит при помощи ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), доминирующего в предсердиях, и при помощи ангиотензин II-формирующей химазы, доминирующей в желудочках. Практическое значение вышеуказанных выводов было подтверждено, когда было доказано только частичное торможение ангиотензина II ингибиторами АПФ [20,45].

Активация миокардиальной ренин-ангиотензиновой системы, включая синтез ангиотензиногена и АПФ, происходит под влиянием механического растяжения, перегрузки давлением, а также возрастных изменений в ЛЖ [44,45]. В гипертрофированных кардиомиоцитах пациента, страдающего сердечной недостаточностью, после острой ишемической атаки обнаружено в четыре раза более высокое содержание ренина, ангиотензиногена, АПФ и ангиотензинов I и II, чем в здоровом миокарде [23,44,45]. РААС является ключевым регулятором сердечно-сосудистой системы в здоровом организме и при развитии патологических процессов, и многие эффекты реализуются через сердечные фибробласты. Уровень ангиотензина II, главного действующего вещества РААС, повышается при развитии сердечной недостаточности. Существует также значительный объем доказательств, показывающих, что данный пептид вносит свой вклад в изменения в структуре и функции миокарда, в результате чего происходит прогрессирование сердечной недостаточности. Ангиотензин II является фиброгенным веществом, а ангиотензин II -индуцированный фиброз является более сложным процессом, так как он действует одновременно как тканевой фактор роста и как сильнейший вазоконстриктор. Фиброгенные свойства ангиотензина II имеют несколько механизмов реализации: он способствует гибели клеток, вызывая вазоконстрикцию в зоне ишемии, обладает прямым трофическим эффектом на кардиомиоциты, а также вызывает пролиферацию фибробластов посредством активации каневого фактора роста β .

АПФ-2, способный разрушать ангиотензин II и при этом образовывать ангиотензин-(1-7), гептапептид, который, в отличие от ангиотензина II, обладает кардиопротективным и анти-ремоделирующим эффектом. Реализация многих эффектов ангиотензина-(1-7) происходит посредством миокардиальных фибробластов, и, по некоторым данным, этот пептид снижает продукцию коллагена и предотвращает развитие гипертрофии миокарда [46]. Ангиотензин II и эндотелин I работают как синергисты при формировании фиброза, при этом эндотелин 1 увеличивает как продукцию коллагена так и пролиферацию фибробластов [45,47]. Эндотелин 1 является сильным вазоконстриктором и митогенным белком, уровень которого значительно повышается при развитии ХСН, хотя на сегодняшний момент нет доказательств усиления миокардиальной продукции данного пептида.

Альдостерон является конечным продуктом акти-

вации РААС и преимущественно образуется в коре надпочечников. Проведены исследования, которые показывают возможность синтеза и регуляции концентрации альдостерона посредством кардиомиоцитов [45]. Следует отметить, что повышение уровня альдостерона может провоцировать развитие фиброза и без признаков активации других компонентов РААС. Альдостерон-индуцированный фиброз может быть как периваскулярным, так и интерстициальным и напрямую связан с зоной некроза миокарда, хотя и развивается отсроченно (начало не ранее, чем на 15-20 сутки).

Влияние **катехоламинов** на процесс ремоделирования подтверждается экспериментальными моделями, в которых ежедневные инъекции изопреналина крысам в течение 10 дней провоцируют гибель субэндокардиальных миоцитов и развитие стабильного репаративного фиброза без периваскулярного поражения участков миокарда, не вовлеченных в процесс [19,45]. Субэндокардиальный фибриллярный коллаген окружает эндокардиальные мышечные волокна, которые атрофируются, что приводит к уменьшению активного напряжения. Подобный процесс объясняет механизм, по которому фиброз уменьшает сократительную силу миокарда [24,44,45]. Уровень катехоламинов в плазме крови и в моче повышаются пропорционально тяжести процесса ремоделирования вследствие развивающейся недостаточности кровообращения. Содержание норадреналина в депо снижается. Подобное истощение называют парадоксальным, так как оно сопровождается повышением уровня адреналина в интерстиции миокарда, что может быть связано с нарушением механизмов утилизации норадреналина в синапсах.

Цитокины – протеины, секретируемые клетками в ответ на разнообразные стимулы. Данные исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) показали, что уровень провоспалительных цитокинов повышается у пациентов с утяжелением у них функционального класса сердечной недостаточности.

Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) – это провоспалительный цитокин, обладающий цитолитическим и отрицательным инотропным действием, связывая рецепторы к фактору некроза опухолей типов 1 и 2, экспрессия которых увеличивается при ремоделировании миокарда [44,45].

Исследования на животных продемонстрировали, что стимуляция патологическими концентрациями ФНО- α приводит к усилению процессов ремоделирования. Жизнеспособность клетки зависит от взаимодействия индукторов и супрессоров апоптоза, которые чувствительны к воздействию цитокинов, в частности ФНО- α . Цитокины могут усиливать апоптоз посредством связывания с ФНО-рецептором-1, цитоплазматическая порция которого связана с доменом, регулирующим процессы клеточной смерти. Они также вызывают прямой цитотоксический эффект, приводящий к гибели клетки. Как апоптоз, так и некроз ведут к дальнейшему нарушению структуры и функции ЛЖ [1,2,45].

В нормальных условиях оптимальный циркуляторный гомеостаз достигается балансом вазодилатационных и вазоконстрикторных механизмов, которые изменяются в условиях ремоделирования миокарда.

В подобной регуляции ключевую роль играет **оксид азота**. В дополнение, оксид азота может оказывать отрицательное инотропное и цитолитическое действие на миоциты. Сердечная аутокринная функция играет определенную роль в подобном процессе периферической адаптации. В процессе ремоделирования в миокарде, наряду с основными типами NO-синтазы (мозговая и эндотелиальная NO-синтаза) начинается экспрессия индуцибельной NO-синтазы, что повышает вероятность реализации физиологических и патологических эффектов действия оксида азота.

В связи с совершенствованием методов терапии существенно снизилась смертность в течение года после ИМ. Более успешное лечение пациентов в острой стадии привело к увеличению числа больных, выживших после распространенных и повторных ИМ, повлекших за собой выраженное ремоделирование и значительные нарушения функции ЛЖ. В связи с этим возросло количество пациентов с признаками хронической недостаточности кровообращения.

Ремоделирование миокарда – это сложный процесс, который является результатом многосторонних взаимодействий механических факторов, вызывающих адаптационные изменения в миоцитах, и множественных этиологических, эпидемиологических, нейрогормональных и других факторов, каждый из которых способен изменять фенотип кардиоцитов, вызывать гибель клеток и активировать развитие фиброза. Несмотря на это, изучение патогенеза ремоделирования миокарда, факторов, влияющих на этот процесс, а также способов воздействия на него имеет полное право стать одним из приоритетных направлений как в науке, так и в практической деятельности.

Литература

1. Арипов, М.А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / М.А. Арипов, И.В. Бережинский, А.А. Иващенко; под ред. Л.А. Бокерия и др. – М., 2002. – 152 с.
2. Белов, Ю.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению / Ю.В. Белов, В.А. Варакин. – М., 2002. – 194 с.
3. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские Новости. – 2008. – №11. – С. 7-13.
4. Сытый, В.П. Гормональная функция сердца в норме и при патологических состояниях / В.П. Сытый, А.Г. Мрочек // Медицинские новости. – 1995. – № 4. – С. 10-21.
5. Тарасов, Н.И. Оценка методом магнитно-резонансной томографии влияния метаболической и тромболитической терапии на показатели постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Н.И. Тарасов, А.Н. Коков, Л.С. Барбараш // Терапевтический Архив. – 2006. – № 9. – С.38-43.
6. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение и применение понятия в клинической практике / Г.Г. Иванов [и др.] // Гипербарическая физиология и медицина. – 2000. – С. 20-25.
7. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat / E. Teiger [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 2891-2897.
8. Apoptosis in the failing human heart / G. Olivetti [et al.] // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1131-1141.
9. Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. Experimental model, changes in heart weight, RNA content and nuclear RNA polymerase activity / K.G. Nair [et al.] // Circ. Res. – 1968. – Vol.23. – P. 451-462.
10. Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. Observations on the cellular organization of growth during myocardial hypertrophy in the rat / D. Grove [et al.] // Circ. Res. – 1969. – Vol. 25. – P.473-485.
11. Brain natriuretic peptide and other cardiac markers predicting

left ventricular remodeling and function two years after myocardial infarction / R. Grybauskienė [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2007. – Vol. 43, № 9. – P. 708-715.

12. B-type Natriuretic Peptide as Predictor of Heart Failure in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction, Single-vessel Disease, and Complete Revascularization: Follow-up Study / S. Manola [et al.] // Croatian Medical Journal. – 2009. – Vol. 50. – P. 449-454.

13. Burnett, J.C. Novel therapeutic directions for the natriuretic peptides in cardiovascular diseases: what's on the horizon / J.C. Burnett // Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 48, № 5. – P. 235-241.

14. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. On behalf of an international forum on cardiac remodeling / J.N. Cohn [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 569-582.

15. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing / M.R. Cowie [et al.] // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24. – P. 1710-1718.

16. Cohn, J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response / J.N. Cohn // Clin. Cardiol. – 1995. – Vol.18, Suppl. Iv. – P.4-12.

17. Controversies in ventricular remodeling / L.H. Opie [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 356-367.

18. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction / S. Kasama [et al.] // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 1485-1494.

19. Fibrosis-induced reduction of endomyocardium in the rat after isoproterenol treatment / J.E. Jalil [et al.] // Circ. Res. – 1998. – Vol. 65. – P.258-264.

20. Functional and biochemical analysis of angiotensin ii-forming pathways in the human heart / A. Wolny [et al.] // Circ. Res. – 1997. – Vol. 80. – P. 219-227.

21. Gerdes, A. M. Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure / A.M. Gerdes, J.M. Capasso // J. Mol. Cell. Biol. – 1995. – Vol.27. – P.849-856.

22. Hutchins, G. M. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction / G.M. Hutchins, B. H. Bulkley // Am. J. Cardiol. – 1978. – Vol. 41. – P. 1127-1132.

23. Identification and activation of autocrine renin-angiotensin system in adult ventricular myocytes / X. Zhang [et al.] // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 269. – P. H1791-H1802.

24. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy / J. Schaper [et al.] // Circulation. – 1991. – Vol.83. – P.504-514.

25. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings / S. Tsai [et al.] // Yonsei Medical Journal. – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 151-163.

26. Kramer, C.M. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study / C.M. Kramer [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 660-666.

27. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H.D. White [et al.] // Eur. Heart J. – 1987. – Vol. 76. – P. 44-51.

28. Left ventricular hypertrophy: a cytometric study on 42 human hearts / E. Astorri [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1997. – Vol.9. – P.763-775.

29. Mair, J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? / J. Mair // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2008. – Vol. 46, № 11. – P. 1507-1514.

30. Michel, J.-B. Left ventricular remodeling following experimental myocardial infarction / J.-B. Michel, A. Nicoletti, J.F. Arnal // Eur. Heart J. – 1995. – Vol. 16. – Suppl. I. – P. 49-57.

31. Myocardial protein turnover in patients with coronary artery disease. Effect of branched chain amino acid infusion / Lh. Young [et al.] // Journal Of Clinical Investigation. – 1991. – Vol. 87. – P. 554-560.

32. Myocyte proliferation in end stage cardiac failure in humans / J.Kajstura [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1998. – Vol. 95. – P. 8801-8805.

33. Myosin isozymes redistribution in chronic heart overloading / A.M. Ompré [et al.] // Nature. – 1979. – Vol. 282 – P.105-107.

34. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure / A. Palazzuoli [et al.] // Vascular Health and Risk Management. – 2010. – Vol. 6. – P. 411-418.

35. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease / T. Jernberg [et al.] // European Heart Journal. – 2004. – Vol. 25. – P. 1486-1493.

36. Nishikimi, T. The role of natriuretic peptides in cardioprotection / T. Nishikimi, N. Maeda, H. Matsuo // Cardiovascular

Клинический обзор

Research. – 2006. – Vol. 69. – P. 318-328.

37. *Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure*/ R. Ferrari [et al.] // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 138-141.

38. *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension* / A. Ganau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 1550-1558.

39. *Pingitore A. Triiodothyronine (T3) effects on cardiovascular system in patients with heart failure* / A. Pingitore, G. Iervasi // Recent Patents Cardiovasc Drug Discov. – 2008. - Vol.3. – P.19–27.

40. *Polyploidy of myocyte nuclei in pressure-overloaded human hearts: a flow cytometric study in left and right ventricular myocardium*/ H.W. Vliegen [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Pathol. – 1995. - Vol. 5. – P. 27-31.

41. *Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors* / P. Gaudron [et al.] // Circulation. - 1993. – Vol 87. - P. 755-763.

42. *Rumyantsev, P.P. DNA synthesis and nuclear division in embryonal and postnatal histogenesis of myocardium (autoradiographic study)* / P.P. Rumyantsev // Federation Proc. – 1965. - Vol.24. – P. 899-

902.

43. *Selective changes in cardiac gene expression during compensated hypertrophy and the transition to cardiac decompensation in rats with chronic aortic banding* / A. Feldman [et al.] // Circ. Res. – 1993. - Vol. 73. – P. 184–192.

44. *Swynghedauw, B. Basic aspects of myocardial function, growth, and development. Cardiac hypertrophy and failure in cardiovascular medicine* / B. Swynghedauw, E. Coraboeuf; edited by J. T. Willerson and J. N. Cohn // New York: Churchill Livingstone. - 1994. - Chapt. 4. - P. 771–790.

45. *Swynghedauw, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling* / B. Swynghedauw // Physiol Rev. – 1999. - P.215-262.

46. *Targeting the Ace2–Ang-(1–7) pathway in cardiac fibroblasts to treat cardiac remodeling and heart failure* / I. Michikado [et al.] // Journal Of Molecular And Cellular Cardiology. – 2011. – Vol. 51. – Iss. 4. - P. 542-547.

47. *Vesely, D.L. Atrial natriuretic peptides in pathophysiological diseases* / D.L. Vesely // Cardiovascular Research. – 2001. – Vol. 51. – P. 647-658.

Поступила 30.11.2012 г.