

УДК 616.12-008.46-092(127-005.4)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223708>

Годлевська О.М., Більченко О.В., Самбург Я.Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

## Сучасний погляд на патофізіологічні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця

**Резюме.** У керівництві Європейського товариства кардіологів із серцевої недостатності 2016 року було введено термін «серцева недостатність із проміжною фракцією викиду» для позначення пацієнтів із серцевою недостатністю і незначно зниженою фракцією викиду 40–49 %. На сьогодні встановлено, що близько 20 % пацієнтів із серцевою недостатністю потрапляють у цю категорію. Доведено, що ішемічна хвороба серця є одним із провідних чинників формування та прогресування діастолічних порушень лівого шлуночка. Більше ніж у 90 % пацієнтів з ішемічною хворобою серця різною мірою виявляється діастолічна дисфункція, в основі якої можуть лежати порушення активної релаксації та фібротичні процеси в міокарді, які виникають унаслідок прогресуючого атеросклеротичного кардіосклерозу або перенесеного гострого інфаркту міокарда. У зв'язку з чим актуальним є аналіз останніх даних про механізми формування міокардіального фіброзу ішемічного генезу та його роль в патогенезі серцевої недостатності. Було доведено, що хронічне гіпоксично-ішемічне ушкодження міокарда супроводжується некрозом кардіоміоцитів, на місці яких розвивається репаративний фіброз, при цьому колагенові волокна, що з'явилися, заповнюють місце кардіоміоцитів. У прикордонній зоні між рубцем, який сформовано за рахунок репаративного фіброзу, і зоною гібернованого міокарда, меншою мірою в інтактному міокарді, розвивається реактивний фіброз (периваскулярний та інтерстиціальний). Його утворення побічно обумовлене перевантаженням тиском й перерозтяганням волокон кардіоміоцитів. Міофіброласти експресують скорочувальні білки, подібні актину гладких м'язів, що забезпечують механічний натяг у ремодельованому матриксі, тим самим зменшуючи зону рубця. У будь-якому випадку розвиток фіброзу в позаклітинному матриксі є невід'ємною частиною ремодельовання міокарда й вимагає продовження досліджень, спрямованих на розв'язання проблеми участі всіх механізмів у патогенезі хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця залежно від її типів.

**Ключові слова:** серцева недостатність із проміжною фракцією викиду; ішемічна хвороба серця; фіброз; діастолічна дисфункція; огляд

У керівництві Європейського товариства кардіологів (ЄТК) із серцевої недостатності 2016 року був уведений термін «серцева недостатність із проміжною фракцією викиду» (ХСНпФВ) для позначення пацієнтів з серцевою недостатністю і незначно зниженою фракцією викиду (ФВ) 40–49 %. На сьогодні встановлено, що близько 20 % пацієнтів із серцевою недостатністю потрапляють у цю категорію.

Ще до введення терміна «хронічна серцева недостатність із проміжною фракцією викиду» як окремої категорії було поставлене питання про те, чи є

серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (ХСНзнФВ) і збереженою ФВ (ХСНзбФВ) лівого шлуночка (ЛШ) двома абсолютно різними синдромами чи тільки двома кордонами одного й того ж спектра захворювань, або ж ХСНпФВ є закономірним проявом старіння і пов'язана з віком хворих, а також супутніми захворюваннями [1]. Однозначно можна відзначити, що введення категорії ХСНпФВ підсилює контраст між ХСНзнФВ і ХСНзбФВ, бо з патогенетичної точки зору між ними існують помітні відмінності [2].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состоiâniï»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Годлевська Ольга Михайлівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, нефрології та загальної практики — сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна, e-mail: ogodlevska7@gmail.com, контактний тел.: +38095 301-76-15  
For correspondence: Godlevska Olga Mykhailivna, PhD, Associate Professor of Department Therapy, Nephrology and General Practice — Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine, e-mail: ogodlevska7@gmail.com, phone: +38095 301-76-15

Важливим і значущим відкриттям було те, що відносно ішемічної етіології ХСНпФВ більше нагадує ХСНзнФВ. У пацієнтів із ХСНпФВ, як і з ХСНзнФВ, установлений більш високий відсоток ішемічної хвороби серця (ІХС) (65 %) й ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії (40 %), тоді як гіпертонічна хвороба серця та пороки серця є більш поширеними причинами виникнення ХСНзбФВ (57 %). У шведському реєстрі серцевої недостатності в структурі захворюваності частка ІХС становила 60 % для ХСНзнФВ, 61 % — для ХСНпФВ і 52 % — для ХСНзбФВ [3].

У довгостроковому реєстрі серцевої недостатності ЄТК [4] ішемічна етіологія встановлена у 48,6 % пацієнтів із ХСНзнФВ, 41,8 % — із ХСНпФВ і тільки у 23,7 % пацієнтів — із ХСНзбФВ. В аналізі дослідження TIME-CHF, у якому брали участь літні пацієнти із симптомами серцевої недостатності, частка ішемічної етіології становила 58,2; 56,5 і 31,3 % відповідно для ХСНзнФВ, ХСНпФВ і ХСНзбФВ [5]. Отже, з етіологічної точки зору пацієнти з ХСНпФВ більше схожі на таких із ХСНзнФВ, ніж із ХСНзбФВ.

Ішемічна хвороба серця визнана основним патогенетичним фактором при формуванні серцевої недостатності, підвищуючим ризик виникнення серцевої недостатності у 8 разів [6]. Так, зі збільшенням віку населення і дедалі більш ефективним лікуванням гострого коронарного синдрому, що призводить до меншого пошкодження міокарда і хронічного ремодельовання, ІХС справляє значущий вплив на формування серцевої недостатності та її підтипів. Це було підтверджено недавніми результатами, які вказують на зміну типів ХСН на тлі ІХС, постінфарктного кардіосклерозу, що більше впливає на ХСНпФВ і ХСНзбФВ порівняно з ХСНзнФВ [6]. Проте на сьогодні фактичні дані включають поодинокі та вельми суперечливі дані про механізми формування і маркери прогресування ХСНпФВ на тлі ІХС [7–11], а також є невизначеними щодо ролі встановленої ІХС у виявленні ризику нових ішемічних подій залежно від змін ФВ у хворих із ХСНпФВ порівняно з ХСНзнФВ і ХСНзбФВ [9, 12, 13].

Доведено, що ІХС є одним із провідних чинників формування та прогресування діастолічних порушень ЛШ. Більше ніж у 90 % пацієнтів з ІХС різною мірою виявляється діастолічна дисфункція [14], в основі якої можуть лежати порушення активної релаксації та фібротичні процеси в міокарді, що виникають внаслідок прогресуючого атеросклеротичного кардіосклерозу або перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ). У зв'язку з чим актуальним є аналіз останніх даних про механізми формування міокардіального фіброзу ішемічного генезу та його роль у патогенезі серцевої недостатності.

Фіброз є підвищенням відкладення колагену в тканині. Порушення суворо регульованого балансу між синтезом і деградацією колагену призводить до структурних та функціональних порушень серця. Фіброз порушує координацію хвилі збудження по тканині міокарда, що в подальшому впливає на скорочення міокарда в систолу і призводить до глибокого порушення як систолічної, так і діастолічної функції ЛШ [15]. Під-

вищене відкладення інтерстиціального колагену в перимізіальному просторі спочатку пов'язане із зміною якості міокарда, зокрема більш жорстким лівим шлуночком та появою діастолічної дисфункції. При цьому активне фіброзне ремодельовання інтерстицію серця викликає деградацію позаклітинного матриксу (ПМ), що приводить до розвитку дилатації ЛШ і систолічної дисфункції [16].

Ламінарна архітектура міокарда визначається складною мережею білків позаклітинного матриксу, що складаються в основному з фібрилярного колагену. За морфологічними характеристиками мережа міокардіальної матриці може бути розділена на три складові: епі-, пери- і ендомізій [17]. Заснована на колагені мережа міокарда не тільки служить каркасом для клітинних компонентів, а і важлива для передачі скорочувальної функції. Приблизно 85 % загального колагену міокарда відноситься до I типу, в основному він пов'язаний із товстими волокнами, які надають міцність тканині. Колаген III типу представлений 11 % загального білка колагену в серці, зазвичай утворює тонкі волокна та підтримує еластичність матричної мережі [18]. На додаток до колагенів позаклітинний матрикс серця також містить глікозаміноглікани, глікопротеїни та протеоглікани; значні запаси прихованих факторів росту і протеаз, активація яких після пошкодження міокарда викликає фіброзну відповідь. Серцевий інтерстицій містить кілька різних типів клітин, проте основну роль у патогенезі ХСН відіграють фібробласти. Так, серцеві фібробласти укладені в ендомізіальному інтерстиціальному матриксі, який оточує кардіоміоцити, і являють собою найбільш поширені інтерстиціальні клітини в серці. Будучи переважаючими матрикс-продуруючими клітинами в міокарді [19], фібробласти мають ключове значення у збереженні цілісності матричної мережі. Через автокринну й паракринну регуляцію секретованих факторів, а також через пряму міжклітинну взаємодію вони формують тривимірну структуру серця. Підтримка тривимірної мережі серця за рахунок синтезу й деградації позаклітинного матриксу є однією з основних функцій серцевих фібробластів [20].

Порушення ПМ у фіброзному серці може викликати систолічну дисфункцію через кілька різних механізмів. По-перше, втрата фібрилярного колагену порушує функцію скорочення кардіоміоцитів у певній зоні міокарда, що призводить до неузгодженого скорочення пучків кардіоміоцитів [21]. По-друге, взаємодії між ендомізіальними компонентами (ламінін і колаген) та їх рецепторами відіграють важливу роль у гомеостазі кардіоміоцитів. По-третє, фіброз призводить до ковальючого зміщення (прослизання) кардіоміоцитів, викликаючи зменшення кількості м'язових шарів стінки шлуночка, і подальшої дилатації лівого шлуночка [22]. Незалежно від патофізіологічних механізмів, відповідальних за розвиток фіброзної відповіді, загибель кардіоміоцитів часто є вихідною подією, відповідальною за активацію фіброгенних сигналів у міокарді, що проявляється зниженням інотропної функції міокарда.

Значний внесок у формування фіброзу серця роблять міофібробласти. Міофібробласти — це феноти-

пово модульовані фібробласти, що накопичуються в місцях пошкодження й поєднують ультраструктурні та фенотипові характеристики клітин гладких м'язів. У спокої серцеві фібробласти не мають актинасоційованих міжклітинних і клітинно-матричних контактів [23] і не секретують значну кількість матричних білків [24]. Після пошкодження міокарда, зміни в матричному середовищі індукція та вивільнення факторів росту, цитокінів і посилення механічного стресу динамічно модулюють фенотип фібробластів. Незалежно від етіології фіброзу трансдиференціювання міофібробластів є відмінною рисою серцевої фіброзної відповіді. Для трансдиференціювання міофібробластів у пошкодженому серці необхідно кілька ключових факторів. По-перше, активація трансформуючого ростового фактора бета (TGF- $\beta$ ) до інтерстицію серця, що сприяє транскрипції гладком'язового  $\alpha$ -актину ( $\alpha$ -SMA) у фібробластах [25]. По-друге, зміни у складі та механічних властивостях позаклітинного матриксу полегшують трансдиференціювання міофібробластів, змінюючи відповіді на механічне напруження або модулюючи передачу сигналів факторів зростання. Індукція білків спеціалізованого матриксу (таких як фібронектин ED-A), підвищене відкладення нефібрилярних колагенів (таких як колаген VI) і включення матрицелюлярних білків у серцевий матрикс (таких як потужний активатор TGF- $\beta$  тромбоспондин-1) беруть участь у диференціюванні  $\alpha$ -SMA-позитивних міофібробластів у пошкодженому серці. По-третє, експресія рецепторів клітинної поверхні (таких як інтегрини і синдекани) може бути важлива для трансдукції сигналів, опосередкованих фактором росту у фібробластах серця, що ведуть до трансдиференціювання міофібробластів. Механочутлива або індуквана цитокінами активація інтегринів клітинної поверхні [26] і синдеканів [27] може посилювати передачу сигналів фактора росту, призводячи до трансдиференціювання міофібробластів і сприяючи фіброзному ремоделюванню серця. Нарешті, механічний стрес безпосередньо стимулює синтез мРНК  $\alpha$ -SMA у фібробластах за допомогою передачі сигналів Rho/Rho-кінази [28], але може бути недостатнім для запуску трансдиференціювання міофібробластів за відсутності TGF- $\beta$ .

Участь ендотеліальної системи у фіброзі серця, зокрема дія ендотеліальних клітин, підтверджується частим поєднанням фіброзних і ангіогенних станів, що призводять до виникнення периваскулярного фіброзу. Ендотеліальні клітини ендокарда й ендотеліальні клітини внутрішньоміокардіальних капілярів регулюють скорочувальний стан кардіоміоцитів за допомогою автоскринної та паракринної передачі сигналів за участю оксиду азоту (NO) і ендотеліну-1 (ET-1).

Ендотеліальні клітини сприяють фіброзному ремоделюванню серця за допомогою трьох різних механізмів. Перший механізм — шлях експресії профіброзних медіаторів, таких як TGF- $\beta$ 1, FGFs або ендотеліну-1, виділений із судинних ендотеліальних клітин [29].

Другий шлях обумовлений тим, що ендотеліальні клітини можуть спричинювати фіброз через вивільнення прозапальних цитокінів та хемокінів, сприяючи

тим самим рекрутуванню макрофагів і лімфоцитів із фіброгенною дією.

Третій механізм полягає в тому, що ендотеліальні клітини можуть піддаватися переходу ендотелію в мезенхіму [30], що безпосередньо сприяє розширенню пулу фібробластів у фіброзному серці.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* встановили, що ET-1 є потужним фіброгенним медіатором, який діє паралельно з TGF- $\beta$  й ангіотензином [31], а також є сполучною ланкою між запаленням і фіброзом [32]. Як TGF- $\beta$ , так і ангіотензин здатні індукувати ET-1 у клітинах різних типів [33]. Відомо, що ET-1 додатково секретується в серці із порушенням функції [34]. ET-1 посилює проліферацію серцевих фібробластів, стимулює синтез матричного білка, знижує активність колагенази [35] й індукує стійкий до апоптозу фенотип фібробластів [36]. Специфічна для серця надекспресія ET-1 індукує фіброз міокарда, пов'язаний із бівентрикулярною систолічною та діастолічною дисфункцією [37].

Окиснювальний стрес залучений у патогенез фіброзу серця за рахунок прямої дії, а також через його участь в активації цитокінів і факторів росту. Окиснювальний стрес і активні форми кисню (АФК) безпосередньо регулюють кількість і якість позаклітинного матриксу шляхом модулювання експресії матричного білка й метаболізму. Посилення окиснювального стресу активує матриксні металопротеїнази (ММП) і знижує синтез фібрилярного колагену серцевими фібробластами [38].

Матричні металопротеїнази, які секретуються в основному запальними клітинами, є членами родини цинкзалежних ендопептидаз [39], які в сукупності здатні розщеплювати практично всі субстрати позаклітинного матриксу та відіграють важливу роль у патологічних процесах. Так, ММП-2 та ММП-9 розщеплюють еластин, колаген IV типу і деякі інші молекули ПМ, а ММП-2 розщеплює інтерстиціальний колаген типів I, II і III. Внутрішньоклітинна ММП-2, виявлена в кардіоміоцитах, розщеплює легкий ланцюг міозину [40] і сприяє прогресуванню серцевої діяльності. Недавні дослідження стабільності атеросклеротичних бляшок показали, що ММП-3 і ММП-9 виконують захисні функції, обмежуючи зростання бляшок і підвищуючи їх стабільність, однак ММП-12 сприяє розширенню й дестабілізації ушкоджень міокарда [41]. Підвищення активності металопротеїнази пов'язане, принаймні частково, із підвищеною транскрипцією. Установлено, що такі цитокіни, як інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) і фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), зменшують синтез колагену й активують ММП, які руйнують колаген [42]. Особливий інтерес викликає ММП-9, що відіграє важливу роль у виникненні атеросклеротичної бляшки і в прогнозі розвитку інфаркту міокарда [43]. ММП-9 є одним з потенційних біомаркерів кардіального ремоделювання, про що свідчать роботи на тваринних моделях і клінічні дослідження. У моделях тварин експресія ММП-9 значно зростає і пов'язана із запаленням, діабетичними мікросудинними ускладненнями, деградацією й синтезом позаклітинного матриксу, а також серцевою дисфункцією. ММП-9 експресується в міоцитах, фібробластах, судинних гладком'язових клі-

тинах, ендотеліальних клітинах, нейтрофілах, макрофагах і фібробластах [44]. Численні дослідження пацієнтів зі стабільною стенокардією продемонстрували підвищені рівні ММП-9 порівняно зі здоровими індивідуумами [45, 46]. Доведено, що ММП-9 є значущим предиктором серцевих подій у пацієнтів із ХСН [44].

Проте їх роль у патогенезі ХСН та її типів залишається не вивченою. Активність ММП контролюється регуляцією експресії та протеолітичної активації проферментів і тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП). Дисбаланс активності ММП і ТІМП відіграє важливу роль у ремоделюванні шлуночків і корелює з патологічними станами в пацієнтів із ХСН. ТІМП-1 зв'язується з неактивним про-ММП-9, утворюючи комплекс, у якому ТІМП-1 зберігає здатність інгібувати активність іншої активної ММП. ММПs і ТІМПs — це ферменти, які руйнують матрицю. Вони активуються при серцевій недостатності і впливають на ремоделювання лівого шлуночка [47–49].

Установлено, що після хронічної активації нейрогормональної системи відбувається посилення вироблення і вивільнення ММП до позаклітинного матриксу лівого шлуночка [50]. Отже, симпатична нервова система може модулювати продукцію ММП у пацієнтів із ХСН. Доведена значущість циркулюючих рівнів ММП, ТІМП і комплексних нейрогормональних профілів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Визначена вища ймовірність виникнення серцевої недостатності в пацієнтів із високими значеннями ММП-9.

Крім прямої дії, АФК є ключовими медіаторами цитокін- і ангіотензин-ІІ-індукованого впливу на фібробласти [51] і впливають на посилення транскрипції ММП [52].

Ангіотензин ІІ активує АФК-чутливі кінази, які мають вирішальне значення для медіації фіброзного ремоделювання серця [53]. Додатково у фібробластах серця ангіотензин ІІ стимулює вироблення колагену за допомогою активації синтезу АФК [54].

При цьому відбувається експресія прозапальних цитокінів, як-от: TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, послідовно індукуються у фіброзному серці [55]. Установлено, що циркулюючі рівні TNF- $\alpha$  і ІЛ-6 корелюють з маркерами синтезу й деградації колагену в пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією [56], що вказує на зв'язок між активацією цитокінів і ремоделюванням позаклітинного матриксу. *In vitro* прозапальні цитокіни є потужними регуляторами метаболізму колагену і значно впливають на фенотип фібробластів і експресію генів. Так, TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 зменшують синтез колагену в ізолюваних серцевих фібробластах і збільшують експресію і активність ММП [57] при одночасному зниженні синтезу інгібіторів металопротеїназ [58]. Ці дії сприяють деградації матриксу [42]. При цьому ІЛ-1 $\beta$  чинить потужну антипроліферативну дію на фібробласти серця, змінюючи експресію фібробластних циклінів, циклінозалежних кіназ та їх інгібіторів, а також посилює активність фібробластної сфінгозинкінази [59]. На додаток до свого прямого впливу на фібробласти серця проза-

пальні цитокіни викликають експресію та вивільнення широкого спектра медіаторів, які можуть модулювати фіброзний процес.

Значні дані вказують на нейрогормональні шляхи в патогенезі серцевого фіброзу. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє ключову роль у патогенезі фіброзу незалежно від етіології. Макрофаги та фібробласти, проникаючи в пошкоджене серце, продукують ренін і ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), молекули, необхідні для генерації ангіотензину (АТ-ІІ) [60].

Ефекти АТ-ІІ обумовлюють активацію фібробластів і тим самим детермінують розвиток та прогресування серцевої недостатності. АТ-ІІ синтезується переважно під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту з біологічно неактивного попередника — АТ-І. АПФ і АТ-ІІ створюють типовий союз регулювання РААС. Діючи одночасно як тканинний фактор росту і як вазоконстриктор, АТ-ІІ детермінує розвиток АТ-ІІ-індукованого фіброзу. Реалізація стимулювання фіброзоутворення АТ-ІІ здійснюється декількома шляхами: провокування вазоконстрикції у вогнищі ішемії, де він посилює перебіг клітинного апоптозу, що чинить пряму дію на кардіоміоцити (КМЦ); а також стимулюючи активацію TGF- $\beta$ , АТ-ІІ включає посилення проліферації фібробластів. Безпосередня дія АТ-ІІ реалізується через АТ1-рецептори, що викликають вазоконстрикцію, збільшення реабсорбції натрію, води та погіршення оксидативного стресу. АТ1-рецептори провокують ендотеліальну дисфункцію та ініціюють синтез прозапальних цитокінів, тим самим формуючи базу для клітинної і тканинної гіпертрофії.

Місцево вивільнюваний ангіотензин ІІ служить потужним стимулятором для серцевих фібробластів як при безпосередньому впливі, так і при впливі TGF- $\beta$ . Дослідження *in vitro* показали, що ангіотензин ІІ стимулює проліферацію серцевих фібробластів і підвищує їх колаген-синтетичну активність за допомогою залежних від АТ1-рецептора взаємодій [61].

Навпаки, передача сигналів рецептора АТ-ІІ може інгібувати дію, опосередковані АТ1-рецептором, пригнічувати проліферацію фібробластів і синтез матриксу [62] і, таким чином, служити негативним регулятором профіброзних відповідей, опосередкованих ангіотензином ІІ. *In vivo* значущі дані підтверджують профіброзні дії передачі сигналів АТ1-рецепторами. Блокада АТ1-рецепторів значно знижує інтерстиціальний фіброз у моделях інфаркту міокарда [63] і фіброзу [63]. Помітні позитивні ефекти інгібування АПФ і блокади АТ1-рецепторів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю або гострим інфарктом міокарда можуть бути пов'язані, щонайменше частково, з пригніченням ангіотензиніндукованої фіброгенної дії.

Існує так званий альтернативний шлях синтезу АТ-ІІ. У результаті блокади РААС і АПФ збільшується активність хімази, а саме серинової протеази, що є компонентом внутрішньоклітинної РААС. Серинова протеаза утримує ступінь підвищеного АТ-ІІ, синтез ендотеліну-1, а також про-ММП-9 та про-ММП-3,

які потенціюють розвиток запалення і подальше ремоделювання міокарда. АТ-II і ET-1 діють спільно і одночасно беруть участь в утворенні міокардіального фіброзу.

Вважається доведеним, що АТ-II не тільки стимулює клітинне зростання за рахунок синтезу протеїну в КМЦ, а й за допомогою активації секреції альдостерону (Ал) у тканинах серця впливає на темпи розвитку інтерстиціального фіброзу.

Альдостерон — мінералокортикоїдний гормон, що секретується наднирковими залозами. Цікаво, що підвищений окиснювальний стрес і запалення судин є першими ефектами альдостерону в судинах. Альдостерон активує пошкодження мікроциркуляторного русла, опосередковує розвиток запальної реакції, а також прямо впливає на електролітний склад ендотеліальних клітин і на функцію ендотеліальних прогеніторних клітин і подальше формування навколосудинного інтерстиціального некрозу.

Слід зазначити, що Ал служить медіатором міокардіального і периваскулярного фіброзу за рахунок посилення синтезу колагену I типу, шляхом прямого впливу на рецептори в цитозолі судинних фібробластів, які стимулюють експресію матричної РНК синтезу колагену I типу. При цьому доведено, що Ал сприяє фіброгенезу в органах-мішенях, включаючи міокард і нирки, впливаючи на систему фібринолізу через вплив на інгібітори й активатори плазміногену [64].

Додатково альдостерон впливає через геномні та негеномні шляхи на мінералокортикоїдні рецептори. Існує тісний зв'язок між альдостероновим і ангіотензин-II-шляхами, а також зв'язок із системою ендотеліну-1. Установлено високий кореляційний зв'язок між плазмовим рівнем альдостерону і серцево-судинним ризиком. Доведено, що Ал і ангіотензин II чинять синергічну дію на проліферацію та міграцію фібробластів, при цьому альдостерон збільшує експресію рецепторів ангіотензину [65]. Навпаки, ангіотензин II стимулює синтез альдостерону наднирковими залозами.

Останнім часом дедалі більше доказів підкреслюють важливість альдостерону в серцево-судинних ускладненнях, пов'язаних із метаболічним синдромом, таких як артеріальне ремоделювання та ендотеліальна дисфункція. Хронічна активація системи ренін — ангіотензин — альдостерон відіграє важливу роль в ініціації та прогресуванні ХСН. Ця хронічна активація призводить до підвищення рівня альдостерону, що, у свою чергу, стимулює накопичення колагену і призводить до проліферації позаклітинного матриксу, дисфункції ендотелію [66–68] і активації факторів росту.

Можливо, найбільш добре вивчений і охарактеризований фіброгенний фактор росту — TGF- $\beta$  [69]. TGF- $\beta$  помітно і послідовно активується на експериментальних моделях фіброзу серця й у фіброзних серцях людини [70]. Вплив TGF- $\beta$  на фібробласти серця може забезпечити клітинну біологічну основу для TGF- $\beta$ -індукованого фіброзу серця [71]. Одночасно стимуляція TGF- $\beta$  індукує трансдиференціювання міофібробластів [72] і підсилює синтез білка позаклітин-

ного матриксу. Більше того, зберігаючи матрикс ефекти TGF- $\beta$  обумовлені індукцією експресії інгібіторів протеаз, як-от: інгібітора активатора плазміногену 1 і тканинних інгібіторів металопротеїназ.

Слід зазначити, що особливо значущим відкриттям, що змінило уявлення про механізми розвитку ремоделювання міокарда при ХСН, було виявлення участі активації колагенолітичних ферментів (матриксних металопротеїназ). Установлено, що руйнування позаклітинного матриксу викликає дилатацію й витончення стінки ЛШ внаслідок інтрамурального перегрупування пучків КМЦ і/або окремих клітин всередині стінки ЛШ, а також призводить до роз'єднаності скорочень камер і сегментів міокарда (дисинхронії) і зниження насосної функції серця.

З точки зору загальної патології стан після ГІМ визначається як загибель міокардіальних клітин (коагуляційний некроз), пов'язана із пролонгованою ішемією. В умовах зниження або припинення доставки кисню відбувається швидке руйнування і фрагментація серцевого ПМ. Установлено, що через десять хвилин після оклюзії коронарної артерії відзначається активація ММП у серцевому інтерстиції. Результатом активації протеаз є деградація білків матриці і зниження вмісту колагену в міокарді. Прозапальні цитокіни, як-от: фактор некрозу пухлини альфа і ІЛ-1 — значно стимулюють експресію й активацію колагеназ у серцевих капілярних ендотеліоцитах і фібробластах: ММП-2, ММП-8, ММП-9.

Порушення функції ендотелію судин, що маніфестують при ГІМ, супроводжується регіонарними розладами гемодинаміки, тягнуть за собою порушення синтезу й вивільнення оксиду азоту. Останній, включаючись до ланцюга негативних реакцій, стимулює утворення активних форм кисню, які індукують, у свою чергу, збільшення синтезу адгезивних молекул, різного роду факторів зростання, підвищення агрегації тромбоцитів і тромбоутворення. АФК, справляючи цитотоксичний ефект, беруть участь у руйнуванні колагену і клітин ПМ, у тому числі і макрофагів, активізуючи процеси апоптозу. Руйнуванню також піддаються глікозаміноглікани, що призводить до генерації низькомолекулярних фрагментів із прозапальними властивостями.

Хронічне гіпоксичне ішемічне ушкодження міокарда супроводжується некрозом кардіоміоцитів, на місці яких розвивається репаративний фіброз, при цьому колагенові волокна, що з'явилися, заповнюють місце кардіоміоцитів. У прикордонній зоні між рубцем, який сформовано за рахунок репаративного фіброзу, і зоною гібернованого міокарда, меншою мірою в інтактному міокарді, розвивається реактивний фіброз (периваскулярний та інтерстиціальний). Його утворення побічно обумовлене перевантаженням тиску і перерозтяганням волокон кардіоміоцитів. Міофібробласти експресують скорочувальні білки, подібні до актину гладких м'язів, що забезпечують механічний натяг у ремодельованому матриксі, тим самим зменшуючи зону рубця. У будь-якому випадку розвиток фіброзу в ПМ є невід'ємною

частиною ремоделювання міокарда і вимагає продовження досліджень, спрямованих на розв'язання проблеми участі всіх механізмів у патогенезі ХСН на тлі ІХС залежно від її типів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Komajda M., Lam C.S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur. Heart J.* 2014. 35. 1022-1032.
2. Paulus W.J., Tschöpe C. 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.* 2013. 62. 263-271.
3. Vedin O., Lam C.S., Koh A.S. et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ. Heart Fail.* 2017. 10. e003875.
4. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017. 19. 1574-1585.
5. Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T. et al.; TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2017. 19. 1586-1596.
6. Lund L.H., Mancini D. Heart failure in women. *Med. Clin. North Am.* 2004. 88. 1321-1345.
7. Lam C.S., Solomon S.D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50 %). *Eur. J. Heart Fail.* 2014. 16. 1049-1055.
8. Badar A.A., Perez-Moreno A.C., Hawkins N.M., Jhund P.S., Brunton A.P. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronary artery disease and angina: analysis of the irbesartan in patients with heart failure and preserved systolic function trial. *Circ. Heart Fail.* 2015. 8. 717-724.
9. Coles A.H., Fisher K., Darling C., Yarzebski J., McManus D.D. Long-term survival for patients with acute decompensated heart failure according to ejection fraction findings. *Am. J. Cardiol.* 2014. 114. 862-868.
10. Solomon S.D., Anavekar N., Skali H., McMurray J.J., Swedberg K. Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005. 112. 3738-3744.
11. Gottdiener J.S., McClelland R.L., Marshall R., Shemanski L., Furberg C.D. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. *The Cardiovascular Health Study. Ann. Intern. Med.* 2002. 137. 631-639.
12. Lee D.S., Gona P., Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009. 119. 3070-3077.
13. Badar A.A., Perez-Moreno A.C., Hawkins N.M. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with angina and heart failure in the CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) Programme. *Eur. J. Heart Fail.* 2015. 17. 196-204.
14. Rusinaru D., Houpe D., Szymanski C. et al. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital for admission with heart failure preserved and with reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2014. 16. 967-976.
15. Janicki J.S., Brower G.L. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function. *J. Card. Fail.* 2002. 8(6). S319-25.
16. Iwanaga Y., Aoyama T., Kihara Y. et al. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 39(8). 1384-91.
17. Weber K.T. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989. 13(7). 1637-52.
18. Jugdutt B.I. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when enough is enough. *Circulation.* 2003. 108(11). 1395-403.
19. Eghbali M., Blumenfeld O.O., Seifert S. et al. Localization of types I, III and collagen IV mRNAs in rat heart cells by in situ hybridization. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1989. 21(1). 103-13.
20. Brown R.D., Ambler S.K., Mitchell M.D., Long C.S. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005. 45. 657-87.
21. Brower G.L., Gardner J.D., Forman M.F. et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2006. 30(4). 604-10.
22. Anversa P., Olivetti G., Capasso J.M. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991. 68(14). 7D-16D.
23. Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B. et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. 3(5). 349-63.
24. Hinz B. The myofibroblast: paradigm for a mechanically active cell. *J. Biomech.* 2010. 43(1). 146-55.
25. Dobaczewski M., Gonzalez-Quesada C., Frangogiannis N.G. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2010. 48(3). 504-11.
26. Carracedo S., Lu N., Popova S.N. et al. The fibroblast integrin alpha11beta1 is induced in a mechanosensitive manner involving activin A and regulates myofibroblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2010. 285(14). 10434-45.
27. Herum K.M., Lunde I.G., Skrbic B. et al. Syndecan-4 signaling via NFAT regulates extracellular matrix production and cardiac myofibroblast differentiation in response to mechanical stress. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013. 54. 73-81.
28. Wang J., Zohar R., McCulloch C.A. Multiple roles of alpha-smooth muscle actin in mechanotransduction. *Exp. Cell Res.* 2006. 312(3). 205-14.
29. Adiarto S., Heiden S., Vignon-Zellweger N. et al. ET-1 from endothelial cells is required for complete angiotensin II-induced cardiac fibrosis and hypertrophy. *Life Sci.* 2012. 91(13-14). 651-657.
30. Zeisberg E.M., Tarnavski O., Zeisberg M. et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat. Med.* 2007. 13(8). 952-61.
31. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ. Res.* 2010. 106(11). 1675-80.

32. Alvarez D., Briassouli P., Clancy R.M. et al. A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J. Biol. Chem.* 2011. 286(35). 30444-54.
33. Shi-wen X., Kennedy L., Renzoni E.A. et al. Endothelin is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor beta in human lung fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2007. 56(12). 4189-94.
34. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Transcardiac extraction of circulating endothelin-1 across the failing heart. *Am. J. Cardiol.* 2000. 86(5). 524-528.
35. Guarda E., Katwa L.C., Myers P.R., Tyagi S.C., Weber K.T. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc. Res.* 1993. 27(12). 2130-2134.
36. Kulasekaran P., Scavone C.A., Rogers D.S. et al. Endothelin-1 and transforming growth factor-beta1 independently induce fibroblast resistance to apoptosis via AKT activation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009. 41(4). 484-493.
37. Mueller E.E., Momen A., Massé S. et al. Electrical remodeling precedes heart failure in an endothelin-1-induced model of cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2011. 89(3). 623-33.
38. Siwik D.A., Pagano P.J., Colucci W.S. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001 Jan. 280(1). 53-60.
39. Arakaki P.A., Marques M.R., Santos M.C. MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. *J. Biosci.* 2009. 34. 313-20.
40. Sawicki G., Leon H., Sawicka J. et al. Degradation of myosin light chain in isolated rat hearts subjected to ischemia-reperfusion injury: a new intracellular target for matrix metalloproteinase-2. *Circulation.* 2005. 112(4). 544-52.
41. Johnson J.L., George S.J., Newby A.C., Jackson C.L. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, 12 on and atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. 102(43). 15575-80.
42. Siwik D.A., Chang D.L., Colucci W.S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ. Res.* 2000. 86. 1259-1265.
43. Amalinei C., Caruntu I.D., Giusça S.E., Balan R.A. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2010. 51. 215-28.
44. Morishita T., Uzui H., Mitsuke Y. et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2017. 4(3). 321-330.
45. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. 32(2). 368-372.
46. Tayebjee M.H., Lip G.Y.H., Tan K.T. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005. 96(3). 339-345.
47. Ahmed S.H., Clark L.L., Pennington W.R. et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2006. 113. 2089-2096.
48. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur. Heart J.* 2007. 28. 711-718.
49. Li Y.Y., Feldman A.M., Sun Y., McTiernan C.F. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation.* 1998. 98. 1728-1734.
50. Coker M.L., Jolly J.R., Joffs C. et al. Matrix metalloproteinase expression and activity in isolated myocytes after neurohormonal stimulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. 281. 543-551.
51. Cheng T.H., Cheng P.Y., Shih N.L. et al. Involvement of reactive oxygen species in angiotensin II-induced endothelin-1 gene expression in rat cardiac fibroblasts. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. 42(10). 1845-54.
52. Siwik D.A., Colucci W.S. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail. Rev.* 2004. 9(1). 43-51.
53. Ohtsu H., Frank G.D., Utsunomiya H., Eguchi S. Redox-dependent protein kinase regulation by angiotensin II: mechanistic insights and its pathophysiology. *Antioxid. Redox Signal.* 2005 Sep-Oct. 7(9-10). 1315-26.
54. Lijnen P., Papparella I., Petrov V., Semplicini A., Fagard R.J. Angiotensin II-stimulated collagen production in cardiac fibroblasts is mediated by reactive oxygen species. *Hypertens.* 2006. 24(4). 757-66.
55. Segiet O.A., Piecuch A., Mielanczyk L. et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol. J. Cardiol.* 2019. 22(6). 287-299.
56. Timonen P., Magga J., Risteli J. et al. Cytokines, interstitial collagen and ventricular remodeling in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2008. 124(3). 293-300.
57. Bujak M., Dobaczewski M., Chatila K. et al. Interleukin-1 receptor type 1 signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling. *Am. J. Pathol.* 2008. 173(1). 57-67.
58. Li J., Schwimmbeck P.L., Tschöpe C. et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc. Res.* 2002. 56(2). 235-47.
59. Kacimi R., Vessey D.A., Honbo N., Karliner J.S. Adult cardiac fibroblasts null for sphingosine kinase-1 exhibit growth dysregulation and an enhanced proinflammatory response. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007. 43(1). 85-91.
60. Weber K.T., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012. 10. 15-26.
61. Sadoshima J., Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the peptidomimetic AT1 subtype. *Circ. Res.* 1993. 73. 413-423.
62. Ohkubo N., Matsubara H., Nozawa Y. et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation.* 1997. 96. 3954-3962.
63. Schieffer B., Wirger A., Meybrunn M. et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation.* 1994. 89. 2273-2282.
64. Mann D.L. The role of emerging innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. *Circ. Res.* 2011. 108(9). 1133-45.
65. Briet M., Schiffrin E.L. Vascular Actions of Aldosterone. *J. Vasc. Res.* 2013. 50. 89-99.

66. Nair A., Deswal A. Aldosterone Receptor Blockade in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* 2018. 14. 525-35.

67. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011. 32. 670-679.

68. Edelmann F., Tomaschitz A., Wachter R. et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2012. 33. 203-212.

69. Biernacka A., Dobaczewski M., Frangogiannis N.G. TGF-beta signaling in fibrosis. *Growth Factors.* 2011. 29. 196-202.

70. Dobaczewski M., Chen W., Frangogiannis N.G. Transforming growth factor (TGF)-beta signaling in cardiac remodeling. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011. 51. 600-606.

71. Leask A., Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004. 18. 816-827.

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

Отримано/Received 20.08.2020

Рецензовано/Revised 02.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2020 ■

O.M. Godlevska, O.V. Bilchenko, Ya.Yu. Samburg  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### A modern view of the pathophysiological aspects of the development of chronic heart failure on the background of ischemic heart disease

**Abstract.** In the guidelines of the European Society of Cardiology for heart failure in 2016, the term “heart failure with mid-range ejection fraction” was introduced to refer to the patients with heart failure and a slightly reduced ejection fraction of 40–49 %. Today, it was found that about 20 % of people with heart failure fall into this category. It is proved that ischemic heart disease is one of the leading factors for the formation and progression of diastolic disorders of the left ventricle. More than 90 % of patients with ischemic heart disease have varying degrees of diastolic dysfunction, which may be based on disorders of active relaxation and fibrotic processes in the myocardium, which occur due to progressive atherosclerotic cardiosclerosis or acute myocardial infarction. In this regard, it is important to analyze recent data on the mechanisms involved in the formation of myocardial fibrosis of ischemic origin and its role in the pathogenesis of heart failure. It has been proved that chronic hypoxic ischemic myocardial damage is accompanied by necrosis of cardiomyocytes, in the

place of which reparative fibrosis develops, and the collagen fibers that appeared fill the place of cardiomyocytes. Reactive fibrosis (perivascular and interstitial) develops in the border zone between the scar, which is formed due to reparative fibrosis, and the zone of hibernating myocardium, to a lesser extent in the intact myocardium. Its formation is indirectly caused by the pressure overload and overstretching of cardiomyocyte fibers. Myofibroblasts express contractile proteins, similar to smooth muscle actin that provide mechanical tension in the remodeled matrix, thereby reducing the scar area. In any case, the development of fibrosis in the extracellular matrix is an integral part of myocardial remodeling and requires continuing researches aimed at addressing the problem of participation of all mechanisms in the pathogenesis of chronic heart failure on the background of ischemic heart disease depending on its types.

**Keywords:** heart failure with mid-range ejection fraction; ischemic heart disease; fibrosis; diastolic dysfunction; review

Годлевская О.М., Бильченко А.В., Самбург Я.Ю.  
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

### Современный взгляд на патофизиологические аспекты развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца

**Резюме.** В руководстве Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2016 года был введен термин «сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса» для обозначения пациентов с сердечной недостаточностью и незначительно сниженной фракцией выброса 40–49 %. Сегодня установлено, что около 20 % пациентов с сердечной недостаточностью попадают в эту категорию. Доказано, что ишемическая болезнь сердца является одним из ведущих факторов формирования и прогрессирования диастолического нарушения левого желудочка. Более чем у 90 % пациентов с ишемической болезнью сердца различной степени проявляется диастолическая дисфункция, в основе которой могут лежать нарушения активной релаксации и фибротические процессы в миокарде, которые возникают вследствие прогрессирующего атеросклеротического кардиосклероза или перенесенного острого инфаркта миокарда. В связи с этим актуальным является анализ последних данных о механизмах формирования миокардиального фиброза ишемического генеза и его роли в патогенезе сердечной недостаточности. Было доказано, что хроническое гипоксическо-ишемическое повреждение миокарда сопровождается

некрозом кардиомиоцитов, на месте которых развивается репаративный фиброз, при этом появившиеся коллагеновые волокна заполняют место кардиомиоцитов. В пограничной зоне между рубцом, который сформирован за счет репаративного фиброза, и зоной гибернированного миокарда, в меньшей степени в интактном миокарде, развивается реактивный фиброз (периваскулярный и интерстициальный). Его образование косвенно обусловлено перегрузкой давлением и перерастяжением волокон кардиомиоцитов. Миофибробласты экспрессируют сократительные белки, подобные актину гладких мышц, обеспечивающих механическое натяжение в ремоделированном матриксе, тем самым уменьшая зону рубца. В любом случае развитие фиброза во внеклеточном матриксе является неотъемлемой частью ремоделирования миокарда и требует продолжения исследований, направленных на решение проблемы участия всех механизмов в патогенезе хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца в зависимости от ее типа.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ишемическая болезнь сердца; фиброз; диастолическая дисфункция; обзор