

Л. М. Ена, Л. В. Бевзюк

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (обзор литературы)

Проанализирована роль интерстициального фиброза миокарда в развитии артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий. Описаны основные процессы фиброобразования миокарда и их связь с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. С возрастом происходят морфофункциональные изменения миокарда, которые проявляются перестройкой как паренхиматозного, так и стромального компонентов сердечной мышцы. Хроническая гемодинамическая перегрузка, увеличивая механическую нагрузку на сердце, вызывает каскад последовательно возникающих изменений миокарда (гипертрофия кардиомиоцитов, апоптоз и интерстициальный фиброз). Активация гуморальных факторов (ангиотензин II, базальный фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, катехоламины и инсулиноподобный фактор роста) приводит к пролиферации фибробластов и дисбалансу в процессе синтеза и деградации коллагена с его избыточным накоплением в интерстициальном пространстве. В результате повышается жесткость миокарда, что обуславливает развитие диастолической дисфункции и электрической гетерогенности миокарда.

Ключевые слова: пожилой возраст, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, миокард, интерстициальный фиброз, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Миокардиальный фиброз представляет собой конечный этап патоморфоза сердца. В его развитии играют роль как физиологические (в частности, старение), так и патологические процессы. В последнее десятилетие проблема миокардиального фиброза приобрела особую актуальность в связи с пандемическим характером роста распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН). Многочисленные результаты, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, показали, что стареющее сердце подвергается фиброзной трансформации, которая заключается в росте фибробластов и накоплении протеинов внеклеточного матрикса (прежде всего коллагена) в интерстиции и периваскулярных пространствах сердца. В развитии миокардиального фиброза, связанного как с возрастными изменениями, так и патологическими процессами, лежат однотипные механизмы, вовлекающие активные формы кислорода и такие белки/цитокины, как трансформирующий фактор роста ($TGF-\beta_1$), эндотелин-1 (ЭТ1), альдостерон, ангиотензин II (АП2), фактор роста соединительной ткани ($CCN2/CTGF$) и др., которые способствуют фиброзу ремоделированию миокарда. Возрастное и связанное с патологическим миокардиальным фиброзом накопление коллагена в сердце закономерно приводит к увеличению жесткости желудочков и нарушению диастолической функции [8, 14, 41, 49], вызывает возникновение электрической гетерогенности миокарда, являющейся одной из причин нарушений ритма и синдрома внезапной сердечной смерти [12, 38], а также способствует развитию нарушений микроциркуляции в миокарде и, соответственно ишемии [4, 13, 31].

Ремоделирование миокарда

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) являются далеко не единственными причинами развития ХСН, но, несомненно, наиболее значимыми с точки зрения их широкой распространенности. Вне зависимости от этиологии развитие ХСН, таких социально-значимых видов нарушения ритма сердца, как фибрилляция предсердий (ФП) и др. в значительной мере определяется развитием ремоделирования миокарда и фиброзом как одним из наиболее существенных его элементов.

Под понятием "ремоделирование" в настоящее время понимают перестройку нормальной структуры определенных органов [2, 11, 24]. Изначально этим термином обозначали изменения сердца, возникающие после инфаркта миокарда (ИМ) [4, 6, 23, 27]. За последнее время это понятие существенно расширилось. Морфологическим субстратом ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца: это активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в изменениях размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. Объектом пристального изучения стала роль в процессах сердечного ремоделирования не только физических

(гемодинамических), но и гуморальных факторов. Выявлены характер и значение для клинического течения и прогноза морфо-структурной перестройки миокарда при ИБС, АГ, пороках сердца, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиях [2, 3, 9].

Инициатором, фактором последующего развития и прогрессирования ремоделирования выступают изменения на генном уровне, гормональные влияния [33, 35, 41]. Если ранее ремоделирование рассматривалось как необратимый процесс, то в последние десятилетия стала очевидной обратимость этого процесса, главным условием которой является элиминация или ослабление причинного фактора [54].

В процессах ремоделирования сердца выделяют три основных этапа: гипертрофия кардиомиоцитов, гибель клеток и интерстициальный фиброз. Таким образом, компонентами этого выступают с одной стороны, клетки миокарда (изменение клеточного состава, функции клеток), с другой — трансформация межклеточного вещества [52, 55, 58]. Такое подразделение весьма условно и правомочно лишь с методической точки зрения, поскольку и состав, и функционирование межклеточного пространства непосредственно зависят от функции клеток. Более того, интерстиций является продуктом деятельности клеток. Несмотря на то что генные и фенотипические изменения клеток не являются предметом настоящего исследования, в данном обзоре будут коротко рассмотрены клеточные изменения, характерные для ремоделирования, в особенности патогенетическое значение фибробластов (основных эффекторов фиброзной перестройки миокарда), а также значение гемодинамических и нейрогуморальных факторов [54, 60].

Основные компоненты ремоделирования

Миокард — мышечная ткань, включающая в себя клеточный компонент (представленный на одну треть кардиомиоцитами) и соединительнотканый матрикс. Последний представлен прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани с проходящими в ней сосудами и нервными элементами. При этом популяция соединительнотканых клеток отличается выраженным полиморфизмом — среди них встречаются различные типы фибробластов (включая миофибробласты и фиброкласты), тучные клетки, макрофаги, лимфоидные клетки. В миокарде также локализуются эндотелиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки интрамуральных сосудов [46]. Все они продуцируют биологически активные вещества, являющиеся миокардиальными регуляторными молекулами.

Кардиомиоциты — это высокодифференцированные специализированные клетки, вследствие чего у них утрачена способность к делению. С возрастом отмечается уменьшение количества кардиомиоцитов. Так, по данным *G. Olivetti* и соавт. [42], потеря ядер миоцитов составляет 38 млн. в год для левого и 14 млн. в год для правого желудочка. Снижение количества миоцитов сопровождается параллельным увеличением их объема на 110 мкм³/год для левого и на 118 мкм³/год для правого желудочка. Клеточная гипертрофия не компенсирует потерю

массы миоцитов, и с возрастом суммарная масса миоцитов уменьшается со скоростью 0,7 и 0,21 г/год, соответственно, для левого и правого желудочка [5]. Кроме того, с возрастом отмечается развитие очаговой атрофии мышечных волокон с явлениями белково-липидной дистрофии, с отложением липофусцина, амилоида, снижением объема саркоплазматического ретикулула [4, 8].

Фибробласты. Подавляющее большинство клеток соединительно-тканного компонента миокарда представлено фибробластами — 90–95 %. Сердечные фибробласты являются многофункциональными клетками, составляя матричную сеть миокарда и поддерживая его гомеостаз. Их функция состоит в продукции макромолекул матрикса, включая коллаген и главные структурные белки, а также ряд цитокинов, пептидов и ферментов, среди которых матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, непосредственно влияющие на оборот внеклеточного матрикса [36]. Именно фибробласты играют решающую роль в процессах репарации миокарда после инфаркта и в патогенезе развития сердечного фиброза [17, 27, 48].

При ХСН в сердце людей и животных отмечается пролиферация фибробластов, причем гемодинамическая нагрузка не является основным стимулом такого роста [52, 61]. Существует сложная система межклеточных сигналов, активность которой инициируется первичным повреждением и поддерживается дисфункцией эндотелия. Перестройка межклеточных взаимодействий приводит к постоянному аномальному повышению количества фибробластов и увеличению их активности, что, в свою очередь, ведет к образованию интерстициального фиброза. Иными словами, рост числа кардиальных фибробластов может регулироваться не только механическими (такими, как гипертензия и напряжение сдвига), но и нейрогуморальными факторами (АП II), локально продуцируемыми факторами роста — $TGF-\beta_1$, тромбоцитарный ростовой фактор ($PDGF$), инсулиноподобный ростовой фактор (IGF), базальный фактор роста фибробластов ($bFGF$) [45, 47, 52, 59, 60].

Коллаген. Уже в физиологических условиях в стареющем сердце отмечается развитие миокардиального фиброза, увеличение содержания коллагена в сочетании с изменением его структуры, центральной характеристикой которой выступает увеличение его поперечных сшивок. Накопление коллагена наблюдается как вокруг сосудов, так и в интерстициальном пространстве с увеличением объема фракции коллагена (преимущественно за счет повышенного накопления коллагена I и III типа) [21, 29, 34, 43]. Таким образом, с возрастом гомогенная ткань вследствие диспропорционального накопления клеток, отличающихся от кардиомиоцитов, становится гетерогенной, обуславливая развитие повреждения миокарда. Результаты аутопсий сердечной ткани у практически здоровых лиц показали увеличение содержания коллагена на 50 % в возрасте от 20 до 70 лет [16, 18, 24, 38, 42]. В целом, в старости объем интерстициального пространства увеличивается на 60 % [24, 29], при этом гипертрофируется миокард, снижается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается скорость проведения импульсов. С возрастом увеличивается

фиброз, происходит жировая и амилоидная инфильтрация в устьях легочных вен, что ведет к развитию ФП (арритмогенная дисплазия устьев легочных вен у больных старческого возраста) [38].

Патогенез миокардиального фиброза

Миокардиальный фиброз — комплексный феномен, обусловленный нарушением физиологической регуляции соотношения между стимулирующими (АТII, EПI, катехоламины, альдостерон, *TGF-β₁* и *IGF*) и ингибирующими (брадикинины, простогландины, оксид азота и натрийуретические пептиды, глюкокортикоиды) факторами, действующими на процесс образования фибрилл коллагена [47, 51]. Стимулирующие факторы включают в себя производимые на месте и циркулирующие вещества, которые получают доступ к интерстициальной жидкости миокарда и вызывают неблагоприятное структурное ремоделирование. Они охватывают рост компонентов клетки и синтез структурного белка. Стимулирующие факторы обычно уравниваются с тормозящими факторами на клеточном и межклеточном обновлении. Тормозящие факторы имеют противоположные биологические свойства. Когда теряется равновесие между этими факторами в пользу увеличения стимулирующего фактора, происходит неблагоприятное накопление фиброзной ткани [35, 44, 58]. Преобладание стимулирующих факторов — абсолютное (вследствие гиперпродукции) или относительное (вследствие дефицита образования ингибиторов) — может способствовать фиброзу [48].

В нескольких исследованиях была продемонстрирована роль АТII как критичного фактора в развитии миокардиального фиброза. АТII индуцирует пролиферацию фибробластов, нарушение преобразования коллагена и стимулирует образование альдостерона, обуславливая отложение коллагена I и III типа и развитие фиброза [45, 51]. По данным ряда авторов, основными механизмами миокардиального фиброза является хроническое увеличение в плазме крови уровня таких гормонов, как АТII, альдостерон, дезоксикортикостерон и ЭПI. Эти вещества продуцируются во внеклеточном матриксе. Вместе с фиброгенными цитокинами (такими, как *TGF-β₁* и *CTGF*) вышеперечисленные сигналы способствуют росту стромы [17, 53]. Кардиомиоциты не пролиферируют, замещение дефекта сердечной мышцы происходит без их участия, в основном за счет пролиферации фибробластов [3, 13]. Только фибробласты имеют транскриптом и протеом, необходимые для, соответственно, экспрессии генов коллагена и формирования структурных белков. Обычные фибробласты нормальной интерстиции являются причиной постепенного обмена (*turn-over*) коллагена — стабильного структурного белка с периодом полураспада 80–120 сут [58]. Обследования, проводимые *in vivo*, показали изменение активности фибробластов (которые включены в более быстрый оборот коллагена), вызывающее ремоделирование сердца. Для выявления роли фибробластов были использованы различные экспериментальные модели, включая ИМ, повреждения перикарда, влияния инородного тела (наложение шелковой

лигатуры), увеличение эндогенных гормонов циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вызванное односторонней перевязкой почечной артерии и лечением экзогенным АПІ, альдостероном или дизоксикортикостерон ацетатом [47, 59, 61]. Известно, что *PDGF* и *TGF-β₁* приводят к трансформации фибробластов в миофибробласты [22]. Миофибробласты — это фенотипически модифицированные фибробластоподобные клетки, отвечающие за накопление коллагена в участках репарации [27, 34]. Миофибробласты обладают *α*-гладкомышечными свойствами микрофиламентов и способны сокращаться [34, 48]. При повреждении кожи миофибробласты способствуют ее заживлению, затем исчезают путем апоптоза, а миофибробласты в участке миокардиального фиброза имеют персистирующие свойства и ведут себя активно. Но не ясно, причиной их продолжительного существования является замедление апоптоза или что-то другое [8, 54]. Без воспалительного ответа клетки фиброзирование ткани не происходит. Сердечные фибробласты находятся в участках высокого синтеза коллагена, контактируя друг с другом через щелевидные соединения [34, 51]. Эти соединения разрешают передачу сигналов. Присоединение миофибробластов к фибриллярным коллагенам и скопления миофибробластов соединительной ткани обладают способностью к сокращению, которое может быть вызвано АПІ, ЕПІ и катехоламинами, тогда как расслабление вызывает папаверин [27]. При инфаркте миокарда через щелевые контакты между миофибробластами и кардиомиоцитами передаются импульсы на дальние расстояния, приводящие к замедлению проводимости, что может вызывать аритмию [12].

Фиброз желудочков, предсердий и системных органов появляется когда стимулирующие факторы попадают в систему кровообращения, так как тогда происходит хроническая активация РААС при сердечной недостаточности или одностороннем стенозе почечной артерии, или внутривенном вливании этих гормонов [28]. Фиброз органов также сопровождается хроническое увеличение минералокортикоидов вследствие аденомы надпочечников. Когда гипертрофия кардиомиоцитов не сопровождается ростом фибробластов и концентрация коллагена остается в пределах нормы, это носит адаптивный характер, в пользу чего свидетельствует возврат размеров сердца к своим исходным значениям при устранении повышенной нагрузки [47]. В этом случае гомогенность сердечной ткани сохраняется, и рост миоцитов происходит с перегрузкой давления или объема, которые не связаны с активацией циркулирующей РААС [1, 57]. Таким образом, процесс гипертрофии миокарда, фактически отдельных мышечных волокон, может быть гомогенным, как при пороках сердца, а также гетерогенным, неравномерным после образования очагов некроза и фиброза [6].

Различают несколько видов фиброза: субэндокардиальный, межмышечный и периваскулярный. Интерстициальный фиброз в предсердиях и желудочках представлен двумя вариантами: перимизиальным (группы мышечных волокон, окруженные коллагеновым матриксом) и эндомизиальным (каждое мышечное волокно окружено коллагеновым матри-

сом), который более выражен в предсердиях. На стадиях ремоделирования миокарда при морфологическом исследовании обнаруживаются явления миоцитолита и депаренхимизации, субсегментарные и сегментарные контрактуры, разрывы мышечных волокон и переход в коагуляционный некроз [28]. При некрозе миоцитов развивается заместительный фиброз, представляющий собой микро- и макроскопическое рубцевание в зависимости от размеров участков с утраченными миоцитами. Реактивный фиброз — это периваскулярный или интерстициальный фиброз, который развивается без потери миоцитов. Он наблюдается в тканях, включая участки, находящиеся вне очагов инфаркта миокарда, и возникает при различных состояниях: АГ, повышение уровня АП II, что еще раз подтверждает обоснованность пристального внимания исследователей к активности РААС.

Факторы, влияющие на процесс фиброобразования миокарда

Роль РААС. Вазоконстрикция и задержка жидкости, направленные на поддержание артериального давления, — это эффекты активации РААС, которые, повышая постнагрузку, увеличивают внутрижелудочковое давление, тем самым неблагоприятно влияя на процессы ремоделирования.

В культуре клеток АП II стимулирует синтез ДНК в миокардиальных фибробластах и синтез белка как в кардиомиоцитах, так и в фибробластах. АП II, образующийся в миокарде под влиянием тканевой РААС, является медиатором клеточного ответа на перерастяжение, выражающегося в пролиферации и росте. АП II повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, а также регулирует процессы апоптоза. Кроме того, АП II активирует другие медиаторы, участвующие в процессах ремоделирования. Под его влиянием происходит активация митогенов, факторов роста и цитокинов, усиливается продукция других гормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина). АП II активирует симпатическую нервную систему, в результате чего повышается уровень катехоламинов.

Повышенная продукция альдостерона как следствие активации РААС стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в гибели кардиомиоцитов вследствие влияния на их электролитный баланс [1, 14, 17]. Эффект АП II реализуется как непосредственно через его специфические рецепторы, так и опосредованно, через стимуляцию образования $TGF-\beta_1$.

Роль $TGF-\beta_1$. $TGF-\beta_1$ является многофункциональным профибротическим цитокином, который контролирует производство и состав внеклеточного матрикса. Основными кардиальными эффектами $TGF-\beta_1$ являются гипертрофия, фиброз и апоптоз. $TGF-\beta_1$ может играть существенную роль в развитии возрастзависимого сердечного фиброза, включающего как дифференциацию миофибробластов в фибробласты, так и увеличение синтеза коллагена сердечными фибробластами. Кроме того, $TGF-\beta_1$ стимулирует синтез ингибиторов протеаз, которые подавляют активность тканевых ингибиторов металлопротеиназ, в результате чего

замедляется процесс деградации коллагена и происходит накопление его количества. Кроме того, активация $TGF-\beta_1$ -рецепторов также приводит к экспрессии *CTGT*, который высвобождается локально, что еще больше стимулирует белки внеклеточного матрикса и усиливает прогрессирование миокардиального фиброза [18, 24].

Роль медиаторов воспаления. Цитокины — протеины, секретируемые клетками в ответ на разнообразные стимулы. Они играют важную роль в репаративных процессах, но одновременно стимулируют и процессы фиброза [5, 7]. Тесная связь между воспалением и развитием фиброза четко наблюдается в восстановительный процесс после инфаркта миокарда. Данные исследования *SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)* показали, что уровень провоспалительных цитокинов повышается у пациентов с утяжелением функционального класса сердечной недостаточности. Жизнеспособность клетки зависит от взаимодействия индукторов и супрессоров апоптоза, которые чувствительны к воздействию цитокинов, в частности фактора некроза опухолей (ФНО). Цитокины могут усиливать апоптоз посредством связывания с ФНО-рецептором-1, цитоплазматический участок которого связан с доменом, регулирующим процессы клеточной смерти. Они также вызывают прямой цитотоксический эффект, приводящий к гибели клетки. Как апоптоз, так и некроз ведут к дальнейшему нарушению структуры и функции ЛЖ [5, 13, 21].

К другим факторам, оказывающим влияние на процесс ремоделирования, относят ЕТ1, продукцию оксида азота, оксидативный стресс и натрийуретические пептиды. Действие этих факторов еще изучается. Эффекты ЕТ1 сходны с эффектами катехоламинов и АП1. В некоторых исследованиях отмечен благоприятный результат блокады рецепторов к ЕТ1 в моделях на животных и у пациентов с сердечной недостаточностью [5, 13, 31, 39].

АГ и фиброз

АГ является одной из наиболее частых причин ремоделирования сердца, которое способно адаптироваться к длительной АГ развитием концентрической гипертрофии ЛЖ. Хроническое повышение артериального давления стимулирует экспрессию гена проколлагена и синтез белка коллагена, что обуславливает чрезмерное отложение коллагена и развитие фиброза [2, 11]. Развитие миокардиального фиброза наблюдается не только в левом, но и в правом желудочке, а также в межжелудочковой перегородке, что было продемонстрировано в посмертных исследованиях пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ [19, 20, 37, 38]. Гистологические признаки фиброза миокарда — такие, как локальные рубцы, эндокардиальный или интерстициальный фиброз — были обнаружены в ранней стадии АГ у больных с легкой степенью гипертрофии ЛЖ [32, 47].

Следует отметить, что перегрузки давлением недостаточно для формирования миокардиального фиброза так как он является комплексным феноменом. Гипертрофия кардиомиоцитов и структурная дезорга-

низация миокардиофибрилл являются следствием нейрогормональной активации в результате перегрузки давлением. Длительное повышение НД вызывает нарушения сократимости и растяжимости кардиомиоцитов, которые частично компенсируются увеличением толщины стенки ЛЖ [22].

Миокардиальный фиброз предрасполагает к сердечной недостаточности, желудочковым аритмиям и уменьшает резервы коронарного кровообращения, увеличивая таким образом риск нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. В большом количестве экспериментальных и клинических исследований продемонстрирована роль фиброза как важного фактора в развитии жесткости миокарда. Во всех исследованиях были рассмотрены следующие аспекты: наличие фиброза в гипертрофированном желудочке с патологической жесткостью; фиброз как важный фактор, обуславливающий патологическую жесткость миокарда с/или без гипертрофии кардиомиоцитов; ассоциированность предотвращения миокардиального фиброза с сохранением нормальной жесткости миокарда; связь регресса фиброза с нормализацией жесткости миокарда у пациентов с гипертрофией и без гипертрофии желудочков. В результате были сделаны следующие утверждения: 1) увеличение объема фракции коллагена в 2–3 раза повышает жесткость миокарда в диастолу (диастолическая дисфункция), сохраняя при этом эластичность миокарда в систолу; 2) увеличение объема фракции коллагена в 4 и более раз приводит к еще большей жесткости во время диастолы, снижению эластичности миокарда в систолу и, соответственно, к систолической дисфункции [24]. Эти утверждения подтверждаются клиническими данными [37, 40].

У пациентов с АГ объем фракции коллагена — это наиболее значимый фактор, связанный с диастолической дисфункцией, оцененной по данным доплерэхокардиографии. Кроме того, у этой категории больных отмечена обратная корреляция между объемом фракции коллагена и временем замедления кровотока митрального потока *A* (показатель растяжимости ЛЖ). Также было выявлено, что пациенты с желудочковыми аритмиями имеют большую массу ЛЖ и больший объем фракции коллагена, чем пациенты без нарушений ритма [34].

По данным литературы, миокардиальный фиброз и диастолическая дисфункция проявляются до появления гипертрофии ЛЖ при гипертонии [15]. Одним из основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию нарушения диастолической функции, является фиброз миокарда [37, 40]. Причина возникновения диастолической и систолической дисфункций разная. Если развитие систолической дисфункции связано в первую очередь с быстро наступающей гибелью миоцитов (например, во время ишемического повреждения и некроза), то возникновение диастолической дисфункции обусловлено в большей степени дегенеративными изменениями, апоптозом и в результате — заменой миоцитов на фиброзную ткань [6, 8].

Резюмируя вышесказанное, можно подчеркнуть, что избыточное накопление коллагена обуславливает повышение жесткости миокарда (и,

как результат, диастолическую дисфункцию), электрическую нестабильность (фиброз — субстрат для возникновения аритмий), нарушение перфузии и в конечном итоге — систолическую дисфункцию. Это означает, что не масса миокарда, а изменение качества миокарда является причиной увеличения его жесткости. Рост паренхимы (или кардиомиоцитов) не является фактором риска для сердечно-сосудистых осложнений [60]. По данным *К. Т. Weber*, изменение стромы является причиной диастолической дисфункции ЛЖ и приводит к возникновению аритмии [55, 56].

ФП и фиброз

В ряде работ показано, что при АГ развитие ФП возможно лишь у больных с гипертрофией ЛЖ, когда нарушается его наполнение в диастолу и повышается давление в левом предсердии. Кроме того, известно, что диастолическая дисфункция ЛЖ, которая наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста (причем в сочетании с АГ, ИБС, сахарным диабетом), является предиктором развития этого вида нарушений сердечного ритма.

ФП у пожилых людей ассоциирована с возрастными, склеродегенеративными процессами в миокарде, увеличением фиброза и жировой инфильтрации и потерей пейсмейкерной активности клеток синусового узла [4, 10, 12]. К 80-летнему возрасту остается 10–15 % клеток синусового узла, способных генерировать и воспроизводить импульсы, а 80–90 % долгожителей имеют постоянную форму ФП [26, 32]. По данным суточного мониторирования, после 60 лет пароксизмы нестойкой суправентрикулярной тахикардии могут быть вариантом нормы, но увеличивают уязвимость миокарда и снижают порог к ФП.

Ежегодно масса миокарда увеличивается примерно на 1–1,5 г, при этом гипертрофируется миокард, снижается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается скорость проведения импульсов. В основе нарушений лежит отложение липофусцина (цитоплазматический гликопротеид в виде мелких бурых глыбок), базофильная дегенерация, жировая инфильтрация и отложение амилоида в интерстиции миокарда [29, 38]. Крупноволокнистый грубый фиброз сдвигает соотношение склерозированный/рабочий миокард в сторону первого. Структурное ремоделирование предсердий модифицирует электрическую проводимость и возбудимость, поддерживая ФП. Данный электроанатомический субстрат вызывает появление множественных мелких очагов циркуляции и возбуждения (*re-entry*), которые дают возможность для закрепления данного нарушения ритма сердца. Таким образом, при ФП происходят изменения электрофизиологических свойств, механической функции, ультраструктуры предсердий, каждое из которых характеризуется различным течением во времени и разными патофизиологическими последствиями [25, 47, 50].

Список использованной литературы

1. *Драпкина О. М.* РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи // Рус. мед. журн. — 2011. — 19, № 4. — С. 1–6.

2. *Конради А. О.* Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 24 с.
3. *Конради А. О., Жукова А. В.* Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 1. — С. 12–16.
4. *Коркушко О. В., Лишневецкая В. Ю., Бодрецкая Л. А., Федько Г. П.* Морфо-функциональное состояние миокарда у больных ИБС пожилого возраста с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца // Журн. АМН Украины. — 2010. — 16, № 1. — С. 56–72.
5. *Коркушко О. В., Ярошенко Ю. Т.* Биология старения // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — 21, № 2. — С. 127–129.
6. *Моисеев В. С.* Сердечная недостаточность и достижения генетики Consilium medicum // Сердечная недостаточность. — 2000. — № 4. — С. 121–130.
7. *Моисеева О., Алешина Г., Иванова Т.* Фиброз сердца и функциональная активность лейкоцитов у пациентов с гипертонической болезнью // Вестн. РАМН. — 2006. — № 8. — С. 3–7.
8. *Мурадян Х. К.* Апоптоз и старение // Пробл. старения и долголетия. — 1999. — 8, № 1. — С. 85–102.
9. *Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Кузнецова Н. И.* Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Мед. новости. — 2008. — № 11. — С. 7–13.
10. *Ратанова Е. А., Григориади Н. Е., Василец Л. М.* Особенности показателей фиброза при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией // Современ. пробл. науки и образования. — 2013. — № 2. — С. 27–32.
11. *Сафарова А. Ф., Ахметов Р. Е., Клименко А. С.* и др. Роль миокардиального фиброза в развитии ремоделирования левого желудочка и современные методы его оценки // Клин. фармакология и терапия. — 2011. — № 3. — С. 71–74.
12. *Целуйко В. И., Дмитриев С. Ю.* Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения фибрилляции предсердий // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 3. — С. 124–126.
13. *Berk V. C., Fujiwara K., Lehoux S.* ECM remodeling in hypertensive heart disease // J. Clin. Invest. — 2007. — 117, № 3. — P. 568–575.
14. *Brilla C. G.* Renin–angiotensin–aldosterone system and myocardial fibrosis // Cardiovasc. Res. — 2000. — 47, № 1. — P. 1–3.
15. *Burlew B. S.* Diastolic dysfunction in the elderly, interstitial question // Am. J. Geriatr. Cardiol. — 2004. — 13, № 1. — P. 29–38.
16. *Burstein B., Nattel S.* Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — 51, № 8. — P. 802–809.
17. *Campbell J. E., Janicki J. S., Weber K. T.* Temporal differences in fibroblast proliferation and phenotype expression in response to chronic administration of angiotensin II or aldosterone // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1995. — 27, № 8. — P. 1545–1560.
18. *Cipollone F., Fazia M., Mincione G.* et al. Increased expression of transforming growth factor-beta 1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques // Stroke. — 2004. — 35, № 10. — P. 2253–2257.
19. *Ciulla M. M., Paliotti R., Esposito A.* et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis // Circulation. — 2004. — 110, № 5. — P. 552–557.
20. *Ciulla M., Paliotti R., Hess D.* Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: Endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue

- characterization // *J. Am. Soc. Echocardiography*. — 1997. — **10**, № 6. — P. 657–664.
21. *Cohn J. N., Ferrari R.* Cardiac remodeling — concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling // *J. Am. Col. Cardiol.* — 2000. — **35**, № 3. — P. 569–582.
 22. *Cuspidi C., Ciulla M., Zanchetti A.* Hypertensive myocardial fibrosis // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2006. — **21**, № 1. — P. 20–23.
 23. *Diez J., Lopez B., Gonzales A.* et al. Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2001. — **16**, № 6. — P. 328–335.
 24. *Engel D., Peshock R.* Cardiac myocyte apoptosis provokes adverse cardiac remodeling in transgenic mice with targeted TNF overexpression // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — **287**, № 3. — P. 1303–1311.
 25. *Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F.* et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation*. — 1997. — **96**, № 4. — P. 1180–1184.
 26. *Everett T. H., Olgin J. E.* Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. — 2007. — **4**, № 3. — P. 24–27.
 27. *Gabbiani G., Ryan G. B., Majno G.* Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction // *Experimentia*. — 1971. — **27**, № 5. — P. 549–550.
 28. *Gavras H., Lever A. F., Brown J. J.* et al. Acute renal failure, tubular necrosis and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous angiotensin II // *Lancet*. — 1971. — **2**, № 7714. — P. 19–22.
 29. *Gazoti Debessa C. R., Mesiano Maifrino L. B., Rodrigues de Souza R.* Age related changes of the collagen network of the human heart // *Mech. Ageing. Dev.* — 2001. — **122**, № 10. — P. 1049–1058.
 30. *Gonzalez A., Lopez B., Diez J.* Fibrosis in hypertensive heart disease role of the angiotensinaldosterone system // *Med. Clin. Nam.* — 2004. — **88**, № 1. — P. 83–97.
 31. *Horacio E.* Cingolani regression of hypertensive myocardial fibrosis by Na⁺/H⁺ exchange inhibition // *Hypertension*. — 2003. — **41**, № 2. — P. 3–73.
 32. *Katwa L. C., Sun Y., Campbell S. E.* et al. Pouch tissue and angiotensin peptide generation // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1998. — **30**, № 7. — P. 1401–1413.
 33. *Kuwahara F., Kai H., Tokuda K.* Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats // *Circulation*. — 2002. — **106**, № 1. — P. 130–138.
 34. *Laurent G. J.* Dynamic state of collagen: Pathways of collagen degradation *in vivo* and their possible role in regulation of collagen mass // *Am. J. Physiol.* — 1987. — **252**, № 1. — P. 1–9.
 35. *Leask A.* Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis. TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation // *Circ. Res.* — 2010. — **106**, № 11. — P. 1675–1680.
 36. *Lindsay M. M., Maxwell P.* TIMP-1 α marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension // *Hypertension*. — 2002. — **40**, № 2. — P. 136–141.
 37. *Maceira A. M., Barba J., Varo N.* et al. Ultrasonic backscatter and seru marker of cardiac fibrosis in hypertensives // *Hypertension*. — 2002. — **39**, № 4. — P. 923–928.
 38. *Manyari D. E., Patterson C., Johnson D.* et al. Atrial and ventricular an-ythrnias in asymptomatic elderly subjects. Correlation with left atrial size and left ventricular mass // *Fm. Heart J.* — 1990. — **119**, № 5. — P. 1069–1076
 39. *McLenachan J. M., Dargie H. J.* Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular

- dysfunction, and myocardial fibrosis // *Am. J. Hypertens.* — 1990. — **3**, № 10. — P. 735–740.
40. *Muller-Brunotte R., Kahan T., Lopez B.* et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVMA)// *J. Hypertens.* — 2007. — **25**, № 9. — P. 1958–1966.
 41. *Olivetti G., Melissari M., Balbi T.* et al. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodeling in the hypertrophic heart of middleaged individuals in the absence of heart failure // *Cardiovasc. Res.* — 1994. — **28**, № 8. — P. 1199–1208.
 42. *Peterson M. C.* Circulating transforming growth factor beta: a partial molecular explanation for associations between hypertension, diabetes, obesity, smoking and human disease involving fibrosis // *Med. Sci. Monit.* — 2005. — **11**, № 7. — P. 229–232.
 43. *Querejeta R., Lopez B., Gonzalez A.* Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin // *Circulation.* — 2004. — **110**, № 4. — P. 1263–1268.
 44. *Querejeta R., Varo N., Lopez B.* et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease // *Circulation.* — 2000. — **101**, № 4. — P. 1729–1735.
 45. *Rosenkranz S.* TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodelling // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — **63**, № 3. — P. 423–432.
 46. *Rossi M. A.* Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis // *Med. Sci. Monit.* — 2001. — **7**, № 4. — P. 820–832.
 47. *Rossi M. A.* Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans // *J. Hypertens.* — 1998. — **16**, № 7. — P. 1031–1041.
 48. *Sabbah H. N., Sharov V. G., Lesch M.* Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis // *Mol. Cell. Biochem.* — 1995. — **147**, № 2. — P. 29–34.
 49. *Sandvik L., Erikssen J., Ellestad M.* et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men // *Coronary Artery Disease.* — 1995. — **6**, № 8. — P. 667–679.
 50. *Schotten U., Verheule S.* Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — atranslational appraisal // *Physiol. Rev.* — 2011. — **91**, № 1. — P. 265–325.
 51. *Sun Y., Zhang J., Ramirez F.J.A.,* Angiotensin II transforming growth factor- pi and repair in the infarcted heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1998. — **30**, № 8. — P. 1559–1569.
 52. *Swynghedauw B., Besse S., Assayag P.* et al. Molecular and cellular biology of the senescent hypertrophied and failing heart // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — **76**, № 13 — P. 2D–7D.
 53. *Varo N., Iraburu M. J., Varela M.* Chronic AT1 blockade stimulates extracellular collagen type 1 degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* — 2000. — **35**, № 6. — P. 1197–1202.
 54. *Weber K. T.* Cardiac interstitium in health and disease the fibrillar collagen network // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1989. — **13**, № 7. — P. 1637–1652.
 55. *Weber K. T.* Cardioreparation in hypertensive heart disease // *J. Hypertens.* — 2001. — **38**, № 3. — P. 588–591.
 56. *Weber K. T.* Fibrosis and hypertensive heart disease // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2000. — **15**, № 4. — P. 264–272.
 57. *Weber K. T.* Fibrosis in hypertensive heart disease: focus on cardiac fibroblasts // *J. Hypertens.* — 2004. — **22**, № 1. — P. 47–50.

58. *Weber K. T., Brilla C. G., Janicki J. S.* Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors // *Cardiovasc. Res.* — 1993. — **27**, № 3. — P. 341–348.
59. *Willems I. E., Havenith M. G., De Mey J. G. R. et al.* The α -smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars // *Am. J. Pathol.* — 1994. — **145**, № 4. — P. 868–875.
60. *Wynn T. A.* Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J. Pathol.* — 2008. — **214**, № 2. — P. 199–210.
61. *Zeisberg E. M., Kalluri R.* Origins of cardiac fibroblasts // *Circ. Res.* — 2010. — **107**, № 11. — P. 1304–1312.

Поступила 18.11.2013

**РОЛЬ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ТА ГУМОРАЛЬНИХ
ФАКТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ МІОКАРДІАЛЬНОГО
ФІБРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ
(огляд літератури)**

Л. М. Єна, Л. В. Бевзюк

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Проаналізовано роль інтерстиціального фіброзу міокарда в розвитку артеріальної гіпертензії та фібриляції передсердь. Описано основні процеси фіброзування міокарда та їх зв'язок з активацією ренин-ангіотензин-альдостеронової системи. З віком відбуваються морфофункціональні зміни міокарда, які проявляються перебудовою як паренхиматозного, так і стромального компонентів серцевого м'яза. Хронічне гемодинамічне перевантаження, збільшуючи механічне навантаження на серце, викликає каскад послідовно виникаючих змін міокарда (гіпертрофія кардіоміоцитів, апоптоз та інтерстиціальний фіброз). Активація гуморальних факторів (ангіотензин II, базальний фактор росту фібробластів, трансформуючий фактор росту, катехоламіни та інсуліноподібний фактор росту) призводить до проліферації фібробластів і дисбалансу в процесі синтезу та деградації колагену з його надмірним накопиченням в інтерстиціальному просторі. Як наслідок підвищується жорсткість міокарда, що обумовлює розвиток діастолічної дисфункції та електричної гетерогенності міокарда.

**THE ROLE OF HEMODYNAMIC AND HUMORAL
FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL
FIBROSIS IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION
(review of literature)**

L. M. Yena, L. V. Bevziuk

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Analyzed was the role of interstitial myocardial fibrosis in the development of arterial hypertension and atrial fibrillation. The main processes of myocardial fibroization and their relationship with activation of rennin-angiotensin-aldosterone system were described. With age there occur morphofunctional changes in the myocardium, which become apparent as as restructuring of parenchymal and stromal components of the heart muscle. Increasing mechanical load on heart, the chronic hemodynamic overload induces a cascade of subsequently developing changes in the myocardium (hypertrophy of cardiomyocytes, apoptosis, and interstitial fibrosis). Activation of humoral factors (angiotensin II, basal fibroblast growth factor, transforming growth factor, catecholamines and insulin-like growth factor) leads to fibroblast proliferation and imbalance in the process of synthesis and degradation of collagen with its excessive accumulation in the interstitial space. This results in the increased rigidity of the myocardium, which conditions development of diastolic dysfunction and electric heterogeneity of the myocardium.

Сведения об авторах

Отдел клинической и эпидемиологической кардиологии

Л. М. Ена — зав. отделом, д.м.н., профессор

Л. В. Бевзюк — аспирант (lubabevzuk@gmail.com)