

Е. Б. Петрова¹, Т. В. Статкевич¹, И. Н. Пономаренко², Н. П. Митьковская¹

ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Минский консультационно-диагностический центр»²*

В последнее время болезни сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в Республике Беларусь. Инфаркт миокарда – основная причина инвалидизации и смертности пациентов во всем мире. Перестройка миокарда носит компенсаторный характер и происходит у большинства пациентов после перенесенного Q-инфаркта миокарда. В данной статье на генетическом, молекулярном и клеточном уровне рассмотрены некоторые патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка, а также влияние ряда нейрогуморальных факторов на данный процесс. Актуальными остаются вопросы замедления дезадаптивного постинфарктного изменения геометрии левого желудочка или пути его обратного развития, улучшение насосной функции сердца профилактика развития у данной категории пациентов сердечной недостаточности.

Ключевые слова: *постинфарктное ремоделирование, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, патогенетические аспекты.*

E. B. Petrova, T. V. Statkevich, A. F. Pinchuc, I. N. Ponomarenko, N. P. Mitkovskaya

LEFT VENTRICULAR REMODELING DUE TO MYOCARDIAL INFARCTION: SOME PATHOGENIC ASPECTS

In recent years, the disease of the cardiovascular system occupy a leading position in the structure of morbidity and mortality in the Republic of Belarus. Myocardial infarction is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Cardiac remodeling is determined by the general process of adaptation and global rearrangement of the myocardium of the left ventricular occurs in many patients after Q-myocardial infarction. This article at the molecular, cellular and intestinal level considers some pathogenic aspects of left ventricular remodeling due to myocardial infarction; also the influence by hemodynamic load and neurohormonal activation on the process is reviewed. Question remains slow or reverse the development of pathology postinfarction changes in the geometric model of left ventricle, issues of improving cardiac systolic function, prevention of heart failure.

Key words: *left ventricular remodeling, myocardial infarction, pathogenic aspects, heart failure.*

Согласно соглашению, принятому в 2000 году в США на Международном Форуме по Ремоделированию Сердца, ремоделирование миокарда – это комплекс молекулярных, клеточных, интерстициальных изменений, а также дестабилизация экспрессии генов, которые клинически манифестируют изменением формы, размера и функции сердца после его повреждения [22, 41].

Формирование основных геометрических типов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) ассоциировано с условиями, в которых они протекают. Перегрузка давлением (стеноз аортального клапана, артериальная гипертензия) способствует увеличению числа саркомеров, толщины кардиомиоцитов, гипертрофии стенок и формированию концентрического типа ремоделирования ЛЖ. Объемная перегрузка (клапанная недостаточность) порождает увеличение длины кардиомиоцитов, истончение стенок, увеличение объема и формирование эксцентрического типа ремоделирования ЛЖ. На процесс изменения геометрии сердца влияют как гемодинамические условия, так и нейрогормональная активация, эндотелиальная дисфункция, автономная нервная система и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются [9].

Морфологическим субстратом постинфарктного ремоделирования ЛЖ являются процессы, происходящие на

всех уровнях структурной организации сердца, и связанные с его дилатацией [20], изменением формы и толщины его стенок [41, 47]. Триггерным механизмом патофизиологических процессов постинфарктного ремоделирования служит утрата части жизнеспособных кардиомиоцитов, стимулирующая компенсаторные процессы изменения миокарда в пограничных с зоной инфарктирования и удаленных от очага поражения сегментах. Важнейшими детерминантами интенсивности постинфарктного ремоделирования рассматривают экспансию зоны инфаркта, дилатацию левого желудочка и гипертрофию жизнеспособных сегментов.

Условно выделяют этапы раннего (до 72 часов) и позднего (более 72 часов) ассоциированного с инфарктом изменения геометрии ЛЖ [5, 12, 33, 41].

Фаза раннего постинфарктного ремоделирования характеризуется непропорциональным истончением и «растяжением» зоны поражения. Неспособность противостоять внутрижелудочковому давлению приводит к выпячиванию некротизированного участка миокарда – «экспансии инфаркта» (G. M. Hutchins и В. Н. Bulkley, 1978 г.) вплоть до образования аневризмы или разрыва сердца. Эхокардиографически данный феномен визуализируется в виде увеличения зоны акинезии, лабораторно не ассоциированной

с повышением уровня кардиоспецифических ферментов [5, 14, 15]. Выраженность «экспансии инфаркта» определяется нюансами воспалительного ответа, особенностями внутрисердечной гемодинамики, глубиной и первичной локализацией инфарктированного сегмента [9, 15]. Чрезмерное распространение наиболее вероятно при передне-верхушечной локализации и у пациентов, перенесших трансмуральное повреждение миокарда.

Некоторые патогистологические аспекты «экспансии инфаркта» и раннего постинфарктного изменения геометрии левого желудочка

В течение первых 72 часов острого повреждения кардиомиоцитов отек и воспаление локализуют участок некроза [5, 6]. Микроскопически идентифицируют три основных варианта постинфарктных некротических изменений: коагуляционный некроз, коагуляционный миоцитоллиз и колликвационный некроз, дифференцирующихся по степени релаксации кардиомиоцитов, выраженности повреждения миофибрилл, активности фагоцитоза некротических масс.

Процесс раннего постинфарктного изменения геометрии левого желудочка начинается с деградации в зоне некроза межклеточных коллагеновых мостиков сериновыми протеазами и активированными матриксными металлопротеазами, высвобождаемыми из нейтрофилов, моноцитов, макрофагов [10, 12, 9, 38]. Нарушение связей между миофибриллами приводит к их перегруппировке и скольжению мышечных волокон друг относительно друга. Период преобладания катаболизма коллагена инфарктированной зоны над его синтезом может продолжаться до 14 дней. Зона инфаркта при этом в силу различных причин может истончаться и расширяться.

В первые дни анатомия инфарктированного миокарда крайне уязвима к повышению внутрижелудочкового давления. Согласно некоторым публикациям, ранняя постинфарктная дилатация ассоциирована не только с «экспансией» самой области инфаркта, но и с постепенным удлинением сокращающегося сегмента и изменением геометрического каркаса всего левого желудочка за счет феномена «соскальзывания» мышечных волокон неинфарктированных участков. Данный феномен потенцирует уменьшение количества слоев мышечных волокон и истончение миокардиальной стенки [14]. Ряд авторов связывает процесс начального изменения геометрии левого желудочка в большей степени с удлинением кардиомиоцитов, разрывом миоцитов, уменьшением межклеточного пространства [5, 18].

Некоторые патофизиологические аспекты «экспансии инфаркта» и раннего постинфарктного изменения геометрии левого желудочка

Устранение из общего сократительного процесса части жизнеспособных кардиомиоцитов и «экспансия» инфарктированного сегмента приводят к выраженной кинетической неоднородности между поврежденными, пограничными и удаленными отделами стенки левого желудочка. Ишемизированные и сохранные зоны значительно различаются по степени систолического утолщения и хронологической последовательности сокращения – расслабления волокон миокарда. Асинхронизм пораженных и интактных сегментов требует значительных энергетических затрат с привлечением коронарного резерва, не всегда адекватного в условиях инфаркт-связанной артерии. Снижение

силы, развиваемой миокардиальными сегментами в условиях их кинетической неоднородности, меньше, чем в случае синхронного сокращения, что потенцирует падение сократимости и насосной функции левого желудочка в целом. Обширность зоны поражения и выраженность кинетического дисбаланса ассоциирована со степенью и скоростью развития гипоконтрактивности всего миокарда – ведущей причины последующей декомпенсации сердечной деятельности, развития и прогрессирования клиники хронической сердечной недостаточности (ХСН) [14].

С целью поддержания насосной функции сердца происходит компенсаторное ремоделирование ЛЖ от более эллипсоидной формы в систолу к более сферичной в диастолу, посредством чего желудочек выбрасывает больший объем крови при меньшем миокардиальном стрессе [15].

Некоторые генетические и биохимические факторы, влияющие на процесс локального воспаления инфарктированной зоны и масштабы «экспансии инфаркта»

Этап воспаления скоординирован активацией генов, отвечающих за транскрипцию серии цитокинов и адгезивных молекул [3]. Ведущим компонентом регуляции геной активации в момент острейшего инфаркта миокарда выступает **нуклеарный фактор карра β (NF- κ B)**. NF- κ B служит триггером иммунного и воспалительного ответов, стимулятором клеточного роста посредством активации специфических генов интерстициальных и сосудистых адгезивных молекул, например, приводящего к лейкоцитарной инфильтрации зоны инфаркта моноцитарного хемоаттрактивного белка-1. Нуклеарный фактор карра β стимулирует экспрессию генов, ассоциированных с синтезом участвующих в воспалительном ответе провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкинов) [17, 40].

Фактор некроза опухолей- α (ФНА- α) ассоциирован с синтезом воспалительных протеинов, участвующих в фагоцитозе макрофагами, клеточном росте, дифференциации и апоптозе [4, 12].

Апоптоз – запрограммированная гибель кардиомиоцитов преимущественно локализованных на границе между зоной инфаркта и выжившими миоцитами – играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности в группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Рабочая гипотеза роли апоптоза в патогенезе постинфарктного ремоделирования подтверждается гистологическим исследованием патологоанатомических материалов: в сердцах пациентов, умерших от острого инфаркта миокарда (ИМ) в течение первых 10 дней, апоптоз был визуализирован в 12% кардиомиоцитов, расположенных на границе инфаркта, а в удаленной от инфаркта зоне – в 1% клеток [19]. Апоптоз служит важным триггерным механизмом адаптивного ответа на перегрузку давлением и является пусковым моментом гипертрофии.

Эндотелий коронарных сосудов, локализованных на границе инфарктированной зоны, играет активную роль в процессе воспаления посредством продукции хемоаттрактантов и адгезивных молекул, участвующих в стимуляции поступления воспалительных клеток в зону некроза [7, 13, 27].

Активация кининовой системы посредством воздействия фактора Хагемана на трансформацию прекалликреиногена в активный калликреин ведет к резкому повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла

ишемизированного миокарда, усилению и пролонгированию отека в очаге некроза и пограничной зоне, провоцированию развития асептического воспаления и кардиогенного шока. Активация кининовой системы увеличивает проницаемость лизосомальных мембран и способствует высвобождению протеолитических ферментов, оказывающих на миоциты разрушающее действие [6].

Свободно-радикальный механизм играет важную роль в течении воспалительного процесса и формировании раннего постинфарктного ремоделирования [30]. Основным поставщиком свободных радикалов кислорода в кардиомиоциты выступает НАДФ-оксидаза [28]. С одной стороны, поток свободных радикалов кислорода стимулирует выброс воспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина-6 и др.) в инфарктированной и пограничной зоне. С другой, воспалительные цитокины и свободные радикалы кислорода в целом взаимодействии обладают выраженной кардиодепрессорной функцией: ФНО- α непосредственно стимулирует апоптоз [32], свободные радикалы вследствие нарушения транспортной функции мембран митохондрий провоцируют нарушение баланса внутриклеточного Ca^{2+} [16]. Воспалительные цитокины наряду со свободно радикальным кислородом стимулируют матриксные металлопротеазы, участвующие в деградации экстрацеллюлярного матрикса, способствуют уменьшению миофибрилл и началу постинфарктной дилатации левого желудочка [29, 30].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в локальном воспалительном ответе: выделяемый макрофагами ангиотензин II посредством аутокринного воздействия стимулирует НАДФ-оксидазу – поставщика свободных радикалов кислорода в кардиомиоциты, катализатора воспалительных процессов [28, 29, 30, 40, 49]. Кроме того, тканевой ангиотензин II участвует в координации процессов апоптоза, активирует другие медиаторы, участвующие в процессах воспаления [22]. Возникающее посредством активации РААС повышение продукции альдостерона может играть существенную роль в гибели кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс в них [5, 23].

Процесс воспаления максимально активен в течение первых десяти дней и останавливается к концу первого месяца инфаркта по причине запрограммированного апоптоза.

Фаза позднего постинфарктного ремоделирования ассоциирована с компенсаторной гипертрофией неинфарктированных кардиомиоцитов, активацией синтеза экстрацеллюлярным матриксом коллагена и прогрессирующим изменением геометрии левого желудочка с целью более равномерного распределения возросшей на его стенки нагрузки [1, 3, 12].

Гипертрофия кардиомиоцитов

Гистологически постинфарктная гипертрофия интактного миокарда ассоциирована с увеличением объема миоцитов до 70–80% от исходного. Процесс компенсаторной гипертрофии кардиомиоцита стимулируется множеством биохимических и физических агентов и реализуется посредством активации протеинкиназного каскада. Интенсивность гипертрофического процесса ассоциирована с объемом и локализацией зоны поражения, выраженностью миокардиального растяжения, обусловленного повышением пред- и постнагрузки, возросшим напряжением

стенки сердца, степенью нейрогуморальной активации, активации локальной тканевой РААС, каскадом ауто- и паракринных факторов [1, 6, 39, 45]. «Экспансия» зоны инфаркта и ранняя постинфарктная дилатация полости левого желудочка патофизиологически влечет за собой повышение систолической и диастолической нагрузки на его стенку. Усиление механического растяжения миокардиальных волокон приводит к секреции ангиотензина II из цитоплазматических гранул. Таким образом, стимуляция механорецепторов стенок кардиомиоцитов, посредством провокации ангиотензином II усиления синтеза сократительных белков и продукции саркоплазматических сократительных единиц, запускает компенсаторную гипертрофию неинфарктированного миокарда [12, 22, 45]. Гипертрофия, вызванная механическим растяжением и обусловленная увеличением нагрузки на ишемизированный и интактный миокард, маскирует гипертрофию, вызванную перегрузкой объемом.

С одной стороны, локальная активация РААС посредством повышения активности тканевых адренорецепторов играет важную роль в нейрогуморальной регуляции процессов позднего постинфарктного ремоделирования [50]. С другой – постинфарктное снижение насосной функции сердца и ассоциированная с ним гипотензия активирует РААС, стимулирует выработку надпочечниками катехоламинов, секрецию симпатических нервных окончаний, продукцию натрийуретического пептида, влияющих на деформирующий процесс [39]. Гиперпродукция норэпинефрина прямо и опосредованно влияет на гипертрофический ответ. Активация норэпинефрином альфа 1-адренорецепторов служит пусковым механизмом гипертрофии кардиомиоцита посредством включения Gq-зависимых сигнальных путей [25]. Стимуляция β 1-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек потенцирует высвобождение ренина, и как следствие, – гиперпродукцию ангиотензина II [50]. В свою очередь ангиотензин II стимулирует пресинаптическое высвобождение норэпинефрина и блокаду его обратного захвата, активирует постсинаптическое действие норэпинефрина [49].

Тканевой ангиотензин II координирует синтез ДНК в миокардиальных фибробластах, отвечает за продукцию белка в кардиомиоцитах и в фибробластах, повышает проницаемость эндотелия коронарного русла, облегчая диффузию ростовых факторов к точке их приложения, координирует активацию митогенов и факторов роста, цитокинов, потенцирует продукцию других нейрогормонов (эндотелина 1, альдостерона, вазопрессина и др.), активирует симпатическую нервную систему и повышает уровень катехоламинов [22]. Стимулирующее влияние ангиотензина II и норэпинефрина на высвобождение эндотелина 1 опосредованно потенцирует секрецию предсердного натрийуретического пептида [27, 37, 46]. Рецепторы для норэпинефрина, эндотелина 1, ангиотензина II похожи и находятся в паре с Gq-протеином. Активация Gq-протеина стимулирует увеличение продукции 1,2-диацилглицерола и активации протеинкиназы – C [24, 5].

Триггерными агентами гипертрофии выступают ростовые факторы (фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, инсулин, инсулиноподобный фактор роста I, кардиотропин I), активирующие рецепторы тирозинкиназы, MAP-киназы и др. Взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембране кардиомиоцитов, факторы роста активируют гены раннего ответа – протоонкогены,

инициируют синтез малых регуляторных протеинов, контролирующих изменения в транскрипции других генов [24]. За этим следует реэкспрессия фетальной генной программы и, как следствие – рост мышечной массы левого желудочка без увеличения числа миокардиальных клеток, то есть без их гиперплазии.

Обращение к фетальному геному прослеживается во всех взрослых клетках человека, способных в ответ на молекулярные сигналы, вызванные воздействием неблагоприятных факторов, к митозу. В настоящее время существует несколько мнений относительно регенерационной способности кардиомиоцитов вступать в новый клеточный цикл. Ряд авторов, основываясь на безуспешных попытках смоделировать полный клеточный цикл миоцитов *in vivo*, констатируют, что кардиомиоциты, являясь высокодифференцированными клетками, остановленные в G0-фазе клеточного цикла, способны ответить на внешнее воздействие только гипертрофией, при дальнейшем воздействии – апоптозом [5, 19]. В последние годы появились работы, демонстрирующие появление митотических изменений в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах инфарктированной и пограничной зон. Рассматривается возможность компенсаторной гиперплазии миоцитов за счет менее дифференцированных клеток резерва, способных к митотическому делению в ответ на тяжелое поражение.

Постинфарктное изменение геометрии левого желудочка представляет собой компенсаторный процесс, следствием которого является поддержание сократительной функции ЛЖ, достигающееся сбалансированной гипертрофией миокарда и дилатацией камер сердца. Несмотря на значительный вклад гипертрофии миоцитов в поддержание тонуса стенок левого желудочка и компенсацию насосной функции сердца, при серьезном повреждении миокарда степень расширения полости часто непропорциональна увеличению его массы [3, 9, 15, 20]. Ранняя адаптивная тоногенная дилатация при нормальном течении процесса сочетается с прибавлением мышечной массы без утолщения стенки. Длительная непрерывно возрастающая перегрузка объемом ведет к напряжению компенсаторных механизмов и динамическому прогрессированию дилатации. По закону Лапласа у большинства больных с обширной зоной поражения развивается трансформация тоногенной дилатации в миогенную с дальнейшим возрастанием систолического и диастолического миокардиальных стрессов, дезадаптивным изменением геометрии левого желудочка в пользу гемодинамически невыгодной сферической формы [18, 20, 22].

Эхокардиографически «пороговое» значение компенсаторного расширения конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка определяется в пределах $182,7 \pm 3,28$ мл, дальнейшая дилатация ЛЖ трактуется как дезадаптивная [1]. Условно, по степени дилатации левого желудочка, ряд авторов выделяет [2, 12, 33]:

- *Быстро прогрессирующее (декомпенсированное, дезадаптивное) ремоделирование левого желудочка* – увеличение КДО более чем на 8% от исходного каждые 6 месяцев наблюдения. Скорость прогрессирования постинфарктной дилатации отражается на скорости и степени снижения насосной функции сердца и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов, быстрым нарастанием клиники ХСН.

- *умеренное ремоделирование (компенсированное дезадаптивное)* – рост КДО более чем на 8% в первые

6 месяцев после перенесенного инфаркта с дальнейшей стабилизацией;

- *отсутствие дезадаптивного ремоделирования (адаптивное)* – прирост КДО менее 8% с момента острого ишемического поражения.

Скорость прогрессирования постинфарктной дилатации зависит от локализации инфаркта, размеров инфарктированного сегмента, объема жизнеспособного миокарда в области поражения, наличия адекватного кровоснабжения, а также от выраженности гипертрофии кардиомиоцитов интактной области и интерстициальных фиброзных изменений в очаге некроза и пограничной зоне [33].

Фиброз. С четвертого – пятого дней остро инфаркта начинается процесс эвакуации некротических масс с замещением пострадавших миоцитов наползающей со стороны окружающего миокарда молодой грануляционной тканью. К 10-му дню происходит полная резорбция некротических масс макрофагами, зона инфаркта расширяется, стенка в области поражения истончается. С целью стабилизации растягивающих сил и предотвращения дальнейшей деформации экстрацеллюлярный матрикс увеличивает продукцию коллагена и к 28 дню формирует на месте инфарктированного миокарда плотный коллагеновый рубец [38, 42].

Изучая процесс репарации на ультраструктурном уровне обнаружено: основным строительным материалом репаративного рубца является коллаген I и III типов [48]. Матричная РНК коллагена III типа увеличивается ко 2-му дню, а ее гиперпродукция сохраняется в течение 3-х недель. Увеличение транскрипции матричной РНК коллагена I типа наблюдается к 4-му дню постинфарктного периода и остается повышенной до 3-х месяцев. Коллаген микроскопически начинает появляться к 7 дню после перенесенного инфаркта, затем процесс накопления прогрессивно увеличивается [6].

Независимо от механизма, острая (некроз) или отсроченная (апоптоз) гибель кардиомиоцитов сопровождается высвобождением ряда «строительных» агентов и ассоциированных с ними цитокинов, влияющих на формирование фиброзной ткани [43]. Синтезу коллагена предшествует формирование в зоне инфаркта адгезивного для миофибробластов фибрин-фибронективного матрикса. Повышение продукции трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) потенцирует макрофагальный и фибробластный хемотаксис, активирует фибробластную пролиферацию. Избыточная концентрация γ -интерферона стимулирует синтез макрофагами азота оксида. Посредством секреции ангиотензинпревращающего фермента миофибробласты обеспечивают повышение концентрации тканевого ангиотензина II, играющего важную роль в репаративном фиброзе [49]. Миофибробласты способствуют поддержанию процесса ауторегуляции выработки коллагена: вырабатывают рецепторы к эндотелину 1, TGF- $\beta 1$ и ангиотензину II, а синтезируемый тканями альдостерон потенцирует транскрипцию матричной РНК коллагена I и III типов. К 28 дню некротизированные миоциты полностью замещаются фиброзной тканью.

Результатом нарушения координации стимулированными фибробластами продукции альдостерона является избыточное накопление коллагена в миокарде как инфарктированной зоны, так и пограничных сегментов, нарушение ионного баланса (перегрузка клеток кальцием), снижение резистентности фибрированных стенок лево-

го желудочка, развитие систолической и диастолической дисфункции, ухудшающей насосную функцию сердца [22]. Ригидный электрически нестабильный миокард – основная причина развития фатальных аритмий и декомпенсированного течения ХСН [15, 26, 34].

По характеру локализации зоны накопления коллагеновых волокон и патофизиологии коллагенообразующего ответа у пациентов перенесших инфаркт миокарда дифференцируют

- **репаративный фиброз** – компенсаторный процесс, преимущественно интерстициальный, направленный на ограничение «экспансии» зоны инфаркта и укрепления пораженной стенки, замещение погибшей ткани коллагеновым рубцом;

- **реактивный фиброз** – преимущественно периваскулярный процесс реакции неинфарцированных тканей на воспаление, перегрузку давлением и объемом [10].

К 28-му дню постинфарктного периода у пациентов формируется репаративный рубец, окруженный зонами реактивного фиброза и гипертрофированных миоцитов. Синтез коллагена снижается, миофибробласты подвергаются апоптозу.

Влияние своевременной реперфузионной терапии на процессы раннего и позднего постинфарктного ремоделирования

Важную роль в ограничении зоны некроза, благоприятном течении репаративных процессов и направленности постинфарктного изменения геометрии левого желудочка играет быстрое диагностирование локализации и характера обструкции. Быстрая реваскуляризация стенозированных участков коронарного русла, улучшение микроциркулярного кровотока в острой период инфаркта – предиктор развития обратного ремоделирования [31, 37, 44]. Уменьшение внутрисердечных объемов и восстановление геометрической формы левого желудочка в течение полугода после острого коронарного события наблюдается у 39% пациентов с адекватной реперфузией независимо от изначального размера зоны дисфункции [21, 35, 44].

Последние десятилетия активно дискутируется **роль жизнеспособного миокарда инфарцированной зоны в развитие процессов постинфарктного ремоделирования левого желудочка** [21, 35, 36, 44]. Значимый вклад в изучение роли жизнеспособного миокарда в становлении процессов постинфарктного ремоделирования внесли эксперименты Hochman и Bulkley, продемонстрировавшие положительное влияние участков жизнеспособного миокарда в области эпикарда на сохранение геометрической формы левого желудочка, уменьшение дилатации. Одновременно Alhaddad I. A. с соавторами, в опытах на крысах доказали, что маленькие островки живого миокарда в субэпикардиальной области также оказывают протективную роль на сохранение формы и объема левого желудочка. В 1997 году в исследовании Bolognese с соавторами было доказано, что отсутствие резидуального жизнеспособного миокарда инфарцированной зоны усугубляет ход процессов постинфарктного ремоделирования: у данной категории пациентов через 6 месяцев наблюдаются более высокие объемные показатели внутрисердечной гемодинамики.

На сегодняшний день, в научной литературе в зоне инфаркта выделяют три альтернативные формы жизнеспособного миокарда: оглушение (stunning), гибернацию и прекодиционирование. Объединяющим звеном каждой

из вышеуказанных концепций служит факт влияния ликвидации стеноза на восстановление геометрической структуры и сократительной функции миокарда [21, 35, 36, 44].

Оглушенный миокард – это тип постишемической сократительной дисфункции остро пострадавшего сегмента, длительно сохраняющийся после восстановления кровотока и, при отсутствии рецидивирующих эпизодов ишемии-реперфузии, характеризующийся способностью к самовосстановлению контрактильности и отсутствием необратимых изменений в миокарде, сохранением генетических механизмов, контролирующих синтез нормальных сократительных белков.

Гибернация миокарда – исход рецидивирующего постишемического оглушения, характеризующийся переключением функционирования кардиомиоцитов на генетическую программу дифференциации фетальной клетки с целью формирования условий сохранения целостности и жизнеспособности миокарда. При «гибернации» тканевая перфузия миокарда достаточна лишь для поддержания существования кардиомиоцитов (в том числе ионных токов), но не достаточна для их нормальной сократимости, поддержания удовлетворительной насосной функции сердца. Систолическая дисфункция компенсаторно активизирует работу регуляторных нейрогуморальных систем и потенцирует структурно – геометрическую перестройку сердечной мышцы. Гибернирующий миокард обладает потенциалом восстановления контрактильных свойств после реперфузии кровотока [36].

Феномен ишемического прекодиционирования миокарда сохраняется в течение 1–2 часов после острой атаки, ассоциируется с повышением резистентности кардиомиоцитов к единичному или множественным кратковременным эпизодам ишемии, сопровождается антиаритмическим эффектом (уменьшением количества желудочковых экстрасистол высоких градаций, пароксизмов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков и т. д.) при повторных эпизодах миокардиальной ишемии.

Патогенез постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных проблем современной кардиологии. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях рассматриваются возможности замедления постинфарктного изменения геометрии левого желудочка или пути его обратного развития, улучшение насосной функции сердца. Обсуждается значимость вклада каждого из многочисленных факторов риска на скорость и течение процессов постинфарктного ремоделирования левого желудочка, развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, возникновение нарушений ритма и повышение риска внезапной смерти. В связи с быстро прогрессирующим распространением по всему миру, в том числе и в Республике Беларусь, ожирения и ассоциированных с ним кардиометаболических нарушений [8, 11], значимый интерес представляет изучение влияния регионарных особенностей распространения жировой ткани на все звенья патогенеза раннего и позднего постинфарктного изменения геометрии левого желудочка и коронарной эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Белов, Ю. В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю. В. Белов, В. А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23.

2. *Варианты постинфарктного ремоделирования у больных крупноочаговым инфарктом* / Н. Е. Виноградова [и др.] // Медицинская панорама. – 2005. – № 3 (49). – С. 7–9.
3. *Глезер, М. Г. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки* // Клиническая геронтология. – 2000. – № 1. – 2. – С. 33–43.
4. *Гулькиова, О. С. Изучение и оценка влияния факторов воспаления на течение нестабильной стенокардии при лечении ловастатином* // Автореферат к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М, Медицина, 2005: 48.
5. *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.
6. *Окорочков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов.* – М.: Медицинская литература, 2002. – 464 с.: ил.
7. *Орлова, Н. В. Влияние ожирения на течение воспалительных реакций у больных острым инфарктом миокарда* / Н. В. Орлова, И. И. Чукаева, Я. Г. Спирыкина // Вестник РГМУ 2011. – № 2. – С. 8–12.
8. *Особенности течения постинфарктного периода у пациентов с абдоминальным ожирением* / Н. П. Митьковская [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 96–98.
9. *Оценка ремоделирования левого желудочка: Учебное пособие для врачей* / Л. А. Бокерия [и др.] // Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, Московский Государственный медико-стоматологический университет. – М., 2009. – 36 с.: ил.
10. *Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда* / Н. П. Митьковская [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 12–18.
11. *Петрова, Е. Б. Особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом при наличии абдоминального ожирения* / Е. Б. Петрова // Кардиология в Беларуси. – 2012. – №6 (25). – С. 96–102.
12. *Перуцкий, Д. Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка* / Д. Н. Перуцкий, Т. И. Манеева, С. П. Константинов // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 10 (105). – С. 51–59.
13. *Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией* / И. А. Либов [и др.] // Избранные лекции для семейных врачей. Русский медицинский журнал. – 2008. – №1, том 16. – С. 31–33.
14. *Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения* / Ф. Т. Агеев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15–16. – С. 622–626.
15. *Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения: Учебное пособие* / В. В. Калюжин [и др.]. – М.: Медицинское информационное агенство, 2006. – 228 с.: ил.
16. *Шалаев, С. В. N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида и провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца* / С. В. Шалаев, С. Ю. Волкова // Терапевтический архив. – 2009. – № 5. – С. 30–36.
17. *Activation of nuclear factor kappa B and its proinflammatory mediator cascade in the infarcted rat heart* / L. Lu, S. S. Chen [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 321. – P. 879–885.
18. *Anand, I. S. Isolated myocyte contractile function is normal in postinfarct remodeled rat heart with systolic dysfunction* / I. S. Anand, D. Liu, S. S. Chugh // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3974–3984.
19. *Apoptosis in the failing human heart* / G. Olivetti [et al.] // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. – 336. – P.1131–1141.
20. *Bolognese, L. Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction* / L. Bolognese, G. Cerisano // Am. Heart. J. – 1999. – Vol. 138 (2 Pt 2). – P. 79–83.
21. *Camici, P. G. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability* / P. G. Camici, S. K. Prasad, O. E. Rimoldi // Circulation. 2008. – Vol. 117. – P. 103–114.
22. *Cardiac Remodeling Concepts and Clinical Implications: a Consensus Paper From an International Forum on Cardiac Remodeling* / J. N Cohn, R. Ferrari [et al.] // Journal of American Collegial Cardiology. – 2000. – Vol. 30. – P. 569–582.
23. *Clustering of Cardiovascular Risk Factors and Blood Pressure Control Status in Hypertensive Patients* / Y. Ohta [et al.] // Internal Medicine. – 2010. – Vol. 49. – P. 1483–1487.
24. *Depletion of mitogen-activated protein kinase using an antisense oligodeoxynucleotide approach down regulates the phenylephrine-induced hypertrophic response in rat cardiac myocytes* / P. E. Glennon, S. Daddoura [et al.] // Circ. Res. – 1996. – Vol. 78. – 954–961.
25. *Expression of Gq alpha and PLS-beta in scar and border tissue in heart failure due to myocardial infarction* / H. Ju, S. Zhao [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 892–899.
26. *Fang, K. M. Free fatty acids act as endogenous ionophores, resulting in Na⁺ and Ca⁺ influx and myocyte apoptosis* / K. M. Fang, A. S. Lee // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 78. – № 3. – P. 533–545.
27. *Fichtlscherer, S. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the «vulnerable» patients* / S. Fichtlscherer, S. Breuer, A. M. Zeiher // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1926–1932.
28. *Fukui, T. Expression of 22-phox and gr91-phox, essential components of NADPH oxidase, increases after myocardial infarction* / T. Fukui [et al.] // Biochim. Biophys. Res. Commun, 2001. – Vol. 281. – P. 1200–1206.
29. *Hojo, Y. Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction* / Y. Hojo, U. Ikeda, S. Ueno // Jpn. Circ. J. – 2001. – Vol. 65. – P. 71–75.
30. *Ide, T. Mitochondrial DNA Damage and Dysfunctions Associated With Oxidative Stress in Failing Hearts After Myocardial Infarction* / T. Ide, H. Tsutsui, S. Hayashidani // Circ. Res. – 2001. – Vol. 88. – P. 529–535.
31. *Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty: Patterns of Left Ventricular Dilation and Long-term Prognostic Implications* / L. Bolognese [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2351–2357.
32. *Littlewood, T. D. Apoptotic Cell Death in Atherosclerosis* / T. D. Littlewood, M. R. Bennett // Circulation Opin. Lipidol. – 2003. – Vol. 14. – P. 469–475.
33. *Martin, G. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy* / G. Martin, St. John Sutton, N. Sharpe // Circulation, 2000. – Vol. 101. – P. 2981–2988.
34. *Matsuzawa, Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease* // Atherosclerosis Supplements, 2005; Vol. 6. – P. 7–14.
35. *Pagano, D. Effect of coronary revascularisation on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in hibernating myocardium* / D. Pagano [et al.] // Heart. – 2001. – Vol. 85. – P. 208–212.
36. *Picano, E. Stress echocardiography: a historical perspective* / Am J Med. – 2003. – Vol. 114 (2). – P. 126–130.
37. *Prognostic impact of demographic factors and clinical features on the mode of death in high-risk patients after myocardial infarction – a combined analysis from multicenter trials* / Y. G. Yap [et al.] // Clinical Cardiology. – 2005. – Vol. 28, № 10. – P. 471–478.
38. *Regulation collagen degradation in the rat myocardium after infarction* / J. P. M. Cleutjens [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiology, 1995. – Vol. 27. – P. 1281–1292.
39. *Sakurai, S. Brain natriuretic peptide facilitates severity classification of stable chronic heart failure with left ventricular dysfunction* / S. Sakurai, H. Adashi // Heart. 2003. – Vol. 8. – P. 661–662.
40. *Schoonbroodt, S. Oxidative stress interference with the nuclear factor-kappa B activation pathways* / S. Schoonbroodt, J. Piette // Biochemical Pharmacology, 2000. – Vol. 15. – P. 1075–1083.
41. *St John Sutton, M. G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction* / M. G. St John Sutton, N. Sharpe // Circulation. 2000. – Vol. 101. – P. 2981–2988.
42. *Sun, Y. Myocardial repair / remodeling following infarction: roles of local factors* / Y. Sun // Cardiovascular Research. – 2009. – Vol. 81. – P. 482–490.

★ **Обзоры и лекции**

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

44. *Underwood, S. R.* Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation: report of a study group of the European Society of Cardiology / *S. R. Underwood [et al.] // Eur Heart J.* 2004. – Vol. 25. – P. 815–836.

45. *Vakili, B. A., Okin H. M., Devereux R. B.* Prognostic implications of leftventricular hypertrophy / *B. A. Vakili, H. M. Okin, R. B. Devereux // Am Heart J.* – 2001. – Vol. 141 (3). – P. 334–341.

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

47. *Visser, C. A.* Left ventricular remodeling of residual myocardial viability and ischaemia / *C. A. Visser // Heart.* – 2003. – Vol. 89 (10). – P. 1121–1122.

48. *Wei, S.* Left and right ventricular collagen type I/III ratios and remodeling post-myocardial infarction / *S. Wei, L. T. Chow, I. O Shum // J. Card. Fail.* – 1999. – Vol. 5. – P. 117–126.

49. *Williams, B.* Angiotensin II and pathophysiology of cardiovascular remodeling // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 10C–17C.

50. *Yoshida, H.* Characterization of cardiac myocyte and tissue beta-adrenergic signal transduction in rats with heart failure / *H. Yoshida, K. Tanonaka, Y. Miyamoto // Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 34–45.

Поступила 9.09.2014 г.