

В.П. Іванов¹, О.В. Щербак¹, О.Ф. Білонько¹, В.П. Щербак²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

²Комунальний заклад «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології»

Патофізіологічні механізми розвитку і прогресування міокардіальної дисфункції у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда

Інфаркт міокарда залишається однією з основних причин смерті та інвалідності в усьому світі. Успішне лікування гострого інфаркту міокарда сприяло збільшенню кількості осіб, які вижили після широкого інфаркту міокарда та навіть його повторних епізодів. Внаслідок цього суттєво зросла кількість пацієнтів із постінфарктною дисфункцією лівого шлуночка та хронічною серцевою недостатністю. У статті розглянуто сучасні погляди на патофізіологію розвитку та прогресування міокардіальної дисфункції при гострому інфаркті міокарда.

Ключові слова: інфаркт міокарда, міокардіальна дисфункція, серцева недостатність, ремоделювання лівого шлуночка.

Вступ

Інфаркт міокарда (ІМ) є однією з основних причин смерті та інвалідності населення в усьому світі. В Україні захворюваність ІМ є найвищою у Європі (щороку реєструють близько 50 тис. випадків), що зумовлює пріоритетність цієї патології серед важливих медико-соціальних проблем нашого суспільства. З позиції епідеміології, первинну захворюваність на ІМ можна розглядати і як критерій розповсюдженості ішемічної хвороби серця в популяції, і як показник якості роботи системи охорони здоров'я в цілому (Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.), 2014).

Термін «інфаркт міокарда» використовують у разі доведеної наявності некрозу міокарда, причиною якого є гостра тривала ішемія (Третье универсальное определение инфаркта миокарда, 2013). Саме з некрозом і подальшим фіброзом міокарда пов'язана активація структурно-геометричної перебудови камер серця, яка зумовлює цілу низку проблем у постінфарктний період. Довгостроковий прогноз щодо виживання пацієнтів після перенесеного ІМ здебільшого визначається розвитком та прогресуванням у них серцевої недостатності (СН), основою якої є дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) (Нечесова Т.А. и соавт., 2008). При цьому слід розуміти, що з моменту клінічної маніфестації постінфарктної міокардіальної дисфункції (ПМД) прогноз, як і якість життя хворого, значно погіршується (приблизно половина пацієнтів помирає упродовж 4 років — смертність серед осіб із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) перевищує в 10 разів загальнопопуляційну), що надає цій проблемі особливого медико-соціального статусу (Коваленко В.М., Лутай М.І. (ред.), 2011; II Научно-практическая конференция Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности (резюме), 2012; Березин А.Е., 2013; Brouwers F.P. et al., 2013).

У зв'язку з удосконаленням методів терапії, смертність пацієнтів із ІМ суттєво знизилася. Успішне лікування гострого ІМ сприяло збільшенню кількості хворих, які вижили після великих та повторних епізодів, внаслідок чого зросла частка пацієнтів із ПМД ЛШ й ознаками ХСН. Саме цій проблемі сьогодні приділяється величезна увага дослідників, оскільки попередження розвитку ПМД та підвищення ефективності лікування таких хворих дає можливість суттєво збільшити тривалість і поліпшити якість життя пацієнтів із ІМ.

Більшість науковців, які вивчали проблему ПМД у хворих на ІМ, погоджуються, що основним морфологічним субстратом її розвитку є структурно-геометрична перебудова (ремоделювання) серця, насамперед ЛШ. У свою чергу, структурно-геометричне ремоделювання ЛШ розглядається як результат структурної та функціональної неоднорідності міокарда, що відбувається одночасно з механічним (функціональним) ремоделюванням, яке характеризується локальною та глобальною дисфункцією ЛШ (Kroeker C.A. et al., 1995; Арипов М.А. и соавт., 2002; Orie L.H. et al., 2006).

Шляхи реалізації постінфарктного ремоделювання ЛШ

Ремоделювання ЛШ реалізується через низку процесів, які відбуваються на всіх рівнях структурної організації серця (генних, молекулярних, клітинних, тканинних, органних). Основний вплив на процес структурного ремоделювання серця чинять гемодинамічні умови та нейрогуморальна активація, а також низка інших чинників, які активно вивчаються останнім часом. Серед основних патофізіологічних процесів, які беруть участь у ремоделюванні ЛШ у пацієнтів із ІМ, виділяють такі:

- зміну морфології кардіоміоцитів (збільшення їхньої довжини та гіпертрофія);
- смерть кардіоміоцитів внаслідок некрозу й апоптозу;
- експансію ІМ;
- запалення і резорбцію некротичної тканини та витончення стінки ЛШ;
- формування рубця та надлишкове накопичення колагену в інтерстиції;
- дилатацію і зміну геометрії ЛШ (Глезер М.Г., Асташкин Е.И., 2000; Cohn J.N. et al., 2000).

Структурне ремоделювання ЛШ, яке відбувається у пацієнтів із ІМ, насамперед передбачає експансію ІМ, дилатацію шлуночка та гіпертрофію неінфарктних ділянок. Уперше експансію ІМ описали G.M. Hutchins і співавтори в 1978 р. як процес розширення ураженої зони, не пов'язаний з додатковим ішемічним некрозом міокарда. Клінічно експансію ІМ слід запідозрити у випадку розширення зони постінфарктної акінезії, яке реєструється за даними ехокардіографії та не супроводжується підвищенням рівня кардіоспецифічних ферментів. Характер експансії ІМ залежить від його обсягу та локалізації, а також особливостей внутрішньосерцевої гемодинаміки. Розвиток експансії ІМ вірогідніший у пацієнтів із широким трансмуральним ІМ та ІМ передньоверхівковою локалізацією. Саме пацієнти, у яких виявляють експансію ІМ, мають велику вірогідність прогресування СН у ранній і пізній період ІМ, розвитку аневризми та розриву міокарда (Арипов М.А. и соавт., 2002).

Відомо, що в перші 72 год після розвитку некрозу серцевого м'яза відбувається витончення і розтягнення ураженої стінки (феномен «ранньої дилатації») (Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990). Ця реакція є компенсаторною і за законом Франка — Старлінга забезпечує відновлення ударного об'єму і підтримку нормальної насосної функції ЛШ (Рябова Т.Р., Рябов В.В., 2001; Шахо-

ва Е.Б., 2007; Белов Ю.В., 2012). З моменту формування рубцевої тканини відбувається подальша зміна структурно-функціональних параметрів серця (постінфарктне ремоделювання серця — ПРС), що відображається на подальших клінічних проявах захворювання (Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990). Натомість, згідно із законом Лапласа, рання компенсаторна дилатація призводить до зростання міокардального стресу та ініціює подальше розширення ЛШ. Саме тут замикається порочне коло, і компенсаторна дилатація, направлена на підтримання насосної функції на ранніх етапах, стає «патологічним тригером» подальшого прогресуючого розширення ЛШ (Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990; Арипов М.А. і соавт., 2002). При цьому за рахунок збільшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ до певного моменту ударний об'єм крові підтримується на фізіологічному рівні навіть у разі зниження систолічної функції серця (фракція викиду (ФВ) <45%) (Вах J.J. et al., 2001; Карпова Р.С. (ред.), 2008). На думку Л.М. Бабій та співавторів (2014), стан систолічної функції ЛШ після ІМ зумовлений не стільки характером динаміки кінцево-діастолічного об'єму на етапах раннього ПРС, скільки вихідним функціональним станом ЛШ.

Напруження стінки дилатованого шлуночка слугує стимулом до розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів — компенсаторної реакції, направленої на зменшення міокардального стресу (адаптивне ПРС ЛШ). Натомість при широкому ураженні міокарда ступінь дилатації порожнини може бути непропорційним гіпертрофії стінок. У цьому випадку мова йде про дезадаптивне або патологічне ремоделювання. Саме дезадаптивне ремоделювання призводить до подальшої дилатації, деформації стінок і порожнини серця, прогресуючого зниження скорочувальної функції, виснаження резервних можливостей міокарда і розвитку застійної СН (Pfeffer M. et al., 1982). При цьому ефективність компенсаторних процесів і швидкість переходу з адаптивної у дезадаптивну форму ремоделювання напряму залежать від стану коронарного кровотоку. При неадекватному кровопостачанні дилатація ЛШ є більш значною та асоціюється з вищою смертністю пацієнтів (Cohn J.N. et al., 2000; Беленков Ю.Н., 2004; Белов Ю.В., 2012).

У пацієнтів із дезадаптивним ремоделюванням значно частіше реєструють тяжкі шлуночкові порушення серцевого ритму і раптову смерть. Наведені факти демонструють незаперечно актуальність і необхідність розробки клінічних, біохімічних та функціональних маркерів для раннього виявлення і попередження дезадаптивного ПРС, своєчасного проведення необхідних профілактичних і лікувальних заходів (Ким Л.Б. і соавт., 2010).

Раннє ремоделювання ЛШ закінчується в момент утворення сполучнотканинного рубця (Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990; Oliveri R., 1997; Мартынов А.И. і соавт., 2001). За даними морфологічного дослідження, на 4–6-ту добу в ушкоджених ділянках міокарда відбувається фіброблас-

тична реакція з утворенням грануляційної тканини, на 6–8-му добу — формування перших колагенових волокон з максимумом колагенотворення на 10–12-ту добу. При цьому між ушкодженими волокнами кардіоміоцитів утворюється сполучна тканина, яка підвищує пружність стінки й попереджує прогресування її подальшого розтягнення (Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М., 1980; Sharpe N., 1992; Oliveri R., 1997). Саме ці ранні зміни в структурі та геометрії ЛШ (у перші 10 днів) визначають характер структурно-функціональних порушень і темпи прогресування ХСН у віддалений період після перенесеного ІМ (Рябова Т.Р., Рябов В.В., 2001).

Результати багаторічних досліджень свідчать, що ПРС може реалізуватися різними шляхами — проходити за дилатаційним, гіпертрофічним, аневризматичним та ендокардіальним типом (Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М., 1980; Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М., 2002). Постінфарктна дилатація ЛШ є домінуючим типом ремоделювання і найчастіше проявляється збільшенням його об'єму та зміщенням міжшлуночкової перегородки в бік правого шлуночка, що надає серцю кулястої форми.

Гіпертрофічний тип ремоделювання займає 2-ге місце за поширеністю і проявляється двома варіантами. Так, в одному випадку визначається виражена гіпертрофія міжшлуночкової перегородки і стінок ЛШ за відсутності змін його об'єму, в іншому — поряд з вираженою гіпертрофією перегородки і стінок відмічається зменшення об'єму ЛШ та зміна його конфігурації, що призводить до порушення як систолічної, так і — більшою мірою — діастолічної функції міокарда (Следзевская И.К. і соавт., 1997; 1998).

Аневризматичний тип ремоделювання характеризується наявністю поодиноких або множинних аневризматичних утворень (Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М., 2002). Цей варіант супроводжується вираженою геометричною деформацією і пов'язаною з нею асинхронністю скорочення ЛШ. При цьому різко знижується ефективність систолічної функції постінфарктного серця (Кошля Е.В., 1999).

Ендокардіальний тип ремоделювання зустрічається з такою самою частотою, як і аневризматичний. При цьому типі, незалежно від локалізації постінфарктного рубця, відзначають утворення «рубцевого покриття» парієтального ендокарда, яке поширюється від трансмуральної рубцевої зони. Такі зміни зумовлюють значне підвищення кінцевого діастолічного тиску і тяжке порушення діастолічної функції постінфарктного серця, що в свою чергу призводить до рестрикції та зниження його насосної функції (Непомнящих Л.М., Розенберг В.Д., 1998).

Процес структурно-геометричної перебудови ЛШ при ІМ тісно пов'язаний з функціональними порушеннями, в основі яких лежить локальна скоротлива дисфункція. Основним патологічним субстратом розвитку останньої є кінетична асинхронність між ураженими та інтактними

відділами ЛШ, а також регіонарна механічна неоднорідність. При цьому наявність ділянок асинхронного скорочення призводить до суттєвого зниження глобальної скоротливої функції ЛШ і до поступового розвитку тотального гіпокінезу, який сьогодні входить у поняття «ішемічної кардіоміопатії» (Kramer C.M. et al., 1996; Белов Ю.В., Вараксин В.А., 2002; Нечесова Т.А. і соавт., 2008).

Причинами розвитку прогресуючої ПМД, крім незворотних фіброзних змін, можуть бути різні ішемічні синдроми, такі як гостра ішемія міокарда, безбольова ішемія міокарда, «сплячий» і «оглушений» міокард. Експериментально доведено, що ішемія міокарда супроводжується зниженням систолічної функції ЛШ вже через декілька секунд після її виникнення (Sayen J.J. et al., 1958; Tatooles C.J., Randall W.C., 1961; Нечесова Т.А. і соавт., 2008). Тому наявність атеросклеротичного стенозу коронарних артерій, який призводить до транзитних порушень коронарної перфузії, слід розглядати як потужний і незалежний чинник прогресуючої тотальної міокардальної дисфункції, а методи коронарної ревазуляризації — базовими для попередження прогресування СН у цих пацієнтів.

Більшість дослідників визнають, що принципове значення в розвитку ПРС має локалізація ІМ. Відомо, що з усіх топічних варіантів ІМ, саме ІМ передньої локалізації (особливо передньоверхівкової ділянки) характеризується більш тяжким перебігом і гіршим прогнозом. Так, для гострого періоду ІМ передньої локалізації властиві тяжча дилатація і зниження скорочувальної функції ЛШ, його суттєве електричне ремоделювання та вищий ризик аритмій (Picard M.H. et al., 1991; Пархоменко А. і соавт., 2001; Тарасов Н.И. і соавт., 2001; Белов Ю.В., Вараксин В.А., 2002). За даними І.Є. Михайлової та співавторів (2000), після гострого ІМ передньої локалізації розвиток СН реєструють у 38%, у той час як нижньої — у 24% випадків.

Патогенез фенотипічних варіантів ХСН як основа для розробки таргетної терапії патології

Сьогодні досить широко обговорюється питання патогенетичних механізмів формування різних фенотипічних варіантів ХСН (СН зі збереженою та зниженою ФВ) у хворих із перенесеним ІМ. Принциповою відмінністю нової концептуальної моделі формування фенотипів ХСН є зміна уявлень про домінуючу роль екстракардіальних чинників (таких як перевантаження тиском та об'ємом) на користь кардіоваскулярних: коронарної мікрovasкулярної дисфункції запального й ендотеліального характеру та асимптомної ішемії. При цьому структурне ремоделювання ЛШ при ХСН зі збереженою ФВ суттєво відрізняється від такого при зниженій ФВ. В основі цих відмінностей лежать ініціальні процеси, які для ХСН зі зниженою ФВ асоційовані з ранньою та відносно швидкою втратою функціону-

ючих кардіоміоцитів, тоді як при збереженій ФВ провідне місце займають так звані фібропроліферативні процеси, а саме: концентрична гіпертрофія, позаклітинне ремоделювання з генералізованим фіброзом (Березин А.Е., 2013; Paulus W.J., Tschope C., 2013). Саме останні процеси сьогодні розглядають як потенційні молекулярні мішені для реалізації нової стратегії лікування ХСН зі збереженою ФВ — фокус фармакологічних впливів має бути направлений на інтерстицій та механізми його ремоделювання (Toprak G. et al., 2013; Yamaguchi Y., Feghali-Bostwick C.A., 2013; Tarone G. et al., 2014).

При цьому дослідники не виключають, що два фенотипічні варіанти ХСН із різним об'ємом ФВ ЛШ відображають швидкість природного прогресування та можуть бути пов'язані з однаковими ініціальними процесами. Також можливо, що формування того чи іншого фенотипу ХСН має деякі генетичні передумови (Chacón M.R. et al., 2006; Burkly L.C. et al., 2011; Novoyatleva T. et al., 2013).

Патогенетичні чинники ПРС

Суттєвий вплив на характер структурного ремоделювання ЛШ у постінфарктний період має супутня артеріальна гіпертензія (АГ). Так, на думку В.В. Мазур і співавторів (2004), у пацієнтів з ІМ і попередньою АГ наявне легше ремоделювання ЛШ, яке має переважно концентричний характер.

Можна припустити, що у пацієнтів з АГ гіпертрофований міокард значно швидше адаптується до змінених умов функціонування, пов'язаних з розвитком ІМ, і призводить до зменшення міокардіального стресу, який лімітує розвиток як дилатації ЛШ, так і експансії ІМ. З іншого боку, результати деяких досліджень демонструють більш тяжке структурне ремоделювання ЛШ після перенесеного ІМ у хворих на АГ, нашоухуючи на думку, що АГ є самостійним чинником ризику ПРС (Yoshiyama M. et al., 2005; Savoye C. et al., 2006; Нечесова Т.А. і соавт., 2008). Характер напрямку ПРС залежить від етапу гіпертонічного ремоделювання, на якому розвивається ІМ. Виникнення ІМ на стадії субкомпенсованого та декомпенсованого гіпертензивного серця значно підвищить швидкість прогресування дилатації серця та міокардіальної дисфункції. Не виключено, що саме у таких пацієнтів можна спостерігати швидке прогресування ХСН вже в ранній постінфарктний період. Таким чином, актуальність досліджень впливу АГ на процеси ПРС не викликає жодного сумніву.

Останнім часом досить активно вивчається роль апоптозу в розвитку і прогресуванні ПМД. Робоча гіпотеза для його ролі у виникненні СН пояснює певним чином прогресуючу дисфункцію ЛШ як результат незворотної втрати кардіоміоцитів внаслідок їх запрограмованої смерті (Yousef Z.R. et al., 2000). У низці досліджень продемонстровано можливість активації процесів апоптозу після uszkodження міокарда внаслідок ішемії, реперфузії та не-

крозу (Olivetti G. et al., 1996; 1997). Апоптоз відіграє роль важливого регулятора в адаптивній відповіді на перевантаження тиском і є пусковим чинником розвитку гіпертрофії. Іншими добре відомими тригерами активації апоптозу є цитокіни (насамперед фактор некрозу пухлини та інтерлейкіни), оксидативний стрес й uszkodження мітохондрій (Teiger E. et al. 1996; Ferrari R. et al., 1998; Kajstura J. et al., 1998).

Важливу роль у формуванні структурного ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ІМ відіграють фібробласти, які активуються у відповідь на ішемічне uszkodження. У результаті стимуляції фіброblastів підвищується синтез колагену, що призводить до фіброзу як інфарктних, так і неінфарктних ділянок міокарда, збільшення жорсткості камер із виникненням діастолічної дисфункції, а також порушення інотропного резерву серця (Нечесова Т.А. і соавт., 2008).

У багатьох дослідженнях вивчено роль деяких нейрогормонів у розвитку структурного ремоделювання ЛШ. Згідно із запропонованою гіпотезою, активація нейрогормонів має адаптивний характер і направлена на підтримку серцевого викиду та артеріального тиску. Однак у подальшому ці компенсаторні реакції набувають суто патологічного характеру та безпосередньо сприяють прогресуванню ремоделювання шлуночків і ПМД (Нечесова Т.А. і соавт., 2008).

Найбільш ранньою реакцією на розвиток ІМ є активація симпатoadреналової системи, яка забезпечує хронотропний та інотропний ефекти для підтримання нормального серцевого викиду. Негативним наслідком цієї активації є підвищення напруженості стінок ЛШ, що веде до збільшення потреби міокарда в кисні й поглиблює експансію некрозу. На більш пізніх етапах ремоделювання симпатична активація сприяє розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів. P. Vantrimpont і співавтори (1998) довели, що підвищений рівень норадреналіну тісно корелює з довготривалим прогнозом у пацієнтів із дисфункцією ЛШ.

З іншого боку, результати наукових досліджень демонструють провідну роль ангіотензину II як основного гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у розвитку структурного ремоделювання і прогресування міокардіальної дисфункції ЛШ. Ангіотензин II володіє цілою низкою гемодинамічних і гуморальних ефектів, які учені продовжують ретельно вивчати. Серед основних ремоделюючих ефектів ангіотензину II виділяють:

- участь у проліферації та рості клітин;
- розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів;
- регуляцію апоптозу;
- активацію мітогенів і факторів росту, цитокінів, альдостерону, вазопресину, ендотелінів, катехоламінів.

Натомість іншому чиннику РААС альдостерону відводиться самостійна роль у розвитку структурного ремоделювання шлуночків, що здійснюється за рахунок активації фіброblastів і стимуляції синтезу колагену (Vantrimpont P. et al., 1998;

Глезер М.Г., 2000; Cohn J.N. et al., 2000; Yousef Z.R. et al., 2000). До інших чинників, які впливають на процес структурного ремоделювання, відносять ендотелін, фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни, натрійуретичні пептиди, оксид азоту, а також вплив оксидативного стресу. Слід зауважити, що патофізіологічні ефекти цих факторів сьогодні остаточно не з'ясовані, їх продовжують ретельно вивчати. Так, основні гемодинамічні та гуморальні ефекти ендотеліну з'ясовані з такими катехоламінами й ангіотензином II. У деяких експериментальних дослідженнях відмічено сприятливі ефекти від блокади рецепторів до ендотеліну як у тварин, так і в людей із ХСН (Глезер М.Г., 2000; Cohn J.N. et al., 2000).

Результати дослідження SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) свідчать про певний зв'язок між рівнем цитокінів і функціональним класом ХСН. У випробуваннях на тваринах доведено, що стимуляція надмірними концентраціями фактора некрозу пухлини призводить до активації процесів структурного ремоделювання. Сьогодні відомо, що прозапальні цитокіни активують процеси клітинного апоптозу і таким чином можуть відігравати роль регуляторів клітинної смерті. Також вони спроможні викликати прямий цитотоксичний ефект, який призводить до некрозу клітин. При цьому як апоптоз, так і некроз призводять до подальшого порушення структури і функції ЛШ та зумовлюють прогресування СН (McMurray J. et al., 1991; Глезер М.Г., 2000; Cohn J.N. et al., 2000). Значення системного запалення в ініціації прогресування міокардіальної дисфункції та симптомів ХСН доведено й іншими дослідниками (McMurray J.J. et al., 2012; Yancy C.W. et al., 2013).

Принципово відмінними ефектами володіють натрійуретичні пептиди. Так, периферична вазодилатація і натрійурез, які зумовлені дією передсердного та мозкового натрійуретичного пептиду, протидіють негативним ефектам симпатoadреналової системи і РААС. Вони також можуть гальмувати розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів та створювати умови для більш оптимального ремоделювання ЛШ (Struthers A.D., 1994; Yousef Z.R. et al., 2000). Наведені дані свідчать про наявність певних кардіопротективних ефектів натрійуретичних пептидів у пацієнтів із серцево-судинною патологією, що дає підстави для подальшого вивчення ролі цих нейрогормонів у процесах ремоделювання серця і можливості впливу на зазначені чинники з метою їх попередження.

Висновки

Таким чином, проведені епідеміологічні та клінічні дослідження переконливо доводять, що ПМД ЛШ суттєво модулює найближчий та віддалений прогноз у пацієнта, тому її слід розглядати як провідну фармакологічну мішень при розробці заходів вторинної профілактики, що впливає на тривалість та якість життя осіб, які перенесли ІМ. У ракурсі сучасної концепції розвитку і прогресування міокарді-

альної дисфункції при ІМ розцінюють як багатограний процес, у якому бере участь велика кількість різних патогенетичних чинників. Серед останніх більш-менш вивченими є гемодинамічні та структурно-геометричні, а значно меншою мірою — нейрогуморальні, метаболічні та генетичні фактори. Подальші дослідження в цьому напрямку та детальніший аналіз патофізіологічних процесів, які лежать в основі розвитку й прогресування ПМД, дозволять розробити ефективні фармакологічні заходи з її корекції, уникнути необґрунтованих терапевтичних втручань та оптимізувати підхід до лікування хворих, які перенесли ІМ.

Список використаної літератури

II Научно-практическая конференция Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности (резюме) (2012) Современные достижения и перспективы в лечении сердечной недостаточности. Серцева недостатність, 2: 68–72.

Арипов М.А., Бережинский И.В., Иващенко А.А. (2002) Ишемическое ремоделирование левого желудочка. Методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения. В: Л.А. Бокерия и др. (ред.) Методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения. Москва.

Бабий Л.Н., Строганова Н.П., Хоменко Ю.О. (2014) Ремоделирование левого желудочка сердца у больных с острым инфарктом миокарда при консервативном и интервенционном лечении. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія, 3(8): 18–26.

Беленко Ю.Н. (2004) Ремоделирование левого желудочка сердца: комплексный подход. Сердечная недостаточность, 4: 161–164.

Белов Ю.В. (2012) Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца — от концепции к хирургическому лечению. Lt Novo, Москва, 194 с.

Белов Ю.В., Вараксин В.А. (2002) Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка. Рус. мед. журн., 10: 469–471.

Березин А.Е. (2013) Сердечные тропонины как маркеры тяжести миокардиальной дисфункции и неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (обзор литературы). Укр. мед. часопис, 4(96): 102–109 (<http://www.umj.com.ua/article/11073>).

Глезер М.Г., Асташкин Е.И. (2000) Современная концепция патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца. Подходы к медикаментозной терапии. Клиническая геронтология, 6(1–2): 33–43.

Карпова Р.С. (ред.) (2008) Коронарная и сердечная недостаточность. СТТ, Томск, 716 с.

Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Минина Н.Г., Верба О.Ю. (2010) Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза. Атеросклероз, 1: 25–33.

Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) (2014) Хвороби системи кровообігу як медико-соціально і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник. Київ, 279 с.

Коваленко В.М., Лутай М.І. (ред.) (2011) Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. МОПОН, Київ, 408 с.

Кошля Е.В. (1999) Особенности центральной гемодинамики у больных с постинфарктным кардиосклерозом по данным эхокардиографии. Врачеб. дело, 1: 39–41.

Мазур В.В., Мазур Е.С., Пун Ч.Б. (2004) Особенности постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией. Кардиология, 44(7): 53–56.

Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунов П.В. (2001) Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β-адреноблокаторов. Кардиология, 41(3): 79–83.

Михайлова И.Е., Перепеч Н.Б., Недошвин А.О. и др. (2000) Прогнозирование сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда, на основе оценки систолической функции левого желудочка в остром периоде заболевания. Сердечная недостаточность, 2(3): 6–13.

Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. (1980) Ишемия миокарда и ревакцелизация сердца. Наука. Сиб. отд.-ние, Новосибирск, 293 с.

Непомнящих Л.М., Розенберг В.Д. (1998) Кардиомиопатии: патоморфологический аспект. Изд-во РАМН, Москва, 183 с.

Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. (2008) Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Медицинские новости, 11: 7–13.

Пархоменко А., Иркин О., Кушнир С. (2001) Клинические аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца: от повреждения миокарда к сердечной недостаточности. Doctor, 4(8): 36–39.

Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М. (2002) Патологическая анатомия ремоделирования постинфарктного сердца. Изд-во РАМН, Москва, 103 с.

Рябова Т.Р., Рябов В.В. (2001) Ремоделирование левого желудочка в ранние и поздние сроки переднего инфаркта миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия, 4: 65–69.

Следзевская И.К., Строганова Н.П., Бабий Л.Н., Голубь Н.С. (1997) Диастолическая функция левого желудочка при постинфарктном ремоделировании сердца. Укр. кардиол. журн., 5–6: 10–14.

Следзевская И.К., Строганова Н.П., Бабий Л.Н., Причина Ю.Э. (1998) Внутрисердечная гемодинамика в постинфарктном периоде у больных с гипертрофией левого желудочка. Укр. кардиол. журн., 10: 9–12.

Тарасов Н.И., Сизова И.Н., Малахович Е.В., Барбараш О.Л. (2001) Значение показателей внутрисердечной и легочной гемодинамики в различные периоды инфаркта миокарда для ранней диагностики постинфарктного ремоделирования сердца. Росс. кардиол. журн., 1: 20–23.

Третье универсальное определение инфаркта миокарда (2013) Росс. кардиол. журн., 2(100), Приложение 1: 1–16.

Шахова Е.Б. (2007) Динамика эхокардиографических показателей функции левого желудочка у постинфарктных больных до и после стентирования коронарных артерий. Радиод. пресс, 2(1): 13–21.

Vax J.J., Visser F.C., Poldermans D. et al. (2001) Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. J. Nucl. Med., 42(1): 79–86.

Brouwers F.P., de Boer R.A., van der Harst P. et al. (2013) Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. Eur. Heart J., 34(19): 1424–1431.

Burkly L.C., Michaelson J.S., Zheng T.S. (2011) TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. Immunol. Rev., 244(1): 99–114.

Chacón M.R., Richart C., Gómez J.M. et al. (2006) Expression of TWEAK and its receptor Fn14 in human subcutaneous adipose tissue. Relationship with other inflammatory cytokines in obesity. Cytokine, 33(3): 129–137.

Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. (2000) Cardiac remodeling — concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J. Am. Coll. Cardiol., 35(3): 569–582.

Ferrari R., Agnoletti L., Comini L. et al. (1998) Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. Eur. Heart J., 19 Suppl B: B2–11.

Hutchins G.M., Bulkley B.H., Moore G.W. et al. (1978) Shape of the human cardiac ventricles. Am. J. Cardiol., 41(4): 646–654.

Kajstura J., Leri A., Finato N. et al. (1998) Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(15): 8801–8805.

Kramer C.M., Rogers W.J., Theobald T.M. et al. (1996) Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study. Circulation, 94(4): 660–666.

Kroeker C.A., Tyberg J.V., Beyar R. (1995) Effects of ischemia on left ventricular apex rotation. An experimental study in anesthetized dogs. Circulation, 92(12): 3539–3548.

McMurray J., Abdullah I., Dargie H.J., Shapiro D. (1991) Increased concentrations of tumour necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure. Br. Heart J., 66(5): 356–358.

McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J., 33(14): 1787–1847.

Novoyatlova T., Schymura Y., Janssen W. et al. (2013) Deletion of Fn14 receptor protects from right heart fibrosis and dysfunction. Basic Res. Cardiol., 108(2): 325.

Oliveri R. (1997) Postinfarction ventricular remodeling. Medicographia, 19(1): 57–61.

Olivetti G., Abbi R., Quaini F. et al. (1997) Apoptosis in the failing human heart. N. Engl. J. Med., 336(16): 1131–1141.

Olivetti G., Quaini F., Sala R. et al. (1996) Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart. J. Mol. Cell. Cardiol., 28(9): 2005–2016.

Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. (2006) Controversies in ventricular remodeling. Lancet, 367(9507): 356–367.

Paulus W.J., Tschope C. (2013) A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J. Am. Coll. Cardiol., 62(4): 263–271.

Pfeffer M., Pfeffer M.A., Mirsky I. et al. (1982) Progressive ventricular dilatation and diastolic wall stress in rats with myocardial infarction and failure (abstr). Circulation, 66 Suppl 2: 62–66.

Pfeffer M.A., Braunwald E. (1990) Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation, 81(4): 1161–1172.

Picard M.H., Wilkins G.T., Gillam L.D. et al. (1991) Immediate regional endocardial surface expansion following coronary occlusion in the canine left ventricle: disproportionate effects of anterior versus inferior ischemia. Am. Heart J., 121(3 Pt 1): 753–762.

Savoie C., Equine O., Tricot O. et al.; REModelage Ventriculaire study group (2006) Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REModelage Ventriculaire [REVE] study group). Am. J. Cardiol., 98(9): 1144–1149.

Sayen J.J., Sheldon W.F., Peirce G., Kuo P.T. (1958) Polarographic oxygen, the epicardial electrocardiogram and muscle contraction in experimental acute regional ischemia of the left ventricle. Circ. Res., 6(6): 779–798.

Sharpe N. (1992) Ventricular remodeling following myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 70(10): 20C–26C.

Struthers A.D. (1994) Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? *BMJ*, 308(6944): 1615–1619.

Tarone G., Balligand J.L., Bauersachs J. et al. (2014) Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.*, 16(5): 494–508.

Tatooles C.J., Randall W.C. (1961) Local ventricular bulging after acute coronary occlusion. *Am. J. Physiol.*, 201: 451–456.

Teiger E., Than V.D., Richard L. et al. (1996) Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J. Clin. Invest.*, 97(12): 2891–2897.

Toprak G., Yüksel H., Demirpençe Ö. et al. (2013) Fibrosis in heart failure subtypes. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 17(17): 2302–2309.

Vantrimpont P., Rouleau J.L., Ciampi A. et al. (1998) Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur. Heart J.*, 19(10): 1552–1563.

Yamaguchi Y., Feghali-Bostwick C.A. (2013) Role of endostatin in fibroproliferative disorders. — a candidate for anti-fibrosis therapy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 36(6): 452–458.

Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(16): e147–239.

Yoshiyama M., Kamimori K., Shimada Y. et al. (2005) Left ventricular remodeling after myocardial infarction in antecedent hypertensive patients. *Hypertens. Res.*, 28(4): 293–299.

Yousef Z.R., Redwood S.R., Marber M.S. (2000) Postinfarction left ventricular remodeling: a pathophysiological and therapeutic review. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 14(3): 243–252.

Патофизиологические механизмы развития и прогрессирования миокардиальной дисфункции у пациентов с острым инфарктом миокарда

В.П. Иванов, А.В. Щербак, О.Ф. Белонько, В.П. Щербак

Резюме. Инфаркт миокарда остается одной из основных причин смерти и инвалидности во всем мире. Успешное лечение острого инфаркта миокарда способствовало увеличению количества выживших после обширного инфаркта миокарда и даже повторных его эпизодов. В результате существенно возросло количество пациентов с постинфарктной дисфункцией левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью. В публикации рассмотрены современные взгляды на патофизиологию развития и прогрессирования миокардиальной дисфункции при остром инфаркте миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, миокардиальная дисфункция, сердечная недостаточность, ремоделирование левого желудочка.

Pathophysiological mechanisms of development and progression of myocardial dysfunction in patient with acute myocardial infarction

V.P. Ivanov, O.V. Shcherbak, O.F. Belonko, V.P. Shcherbak

Summary. Myocardial infarction is a major cause of death and disability worldwide. Successful treatment of acute myocardial infarction led to increasing the number of people who survived after a massive heart attack and even repeated incidents of it. As a result, the number of patients with postinfarction left ventricular dysfunction and chronic heart failure significantly increased. Current views of the pathophysiology and progression of myocardial dysfunction related with acute myocardial infarction are considered in article.

Key words: myocardial infarction, myocardial dysfunction, heart failure, left ventricular remodeling.

Адреса для листування:

Белонько Оксана Феліксівна
21000, Вінниця, вул. Зодчих, 4/111
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
кафедра внутрішньої медицини № 3
E-mail: belonko@mail.ru

Одержано 07.05.2015

Реферативна інформація

Диуретик помогает при резистентной артериальной гипертензии

31 августа 2015 г. на Конгрессе Европейского сообщества по кардиологии в Лондоне, Великобритания, представили результаты рандомизированного контролируемого клинического испытания PATHWAY 2, посвященного лечению пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Так, добавление спиронолактона к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторам кальциевых каналов (БМК) и тиазидным диуретикам (ТД) (А+С+D-терапия) существенно эффективнее, чем добавление доксазозина, бисопролола или плацебо.

В исследовании участвовали 335 пациентов (средний возраст — 61 год). Средний уровень артериального давления (АД) при измерении в домашних условиях составил 148/84 мм рт. ст., а при измерении в клинике — 157/90 мм рт. ст. У всех участников диагностирована РАГ, определяемая как неконтролируемое АД, несмотря на применение трех антигипертензивных препаратов (иАПФ или БРА + БМК + ТД). Исследование имело кросс-секционный дизайн, и после рандомизации пациенты на протяжении 12-недельных циклов принимали терапию А+С+D со спиронолактоном 25–50 мг, доксазозином 4–8 мг, бисопрололом 5–10 мг и плацебо. Между циклами периода вымывания препарата не проводили. После лечения различия в изменении систолического АД (САД) между группами составили: между спиронолактоном и плацебо —8,70; между спиронолактоном и бисопрололом/доксазозином —4,26; между спиронолактоном и доксазозином —4,03; между спиронолактоном и бисопрололом —4,48 мм рт. ст. (во всех случаях $p < 0,001$).

Что касается изменений САД в сравнении с исходным значением, то в этом случае также наиболее значимое снижение

было при применении спиронолактона (–12,8 мм рт. ст.), далее — у доксазозина (–8,7 мм рт. ст.) и бисопролола (–8,3 мм рт. ст.). Отмечено снижение САД на 4 мм рт. ст. при приеме плацебо. Другими словами, эффект плацебо ответственен за ½ эффекта доксазозина и бисопролола и ⅓ эффекта спиронолактона при РАГ. Тяжелые побочные явления регистрировали у 2,3% пациентов при лечении спиронолактоном, у 1,7% — доксазозином, у 2,6% — бисопрололом и у 1,7% — плацебо.

Несмотря на то что у пациентов была РАГ, АД удалось контролировать (удерживать в рекомендованных значениях до 135 мм рт. ст.) у 60% пациентов на терапии спиронолактоном, 42% — доксазозином и 44% — бисопрололом. Только 15 пациентов из всей выборки после терапии были допущены к рандомизации другого исследования по оценке эффективности денервации почек. Другими словами, лишь малая часть выборки имела неконтролируемую АГ. Это означает, что распространенность РАГ завышена, и составляет гораздо меньше, чем 20–30% всех пациентов с АГ. При тщательном обследовании у большинства таких пациентов можно установить непосредственную причину резистентности к лечению.

American College of Cardiology (2015) Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy-2 — PATHWAY 2. Press Release, 31 August (http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2015/08/30/05/20/pathway-2?w_nav=LC).

O'Riordan M. (2015) PATHWAY2: Spironolactone Effective in Lowering Blood Pressure in Resistant Hypertension. *Medscape*, 31 August (<http://www.medscape.com/viewarticle/850271>).

Williams B. et al. (2015) The principal results of the Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY) — Optimal treatment of drug resistant hypertension — PATHWAY 2. *European Society of Cardiology 2015 Congress*, 31 August, Abstract 4137.

Виталий Безшейко