

## ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**Д.Н. ПЕРУЦКИЙ<sup>1</sup>**

**Т.И. МАКЕЕВА<sup>2</sup>**

**С.Л. КОНСТАНТИНОВ<sup>1</sup>**

*<sup>1)</sup> Областная клиническая  
больница Святителя Иоасафа,  
г. Белгород*

*<sup>2)</sup> Санкт-Петербургская  
государственная медицинская  
академия постдипломного  
образования*

*e-mail: d\_perutsky@yahoo.com*

В данном обзоре обсуждаются патофизиологические концепции, объясняющие развитие ремоделирования миокарда левого желудочка у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST-T после реперфузии, приводятся сведения о возможном влиянии на процессы ремоделирования разных методов реваскуляризации, дается характеристика основным прогностическим признакам развития неблагоприятного ремоделирования.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST-T, жизнеспособный миокард, постинфарктное ремоделирование миокарда левого желудочка.

Патофизиологические аспекты ремоделирования после ИМ. Согласно совместно принятому соглашению на Международном Форуме по Ремоделированию Сердца в 2000 году (США), определением ремоделирования стало: молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, а также изменение экспрессии генов, которое клинически манифестирует изменением размера, формы и функции сердца после его повреждения [1]. Пусковым механизмом процессов постинфарктного ремоделирования является потеря кардиомиоцитов, которая приводит к возникновению условий, способствующих изменению миокарда в пограничных и удаленных с очагом поражения зонах [2]. Некроз миоцитов приводит к запуску биохимических внутриклеточных сигнальных процессов, которые инициируют частичное изменение репаративных процессов, таких как дилатацию, гипертрофию, и формирование дискретного коллагенового рубца. Ремоделирование миокарда может продолжаться недели или месяцы пока «раздувающие силы» не будут сбалансированы пределом прочности рубцовой ткани. Этот баланс определяется размером, локализацией, глубиной ишемического поражения, наличием оглушенного миокарда, просветом инфарктсвязанной артерии [2, 3]. По данным Р. Gaudron и соавт. [4] условно, по степени дилатации ЛЖ можно выделить:

- быстро прогрессирующее ремоделирование ЛЖ при котором КДО-индекс растет более чем на 8% от исходных значений каждые 6 месяцев наблюдения

- умеренное ремоделирование, когда КДО-индекс увеличивается более чем на 8% от индивидуальных первоначальных значений первые 6 месяцев с последующей стабилизацией

- отсутствие ремоделирования, когда рост КДО-индекса не более 8% с момента ишемического поражения. В группе умеренного ремоделирования рост КДО наблюдается до 4-х недель после ИМ с последующей стабилизацией, глобальная фракция выброса остается стабильной на протяжении 3-х лет наблюдения. В случае быстро прогрессирующего ремоделирования, глобальная фракция выброса снижается после 6-ти месяцев наблюдения, фракция локальной сократимости снижается прогрессивно по прошествии 4-х недель с момента ИМ, КДО прогрессивно увеличивается, достигая 2-х кратного увеличения к 3-му году наблюдения [4].

Постинфарктное ремоделирование условно делится на раннюю фазу (в пределах 72 часов) и позднюю фазу (после 72 часов) [2]. Ранняя фаза включает в себя расширение зоны инфаркта миокарда (ИМ), которое может привести к раннему разрыву стенки желудочка или формированию аневризмы. Позднее ремоделирование вовлекает весь левый желудочек (ЛЖ) глобально и ассоциируется с постепенной дилатацией, нарушением формы ЛЖ, гипертрофией миокарда.

Стадия раннего ремоделирования начинается с деградации межклеточных коллагеновых мостиков сериновыми протеазами и активированными матриксными металлопротеазами (ММП), освобождаемыми из нейтрофилов, моноцитов, макрофагов [5]. Воспалительная реакция в инфарктной зоне миокарда ассоциирована с координи-



рованной активацией генов ответственных за транскрипцию серии цитокинов и адгезивных молекул [6]. Критическим элементом в регуляции генов ответственных за воспалительные реакции является нуклеарный фактор карра В (NF-kB), который активируется при повреждении миокарда посредством множества локальных субстанций, включая свободно-радикальный механизм [7]. После активации, NF-kB стимулирует воспалительный и иммунный ответ, клеточный рост посредством увеличения экспрессии специфических генов интерстициальных и сосудистых адгезивных молекул, таких как моноцитарный хемоаттрактивный белок -1, который приводит к лейкоцитарной инфильтрации в зоне инфаркта миокарда. NF-kB активизирует экспрессию генов ответственных за синтез провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и интерлейкинов инициирующих воспалительный ответ [8]. Увеличение экспрессии ФНО- $\alpha$  играет ключевую роль в стимулировании синтеза воспалительных протеинов приводящих к макрофагальному фагоцитозу, клеточному росту, дифференциации и апоптозу [9]. Воспалительные клетки притягиваются к зоне ИМ посредством адгезивных молекул и хемоаттрактантов, которые экспрессируются эндотелиальными клетками коронарных сосудов на границе инфарктной зоны. Данный процесс максимально активен в пределах 1-2-х недель и заканчивается в течение 3-4 недель после ИМ, в частности по причине запрограммированной смерти воспалительных клеток [6]. Важную роль в развитие воспалительного процесса и ремоделирования играет свободно-радикальный механизм. Основным ресурсом свободных радикалов кислорода в сердце является НАДФ-оксидаза. После реперфузии активность НАДФ-Н сильно возрастает в зоне инфаркта миокарда, благодаря усиленной продукции данного фермента нейтрофилами и макрофагами [10]. Пул свободных радикалов кислорода активизирует выработку воспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6) в ишемическом регионе и окружающем миокарде. Воспалительные цитокины и свободные радикалы кислорода в цепном взаимодействии обладают кардиодепрессорной функцией за счет нарушения внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> гомеостаза. Воспалительные цитокины стимулируют апоптоз через ФНО- $\alpha$ , тогда как Ca<sup>2+</sup> перегрузка индуцированная действием свободных радикалов кислорода вызывает некроз посредством нарушения транспорта в мембране митохондрий. Свободные радикалы кислорода и воспалительные цитокины активируют матриксные металлопротеазы, приводящие к разрушению экстрацеллюлярного матрикса, уменьшению миофибрилл и дилатации ЛЖ [11]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет одну из ключевых ролей как, в локальном воспалительном ответе, так и в развитии компенсаторной гипертрофии непораженного миокарда. В экспериментах на крысах неоднократно показывалось увеличение ренина, ангиотензин-превращающего фермента, рецепторов к ангиотензину 1 в зоне ИМ, совпадая по времени с воспалительным ответом и начальной аккумуляцией фибриллярного коллагена [12, 13]. Ангиотензин-превращающий фермент вовлечен в 2-х компонентную генерацию ангиотензина II в грануляционной ткани, которая формируется в инфарктной зоне. Первый компонент локальной генерации ангиотензина II обеспечивается активизированными макрофагами. Выделяемый макрофагами ангиотензин II посредством аутокринного воздействия стимулирует НАДФ-оксидазу, которая в свою очередь активизирует продукцию свободных радикалов кислорода, запускающих воспалительную реакцию [7]. Второй компонент включает в себя миофибриллы, вырабатывающие ангиотензин II, который посредством аутокринной индукции TGF- $\beta_1$  (трансформирующего ростового фактора  $\beta_1$ ) регулирует коллагеновую формацию в зоне поражения [5]. Расширение инфарктированного миокарда происходит в течение часов после повреждения миокарда и приводит к уменьшению толщины стенок, дилатации полости ЛЖ, вызывает повышение систолической и диастолической нагрузки на стенку ЛЖ. Увеличенная нагрузка на стенки ЛЖ это мощный стимул для развития гипертрофии миокарда посредством сигналов с механорецепторов через ангиотензин II, который инициирует усиленный синтез сократительных белков [16]. Данный адаптивный процесс привлечен для поддержания ударного объема через вовлечение неинфарктированного миокарда. Расширение участка ИМ вызывает деформацию пограничной зоны и удаленного миокарда, затрагивая механизм Франка-Старлинга, увеличивает степень укорочения волокон [17]. Изменения в общей гемодинамике активизирует адренергическую нервную систему, активизирует систему PАС, стимулирует продукцию BNP [18]. Усилен-

ное сокращение миофибрилл и увеличенное ЧСС, из-за стимуляции симпатической нервной системы, приводит к гиперкинезу здорового миокарда и временной циркуляторной компенсации. В добавление натрийуретический пептид снижает системное сосудистое сопротивление, сосудистый объем, нормализует наполнение ЛЖ и улучшает насосную функцию [2, 3].

Процесс позднего ремоделирования включает гипертрофию миоцитов, синтез коллагена, и изменение в желудочковой архитектуре для более равномерного распределения увеличенной нагрузки на стенку ЛЖ. Экстрацеллюлярный матрикс формирует коллагеновый рубец для стабилизации растягивающих сил и предотвращения дальнейшей деформации. Гипертрофия миоцитов демонстрируется микроскопически, как увеличение до 70% объема клетки без изменения длины саркомеров [19]. Гипертрофия представляет собой адаптивный ответ во время постинфарктного ремоделирования, который предотвращает увеличение нагрузки, снижает прогрессирующую дилатацию, стабилизирует сократительную функцию [3]. Гипертрофия миоцитов инициируется посредством нейрогуморальной активации, миокардиального растяжения, активации локальной тканевой системы РАС, активацией паракринных и аутокринных факторов. Гипотензия после ИМ стимулирует РАС, продукцию катехоламинов надпочечниками, секрецию симпатических нервных окончаний, выделение натрийуретического пептида [2]. Увеличенное освобождение норэпинефрина непосредственно и опосредованно вносит вклад в гипертрофический ответ. Стимуляция альфа-1-адренорецепторов норэпинефрином приводит к гипертрофии миоцита через G $\alpha$ q-зависимые сигнальные пути [20]. Активация V $\alpha$ 1-адренорецепторов в юстагломерулярном аппарате почек индуцирует освобождение ренина, который в свой очередь обеспечивает увеличение продукции ангиотензина II. Увеличенная продукция ангиотензина II, вызванная уменьшением растяжения гладкомышечных клеток сосудов в юстагломерулярном аппарате, обеспечивает пресинаптическое освобождение норэпинефрина и блокаду его обратного захвата, а также увеличивает синтез катехоламинов и потенцирует постсинаптическое действие норэпинефрина [21]. Ангиотензин II и норэпинефрин увеличивают освобождение эндотелина I, который является дополнительным стимулом для гипертрофии миоцита и стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида. Предсердный натрийуретический пептид в свою очередь угнетает продукцию катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина-1 и альдостерона [22]. Таким образом, системная и локальная активации системы РААС, увеличение локальной активности адренорецепторов играют важную роль в нейрогуморальной регуляции процессов ремоделирования на позднем этапе. Механические растяжения, вследствие увеличенной нагрузки на пораженный и здоровый миокард, способствуют развитию гипертрофии, которая мимикрирует гипертрофию, вызванную перегрузкой объемом. Механическое растяжение миокардиальных волокон приводит к секреции ангиотензина II из цитоплазматических гранул [23]. Гипертрофия кардиомиоцита стимулируется через множество биохимических и физических стимулов, реализуется посредством активации протеинкиназного каскада. Рецепторы для норэпинефрина, эндотелина-1, Ang II похожи и находятся в паре с Gq-протеином [20]. Активация Gq-протеина стимулирует фосфолипазу-C $\beta$  которая приводит к увеличению продукции 1,2-диацилглицерола и активации протеинкиназы-C [20]. Ростовые факторы, включая фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, инсулин, инсулиноподобный фактор роста, активируют рецепторы тирозин-киназы, p21 ras, MAP-киназы. Активация MAP-киназы служит предпосылкой для изменений в транскрипции генов и морфологических изменениях миоцитов – гипертрофии [24].

Восстановление миокарда, включающее замещение некротизированных кардиомиоцитов коллагеном запускается с высвобождения цитокинов из поврежденных кардиомиоцитов. Концентрация цитокина TGF- $\beta$ 1 увеличивается в ранний период в инфарктной зоне, стимулирует макрофагальный и фибробластный хемотаксис, фибробластную пролиферацию [25]. Увеличение локальной концентрации  $\gamma$ -интерферона активирует выработку макрофагами оксида азота, который обладает вазодилатирующими свойствами и ограничивает клеточный воспалительный ответ в инфарктной зоне [26]. Активированные макрофаги генетически предрасположены вырабатывать ангиотензинпревращающий фермент, обеспечивающий тканевую концентрацию Ang II.



Концентрация тканевого Ang II регулируется независимо от плазменного Ang II и играет решающую роль в репаративном фиброзе [25]. Раннее освобождение TGF- $\beta$ 1 из некротизированных миоцитов и макрофагов способствует фенотипической трансформации интерстициальных фибробластов в миофибробласты, которые вырабатывают рецепторы к Ang II, TGF- $\beta$ 1, и эндотелину-1 [25]. Миофибробласты экспрессируют гены, кодирующие коллаген типов I и III; секретируют Ang I и II; вырабатывают рецепторы к Ang II, TGF- $\beta$ 1, и эндотелину-1, что позволяет ауторегулировать выработку коллагена [25]. Восстановление ткани инициируется через формирование фибрин-фибронектинового матрикса, который предшествует синтезу коллагена и является адгезивным для миофибробластов [27]. Комплекс костимулирующих взаимоотношений между альдостероном, предсердным натрийуретическим пептидом, эндотелином регулирует синтеза коллагена. Концентрация альдостерона, синтезируемого миофибробластами в сердце, в 17 раз выше, чем в плазме крови [28]. Регуляция происходит посредством оксида азота, натрийуретического пептида, ангиотензина II. Альдостерон стимулирует транскрипцию матричной РНК коллагена типа I, III [29]. Отложение коллагена типа I и III происходит в основном в зоне ИМ. Матричная РНК коллагена типа III увеличивается ко 2-му дню и остается высокой в течение 3-х недель после инфаркта, матричная РНК коллагена типа I увеличивается к 4-му дню и остается повышенной в течение 3-х месяцев. Коллаген определяется микроскопически к 7-му дню, затем прогрессивно увеличивается, и к 28-му дню некротизированные миоциты полностью заменены фиброзной тканью [5]. Далее синтез коллагена снижается и миофибробласты подвергаются апоптозу.

На процесс ремоделирования ЛЖ после ИМ влияет большое количество биологических реакций:

- локальная ишемия и смерть клеток;
- оксидативный стресс и воспалительные реакции в поврежденном миокарде;
- кардиодепрессивные реакции обусловленные продукцией кислородных радикалов и воспалительных цитокинов;
- изменения в экстрацеллюлярном матриксе следующие за активацией матриксных металопротеаз;
- структурные изменения в миокарде в ответ на увеличивающееся напряжение;
- синтез коллагена и миокардиальный фиброз.

Непосредственную роль в формировании зоны и процессов заживления после ИМ играет роль быстрое и своевременное восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии. В данном контексте, на первый план выступают интервенционные методы лечения, которые позволяют наиболее быстро добиться удовлетворительного кровотока по инфарктсвязанной артерии и реперфузии. По данным некоторых исследований, развитие ремоделирования происходит независимо от методов реперфузии: значительная дилатация происходит приблизительно в равной пропорции у пациентов, которым проводился тромболизис (34%), и чрезкожные коронарные вмешательства с подтвержденной реперфузией (30%) [30]. Таким образом процессы ремоделирования независимы от типов реперфузии, которые проводятся большим с ИМ. Неоднократные попытки найти определенные факторы, влияющие на прогноз развития ремоделирования у больных ИМ, выявили ряд закономерностей. Так, практически во всех исследованиях выявлены связи между степенью ремоделирования ЛЖ и пиковым уровнем повышения КФК, индексом нарушения локальной сократимости в зоне ИМ, просветом инфарктсвязанной артерии, изначальным конечно-диастолическим объемом [4, 32, 33, 30, 31]. Данные находки косвенно указывают на значимость массы пораженного миокарда в развитии ремоделирования. Роль артериальной гипертензии в развитии ремоделирования остается спорной. Единичные исследования, посвященные данной проблеме у больных ОКС с подъемом сегмента ST-T с сопутствующей артериальной гипертензией, не выявили достоверного различия в степени развития процессов ремоделирования между группой нормо- и гипертоников. Однако обращения и госпитализации в клинику по поводу сердечной недостаточности выше II ФК были достоверно выше в группе гипертоников [34].

Процессы ремоделирования могут иметь место у больных ИБС со значимыми коронарными стенозами при отсутствии эпизодов повреждения миокарда. Ответст-

венными за ремоделирование в данной ситуации являются процессы гибернации и кумулятивного оглушения, которые приводят к нарушению функции миокарда с последующими изменениями формы и объемов посредством увеличения регионального напряжения ЛЖ, радиальной длины ЛЖ, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одним из возможных способов предотвратить дальнейшее развитие процессов ремоделирования является реваскуляризация стенозированных участков коронарного русла [35].

Процесс обратный ремоделированию у больных ОКС с подъемом сегмента ST-T после проведения реперфузии, связанный с уменьшением объемов полости ЛЖ и восстановлением формы в течение полугода после коронарного события, называется обратным ремоделированием. Обратное ремоделирование встречается в 39% случаев у больных ОКС. Основной детерминантой обратного ремоделирования у пациентов ОКС с подъемом ST-T является эффективный микроваскулярный кровоток в инфарктной зоне. Независимо от размеров зоны дисфункции, вскоре после открытия инфарктсвязанной артерии, улучшение микроваскулярного кровотока в течение первой недели строгий предиктор развития обратного ремоделирования [36].

В последнее время особое внимание привлекает значение жизнеспособного миокарда в развитии процессов ремоделирования у больных после ИМ. С этих позиций в литературе обсуждаются два понятия: оглушение и гибернация миокарда. «Оглушение» – определенный тип сократительной дисфункции миокарда со специфическим проявлением реперфузионного повреждения постишемических кардиомиоцитов. Функциональной особенностью «оглушенного» миокарда является «его способность самостоятельно восстанавливать свою сократительную способность при отсутствии повторяющихся эпизодов ишемии/реперфузии с сохранением генетических механизмов, контролирующих синтез нормальных сократительных белков» [37]. Гибернация миокарда – это исход повторяющегося постишемического оглушения, с переключением функционирования кардиомиоцитов на генетическую программу дедифференциации фетальной клетки и формировании условий сохранения целостности и жизнеспособности, с потенциалом возможного восстановления сократительных свойств при возобновлении полноценного кровотока [38]. Современные теории механизма ответственного за сохранение миокарда жизнеспособным включают не только концепции изменения метаболизма, но и изменения функционирования генетического аппарата кардиомиоцита. Определенный кластер генов ответственных за цитопротекцию: IAP – ингибитор апоптоза, HSP70 – цитопротективный шоковый протеин, H11-K (киназа) – новейшая сигнальная молекула обеспечивающая цитопротекцию и клеточный рост, HIF-1 $\alpha$  – обеспечивает метаболическую и функциональную адаптацию к хроническим анаэробным процессам через стимулирование метаболизма глюкозы и ангиогенез (через сосудистый эндотелиальный ростовой фактор VEGF). Транскрипция вышеуказанных генов значительно повышена во всех участках гибернирующего миокарда по сравнению с участками, где сократительная способность сохранена. Гены ответственные за сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов, активизируются после первого эпизода ишемии и дополнительно после повторных эпизодов, таким образом, демонстрируя молекулярную связь между оглушенным и гибернирующим миокардом [38].

В свете обеих концепций жизнеспособного миокарда (гибернация и оглушение), устранение стеноза коронарной артерии приводит к постепенной нормализации состояния миокарда и восстановлению его сократительной функции. Различие заключается в том, что в случае гибернации это происходит за счет восстановления перфузии миокарда в покое, а в случае повторяющегося оглушения – за счет восстановления резерва коронарного кровотока. Дифференцировать согласно современным диагностическим возможностям гибернирующий, оглушенный, или ишемизированный миокард представляется затруднительным, т.к. в одном участке миокарда может содержаться микс из субэндокардиального рубца, субэпикардиального жизнеспособного миокарда в котором оглушенный и гибернирующий миокард могут существовать одновременно [39, 40].

Одними из первых исследователей указавших на роль жизнеспособного миокарда в развитии процессов ремоделирования были Alhaddad IA и соавт<sup>11</sup>, которые в опытах на крысах показали, что небольшие островки живого миокарда в субэпикарди-



альной области способствуют сохранению формы и объема ЛЖ [41]. Аналогичные данные представили Hochman и Bulkley, которые в своем экспериментальном исследовании показали, что участки жизнеспособного миокарда в области эпикарда способствуют сохранению или уменьшению дилатации ЛЖ [42]. Pirola и соавт. при проведении микроскопии участков сердца пришли к выводу, что степень трансмуральности некроза являлась важным предиктором дилатации, и следовательно неблагоприятного ремоделирования левого желудочка после инфаркта [43]. Признаки ремоделирования ЛЖ после экстренного ЧКВ у больных ИМ появляются, несмотря на восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии и отсутствие резидуальных стенозов. В исследовании L. Volognese и соавт. (2002) в 30% случаев у больных ОКС с подъемом сегмента ST-T, после проведения экстренного ЧКВ, развивались признаки ремоделирования [30]. Количество случаев ремоделирования при проведении системного тромболитика у больных ОКС с подъемом сегмента ST-T приближается к 34% [44]. Частота возникновения выраженной дилатации ЛЖ в раннем или позднем периоде не имеет достоверного различия в группах системной тромболитической терапии и экстренного ЧКВ [30]. Количество случаев неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных с наличием жизнеспособного миокарда в зоне ишемического поражения, приблизительно одинаково в группах с передней и задней локализацией инфаркта [31]. Отсутствие резидуального жизнеспособного миокарда определяет пациентов, которые в дальнейшем демонстрируют дилатацию ЛЖ и неблагоприятные признаки ремоделирования. Так в исследовании Volognese и соавт. (1997), показано, что у больных без жизнеспособного миокарда в зоне ишемического поражения, через 6 мес. отмечаются более высокие объемные показатели внутрисердечной гемодинамики ( $p < 0,0003$ ) [33]. Изменения индекса нарушения локальной сократимости в инфарктной зоне, на фоне инфузии добутина как, косвенный признак наличия жизнеспособного миокарда, а также пиковые значения КФК значимо коррелировали со степенью увеличения индекса конечно-диастолического объема через 6 мес. -  $r = -0,66$ ;  $p < 0,000001$ ;  $r = .51$ ;  $P < .00001$  соответственно [33]. По данным F. Nijland и соавт. (2002) независимыми предикторами дилатации ЛЖ у больных ОКС после реперфузии являются наличие жизнеспособного миокарда, индекс нарушения локальной сократимости во время инфузии добутина и количество патологических зубцов Q [31]. Отсутствие увеличения конечно-диастолического объема при наличии жизнеспособного миокарда в зоне ишемического поражения, зафиксировано авторами на протяжении 3-х месяцев наблюдения ( $p < 0,006$ ) [31]. Восстановление субэпикардальных волокон в регионе трансмурального поражения способствует отсроченному восстановлению функции и препятствует дилатации и изменению формы ЛЖ. Улучшение сократительной функции в зоне трансмурального поражения происходит при отсутствии систолического утолщения, посредством движения субэпикардальных волокон внутрь [32]. С этих позиций реперфузия в ранние сроки необходима для ограничения зоны ИМ, так как восстановление кровотока способствует сохранению миокардиальных волокон в субэпикардальной и пограничной зонах ИМ. У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST-T коронарная реперфузия может случиться спонтанно или быть результатом медикаментозной или интервенционной реканализации (тромболитис, ЧКВ). Если реперфузия происходит в ранние сроки после начала симптомов, потенциальный трансмуральный инфаркт конвертируется в субэндокардиальный. Наличие в зоне ишемического поражения микста из гибернирующего и оглушенного миокарда может обуславливать восстановление сократительной функции после успешной реперфузии. Восстановление сократимости после проведения реперфузии в среднем по данным различных авторов занимает от 3-10 дней до 3-6 месяцев, и до сих пор остается неясным к какому сроку заканчивается полностью восстановление миокарда. По данным Bourdillon и соавт. (1989) максимум восстановления локальной сократимости наблюдается в первые 3 дня (часто в первые 24 часа после тромболитика) после реперфузии, в последующие 7 дней происходит лишь незначительное улучшение [45]. Zoghbi и соавт. (1990), указывают частичное улучшение сократимости в течение 10 дней после реперфузии, с последующим постепенным улучшением на протяжении 6 недель [46]. В случае проведения тромболитика альтернативной теорией объясняющей позднее восстановление сократимости миокарда у больных ОКС с подъемом ST-T, является наличие

лимитирующего кровотока стеноза в инфаркт-связанной артерии, который в свою очередь обуславливает развитие ишемии или гибернации миокарда препятствующие восстановлению функции [47]. В случае отсутствия реокклюзии, не наблюдается функционального улучшения сократимости при наличии остаточного стеноза, при котором диаметр просвета инфаркт-связанной артерии менее 0.4 мм [48]. Спустя время после проведения тромболиза, постепенный лизис тромба и ремоделирование атеросклеротической бляшки может уменьшить степень стеноза и привести к улучшению кровотока в инфаркт-связанной артерии [32].

Диагностика жизнеспособного миокарда в зоне ишемического поражения после реперфузии, в настоящее время является важным прогностическим критерием развития ремоделирования и сердечной недостаточности у больных ОКС с подъемом сегмента ST-T. На сегодняшний день остается недостаточно изученным влияние методов реперфузии миокарда у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST-T на жизнеспособный миокард в области ишемического повреждения. Учитывая актуальность как системного тромболиза, так и чрезкожного коронарного вмешательства, необходимо установить особенности ремоделирования миокарда ЛЖ в зависимости от различных способов реперфузии.

### Литература

1. Jay, N. Cohn et all. Cardiac Remodeling-Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper From an International Forum on Cardiac Remodeling / Jay N. Cohn, Roberto Ferrari, Norman Sharpe et all. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;30:569-82
2. Martin, G. St. John Sutton. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy / Martin G. St. John Sutton, Norman Sharpe // *Circulation* 2000;101:2981-2988.
3. Pfeffer, M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation* 1990;81:1161-1172.
4. Gaudron, P. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors / P. Gaudron, C. Eilles, I Kugler and G Ertl // *Circulation* 1993;87:755-763.
5. Cleutjens, J.P.M., Kandala J.C., Guarda E., Guntaka R.V., Weber K.T. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction / J.P.M. Cleutjens, J.C. Kandala, E. Guarda, R.V. Guntaka, K.T. Weber // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995;27:1281-1292.
6. Yao Sun. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / Yao Sun // *Cardiovascular Research* 2009;81, 482-490
7. Lu, L. Activation of nuclear factor-kappaB and its proinflammatory mediator cascade in the infarcted rat heart / L. Lu, S.S. Chen, J.Q. Zhang, F.J. Ramires, Y. Sun // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;321:879-885.
8. Schoonbroodt, S. Oxidative stress interference with the nuclear factor-kappa B activation pathways / S. Schoonbroodt, J. Piette // *Biochem. Pharmacol.* 2000;15:1075-1083
9. Ceconi, C. Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? / C. Ceconi, S. Curello, T. Bachetti, A. Corti, R. Ferrari // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998;41:25.
10. Fukui, T. Expression of p22-phox and gp91-phox, essential components of NADPH oxidase, increases after myocardial infarction / T. Fukui, M. Yoshiyama, A. Hanatani, T. Omura, J. Yoshikawa, Y. Abe // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001;281:1200-1206.
11. Masatsugu, H. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction / H. Masatsugu, N. Kazuhiko // *Cardiovascular Research* (2009) 81, 457-464.
12. Passier, R.C. Expression and localization of renin and angiotensinogen in rat heart after myocardial infarction / R.C. Passier, J.F. Smits, M.J. Verluyten, M.J. Daemen // *Am. J. Physiol.* 1996;271:H1040-H1048.
13. Yamagishi, H. Contribution of cardiac renin-angiotensin system to ventricular remodeling in myocardial-infarcted rats / H. Yamagishi, S. Kim, T. Nishikimi, K. Takeuchi, T. Takeda // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1993;25:1369-1380.
14. Lu, L. Oxidative stress in the infarcted heart: role of de novo angiotensin II production / L. Lu, M.T. Quinn, Y. Sun // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;325:943-951.
15. Cleutjens, J.P.M. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction / J.P.M. Cleutjens, J.C. Kandala, E. Guarda, R.V. Guntaka, K.T. Weber // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995;27:1281-1292.
16. Sadoshima, J., et al. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of



cultured cardiac cells: an in vitro model of load-induced cardiac hypertrophy / J. Sadoshima, L. Jahn, T. Takahashi et al. // *J. Biol. Chem.* 1992;267:10551-10560.

17. Lew, W.Y.W., et al. Mechanisms of augmented segment shortening in nonischemic areas during acute ischemia of the canine left ventricle / W.Y.W. Lew, Z. Chen, B. Guth et al. // *Circ. Res.* 1985;56:351-358.

18. Hall C. Interaction and modulation of neurohormones on left ventricular remodelling. In: St. John Sutton MG, ed. *Left Ventricular Remodelling After Acute Myocardial Infarction*. London: Science Press Ltd; 1996:89-99.

19. Anversa, P. Myocardial response to infarction in the rat: morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy / P. Anversa, C. Beghi, Y. Kikkawa et al. // *Am. J. Pathol.* 1985;118:484-492.

20. Ju, H. Expression of Gq alpha and PLC-beta in scar and border tissue in heart failure due to myocardial infarction / H. Ju, S. Zhao, P.S. Tappia et al. // *Circulation.* 1998;97:892-829.

21. Ball, S.G. The sympathetic nervous system and converting enzyme inhibition / S.G. Ball // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989;13(suppl 3):S17-S21.

22. Levin, E.R. Mechanisms of disease: natriuretic peptide / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Samson // *N. Engl. J. Med.* 1998;339:321-328.

23. Yamazaki, T. Angiotensin II partly mediates mechanical stress-induced cardiac hypertrophy / T. Yamazaki, I. Komuro, S. Kudoh et al. // *Circ. Res.* 1995;77:258-265.

24. Glennon, P.E. Depletion of mitogen-activated protein kinase using an antisense oligodeoxynucleotide approach downregulates the phenylephrine-induced hypertrophic response in rat cardiac myocytes / P.E. Glennon, S. Daddoura, E.M. Sale et al. // *Circ. Res.* 1996;78:954-961.

25. Desmouliere, A. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts / A. Desmouliere, A. Geinoz, F. Gabbiani et al. // *J. Cell. Biol.* 1993;122:103-111.

26. Sigusch, H.H. Angiotensin II-induced myocardial fibrosis in rats: role of nitric oxide, prostaglandins and bradykinin / H.H. Sigusch, S.E. Campbell, K.T. Weber // *Cardiovasc. Res.* 1996;31:546-554.

27. Knowlton, A.A. Rapid expression of fibronectin in the rabbit heart after myocardial infarction with and without reperfusion / A.A. Knowlton, C.M. Connelly, G.M. Romo et al. // *J. Clin. Invest.* 1992;89:1060-1068.

28. Sun, Y. Cardiac angiotensin converting enzyme and myocardial fibrosis in the rat / Y. Sun, J.P. Cleutjens, A.A. Diaz-Arias et al. // *Cardiovasc. Res.* 1994;28:1423-1432.

29. Silvestre, J.S. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis / J.S. Silvestre, C. Heymes, A. Oubenaissa et al. // *Circulation* 1999;99: 2694-2701.

30. Bolognese, L. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty: Patterns of Left Ventricular Dilatation and Long-Term Prognostic Implications / L. Bolognese, A. N. Neskovic, G. Parodi et al. // *Circulation* 2002;106:2351-2357.

31. Nijland, F. Myocardial viability: impact on left ventricular dilatation after acute myocardial infarction / F. Nijland, O. Kamp, P. M. J. Verhorst, W. G. de Voogt, H. G. Bosch, C.A. Visser // *Heart* 2002;87:17-22.

32. Bogaert, J. Functional Recovery of Subepicardial Myocardial Tissue in Transmural Myocardial Infarction After Successful Reperfusion an Important Contribution to the Improvement of Regional and Global Left Ventricular Function / J. Bogaert, A. Maes et al. // *Circulation.* 1999;99:36-43.

33. Bolognese, L. Influence of Infarct-Zone Viability on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction / L. Bolognese, G. Cerisano et al. // *Circulation* 1997;96:3353-3359.

34. Parodi, G. Heart Failure and Left Ventricular Remodeling After Reperfused Acute Myocardial Infarction in Patients With Hypertension / G. Parodi, N. Carrabba, G. M. Santoro, G. Memisha, R. Valenti, P. Buonamici, E. V. Dovellini, D. Antonucci // *Hypertension* 2006;47:706.

35. Carluccio, E. Patients With Hibernating Myocardium Show Altered Left Ventricular Volumes and Shape, Which Revert After Revascularization: Evidence That Dyssynergy Might Directly Induce Cardiac Remodeling / E. Carluccio, P. Biagioli, G. Alunni, A. Murrone, C. Giombolini, T. Ragni, P. N. Marino, G. Reboldi, G. Ambrosio // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:969-977.

36. Funaro, S. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study / S. Funaro, G. La Torre, M. Madonna, L. Galiuto, A. Scara, A. Labbadia, E. Canali, A. Mattatelli, F. Fedele, F. Alessandrini, F. Crea, L. Agati, *European Heart Journal* doi:10.1093.

37. Дедов, И.И. Интервенционная кардиология и кардиопротекция: особенности больных сахарным диабетом / И.И. Дедов, А.А. Александров. – М. 2007; 44 с.

38. Depre, C. Program of cell survival underlying human and experimental hibernating myocardium / C. Depre, S.J. Kim, A.S. Jhon, Y. Huang, O.E. Rimoldi, J.R. Pepper, G.D. Dreyfus,



- V. Gaussin, D.J. Penell, D.E. Vatner, P.G. Camici, S.F. Vatner // *Circ. Res.* 2004; 95; 433-440.
39. Bolli, R. Myocardial 'stunning' in man / R. Bolli // *Circulation.* 1992; 86; 1671-1691.
40. Bolli, R. Mechanism of myocardial "stunning" / R. Bolli // *Circulation.* 1990; 82; 723-738.
41. Alhaddad, I.A. Benefits of late coronary artery reperfusion on infarct expansion progressively diminish over time: relation to viable islets of myocytes within the scar / I.A. Alhaddad, R.A. Kloner, I. Hakim, J.L. Garno, E.J. Brown // *Am. Heart. J.* 1996 Mar;131(3):451-7.
42. Hochman, J.S. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study / J.S. Hochman, B.H. Bulkley // *Circulation* 1982;65:1446-50.
43. Pirolo, J.S. Infarct expansion: pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct / J.S. Pirolo, G.M. Hutchins, G.W. Moore // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986;7:349-54.
44. Giannuzzi, P. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy / P. Giannuzzi, P.L. Temporelli, E. Bosimini et al. // *Am. Heart. J.* 2001;141:131-138.
45. Bourdillon, P.D.V. Early recovery of regional left ventricular function after reperfusion in acute myocardial infarction assessed by serial two-dimensional echocardiography / P.D.V. Bourdillon, T.M. Broderick, E.S. Williams, C. Davis, J.C. Dillon, W.F. Armstrong, N. Fineberg, T. Ryan, H. Feigenbaum // *Am. J. Cardiol.* 1989;63:641-646.
46. Zoghbi, W.A. Time course of recovery of regional function following thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI): Preliminary observations for the TIMI trial phase II / W.A. Zoghbi, A. Marian, J.B. Cheirif, R. Rokey, R. Roberts, M.A. Quinones // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990;15:233A.
47. Patel, B. Postischemic myocardial "stunning": A clinically relevant phenomenon / B. Patel, R.A. Kloner, K. Przyklenk, E. Braunwald // *Ann. Intern. Med.* 1988;108:626-628.
48. Sheehan, F.H. Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction / F.H. Sheehan, D.G. Mathey, J. Schofer, H.T. Dodge, E.L. Bolson // *Circulation* 1985;71:1121-1128.

## MAIN CONCEPTS OF POSTINFARCTION MYOCARD REMODELING

**D.N. PERUTSKY<sup>1</sup>**

**T.I. MAKEEVA<sup>2</sup>**

**S.L. KONSTANTINOV<sup>1</sup>**

*<sup>1)</sup> Regional clinical hospital  
St. Ioasafa, Belgorod*

*<sup>2)</sup> St. Petersburg State Medical  
Academy of postgraduate  
education*

*e-mail: d\_perutsky@yahoo.com*

In the overview pathophysiological concepts, explaining development of methods of myocard remodeling of left ventricle in patients with acute coronary syndrome with increase of ST-segment after reperfusion. Data of possible impact of different methods of revascularization and characteristics of main prognostic factors of unfavourable remodeling are described.

Key words: acute coronary syndrome with rising of ST-segment, viable myocard, postinfarction remodeling of myocard of left ventricle.