

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-62-69

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОСТИНФАРКТНЫМ  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ МИОКАРДА

Н. Г. Ложкина, И. Р. Мукарамов

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

В настоящей статье проведен анализ проблемы постинфарктного ремоделирования миокарда в условиях современной доступности в большинстве стран высокотехнологичных способов коронарной реваскуляризации. Обсуждаются как хорошо изученные факторы, обуславливающие феномен трансформации острого повреждения миокарда в синдром хронической сердечной недостаточности, так и новые, фундаментальные, определяющие прогноз и лечение. Используются сведения по теме из публикаций за последние пять лет на основе баз данных PubMed, Google Scholar и РИНЦ.

**Ключевые слова:** постинфарктное ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, факторы ремоделирования.

За последнее десятилетие, безусловно, увеличилось число людей, переживших острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Данный феномен назван парадоксом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, который связан с появлением инвазивных стратегий лечения, открытием региональных сосудистых центров с режимом работы 24/7, сокращением времени «первый медицинский контакт — баллон», внедрения инновационных медикаментозных методов лечения с первых минут заболевания [2–7]. Все эти преобразования способствовали сокращению зоны ишемии и некроза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), как следствие, снизилась госпитальная летальность (в ряде ведущих клиник России — в 1,5–2

раза) [3, 4]. Увеличилась продолжительность жизни пациентов после перенесенного ОКС, что закономерно вносит вклад в рост долгосрочной заболеваемости хроническими сердечно-сосудистыми патологиями, о чем свидетельствует статистика [1]. Как показывают данные рандомизированных клинических исследований, в течение года до 20% больных, перенесших ОКС, переживают повторное сердечно-сосудистое событие, что приводит к увеличению числа пациентов с риском развития сердечной недостаточности, заболевания с наиболее высоким социальным и экономическим статусом [8, 9]. Так, стоимость лечения таких пациентов в западных странах, в частности в США, составляет 31 млрд долларов в год [1].

**Ложкина Наталья Геннадьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия), кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра №1 (ул. Залесского, д. 6, г. Новосибирск, 630047, Россия). SPIN-код: 5320-7554; ORCID ID: 0000-0002-4832-3197. E-mail: lozhkina.n@mail.ru

**Мукарамов Изатулло**, врач-терапевт по оказанию неотложной помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Новосибирск, Россия (ул. Залесского, д. 6, г. Новосибирск, 630047, Россия). SPIN-код: 1981-6863; ORCID: 0000-0002-2172-6797. E-mail: mir2010@list.ru

Известно, что хроническая  $\beta$ -адренергическая стимуляция и активация ренин-ангиотензиновой системы способствуют постинфарктному ремоделированию, и долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути, в настоящее время является лучшей стратегией предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с ИМ в анамнезе [2, 3, 6]. Знание механических и молекулярных факторов, ведущих к ремоделированию желудочков, будет способствовать разработке новых целевых методов лечения сердечной недостаточности, что определяет актуальность настоящего обзора.

Сердечная недостаточность — хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, характеризующееся симптомным нарушением сердечной функции [10]. С ним живут 7,9 млн взрослых россиян, с тяжелой стадией (III–IV функциональный класс по NYHA) — 2,4 млн и к 2030 г. этот показатель может увеличиться в 1,2 раза [9, 10]. Смертность высока и достигает 50% через 5 лет после установления диагноза сердечной недостаточности [1].

Сердечная недостаточность делится на две категории: со сниженной фракцией выброса (от 50 до 70% случаев в разных популяциях) и с сохраненной фракцией выброса. Фракция выброса левого желудочка  $\geq 50\%$  отличает первую от второй, что указывает на диастолическую дисфункцию в большей степени, чем на систолическую во втором случае [10].

Совместная классификация хронической сердечной недостаточности Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологии несколько отличается от классификации Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества, используя структурный подход. Она основана на четырех стадиях, при этом тяжесть заболевания возрастает от первой до четвертой стадии [11]. Стадия А — это наличие факторов риска сердечной недостаточности без структурного заболевания сердца, стадия В — наличие структурного заболевания сердца без симптомов, стадия С — симптоматическая сердечная недостаточность, стадия D — симптоматическая сердечная недостаточность, которая не поддается лечению. Структурные заболевания сердца включают гипертрофию желудочков у пациентов с гипертонической болезнью, заболевания клапанного аппарата, кардиомиопатии и рубцовые изменения как следствие перенесенного ИМ

[12]. Несмотря на значительные успехи в лечении ОКС, прежде всего за счет внедрения реперфузионных технологий, позволяющих уменьшить зону некроза примерно на 50% по сравнению с дореперфузионной эрой [13, 14], сердечная недостаточность развивается в течение 5 лет после первого ИМ у 8–10% мужчин и в 2 раза чаще у женщин в возрасте до 65 лет [1]. Более высокая частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин связана с более старшим возрастом на момент первого ИМ [1].

Поскольку постинфарктное ремоделирование зависит от размера некроза [14–16], вполне очевидно, что его распространенность выше в подгруппах больных, не получивших реперфузии или с неуспешной реперфузией.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием по сравнению с фибринолизом имеет более благоприятные результаты у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, если она была выполнена в течение 120 минут после постановки диагноза, и, следовательно, стала предпочтительной стратегией реперфузии [2, 5, 13]. Фармакоинвазивная стратегия пока еще занимает серьезное место в ряде стран, в том числе и в России, хотя неуклонно снижается, тогда как первичное чрескожное коронарное вмешательство проводится все чаще. В целом, обе стратегии влияют положительно на снижение риска ХСН.

Полнота реваскуляризации, или стентирование не только инфаркт-связанной артерии, по данным ряда исследований, положительно сказывается на исходах, в том числе на развитии сердечной недостаточности. Ряд данных не подтверждают эту тактику как снижающую риск ХСН [9, 12–14].

Процесс постинфарктного ремоделирования желудочков, подразумевающий увеличение камеры, прежде всего, левого желудочка, которая переходит от эллиптической к более сферической форме, хорошо изучен на экспериментальных моделях ИМ у животных [15]. Данные подтверждены визуализацией сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией и «свежим ИМ» [16, 17]. В частности, показано, что вначале увеличивается объем желудочков, и это можно описать увеличением индекса сферичности [18], т.е. отношения между фактическим объемом левого желудочка и объемом сферы, диаметр которой равен большой оси левого желудочка. Нормальные значения индекса сферичности составляют  $0,29 \pm 0,70$  в конце диастолы и  $0,15 \pm 0,80$  в конце систолы [19].

Ремоделирование желудочков является предиктором сердечной недостаточности и по этой причине имеет отрицательную прогностическую ценность [19]. Методами визуализации, применяемыми для неинвазивной оценки объемов и функции желудочков, служат эхокардиография, радионуклидная вентрикулография и магнитно-резонансная томография сердца (МРТ). В России довольно редко используется МРТ сердца [20]. В Европе и США нередко используется произвольное определение ремоделирования желудочков — это увеличение, по крайней мере, на 20% конечного диастолического объема желудочков левого желудочка (LVEDV) от первого постинфарктного изображения [21, 22]. Однако, поскольку первая МРТ сердца обычно проводится через несколько дней после ИМ, раннее ремоделирование желудочков — в первые часы после ИМ, не может быть распознано, что приводит к недооценке заключительной дилатации желудочков [23, 24].

По данным эхокардиографии, ремоделирование левого желудочка характеризуется прогрессирующим увеличением как конечного диастолического (КДО), так и конечного систолического объема (КСО). Последнее может предшествовать увеличению первого как следствие нарушения систолической функции, которое вызывает уменьшение ударного объема [24, 25]. Индексы объема, которые получают путем деления объемов на площадь поверхности тела, позволяют объективно оценить постинфарктную трансформацию левого желудочка, в том числе учесть гендерные различия; нормальные значения КДО и КСО составляют  $75 \pm 20$  и  $25 \pm 7$  мл/м<sup>2</sup> соответственно [26].

Поскольку эхокардиография входит в федеральный стандарт диагностики и лечения острого ИМ, именно данная методика позволяет оценивать постинфарктную трансформацию левого желудочка [20]. Снижение фракции выброса левого желудочка часто наблюдается в первые часы и дни ИМ, что позволяет прогнозировать риск ХСН и смерти [27]. Нормальная величина фракции выброса левого желудочка составляет  $67 \pm 8\%$  [28] и зависит от сохраненной общей систолической функции [19, 27]. Однако первоначальное ремоделирование желудочков не всегда связано с ее уменьшением, поскольку этот показатель систолической функции может оставаться неизменным или даже увеличиваться в течение месяцев после острого ИМ, даже при наличии увеличения камер желудочков [24].

Ремоделирование желудочков сопровождается различными сердечными заболеваниями, такие как дилатационная (неишемическая) кардиомиопатия и гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии, и подразумевает изменение анатомической структуры миокарда [29]. Постинфарктное ремоделирование — это особый тип ремоделирования левого желудочка, который является следствием возрастания как преднагрузки, так и постнагрузки, вызывая увеличение камеры желудочков и гипертрофию неповрежденного миокарда [24]. Повышение преднагрузки поддерживается феноменом расширения зоны ИМ, который представляет собой увеличение инфарктного рубца [27]. В инфарктированном участке сокращение желудочков несимметрично, потому что некротические сегменты утратили сократительную способность [24]. В результате сила, создаваемая нормальным удаленным миокардом во время сокращения, не уравновешивается противоположной силой. Фактически, инфарктированная стенка должна противодействовать большей результирующей силе, и это проявляется при эхокардиографии как асинхронность движения стенки желудочка. Данный дефект движения стенки был признан фактором риска развития ремоделирования [27].

Вероятно, некоторые поврежденные сегменты могут восстановить нормальную или близкую к нормальной сократимость через несколько месяцев после ИМ из-за окончания оглушения миокарда [24]. Это обратимая форма ишемического реперфузионного повреждения, заключающаяся в нарушении функции ткани миокарда в зоне риска. Поскольку это обратимо, маловероятно, что оглушение миокарда способствует ремоделированию желудочков. Однако при трансмуральном ИМ некоторые сегменты могут оставаться гипокинетичными, akinетичными или дискинетичными в областях, где произошло необратимое повреждение, вызывая постоянную регионарную дисфункцию желудочков [29]. Чтобы поддерживать нормальный объем выброса с уменьшенным количеством нормально работающих сегментов миокарда, здоровый миокард должен сформировать большее давление [27]. Увеличение постнагрузки на здоровый миокард вызывает гипертрофию кардиомиоцитов [30].

В процессе ремоделирования кардиомиоциты модифицируют свою транскрипционную активность, активируя экспрессию генов плода, которые обычно подавлены в течение взрослой

жизни человека [31, 32]. К ним относятся гены, кодирующие структурные сердечные белки, которые позволяют удлинить кардиомиоциты за счет новых саркомеров [25]. Миофибриллы претерпевают качественные изменения, поскольку кардиомиоциты снижают синтез изоформы  $\alpha$  тяжелой цепи миозина ( $\alpha$ -МНС), чтобы увеличить продукцию изоформы  $\beta$  ( $\beta$ -МНС) [31, 33].

Гипертрофия миокарда, возникающая во время постинфарктного ремоделирования, сопровождается увеличением внеклеточного матрикса, поскольку ткань миокарда имеет крайне плохую регенеративную способность [30]. Кроме подробно рассмотренных механических факторов, влияющих на этот процесс, существуют биохимические факторы, или медиаторы [34]. Например, ангиотензин II и альдостерон стимулируют гипертрофию и фиброз сердца, а повышение уровня катехоламинов помогает поддерживать нормальный сердечный выброс перед сократительной дисфункцией миокарда [34, 35]. Многие другие циркулирующие факторы продуцируются сердечными клетками в ответ на различные типы потенциальных повреждений, например, ишемическое и реперфузионное повреждение [13] или механическое напряжение [35]. Это объясняет связь между механическими и биохимическими причинами постинфарктного ремоделирования.

Хроническая перегрузка объемом и повышенный адренергический тонус способствуют активности металлопротеиназ [36]. Эти протеолитические ферменты разрушают шивки коллагена, ослабляя стенку миокарда и ухудшая дилатацию камеры желудочков [36, 37]. MMP-9, вероятно, является наиболее важной металлопротеиназой, участвующей в ремоделировании желудочков [36]. Было высказано предположение, что деградация коллагена во время постинфарктного ремоделирования происходит из-за дисбаланса между активностью матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, в частности, TIMP-1 и TIMP-2 [37].

Нередко одни и те же медиаторы могут выполнять двоякую роль. Например, ангиотензин II может способствовать выживанию клеток через путь внеклеточной регулируемой киназы (ERK), но избыток активности рецептора ангиотензина во время ремоделирования желудочков приводит к активации пути N-концевой киназы Jun (JNK) и, следовательно, к апоптозу кардиомиоцитов [33]. Существуют и другие медиаторы

с двойной активностью: в низких дозах стимулируют рост кардиомиоцитов, но при высоких концентрациях или при хроническом воздействии вызывают их апоптоз [38].

В ряде клинических исследований изучена роль нескольких предполагаемых биомаркеров ремоделирования желудочков. Так, обнаружена положительная корреляция между ремоделированием желудочков и уровнями в плазме матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) [39]. Тканевой активатор плазминогена (t-PA) — фибринолитик, который может играть определенную роль в постреперфузионном внутримиекардиальном кровотоке и способствовать ремоделированию внеклеточного матрикса [40]. Концевые пептиды проколлагена, некоторые маркеры системного воспаления, такие как интерлейкин-1 $\beta$  и C-реактивный белок (CRP) [41], и некоторые факторы роста, такие как фактор роста гепатоцитов (HGF) и фактор дифференциации-15 (GDF-15), также положительно коррелируют с постинфарктной рестрофикой миокарда [40, 41].

Предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент его предшественника (NT-proBNP) продуцируются кардиомиоцитами, и их уровни в крови повышаются с растяжением стенки миокарда. В дополнение к их хорошо известной прогностической ценности для пациентов с сердечной недостаточностью, высокие уровни натрийуретических пептидов или NT-proBNP после ИМ предсказывают увеличение объемов желудочков, что является постинфарктным ремоделированием [42].

В патогенезе ХСН ведущая роль отводится хронической  $\beta$ -адренергической стимуляции и активации ренин-ангиотензиновой системы, не является исключением и постинфарктное ремоделирование, и долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути, в настоящее время служит лучшей стратегией для предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с ИМ в анамнезе [43]. Этот процесс получил название обратного ремоделирования, и его можно осуществить с помощью фармакологического или механического вмешательства или их комбинации. В то время как механические подходы требуют хирургического вмешательства и предназначены только для пациентов с симптомной сердечной недостаточностью,

которые соответствуют строгим критериям отбора, лекарственные препараты являются предпочтительной стратегией для лечения пациентов с легкой сердечной недостаточностью или для предотвращения постинфарктного ремоделирования желудочков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) относятся к антиремоделирующим препаратам [44] из-за их антагонистического действия в качестве ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая также играет важную роль в фиброзировании желудочков. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ или БРА в сочетании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов оказалась еще более эффективной [6, 7].

Как известно, адренергическая стимуляция позволяет поддерживать адекватный сердечный выброс после острого ИМ за счет увеличения сократительной способности жизнеспособного миокарда. Однако хроническая  $\beta$ -адренергическая гиперстимуляция оказывает кардиотоксическое действие, приводя к дилатации левого желудочка и систолической дисфункции [44].  $\beta$ -Адреноблокаторы могут улучшить автономный контроль сердечной недостаточности за счет увеличения количества  $\beta$ -рецепторов на кардиомиоцитах и изменения их активности [45]. Помимо положительного воздействия на ремоделирование, длительная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами снижает смертность после острого ИМ за счет уменьшения риска летальной аритмии [2].

Помимо симпатoadреналовой системы (САС) и РААС в организме человека существует система натрийуретических пептидов, о которых уже говорилось выше, выполняющая прямо противоположную роль по отношению к САС и РААС. В недавнем многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании PARADIGM-HF [46] был изучен препарат, представляющий собой комбинацию БРА валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила, на 8399 пациентах с сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса левого желудочка. Результаты оказались поистине ошеломляющими, так как выявлено уменьшение на 20% смертности от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности по сравнению с одним ингибитором АПФ эналаприлом в максимальной

дозе ( $p < 0,001$ ). Неприлизин представляет собой эндопептидазу, которая расщепляет несколько вазоактивных пептидов, таких как натрийуретические пептиды, брадикинин и адреномедуллин [46]. Вероятно, что увеличение содержания в крови всех этих веществ за счет ингибирования неприлизина защищает сердце от ремоделирования, кумулируя эффект ингибирования РААС блокатором рецепторов ангиотензина.

Доноры оксида азота (NO), такие как нитраты, обладают хорошо известными положительными эффектами у пациентов с острой сердечной недостаточностью [6] и могут вызывать обратное ремоделирование за счет снижения преднагрузки, а также увеличения содержания в кардиомиоцитах цГМФ, защищающего сердечные клетки от апоптоза.

Поскольку основным фактором риска постинфарктного ремоделирования является размер ИМ [2], следует ожидать, что терапия против ишемического и реперфузионного повреждения во время острых коронарных синдромов предотвратит постинфарктное ремоделирование [47].

Другими многообещающими подходами являются стволовые клетки и генная терапия, которые показали интересные результаты в пилотных исследованиях дополнительной терапии ИМ и сердечной недостаточности и могут обратить вспять постинфарктное ремоделирование [48].

Таким образом, постинфарктное ремоделирование миокарда, реализующееся в виде формирования синдрома ХСН, является многофакторным процессом. По-прежнему ведущая роль в патогенезе ХСН отводится хронической  $\beta$ -адренергической стимуляции и активации РААС, не является исключением и постинфарктное ремоделирование. Немедленная реперфузия и ограничение зоны некроза, а также долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути (САС и РААС), в настоящее время является лучшей стратегией для предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с ИМ в анамнезе.

Фундаментальные исследования в области изменений транскрипции, связанных с ремоделированием желудочков и сердечной недостаточностью, несомненно, будут способствовать открытию новых лекарств, модулирующих экспрессию конкретных генов, вовлеченных в заболевание, возможно, с ограниченными нежелательными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2020; 141 (9): e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (2): 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (3): 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Вакульчик К.А., Шалаев С.В. Предикторы развития острой сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы после чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология*. 2018; 58 (8S): 20–28. doi: 10.18087/cardio.2493
- Комарова И.С., Карова Л.Б., Андреева Н.В. и др. Влияние реперфузии миокарда на ишемическую митральную регургитацию у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиология*, 2019; 59 (5): 18–25. doi: 10.18087/cardio.2019.5.2607
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Адамян К.Г., Чилингарян А.Л., Тунян Л.Г. и др. Клиническое течение и предикторы ишемической митральной регургитации у пациентов с инфарктом миокарда различной локализации. *Кардиология*, 2019; 59 (8): 25–38. doi: 10.18087/cardio.2019.8.10268
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. и др. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюл. сиб. мед.*, 2016; 15 (4): 120–139. doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН—РКО—РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (S6). 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475
- Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Clinical Practice Guideline. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (6): 776–803.
- Heusch G. Myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17: 773–789. doi: 10.1038/s41569-020-0403-y.
- Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O., Group E.S.C.S.D. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.*, 2019; 40 (2): 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Ahmad Y., Howard J.P., Arnold A. et al. Complete revascularization by percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: An updated meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Heart Assoc.*, 2020; 9 (12): e015263. doi: 10.1161/JAHA.119.015263
- Михайличенко В.Ю., Пилипчук А.А., Самарин С.А. Постинфарктное ремоделирование сердца у крыс в эксперименте. *Крым. журн. экперим. и клин. медицины*, 2017; (3): 50–58.
- Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodelling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 12: 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832
- Romano G., Vitale G., Ajello L. et al. The effects of sacubitril/valsartan on clinical, biochemical and echocardiographic parameters in patients with

- heart failure with reduced ejection fraction: the “hemodynamic recovery”. *J. Clin. Med.*, 2019; 8: 2165.
18. Arnold J.R., McCann G.P. Noninvasive imaging post-ST-segment-elevation myocardial infarction: towards targeted therapy or targeted end points? *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2017; 10 (11). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007179
  19. Søholm H., Lønborg J., Andersen M.J., Vejstrup N., Engstrøm T., Hassager C., Møller J.E. Association diastolic function by echo and infarct size by magnetic resonance imaging after STEMI. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50 (3): 172–179. doi: 10.3109/14017431.2016.1163416
  20. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы). Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2015 г. № 404ан. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/standarty-meditsinskoy-pomoshchi/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoshchi-bolezni-sistemy-krovoobrashcheniya-i00-i99-/404.pdf>.
  21. Clarke S.A., Richardson W.J., Holmes J.W. Modifying the mechanics of healing infarcts: Is better the enemy of good? *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2016; 93: 115–124. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.028
  22. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography, 2019. [https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2019/01/2019\\_Comprehensive-TTE.pdf](https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2019/01/2019_Comprehensive-TTE.pdf).
  23. Fudim M., Fathallah M., Shaw L.K. et al. The prognostic value of diastolic and systolic mechanical left ventricular dyssynchrony among patients with coronary artery disease and heart failure. *J. Nucl. Cardiol.*, 2020; Oct; 27(5): 1622–1632. doi: 10.1007/s12350-019-01843-4
  24. Karuzas A., Rumbinaite E., Verikas D. et al. Accuracy of three-dimensional systolic dyssynchrony and sphericity indexes for identifying early left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Anatol. J. Cardiol.*, 2019; 22 (1): 13–20. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.02844
  25. Mouton A.J., Rivera O.J., Lindsey M.L. Myocardial infarction remodeling that progresses to heart failure: a signaling misunderstanding. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2018; 315 (1): H71–H79. doi: 10.1152/ajpheart.00131.2018
  26. Frangogiannis N.G. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr. Physiol.*, 2015; 5 (4): 1841–1875. doi: 10.1002/cphy.c150006. PMID: 26426469
  27. Shyu K.G., Wang B.W., Cheng W.P., Lo H.M. MicroRNA-208a increases myocardial endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction. *Can. J. Cardiol.*, 2015; 31 (5): 679–690. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.026
  28. Mohamed T.M.A., Ang Y.S., Radzinsky E. et al. Regulation of cell cycle to stimulate adult cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration. *Cell*, 2018; 173 (1): 104–116. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.014
  29. Coppola A., Romito A., Borel C. et al. Cardiomyogenesis is controlled by the miR-99a/let-7c cluster and epigenetic modifications. *Stem Cell Res.*, 2014; 12 (2): 323–337. doi: 10.1016/j.scr.2013.11.008
  30. Lehmann L.H., Worst B.C., Stanmore D.A., Bacs J. Histone deacetylase signaling in cardioprotection. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2014; 71 (9): 1673–1690. doi: 10.1007/s00018-013-1516-9
  31. Nural-Guvener H., Zakharova L., Feehery L. et al. Anti-fibrotic effects of class I HDAC inhibitor, mocetinostat is associated with IL-6/Stat3 signaling in ischemic heart failure. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16(5): 11482–11499. doi: 10.3390/ijms160511482
  32. Соколова Н.А., Данышова М.С., Говорин А.В. и др. Ассоциация генных полиморфизмов матриксных МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (–9, –12 и –20) и продуктов деградации коллагена I типа с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. *Кардиология*, 2018; 58 (3): 13–19. doi: 10.18087/cardio.2018.3.10093
  33. Krylatov A.V., Tsubulnikov S.Y., Mukhomedzyanov A.V., Boshchenko A.A., Goldberg V.E., Jaggi A.S., Erben R.G., Maslov L.N. The Role of Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion and Postinfarction Heart Remodeling. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2021; 26(2): 131–148. doi: 10.1177/1074248420952243
  34. Zhang Y.M., Lu Y., Tang Y. et al. The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Disabil. Rehabil.*, 2016; 38 (3): 268–276. doi: 10.3109/09638288.2015.1036174
  35. Pecherina T., Kutikhin A., Kashtalap V. et al. Serum and echocardiographic markers may synergistically predict adverse cardiac remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction. *Diagnostics (Basel)*, 2020; 10 (5): 301. doi: 10.3390/diagnostics10050301

36. Antonov I.B., Kozlov K.L., Pal'tseva E.M. et al. Matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-9 and their inhibitor TIMP-1 as markers of dilated cardiomyopathy in patients of different age. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2018; 164 (4): 550–553. doi: 10.1007/s10517-018-4030-0
37. Kwon J.S., Kim Y.S., Cho A.S. et al. Regulation of MMP/TIMP by HUVEC transplantation attenuates ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Life Sci.*, 2014; 101 (1–2): 15–26. doi: 10.1016/j.lfs.2014.02.009
38. Bostan M.M., Stătescu C., Anghel L. et al. Post-myocardial infarction ventricular remodeling biomarkers-the key link between pathophysiology and clinic. *Biomolecules*, 2020; 10 (11): 1587. doi: 10.3390/biom10111587
39. Gong W., Ma Y., Li A. et al. Trimetazidine suppresses oxidative stress, inhibits MMP-2 and MMP-9 expression, and prevents cardiac rupture in mice with myocardial infarction. *Cardiovasc. Ther.*, 2018; 36 (5): e12460. doi: 10.1111/1755-5922.12460
40. Withers D.R. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity. *Immunology*, 2016; 149: 123–130. doi: 10.1111/imm.12639
41. Thackeray J.T., Hupe H.C., Wang Y. et al. Myocardial inflammation predicts remodeling and neuroinflammation after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71 (3): 263–275. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.024
42. Bełtowski J. Short-term follow-up BNP level and risk stratification after myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2019; 291: 173–174. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.012
43. Bykov K., Gagne J.J., Wang B., Choudhry N.K. Impact of a metoprolol extended release shortage on post-myocardial infarction  $\beta$ -blocker utilization, adherence, and rehospitalization. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2018; 11 (10): e004096. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004096
44. Kim Y.H., Her A.Y., Jeong M.H. et al. Comparison between beta-blockers with angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers with angiotensin II type I receptor blockers in ST-segment elevation myocardial infarction after successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2019; 33 (1): 55–67. doi: 10.1007/s10557-018-6841-7
45. Won H., Suh Y., Kim G.S. et al. Clinical impact of beta blockers in patients with myocardial infarction from the Korean national health insurance database. *Korean Circ. J.*, 2020; 50 (6): 499–508. doi: 10.4070/kcj.2019.0231
46. Smith K.R., Hsu C.C., Berei T.J. et al. PARADIGM-HF trial: secondary analyses address unanswered questions. *Pharmacotherapy*, 2018; 38 (2): 284–298. doi: 10.1002/phar.2075
47. Torres M.J., McLaughlin K.L., Renegar R.H. et al. Intracardiac administration of ephrinA1-Fc preserves mitochondrial bioenergetics during acute ischemia/reperfusion injury. *Life Sci.*, 2019; 239: 117053. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117053
48. Greenberg B., Butler J., Felker G.M. et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*, 2016; 387 (10024): 1178–1186. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00082-9

## FACTORS ASSOCIATED WITH POST-INFARCTION MYOCARDIAL REMODELING

N. G. Lozhkina, I. R. Mukaramov

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

This article analyzes the problem of postinfarction myocardial remodeling in the current availability of high-tech methods of coronary revascularization in most countries. The authors discuss both well-studied factors that determine the transformation of acute myocardial injury into chronic heart failure syndrome and new fundamental ones that determine prognosis and treatment. Used information on the topic from publications over the past five years, based on the PubMed, Google Scholar and Russian Science Citation Index databases.

**Keywords:** postinfarction myocardial remodeling, chronic heart failure, remodeling factors

*Статья поступила 12.02.21  
Принята к печати 04.03.21*