

**ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
И ФАЗЫ РЕПАРАТИВНОГО ФИБРОЗА****Л.Б. Ким, В.Ю. Куликов, Н.Г. Минина***Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск*

В основе постинфарктного ремоделирования сердца лежат сложные биохимические процессы, происходящие в соединительнотканых структурах, окружающих очаг некроза и находящихся в отдалении от него. Они призваны обеспечивать восстановление функции органа путем структурных изменений миокарда, формирование полноценной рубцовой ткани с новосинтезированным коллагеном, фибронектином и гликозаминогликанами (протеогликанами). Биохимические процессы, обеспечивающие течение постинфарктного фиброза и ремоделирования сердца, могут модифицироваться под действием лекарственных препаратов. Перспективным методом в реабилитации больных с острым инфарктом миокарда считают клеточную терапию путем трансплантации стволовых клеток в поврежденный орган, однако из-за дороговизны и сложности не может быть рекомендован для широкого круга больных. В связи с этим разработка подходов для управления ремоделированием сердца, предупреждения перехода адаптивного варианта ремоделирования в патологический с помощью лекарственных препаратов представляется длительным, но более доступным путем реабилитации для основной категории больных.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, постинфарктный фиброз.

К концу XX столетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности большинства развитых стран Европы, составляя до 40 % всех случаев летальности [1]. В России по данным официальной статистики [2, 3] в 2000 г. в структуре общей смертности на ССЗ пришлось 55,3 % случаев, из них более 55 % обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС) [4]. При этом особое положение в ИБС занимает наиболее прогностически грозная ее форма – острый инфаркт миокарда (ОИМ, ИМ).

Известно, что в первые 72 ч после ИМ отмечается истончение и растяжение миокарда, обозначенного как феномен ранней дилатации, выраженность которого зависит от обширности очага некроза и степени стеноза коронарных сосудов [5]. Эта ответная реакция миокарда обеспечивает восстановление ударного объема для поддержания гемодинамики. С формированием рубцовой ткани происходит дальнейшее изменение структурно-функциональных параметров сердца, которые отражаются на клинических проявлениях заболевания. В последнее время с развитием и усовершенствованием эхокардиографического метода исследования и возможностями динамического наблюдения все зарегистрированные структурно-геометрические изменения сердечной мышцы, происходящие после

острого инфаркта миокарда, объединены термином «постинфарктное ремоделирование сердца» [5, 6].

Несколько позже установлено, что на скорость течения постинфарктного ремоделирования могут влиять лекарственные препараты. При патологическом варианте ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) с систолической и диастолической дисфункцией и сердечной недостаточностью использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [5, 7] и β -адреноблокаторов [8, 9] сопровождалось торможением процесса. Показано влияние органических нитратов на скорость синтеза фибронектина у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда нижней локализации [10].

**ВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПОСТИНФАРКТНОГО
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА,
ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ**

Процесс постинфарктного ремоделирования сердца сложен и проявления его различны. Известно, что он развивается в результате гибели значительной части кардиомиоцитов и носит адаптивный характер, направлен на поддержание нормального сердечного выброса и адаптацию миокарда к новым условиям функционирования [11].

По современным представлениям ремоделирование левого желудочка после перенесенного ОИМ, сопровождающегося изменением структуры и геометрии желудочка, может протекать по нескольким вариантам. При отсутствии признаков сердечной недостаточности и незначительном изменении геометрии левого желудочка говорят об адаптивном, или физиологическом, варианте ремоделирования. В то время как наличие указанных симптомов, прогрессирование сердечной недостаточности, отражающее степень систолической и диастолической дисфункции миокарда, определяют госпитальную и отдаленную выживаемость больных инфарктом миокарда. В этом случае речь идет о дизадаптивном, или патологическом, варианте ремоделирования. В зависимости от времени развития выделяют раннее ремоделирование, охватывающее госпитальный период лечения, и позднее, развивающееся на постгоспитальном (амбулаторном, санаторно-курортном) этапе.

У значительной части больных даже после перенесенного адаптивного варианта раннего ремоделирования сердца в последующем развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Причиной этого осложнения является то, что процесс из адаптивного переходит в дизадаптивную форму, сопровождающуюся прогрессирующей дилатацией левого желудочка, деформацией стенок и полости сердца. У больных с дилатацией левого желудочка чаще развиваются нарушения ритма и внезапная смерть. В связи с этим становится актуальной разработка клинических, биохимических, функциональных маркеров для раннего выявления и предотвращения дизадаптивного ремоделирования, своевременного проведения необходимых профилактических и лечебных мероприятий.

Исследованиями Н.П. Никитина с соавт. [12] показано, что позднее ремоделирование также может протекать по адаптивному и патологическому (дизадаптивному) вариантам. Среди 59 больных, перенесших ОИМ, у 25 % обследованных развилась ХСН, среди них у 64 % наблюдалась передняя локализация. В конце подострого периода ИМ гемодинамические параметры достоверно не различались и не зависели от типа ремоделирования. Через 3 мес после ИМ появились достоверные различия по ряду параметров, которые сохранялись и через 6 мес. У большинства же больных процесс ремоделирования протекал по адаптивному (физиологическому) типу. Это проявилось тенденцией к уменьшению размеров полости левого желудочка, поддержанием его удовлетворительной сократительной способности и стабилизацией миокардиального стресса. При патологическом

типе ремоделирования отмечалось прогрессирующее увеличение размеров полости левого желудочка и толщины стенки миокарда с приобретением сферической формы левого желудочка. Такие структурные изменения нашли отражение в функциональных параметрах сердца, отмечено снижение сократительной способности (снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка) и диастолической функции.

Однако существует другое мнение, когда постинфарктное ремоделирование ЛЖ расценивается однозначно как неблагоприятный для прогноза процесс, в котором выделяют периоды ранней и поздней дилатации, требующие медикаментозной коррекции с целью замедления и предотвращения структурных и функциональных перестроек ЛЖ [5, 9, 13]. Уже в первые трое суток после ИМ в сердце происходит растяжение и истончение миокарда в зоне некроза, размеры которого связаны с диаметром инфарктсвязанного сосуда. Ранняя дилатация, по мнению авторов, завершается с началом отложения коллагена и образованием рубца. По данным патоморфологического исследования [14] лишь на 4–6 сут в поврежденных участках миокарда отмечается фибробластическая реакция с образованием грануляционной ткани, на 6–8 сут – формирование первых коллагеновых волокон с максимумом коллагенообразования на 10–12 сут. При рубцевании между поврежденными волокнами кардиомиоцитов образующаяся соединительная ткань повышает упругость стенки и препятствует дальнейшему ее растяжению [5, 13, 15]. При поздней дилатации происходит растяжение интактных участков миокарда, направленное на восстановление ударного объема и поддержание гемодинамики после ИМ.

Течение раннего и позднего постинфарктного ремоделирования сердца оценивается по данным эхокардиографии. В ряде работ показано, что в остром и подостром периодах ОИМ эхокардиографические параметры, отражающие структурные и функциональные характеристики левого желудочка, изменяются незначительно. В первые 24 ч с момента развития ОИМ фракция выброса составила 45,7%, которая незначительно увеличилась (до 49,6 %) перед выпиской [16]. Недостоверное увеличение ФВ отмечается и в другом исследовании: в первые 2 сут – 45 %, на 1-й неделе – 50 %, 2-й – 53,9 % и 3-й – 52 % [17]. С этими данными согласуются результаты исследований И.Н. Сметаниной с соавт. [18] по оценке прогностической значимости эхокардиографических параметров. На 3-й неделе стационарного лечения были проведены эхокардиографические исследования в покое в четырех стандартных позициях с оценкой дви-

жения стенок ЛЖ, определены систолический и диастолический объемы, масса и ФВ левого желудочка, а также стресс-тесты с добутамином и дипиридамолом. Полученные результаты позволили заключить, что именно клинические признаки сердечной недостаточности в ранние сроки ОИМ имеют большее значение для предсказания смерти и повторного инфаркта, чем результаты эхокардиографического исследования.

Более того, индуцированная во время эхокардиографических стресс-тестов с добутамином и дипиридамолом ишемия миокарда не дала значимой дополнительной информации для прогноза: не получено достоверной разницы в частоте положительных результатов этих тестов между больными с осложнениями и без них. Установлено, что наиболее «сильным» предиктором неблагоприятных исходов ОИМ на протяжении последующих 2,5 лет является наличие клинических признаков сердечной недостаточности. В то же время в более ранних исследованиях показано, что увеличение конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО) и индекса сферичности является прогностически неблагоприятным фактором для больных после перенесенного ИМ [5, 11, 19].

С последними данными согласуются результаты динамической оценки структурно-функциональных показателей ЛЖ о достоверной прогностической значимости эхокардиографии у 51 больного передним ОИМ, получившим реперфузионную терапию [20, 21]. Исследование проводили при поступлении и на 2, 3, 5, 7, 10, 21 сутки ИМ и через 6, 12 мес после ИМ. Первое ультразвуковое исследование сердца проведено через $8,4 \pm 5,2$ ч от начала ИМ. Значимое увеличение КДО ЛЖ происходило только к 5–7 сут, затем дилатация ЛЖ прогрессировала к 21 сут. Авторы установили, что в ранние сроки ИМ передней локализации нарушения геометрии левого желудочка в виде его дилатации и нарастания сферичности происходят с 5–7 сут. Максимальное же снижение сократительной и насосной функции левого желудочка выявлялось в первые трое суток заболевания с последующим их увеличением со стабилизацией к 7–10 сут ИМ. Достоверное снижение ФВ относительно первых суток выявлялось на вторые, третьи сутки исследования. Анализ динамики абсолютных значений ударного, сердечного индекса и ФВ ЛЖ, а также изменение этих показателей относительно первых суток ИМ показал, что улучшение насосной функции сердца наблюдалось в среднем к 5–7 суткам, а сократительной — 10 сут. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о раннем формировании основных изменений геометрии

ЛЖ у больных передним ИМ (первые 10 сут), сопутствуя острым нарушениям функции ЛЖ и предшествуя прогрессированию ХСН в отдаленные сроки (6–12 мес) после перенесенного ИМ. Эти результаты очень важны, поскольку позволяют ориентироваться в сроках назначения лекарственных средств, предупреждающих развитие патологического ремоделирования ЛЖ.

Следует заметить, что существенное увеличение полости ЛЖ на пятые–седьмые сутки заболевания было обнаружено ранее [22] при сравнении выраженности левожелудочковой дилатации с 3 ч до 6 сут у больных с первичным ОИМ. Безусловно, острое повреждение ранее функционировавших участков миокарда сопровождается сложными нарушениями гемодинамики в первые дни заболевания. Отмечено снижение сердечного (57 % больных), ударного (71 % больных) индекса, уменьшение среднего артериального давления и повышение удельного периферического сопротивления. Достоверно низкие значения сердечного и ударного индекса на первые ($2,08 \pm 0,49$ л/мин/м², $30,3 \pm 7,2$ мл/м²) и, особенно, на вторые–третьи сутки ($1,92 \pm 0,44$ л/мин/м² и $26,5 \pm 4,9$ мл/м² соответственно) отмечены у больных с передним ИМ [21].

Суммируя литературные данные, можно заключить, что сочетание повреждения миокарда, ранних и поздних механических, нейрогормональных воздействий приводит к следующей структурной перестройке ЛЖ: дилатации полости, истончению стенок, гипертрофии неповрежденных участков миокарда, миокардиальному фиброзу [9].

ФОРМЫ И РАЗНОВИДНОСТИ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПО ДАННЫМ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Многолетние исследования показали, что ремоделирование желудочков постинфарктного сердца может осуществляться в определенных разновидностях [14, 23]. Они проявляются в дилатационной, гипертрофической, аневризматической и эндокардиальной формах. Постинфарктная дилатация левого желудочка является доминирующей и проявляется по-разному. Чаще всего наблюдается дилатация левого желудочка с выраженным удлинением его полости и смещением межжелудочковой перегородки в сторону правого желудочка. Второй по частоте разновидностью дилатационных изменений левого желудочка постинфарктного сердца является так называемая неравномерная дилатация, когда смещение межжелудочковой перегородки сочетается с выраженным изменением геометрии

желудочка и увеличением его объема. Наряду с этим определяется дилатация левого желудочка со смещением истонченной межжелудочковой перегородки и сердце приобретает форму шара. При этом варианте показано увеличение показателя отношения рубцовой ткани к массе миокарда ремоделированного левого желудочка при уменьшении диаметра и количества мышечных волокон и достаточном уровне капилляризации.

Дилатационные изменения левого желудочка приводят к резкому увеличению внутримышечного напряжения как в систолу, так и в диастолу, а также к снижению сердечного выброса и ударного объема. Дилатация со смещением межжелудочковой перегородки в сторону правого желудочка способствует повышению конечного диастолического давления (КДД) в ремоделированном желудочке, обуславливая нередко развитие пассивной легочной гипертензии. Выраженная дилатация коронарных сосудов при этом варианте ремоделирования на раннем этапе постинфарктного периода является компенсаторной реакцией, обеспечивающей перераспределение миокардиального кровотока от эндокарда к эпикарду [23, 24], который лежит в основе феномена межкоронарного «обкрадывания».

Гипертрофическая форма ремоделирования желудочков занимает второе место по частоте и имеет две разновидности. В одной из них определяется выраженная постинфарктная гипертрофия межжелудочковой перегородки и стенок левого желудочка, при этом несмотря на изменение геометрии полости желудочка объем его практически не меняется. В другой разновидности наряду с резкой гипертрофией межжелудочковой перегородки и стенок левого желудочка отмечается выраженное уменьшение его объема с различной конфигурацией полости. В результате сократительная способность миокарда нарушается как в результате нарушенной релаксации, так и, возможно, за счет изменения полости желудочка [25]. Ранее авторами было показано, что при этом варианте происходят глубокие изменения диастолической функции левого желудочка за счет выраженных сдвигов процесса изоволюмического расслабления миокарда и изменений характера наполнения желудочка различной формы [26].

Аневризматическая форма ремоделирования постинфарктного сердца занимает третье место по частоте и характеризуется наличием в зонах постинфарктных рубцов единичных или множественных аневризматических образований [23]. При этом свободная полость левого желудочка вне зависимости от его внешнего вида имеет удлиненную конфигурацию с аневризматическими образованиями в одном из сегментов, содержа-

щем рубцовое поле. Доминируют аневризмы верхушечно-боковой локализации, нередко захватывая эту область левого желудочка при пограничных локализациях трансмуральных постинфарктных рубцов. Встречаются аневризмы с захватом всей боковой стенки ремоделированного левого желудочка, реже встречаются несколько аневризматических образований либо одно изолированное при наличии одного рубцового поля. Эти образования локализируются в краевых зонах рубца, захватывая пограничные участки миокарда, резко изменяя конфигурацию полости левого желудочка. Этот вариант сопровождается выраженной геометрической деформацией и связанной с ней асинхронностью сокращения левого желудочка. При этом резко снижается эффективность систолы постинфарктного сердца и прогрессируется его недостаточность [27].

Эндокардиальная форма ремоделирования сердца встречается также часто, как аневризматическая. При этой форме независимо от локализации постинфарктного рубца отмечается своеобразное «рубцовое покрытие» париетального эндокарда, которое распространяется от трансмуральной рубцовой зоны. Эти изменения обуславливают значительно повышенное конечное диастолическое давление и резкое нарушение диастолической функции постинфарктного сердца, что в свою очередь приводит к рестрикции и снижению нагнетательной способности левого желудочка [28]. Установлено, что по частоте рубцовых поражений анатомические образования левого желудочка постинфарктного сердца распределяются следующим образом, начиная с наибольшего значения: передняя стенка, задняя стенка, межжелудочковая перегородка, боковая стенка, циркулярное поражение и верхушка сердца [23].

Специальное исследование 260 сердец умерших в постинфарктном периоде и анализ непосредственных причин смерти выявили следующую закономерность [23]. При всех вариантах ремоделирования доминирующей непосредственной причиной смерти выступает ХСН, особенно при дилатационной форме ремоделирования. По данным крупнейшего Фремингемского исследования ХСН развивается в течение 5 лет у 14 % больных после ИМ и риск развития ХСН у больных с дилатацией ЛЖ достоверно выше по сравнению с больными, имеющими нормальные размеры полости левого желудочка. Второе место занимают тромбозы и тромбоэмболии с наибольшей повторяемостью при гипертрофическом и аневризматическом вариантах ремоделирования. Третье место принадлежит острой левожелудочковой недостаточности, наиболее

часто она проявляется при дилатационном варианте ремоделирования сердца. На четвертом месте по частоте причины смерти – аритмический коллапс, превалируя у лиц с дилатационным вариантом ремоделирования. Пятое место – фибрилляция желудочков постинфарктного сердца, особенно у умерших с эндокардиальным вариантом ремоделирования.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Диагностика ОИМ в последние годы, благодаря новым методам клинико-биохимического и иммуноферментного анализа маркеров некроза кардиомиоцитов, не вызывает особых затруднений. Исключение составляют случаи атипичного начала заболевания. Эффективность же проводимой терапии зависит от характера восстановительных процессов во внеклеточном матриксе (ВМ) миокарда, и в частности, репаративного фиброза.

В основе постинфарктного репаративного фиброза лежат биохимические процессы, в которые вовлекаются все структуры миокарда – кардиомиоциты и интерстициальная ткань, представленная клеточными и неклеточными компонентами, получившая в последние годы название «внеклеточный матрикс». На наш взгляд, несмотря на широкое использование этого термина в нашей и отечественной литературе, он не совсем удачен, поскольку исключает клеточные структуры соединительной ткани. Последние по времени пребывания подразделяются на постоянные (фибробласты, тучные и плазматические клетки) и мигрирующие (макрофаги и моноциты, лейкоциты и липидные клетки). Фибробласты синтезируют не только гликозаминогликаны (ГАГ), коллагеновые и эластические волокна, при определенных обстоятельствах могут вырабатывать ферменты, регулирующие тканевой метаболизм (коллагеназа, гиалуронидаза, эластаза). В связи с этим фибробласт представляет собой центр обмена веществ [29, 30]. Поскольку в репаративных процессах участвуют как паренхиматозные, так и стромальные клетки с присутствующими рядом с ними сосудистыми элементами, целесообразнее использовать термин «микрорайон», введенный В.П. Казначеевым [31] и получивший дальнейшее развитие в клинических исследованиях [32] и при изучении механизмов адаптации человека к экстремальным условиям Крайнего Севера [33–35].

В репаративные процессы вовлекаются все компоненты ВМ: гликозаминогликаны, фибронектин, волокнистые структуры, представленные коллагеновыми (преимущественно) и эластическими волокнами.

Синтез и деградация компонентов ВМ контролируются местными (металлопротеиназы и тканевые ингибиторы металлопротеиназ) и гормональными (соматотропный гормон, эстрогены, ренин-ангиотензиновая система и другие) механизмами регуляции.

Гликозаминогликаны – это класс органических соединений, линейные полимеры, представленные повторяющимися дисахаридными единицами. Первая составная часть ГАГ – это остатки гексуроновых кислот (D-глюкуроновая кислота и L-идурононовая кислота), вторая – гексозамины (глюкозамин – в гиалуроновой кислоте, кератан-сульфате и галактозамин – в гиалуроновой кислоте, хондроитинсульфате А, хондроитин-сульфате С, хондроитин-сульфате В). Характерная особенность всех ГАГ – присутствие сульфатных или/и карбоксильных групп, обеспечивающих сильные анионные свойства этих цепей. Физико-химическая природа ГАГ и стержневых белков определяет физические свойства и биологические функции протеогликанов. По содержанию сульфатных групп ГАГ делятся на сульфатированные и несulfатированные (без сульфатных групп – гиалуроновая кислота и хондроитин).

Синтезируются ГАГ фибробластами и эндотелиальными клетками. Продуцентами гепарина являются тучные клетки, базофилы и эндотелиальные клетки. Тучные клетки располагаются в непосредственной близости к микрососудам ткани и обладают исключительной чувствительностью к различным воздействиям, в том числе патогенным. Считают, что секретируя гепарин, гистамин, простагландин и другие биологически активные вещества, а также являясь источником большого количества цитокинов многофункционального действия, тучные клетки участвуют в регуляции тканевого гомеостаза, влияют на кровоснабжение, рост и активность соединительной ткани, уровень транскапиллярного обмена, и, таким образом, могут играть важную роль в развитии многих патологических процессов [36].

Гепарин является одним из местных регуляторов микроциркуляции, и чувствительность микрососудов к нему очень высока. Он способен взаимодействовать с эндотелием сосудистой стенки, при этом определяя организацию и объем фибриллярных структур на поверхности эндотелия, в межэндотелиальных пространствах и базальной мембране, регулировать как межэндотелиальный, так и трансэндотелиальный путь транспорта веществ [37].

Гликозаминогликаны часто проявляют сродство к липопротеидам (ЛП), образуют протеогликианы, могут находиться на клеточной мембра-

не (синдеканы и глипиканы), около мембраны (агреканы, верзиканы, бигликаны, фибромодулин, перлекан), внутриклеточно (серглицин).

Во ВМ обнаруживают также фибронектин (ФН), мерозин и эластины. Фибронектин и мерозин — белки, точнее, гликопротеиды, расположенные на поверхности сарколеммы (мембраны) кардиомиоцитов, выполняют функцию связующего звена с внутренней средой клеток. В случае ФН связь осуществляется через специализированный белок — интегрин, в случае мерозина — через дистрофин на актиновую нить. Фибронектин справедливо называют мультифункциональным белком. В его структуре имеются отдельные устойчивые к протеазе домены, связывающие фибрин, коллаген, актин, гепарин, фибриноген. Повышение его уровня отмечают при образовании в сосудах соединительнотканых атеросклеротических бляшек [38]. ФН участвует в агрегации тромбоцитов, выступая в роли активного ингибитора, ему отводится исключительная роль в восстановлении поврежденной интимы сосудов из распластанных тромбоцитов.

Фибронектин — гликопротеид с матриксом миокарда (ММ) 450 кД, состоит из двух полипептидных цепей одинакового размера, связанных двумя дисульфидными мостиками. Известен ФН с ММ 235 и 145 кД. В норме около 200–300 нг/мл. Синтезируется он клетками мезенхимального происхождения, особенно в местах, где активированы репаративные процессы.

Известно, что в организме млекопитающих встречается 19 генетически отчетливых типов коллагена, отличающихся по аминокислотному составу, количеству поперечных связей, присоединенных углеводов и степени гидроксигликозирования. В сердце описан коллаген 3-го и 1-го типов, в сосудах — 4-го типа. Разные типы коллагена определяют растяжимость миокарда. Эластичность миокарда связывают с коллагеном 3-го типа, а упругость (твердость) — с коллагеном 1-го типа.

В атеросклеротических бляшках выявляют наибольшее содержание интерстициального коллагена 1-го и 3-го типов, в то время как в фиброзной капсуле — коллаген 4-го типа [39]. До настоящего времени из-за недостаточного объема исследований не сложилось четкого представления о соотношении типов коллагена в динамике развития атеросклероза, но известно, что фиброз сопровождается преимущественным накоплением коллагена 1-го типа.

Следует подчеркнуть, что развитие постинфарктного репаративного фиброза, происходящего не только в очаге некроза, но и в отдалении от него, перестройка интерстициального

компонента миокарда — закономерные процессы, определяющие варианты ремоделирования сердца.

Течение постинфарктного ремоделирования левого желудочка зависит от характера и интенсивности развития репаративного фиброза, который в свою очередь связан с диаметром инфарктсвязанной коронарной артерии, обширностью и глубиной поражения миокарда, возрастом и иммунным статусом больных. Немаловажное значение имеют наличие сопутствующих заболеваний и длительность ишемического анамнеза.

До настоящего времени изучению биохимических основ репаративного фиброза после инфаркта миокарда посвящены единичные работы, выполненные в эксперименте на окклюзионной модели [14, 40]. Оценка структурных и функциональных показателей левого желудочка в клинике, как правило, проводится по данным эхокардиографии.

Проведенные нами исследования основных метаболитов внеклеточного матрикса у больных ОИМ показали, что содержание их в сыворотке крови зависит от обширности и глубины повреждения миокарда, от локализации очага некроза [41, 42]. В остром периоде повышенное содержание гликозаминогликанов свидетельствует об обширности очага некроза и выраженности деструктивного процесса. Наиболее существенные отличия в уровне метаболитов внеклеточного матрикса были выявлены в подостром периоде инфаркта миокарда: высокое содержание ФН, отражающее интенсивность репаративного процесса. Установлено, что динамика активности реакций перекисного окисления липидов и церулоплазмينا зависит от клинической формы инфаркта миокарда [42].

ФАЗЫ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕПАРАТИВНОГО ФИБРОЗА

В развитии и течении ОИМ в клинике выделяют несколько стадий, названных как острая, подострая и стадия выздоровления, которые хорошо описаны и известны. Однако такая стадийность не отражает патофизиологической сущности восстановительного периода, связанного с развитием репаративного фиброза, который не завершается выздоровлением больного в конце госпитализации.

Проведенное нами изучение основных метаболитов внеклеточного матрикса у больных с инфарктом миокарда показало, что по содержанию их в сыворотке крови можно судить о глубине и обширности повреждения миокарда, а динамика их изменений в процессе лечения

носит фазовый характер [41, 42]. На основании результатов исследования биохимических маркеров репаративного фиброза предлагается выделение нескольких фаз в течение восстановительного периода.

Максимально повышенное содержание гликозаминогликанов в первые трое суток госпитализации у больных ОИМ, соответствующее острой стадии заболевания, свидетельствует о деструктивных процессах во внеклеточном матриксе миокарда, что позволяет назвать этот период деструктивной фазой. Ее выраженность непосредственно зависит от обширности очага некроза, возраста, отягощенности факторами риска (ожирение, курение, дислипидемия), наличия сопутствующих заболеваний — сахарного диабета, артериальной гипертензии.

Наиболее существенные отличия в уровне метаболитов внеклеточного матрикса были выявлены в подостром периоде ОИМ на 10–12 сутки лечения больных: высокое содержание фибронектина, пептидосвязанного оксипролина, снижение уровня гликозаминогликанов. Такая динамика изменений компонентов внеклеточного матрикса позволяет обозначить этот период как фазу максимального синтеза белков внеклеточного матрикса. При этом выявленное снижение уровня ГАГ свидетельствует о некотором ингибировании интенсивности деструктивных процессов. Перед выпиской из стационара на 21–25 сутки у больных ОИМ наблюдалось дальнейшее снижение уровня ГАГ, а также наметилась тенденция к снижению ФН, в связи с чем этот период можно назвать фазой затухания синтетических процессов. По срокам лечения она соответствует выделенной в клинике стадии выздоровления, но не отвечает критериям восстановления, поскольку изученные показатели существенно отличаются от значений практически здоровых людей. Выделение указанных фаз не противоречит данным морфологических исследований биопсийного материала [14, 23, 43].

Из представителей ГАГ наиболее изученным является гепарин, антикоагулянтные свойства которого имеют важное значение в патогенезе ИБС, в частности ИМ. В экспериментальных исследованиях продемонстрирован отчетливый антиоксидантный эффект гепарина [44], который может иметь место при ИБС [45]. Кроме того, выявлен антиоксидантный эффект у другого представителя ГАГ — хондроитинсульфата А [46]. Наличие тесной корреляционной связи между уровнем продуктов перекисного окисления липидов и содержанием гликозаминогликанов в фазе затухания синтетических процессов ($r = 0,87$; $p < 0,001$) свидетельствует о справедливости полученных результатов в эксперименте.

Следует подчеркнуть, что выраженность названных фаз зависит от обширности и локализации очага некроза. При трансмуральной форме ИМ длительность деструктивной фазы увеличивалась, а фаза затухания синтетических процессов, несмотря на завершение госпитального этапа лечения, не наступала. При крупноочаговом ОИМ фазность репаративного процесса существенно не нарушалась, однако параметры перед выпиской из стационара не соответствовали значениям практически здоровых людей. Справедливость полученных данных подтверждают результаты ультразвукового исследования сердца. Эхокардиографическая оценка параметров сердца показала, что изменение геометрии полостей сердца и структуры миокарда продолжается в течение полугода и даже года после перенесенного инфаркта миокарда [20], соответствуя позднему ремоделированию. Отмечалось значимое увеличение удельного периферического сопротивления, среднего давления в легочной артерии и тенденции к удлинению фазы напряжения левого желудочка к 6 мес после ОИМ. К 12 мес выявлялось достоверное нарастание фазы напряжения левого желудочка и индекса напряжения миокарда. Указанные изменения свидетельствуют о прогрессировании функциональной недостаточности левого желудочка, связанной с продолжающимся увеличением сферичности левого желудочка, ухудшением сократимости миокарда, приводящих к прогрессированию клинико-инструментальных признаков ХСН.

На основании проведенного исследования можно заключить, что оценка уровней гликозаминогликанов, фибронектина в сыворотке крови и форм оксипролина в моче как показателей, характеризующих вовлеченность соединительной ткани в репаративный процесс, наряду с известными диагностическими маркерами некроза миокарда позволит прогнозировать размеры очага некроза и варианты ремоделирования левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sans S. et al. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe // *Eur. Heart J.* 1997. Vol. 18. P. 1231–1248.
2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2000 г. // *Здравоохранение Российской Федерации.* 2002. № 1 (2). С. 3–9 (9–11).
3. Здоровье населения Российской Федерации и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г. // Там же. С. 41 (9–11).
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во

- второй половине XX столетия: тенденция, возможные причины, перспективы // *Терапевт. архив*. 2000. № 6. С. 4–7.
5. **Pfeffer M.A., Braunwald E.** Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications // *Circulation*. 1990. Vol. 81. P. 1161–1172.
 6. **Weisman H.F., Bush D.E., Mannisi J.A. et al.** Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985. N 5. P. 1355–1362.
 7. **Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al.** On behalf of the SAVE Investigators. The effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 669–677.
 8. **Мазур Н.А., Черепко В.Е.** Влияние каптоприла, амлодипина и пропранолола на ремоделирование левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Рус. мед. журн.* 1998. № 6. С. 1055–1058.
 9. **Мартьянов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В. и др.** Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β-адреноблокаторов // *Кардиология*. 2001. № 3. С. 79–83.
 10. **Ким Л.Б., Лайвин А.Н., Березовская Г.А. и др.** Влияние органических нитратов на скорость репаративного фиброза и активность реакции перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда // *Консилиум*. 2003. № 2 (29). С. 20–23.
 11. **Lamas G.A., Pfeffer M.A.** Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition // *Am. Heart J.* 1991. Vol. 121. P. 1194–1202.
 12. **Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскова В.Ю. и др.** Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение // *Кардиология*. 1999. Т. 39, № 1. С. 54–58.
 13. **Oliverri R.** Post-IM left ventricular remodeling // *Medicografia*. 1997. Vol. 19. P. 57–61.
 14. **Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М.** Ишемия миокарда и ревазуляризация сердца. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1980. 293 с.
 15. **Sharpe N.** Left ventricular remodeling after myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1992. Vol. 70. P. 20C–26C.
 16. **Marzoll U., Kleiman N.S., Dunn K. et al.** Factors determining improvement in left ventricular function after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: primacy of baseline ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. Vol. 17. P. 613–620.
 17. **Lee H.-O., Eisenberg M.J., Schiller N.B.** Serial assessment of left ventricular function after myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1995. Vol. 130. P. 999–1002.
 18. **Сметанина И.Н., Деев А.Д., Логотов Ю.А. и др.** Клинические признаки сердечной недостаточности в ранние сроки инфаркта миокарда имеют большее значение для предсказания смерти и повторного инфаркта, чем результаты эхокардиографического обследования // *Кардиология*. 2001. № 9. С. 11–16.
 19. **White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al.** Left ventricular end-diastolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction // *Circulation*. 1987. Vol. 76. P. 44–51.
 20. **Рябова Т.Р., Рябов В.В.** Ремоделирование левого желудочка в ранние и поздние сроки переднего инфаркта миокарда // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2001. № 4. С. 66–69.
 21. **Рябова Т.Р., Соколов А.А., Дудко В.А. и др.** Динамика структурных и функциональных показателей левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда // *Кардиология*. 2002. № 9. С. 30–34.
 22. **Korup E., Dalsgaard D., Nyvad O. et al.** Comparison of degrees of left ventricular dilatation within three hours and up to six days after onset of first acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 80. P. 449–453.
 23. **Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М.** Патологическая анатомия ремоделирования постинфарктного сердца. М., 2002. 103 с.
 24. **Gewirtz H., Williams D., Ohley W., Most A.** Influence of coronary vasodilatation on the transmural distribution of artery stenosis // *Am. Heart J.* 1993. Vol. 106, N 4, Pt 1. P. 674–680.
 25. **Следзевская И.К., Строганова Н.П., Бабий Л.Н., Причина Ю.Э.** Внутрисердечная гемодинамика в постинфарктном периоде у больных с гипертрофией левого желудочка // *Укр. кардиол. журн.* 1998. № 10. С. 9–12.
 26. **Следзевская И.К., Строганова Н.П., Бабий Л.Н., Голубь Н.С.** Диастолическая функция левого желудочка при постинфарктном ремоделировании сердца // *Укр. кардиол. журн.* 1997. № 5-6. С. 10–14.
 27. **Кошля Е.В.** Особенности центральной гемодинамики у больных с постинфарктным кардиосклерозом по данным эхокардиографии // *Врачеб. дело*. 1999. № 1. С. 39–41.
 28. **Непомнящих Л.М., Розенберг В.Д.** Кардиомиопатии: патоморфологический аспект. М.: Изд-во РАМН, 1998. 183 с.
 29. **Heine H.** Lehrbuch der biologischen Medizin. 2. Aufl. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1997. S. 45–49.
 30. **Heine H.** Доброкачественная гиперплазия простаты с точки зрения регуляторной медицины // *Биол. медицина*. 2004. № 1. С. 4–7.
 31. **Казначеев В.П.** Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма // *Труды НГМИ*. Новосибирск, 1960. 664 с.
 32. **Казначеев В.П., Дзизинский А.А.** Клиническая патология транскапиллярного обмена. М.: Медицина, 1975. 240 с.
 33. **Казначеев В.П.** Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. С. 192.
 34. **Куликов В.Ю., Ким Л.Б.** Кислородный режим при адаптации человека на Крайнем Севере. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1987. 159 с.
 35. **Ким Л.Б.** Система транспорта кислорода при хронических неспецифических заболеваниях легких и ишемической болезни сердца в условиях Крайнего Севера: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1999. 34 с.

36. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984. 432 с.
37. Гавришева Н.А. Проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и функциональная активность тучных клеток при патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1995. 32 с.
38. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М., 1989. 320 с.
39. Rekhter M.D. Collagen synthesis in atherosclerosis: too much not enough // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 41. P. 376–384.
40. Цырлин В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла на размер экспериментального инфаркта миокарда, выраженность ишемических тахикардий и ишемическую адаптацию миокарда // *Кардиология.* 2002. 1. С. 91–95.
41. Ким Л.Б., Березовская Г.А., Лайвин А.Н. и др. Динамика содержания фибронектина у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка // *Бюл. СО РАМН.* 2002. № 4. С. 63–66.
42. Ким Л.Б., Лайвин А.Н., Березовская Г.А. и др. Динамика содержания гликозаминогликанов и активность церулоплазмينا у больных ИБС в процессе раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка // *Бюл. СО РАМН.* 2003. № 3. С. 24–28.
43. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А., Непомнящих Л.М. Очаговые повреждения и инфаркт миокарда. Световая, поляризационная и электронная микроскопия. Новосибирск, 1980. 71 с.
44. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature.* 1993. Vol. 362. P. 801–809.
45. Kim L.B. The role of Heparin in Pathogenesis for Atherosclerosis: A novel View // XXX International Congress of Physiological Sciences (Christchurch, New Zealand, 28–31 August, 2001). Abstract CD-Rom, Iups, 2001. 1536.
46. Albertini R., Passi A., Abuja P.M. et al. The effect of glycosaminoglycans and proteoglycans on lipid peroxidation // *Int. J. Mol. Med.* 2000. Vol. 6. P. 129–136.

POSTINFARCTION REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE OF HEART AND THE PHASE OF REPARATIVE FIBROSIS

L.B. Kim, V.Yu. Kulikov, N.G. Minina

Scientific Center of Clinical and Experimental Medicine SB RAMS, Novosibirsk

Postinfarction remodeling of heart is based on the biochemical processes that take place in connective tissue structures that surround the nidus of necrosis and those that located at some distance from it. They are to provide recovery of the organ function through the structural changes of myocardium, formation of the full healing tissue with newly synthesized collagen, fibronectin and glucosaminoglycans (proteoglycans). Biochemical processes providing postinfarction fibrosis and remodeling of the heart may be modified under the action of medical preparations. Cell therapy involving transplantation of cambial cells into the injured organ is considered as a promising method in rehabilitation of acute myocardial infarction, but this method may not be recommended for a broad range of patients because it is too expensive and complicated. In this connection, development of approaches to govern heart remodeling, to prevent the transition of the adaptive version of remodeling into the pathological one with the help of medical preparations appears as a long-term but more available method of rehabilitation for the major group of patients.

Keywords: remodeling of left ventricle, postinfarction fibrosis.

Статья поступила 14 апреля 2009 г.