

Общее представление, 597

Патогенез, 597

**Сердечная недостаточность как развивающаяся модель, 598**

Нейрогормональные механизмы, 598

Активация симпатической нервной системы, 598

Активация ренин-ангиотензиновой системы, 599

Нейрогормональные нарушения функции почек, 601

Нейрогормональные нарушения функции периферических сосудов, 604

Ремоделирование левого желудочка, 606

Нарушения функции кардиомиоцитов, 607

Гипертрофия кардиомиоцитов, 608

Изменения сопряжения возбуждение–сокращение, 608

Аномалии контрактильных и регуляторных белков, 609

Аномалии белков цитоскелета, 610

Бета-адренергическая десенситилизация, 611

Изменения в миокарде при сердечной недостаточности, 611

Сердечные фибробласты и тучные клетки, 613

Структурные изменения левого желудочка при сердечной недостаточности, 615

Медиаторы воспаления, 617

Обратимость ремоделирования левого желудочка, 617

**Перспективы, 618**

**Литература, 618**

## ГЛАВА 22

# Патофизиология сердечной недостаточности

Douglas L. Mann

### ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ

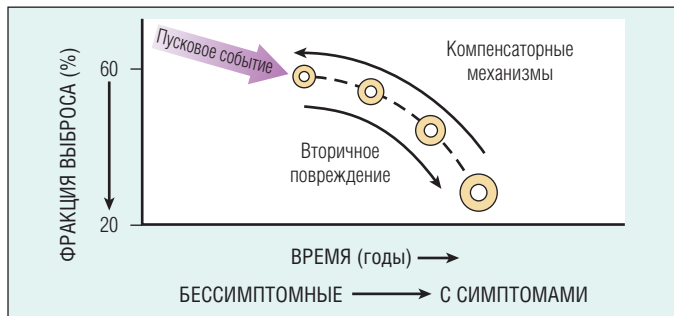
Несмотря на многочисленные попытки создания единой теории развития синдрома сердечной недостаточности, ни одна концептуальная парадигма не прошла испытание временем. В связи с этим не удивительно, что в попытках описания синдрома СН клиницисты и ученые используют все большее количество сложных моделей ее развития. Первоначально клиницисты рассматривали СН как результат влияния избыточной задержки соли и жидкости вследствие нарушения почечного кровотока (так называемая *кардиоренальная*

*модель* [1]). Однако по мере внедрения в практику точных методов изучения гемодинамики стало очевидным, что СН связана со сниженным сердечным выбросом и чрезмерной вазоконстрикцией на периферии. Это привело к созданию *кардиоциркуляторной*, или *гемодинамической*, модели СН [1], в которой СН рассматривали как результат нарушения сократительной способности сердца и чрезмерной периферической вазоконстрикции. Несмотря на то что кардиоренальная и кардиоциркуляторная модели основаны на избыточной задержке соли и жидкости, наблюдаемой у пациентов с СН, ни одна из этих теорий не может пролить свет на непрекращающееся прогрессирование синдрома СН. Хотя в кардиоренальной модели есть обоснование для назначения диуретиков с целью контроля за объемными показателями гемодинамики при СН, а в кардиоциркуляторной — для применения инотропных препаратов и внутривенных (в/в) вазодилататоров с целью увеличения СВ, в действительности эти лечебные стратегии не предотвращают развитие СН и не способствуют увеличению продолжительности жизни больных с умеренной и тяжелой формой заболевания.

На основании этого становится ясно, что СН не следует более определять простыми гемодинамическими терминами. В этой главе акцент сделан на молекулярные и клеточные изменения, лежащие в основе СН со снижением систолической функции, на роль нейрогормональной активации и ремоделирования ЛЖ как основных детерминант прогрессирования СН. Систолические нарушения гемодинамики, контрактильной способности миокарда и его кинетики при СН описаны в главах по эхокардиографии (*см. главу 14*), катетеризации сердца (*см. главу 19*), радионуклидной визуализации (*см. главу 16*) и по клинической оценке пациентов с СН (*см. главу 23*) и патогенезу СН с нормальной фракцией выброса (*см. главу 26*).

### ПАТОГЕНЕЗ

СН можно рассматривать как прогрессирующее заболевание, которое запускается после определенного события, приводящего к повреждению миокарда и, соответственно, уменьшению числа функционирующих КМЦ или к снижению способности миокарда нормально сокращаться (рис. 22–1). Это пусковое событие может иметь внезапное начало, как в случае ИМ, или воздействовать постепенно, например, при перегрузке объемом или давлением. Пусковой механизм может быть наследственным, как при большинстве генетически обусловленных КМП. Независимо от природы провоцирующих событий все они так или иначе приводят к снижению сократительной способности сердца. В большинстве случаев начальное снижение сократимости миокарда протекает бессимптомно или с минимальными проявлениями, иногда симптомы могут появиться по прошествии некоторого периода существования систолической дисфункции. Точные причины, по которым пациенты с дисфункцией ЛЖ длительное время не имеют симптомов СН, не известны, одним из возможных объяснений служит повышение активности компенсаторных механизмов при повреждении миокарда или снижении ФВ, направленных на регулирование функции ЛЖ в физиологических/гомеостатических пределах таким образом, что функциональные способности у пациента сохраняются или снижаются минимально. Однако при появлении симптомов СН постоянная активация нейрогормональной и цитокиновой систем приводит к ряду изменений в миокарде в качестве органа-мишени — к так называемому *ремоделированию левого желудочка*. Как будет показано



**Рис. 22–1** Патогенез сердечной недостаточности. СН начинается после пускового события, которое впервые снижает насосную функцию сердца. После снижения насосной функции сердца активизируются различные компенсаторные механизмы, в т.ч. адренергическая нервная, ренин-ангиотензиновая и цитокиновая системы. В краткосрочной перспективе они могут восстановить функцию сердечно-сосудистой системы до уровня поддержания гомеостаза, поэтому у пациента обычно отсутствуют клинические симптомы. Однако со временем длительная активация этих систем может привести к вторичным необратимым изменениям в сердце как органе-мишени с ремоделированием ЛЖ и последующей декомпенсацией. В результате прогрессирующего ремоделирования ЛЖ и усугубления сердечной декомпенсации пациенты переходят из бессимптомного состояния к СН с выраженной клинической картиной [Mann DL: Mechanisms and models in HF: A combinatorial approach. *Circulation* 100:99, 1999].

ГЛ 22

далее, ремоделирования ЛЖ достаточно для прогрессирования СН, независимо от последующего нейрогормонального статуса пациента.

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК РАЗВИВАЮЩАЯСЯ МОДЕЛЬ

### Нейрогормональные механизмы

Некоторые специалисты считают, что СН следует рассматривать как нейрогормональную модель, при которой причиной прогрессирования является чрезмерная экспрессия биологически активных молекул, которые оказывают пагубное влияние на сердце и кровообращение [1]. Компенсаторные механизмы включают активацию адренергической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы (РАС), отвечающих за поддержание СВ путем задержки воды и соли, периферической артериальной вазоконстрикции и увеличения сократимости, а также путем активации медиаторов воспаления, ответственных за восстановление и ремоделирование миокарда. Стоит отметить, что термин «нейрогормональный» является в большей степени историческим, лишь отражая тот факт, что большинство молекул, уровень которых повышается при СН, образуются нейроэндокринной системой и оказывают влияние на сердце подобно эндокринным субстанциям. Однако в настоящее время известно, что ряд так называемых классических нейрогормонов, таких как норадреналин и АТ II, синтезируются непосредственно в миокарде, оказывая таким образом аутокринный и паракринный эффекты. Несмотря на это, объединяющая концепция, производная от нейроэндокринной модели, предполагает, что чрезмерная выработка биологически активных молекул приводит к прогрессированию заболевания за счет их повреждающего действия на сердце и гемодинамику.

**АКТИВАЦИЯ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.** Снижение сердечного выброса при СН активирует серию компенсаторных механизмов, которые включают

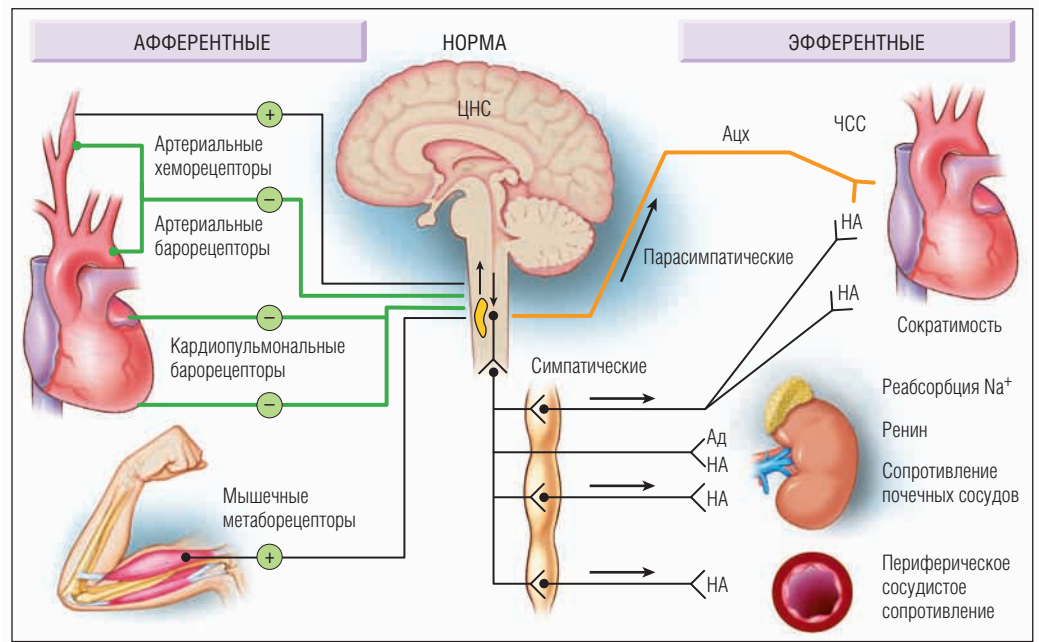
ся, чтобы поддержать сердечно-сосудистый гомеостаз. Наиболее важный из них — активация симпатической нервной системы (СНС), которая включается в патогенез СН довольно рано. Как показано на рис. 22–2, активация СНС при СН сопровождается сопутствующим выключением парасимпатического тонуса. Эти нарушения в автономном контроле изначально приписывали утрате рефлекторного торможения от артериальных и кардиопульмональных барорецепторов, но последние публикации показывают, что возбуждающий рефлекс также может создавать автономный дисбаланс, который возникает при СН [2]. В нормальных условиях тормозящие импульсы от барорецепторов высокого давления каротидного синуса и дуги Ао и от кардиопульмональных механорецепторов низкого давления в основном подавляют симпатическое влияние на сердце, тогда как импульсы от небарорефлекторных периферических хеморецепторов и мышечных метаборецепторов оказывают в основном активизирующее влияние СНС на сердце. Вагусная составляющая барорецепторного рефлекса, влияющая на частоту сердечных сокращений, также реагирует на афферентную тормозящую импульсацию от артериальных барорецепторов. Здоровые лица имеют низкую симпатическую активность в покое и высокую вариабельность сердечного ритма (ВСР). Однако при сердечной недостаточности тормозящая импульсация от барорецепторов и механорецепторов снижена, а стимуляция увеличивается, что в совокупности дает общий прирост потока сигналов по симпатическим нервам и угнетение — по парасимпатическим, что в результате приводит к утрате ВСР и повышению периферического сосудистого сопротивления [2].

В результате повышения тонуса СНС возрастает уровень НА, мощного адренергического медиатора. Повышенный уровень циркулирующего НА объясняется комбинацией повышенного высвобождения НА из адренергических нервных окончаний и его избыточного содержания в плазме, а также сниженного потребления адренергическими нервными окончаниями. У пациентов с выраженной СН содержание НА в покое в 2–3 раза выше, чем у здоровых людей. Уровень НА в плазме позволяет прогнозировать смертность у пациентов с СН. В отличие от здоровых лиц, у которых экстракция НА сердцем обычно происходит из артериальной крови, у пациентов с умеренной СН концентрация НА в коронарном синусе выше артериальной концентрации, что отражает повышенную адренергическую стимуляцию сердца. Однако при прогрессировании СН концентрация НА в миокарде значительно снижается. Механизм, отвечающий за резкое снижение уровня НА при тяжелой СН, неясен, возможно, это происходит из-за феномена «истощения» в результате длительной адренергической активации сердца при СН. Помимо этого отмечается снижение активности в миокарде тирозингидроксилазы, которая служит лимитирующим ферментом в синтезе НА. Отклонение от нормы поглощения меченого <sup>131</sup>I (метайодобензилгуанидин) — радиофармпрепарата, который захватывается адренергическими нервными окончаниями у пациентов с КМП, — свидетельствует о нарушении обратного захвата НА при СН.

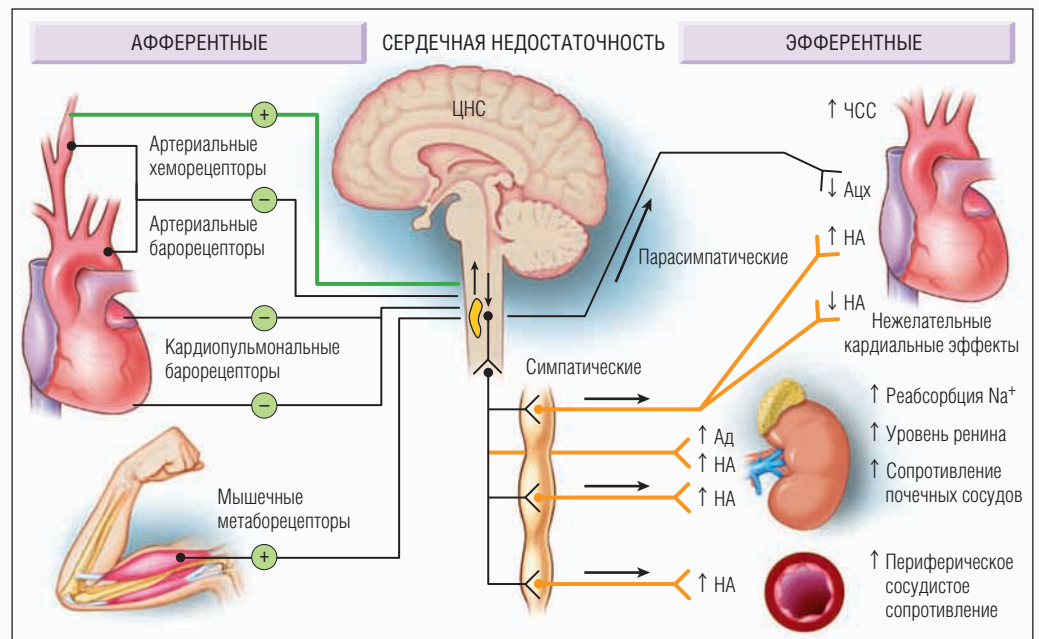
Повышенная симпатическая стимуляция β<sub>1</sub>-адренорецепторов ведет к росту ЧСС и силы сокращения миокарда, в результате повышается СВ (см. главу 21). Кроме того, повышенная активность СНС ведет к стимуляции α<sub>1</sub>-адренорецепторов, которая добавляет небольшой по-

ложительный инотропный эффект, а также способствует периферической вазоконстрикции. НА усиливает как сокращение, так и расслабление миокарда и удерживает уровень АД, однако потребность миокарда в энергии повышена, а при ограничении поступления  $O_2$  может возникнуть ишемия. Повышенная адренергическая стимуляция из центральной нервной системы может вызвать желудочковую тахикардию (ЖТ) или даже привести к внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно в условиях ишемии миокарда. Таким образом, активация СНС в состоянии поддерживать работу сердца в течение непродолжительного срока, но является дизадаптивной при длительном воздействии.

**АКТИВАЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ.** В противоположность СНС компоненты РАС активируются при СН позднее. Предполагаемые механизмы активации РАС при СН: гипоперфузия почек, снижение фильтрации натрия на уровне плотного пятна (*macula densa*) в дистальных канальцах и повышенная симпатическая стимуляция почек, которая приводит к увеличению выброса ренина из юкстагломерулярного аппарата. Как показано на рис. 22-3, от циркулирующего ангиотензиногена, который синтезируется печенью, ренин отщепляет 4 аминокислоты, получается неактивный декапептид — АТ I. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) отщепляет 2 аминокислоты от АТ I с формированием биологически активного октапептида — АТ II (1-8). Основная активность АПФ ( $\approx 90\%$ ) концентрируется в тканях и только 10% — в растворимой (не связанной с мембраной) форме в интерстициальной ткани сердца и сосудистой стенки. На мысль о важности активности тканевого АПФ при СН навели наблюдения, выявившие, что матричная рибонуклеиновая кислота АПФ, связывание и активность АПФ в эксплантате человеческого сердца повышены [3]. АТ II также может синтезироваться ренин-независимым способом, через ферментное превращение ангиотензиногена в АТ I с участием калликреина и катепина G (рис. 22-4).

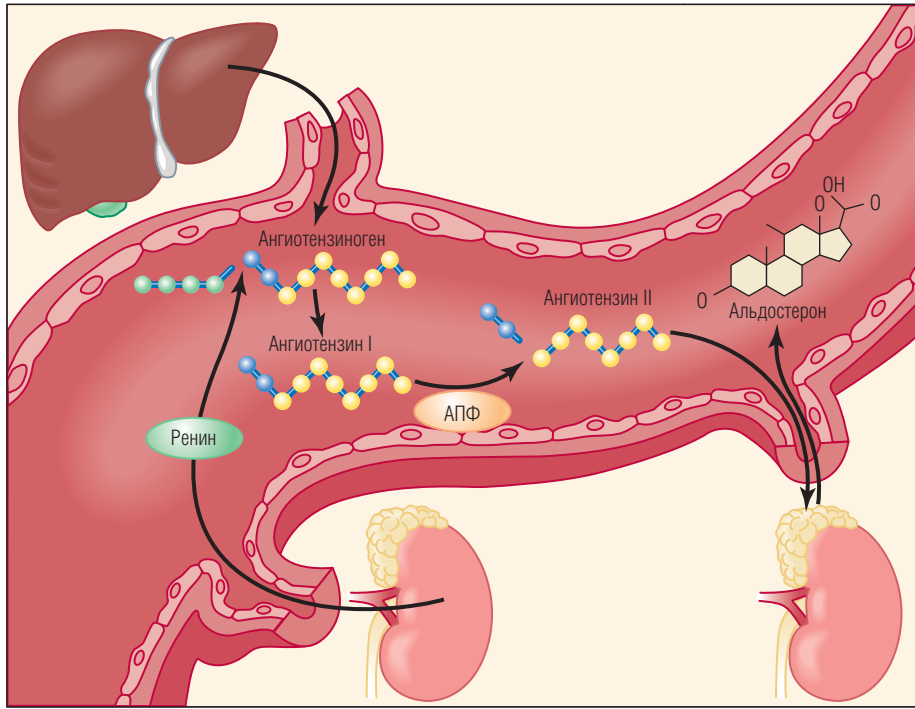


А



Б

**Рис. 22-2** Механизмы генерализованной активации симпатической нервной системы и угнетения парасимпатической нервной системы при сердечной недостаточности. **(А)** В норме ингибирующие (–) импульсы от афферентных нервных окончаний артериальных и кардиопульмональных барорецепторов ответственны за функцию симпатической нервной системы. Парасимпатический контроль за сокращениями сердца также находится под влиянием барорефлекса артерий. Эфферентное симпатическое воздействие и артериальная концентрация катехоламинов — на низком уровне, а вариабельность сердечного ритма — высокая. **(Б)** При прогрессировании СН ингибирующее влияние артериальных и кардиопульмональных рецепторов снижается, а стимулирующее воздействие (+) повышается. Реакция сердечно-сосудистой системы на эти изменения — тотальное повышение импульсации симпатического нерва, некоординированный парасимпатическо-симпатический контроль ЧСС и нарушение рефлекторной симпатической регуляции сопротивления сосудов. Ишемия передней стенки оказывает дополнительное возбуждающее действие на эфферентную импульсацию симпатического нерва (см. текст). Ад — адреналин; Ацх — ацетилхолин; НА — норадреналин; ЦНС — центральная нервная система; ЧСС — частота сердечных сокращений [Floras JS: Alterations in the sympathetic and parasympathetic nervous system in HF. В Mann DL [ed]: Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, Elsevier, 2004, pp. 247–278].



**Рис. 22–3** Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Ангиотензиноген, предшественник всех ангиотензиновых пептидов, синтезируется в печени. В крови ангиотензиноген расщепляется ренином, который секретируется в просвет приносящих почечных артериол клетками юкстагломерулярного аппарата. Ренин отщепляет от ангиотензиногена 4 аминокислоты, формируя ангиотензин I. В свою очередь, ангиотензин I расщепляется ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ), расположенным на мембране эндотелиальных клеток, и образуется ангиотензин II. В клубочковой зоне коры надпочечников ангиотензин II стимулирует продукцию альдостерона. Выработка альдостерона стимулируется также калием, кортикотропином, катехоламинами (например, НА) и эндотелином [Weber KT: Aldosterone in congestive heart failure. N Engl J Med 345:1689, 2001].

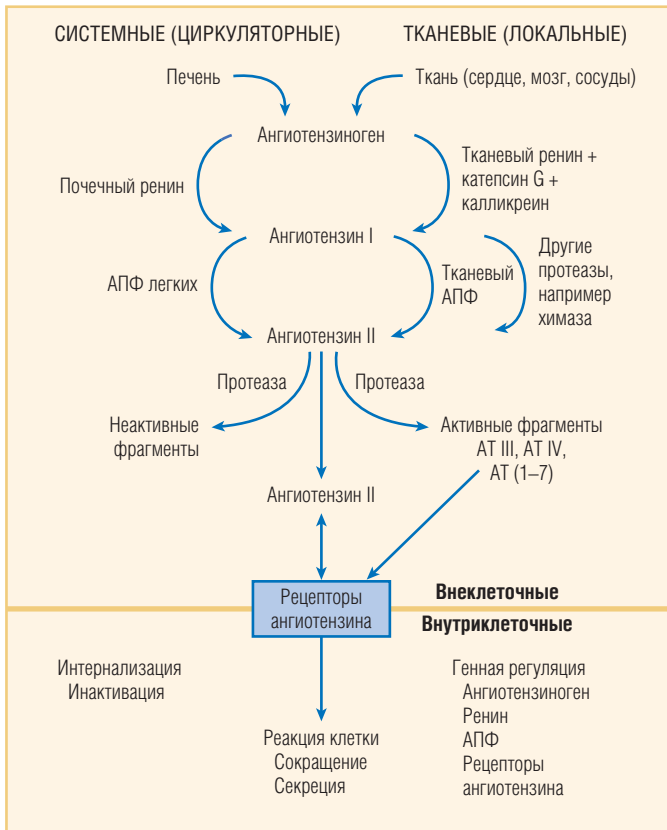
В ткани продукция АТ II также может происходить независимым от АПФ способом через активацию химазы. Последний путь может иметь основное значение для миокарда, особенно если уровень ренина и АТ I увеличивается путем использования ингибиторов АПФ (ИАПФ). АТ II может подвергаться протеолизу с образованием трех биологически активных фрагментов — АТ III (2–8) и АТ IV (3–8), которые запускают вазоконстрикцию [4], и АТ (1–7), который может противодействовать вредному влиянию АТ II на эндотелиальную функцию.

АТ II вызывает этот эффект путем соединения с двумя сопряженными с G-белком рецепторами АТ типа 1 (АТ<sub>1</sub>) и АТ типа 2 (АТ<sub>2</sub>). Основная часть рецепторов ангиотензина в сосудах — это АТ<sub>1</sub>. И хотя в миокарде есть и АТ<sub>1</sub>- и АТ<sub>2</sub>-рецепторы, но последние преобладают в молярном соотношении 2 : 1. Клеточная локализация АТ<sub>1</sub>-рецепторов наиболее широко представлена в нервных клетках сердца, тогда как АТ<sub>2</sub>-рецепторов больше всего в фибробластах и интерстиции. Активация АТ<sub>1</sub>-рецепторов приводит к вазоконстрикции, росту клеток, секреции альдостерона, выбросу катехоламинов, а активация АТ<sub>2</sub>-рецепторов ведет к вазодилатации, ингибированию роста, выделению натрия с мочой и выбросу брадикинина. Исследования выявили, что при поражении сердца АТ<sub>1</sub>-рецепторы и содержание мРНК разбалансировано, в то время как плотность АТ<sub>2</sub>-рецепторов не меняется или увеличивается, что приводит к уменьшению отношения АТ<sub>1</sub>/АТ<sub>2</sub> [3].

АТ II обладает несколькими важными качествами, необходимыми для поддержания циркуляторного гомеостаза на короткий период во время критической ситуации

(см. далее). Однако длительное выделение АТ II является дизадаптивным и ведет к фиброзу сердца, почек и других органов. АТ II может нарушать нейрогормональную активацию путем увеличения выброса НА из симпатических нервных окончаний, а также стимулированием клубочковой зоны коры надпочечников, продуцирующей альдостерон. Подобно АТ II, альдостерон обеспечивает краткосрочную поддержку кровообращения за счет реабсорбции натрия в обмен на калий в дистальных сегментах нефрона. Однако длительная выработка альдостерона может нанести вред, провоцируя гипертрофию и фиброз всего сосудистого русла и миокарда, что снижает сосудистую податливость и повышает ригидность сосудов. Альдостерон провоцирует эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и дисфункцию барорецепторов, а также ингибирует захват НА, что само по себе или в совокупности может привести к прогрессированию СН. Механизм действия альдостерона в сердечно-сосудистой системе, вероятно, включает окислительный стресс (Ост) с последующим воспалением в тканях-мишенях.

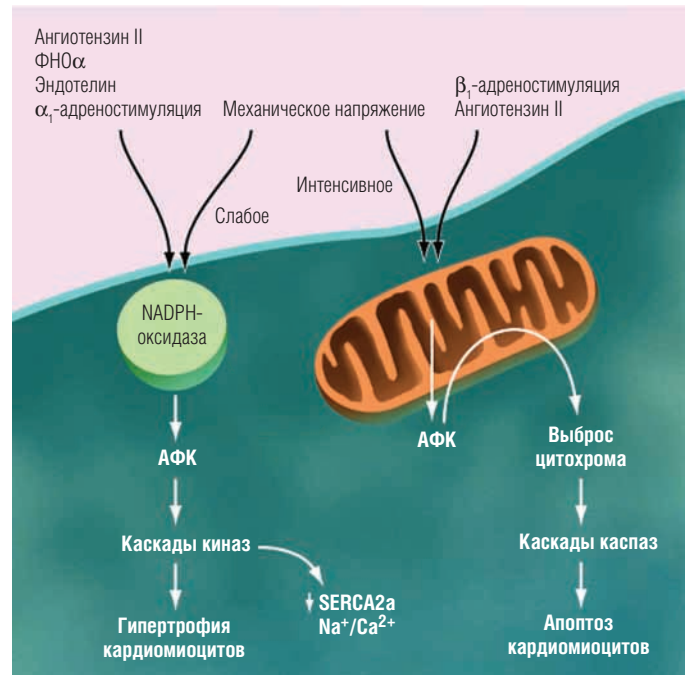
**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС.** Активные формы кислорода (АФК) — естественные побочные продукты аэробного метаболизма. В сердце потенциальными источниками АФК являются митохондрии, ксантиноксидаза и NADPH-оксидаза (рис. 22–5). АФК могут менять активность ряда внутриклеточных белков, включая белки, вовлеченные в процесс сопряжения возбуждение–сокращение (СВС), и белки миофиламентов, а также сигнальных путей (например, ионных каналов, кальциевых каналов саркоплазматического ретикула) и путей, имеющих взаимосвязь с ростом КМЦ (рис. 22–e1 на web-сайте) [5]. Ост происходит, когда продукция АФК превышает возможности защитной буферной системы, что приводит к избытку АФК в клетке. Сердечные митохондриальные ферменты — марганец супероксид дисмутаза (MnСОD) и глутатион пероксидаза — являются наиболее важными антиокислительными системами, контролирующими уровни супероксида и перекиси водорода в миокарде. Действительно, у мышей с выключенной MnСОD развивалась ДКМП, что приводило к ранней смерти [6]. Некоторые данные свидетельствуют, что уровень Ост повышается при СН как системно, так и локально в миокарде. Ост в сердце может возникнуть из-за снижения антиокислительных систем и/или увеличения продукции АФК вследствие механического напряжения миокарда и нейрогормональной стимуляции (АТ II, альдостерон, α-адренергические агонисты, ЭТ-1) и/или действия воспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1). Избыточная продукция АФК в митохондриях КМЦ была обнаружена в экспериментальных моделях СН. Избыточная продукция АФК может приводить к нарушению сократительной функции миокарда на поздних стадиях СН. Повышенная выработка и активность ксантиноксидазы выявлена на животной модели СН (на собаках), индуцированной стимуляцией частым ритмом, и у пациентов в терминальной стадии СН. По-



**Рис. 22-4** Системные и тканевые компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Некоторые виды тканей, в т.ч. миокард, сосуды, почки, головной мозг, способны вырабатывать ангиотензин (АТ) II независимо от циркулирующих в крови компонентов ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II, вырабатываемый на тканевом уровне, может играть важную роль в патофизиологии СН. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент [Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol Rev 45:205, 1993].

вышенная экспрессия и активность NADPH-оксидазы в миокарде были недавно продемонстрированы в эксперименте и у пациентов с СН [5]. В культуре КМЦ АФК стимулируют гипертрофию клеток (см. рис. 22-5), повторную экспрессию эмбриональной генетической программы и апоптоз. АФК также могут модулировать пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, запускать увеличение образования и активацию матричных металлопротеиназ (ММП). При СН АФК воздействуют на периферические сосуды, снижая биодоступность оксида азота. Эти и другие наблюдения свидетельствуют, что терапевтические стратегии, направленные на снижение АФК при лечении СН, имеют клиническое значение. Лечение хронической СН оксипуринолом (ингибитором ксантиноксидазы) в многоцентровом исследовании ОРТ-СНФ не влияло на состав первичных конечных точек (госпитализацию или сердечно-сосудистую смертность), однако наметилась тенденция к улучшению состояния у пациентов с наиболее высокими уровнями мочевой кислоты — биомаркера Ост. Это дает возможность предположить, что такое лечение может быть эффективным у пациентов с высокой степенью Ост.

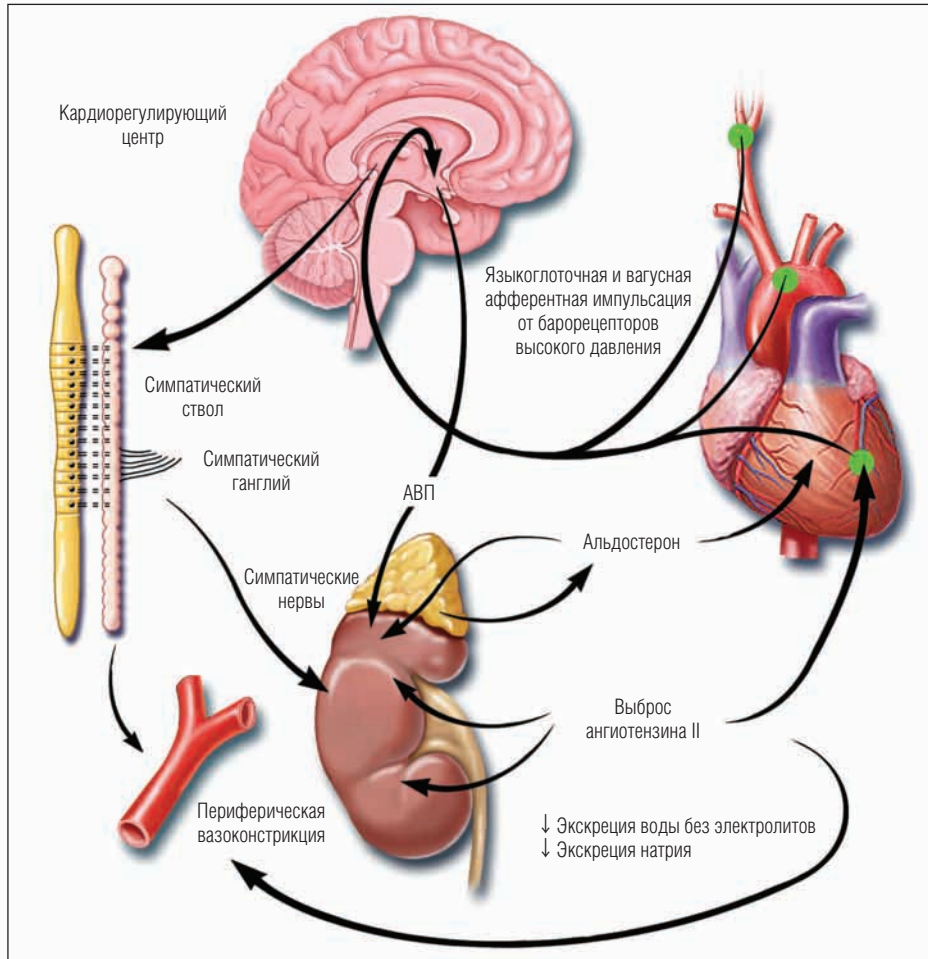
У трансгенных мышей с селективно повышенной стимуляцией рецепторов альдостерона КМЦ развиваются гипертрофия миокарда и интерстициальный фиброз, приводящие к прогрессивной дилатации ЛЖ, СН и смерти. Все эти события можно предотвратить путем назначения антагонистов рецепторов альдостерона, как показано в клинических исследованиях (см. главу 25).



**Рис. 22-5** Воздействие активных форм кислорода (АФК) на фенотип кардиомиоцитов. Посредством активации каскада киназ, таких как митоген-активируемая протеинкиназа, АФК могут вызвать гипертрофию кардиомиоцитов. АФК также могут изменять активность и экспрессию Ca<sup>2+</sup>-регулирующих ферментов, включая SERCA2a, и обмена Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>, влияющего на сократимость миокарда. Митохондриальными АФК отчасти склонны индуцировать апоптоз, стимулируя выброс митохондриями цитохрома С, который необходим для запуска каскада каспазы. NADPH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ФНО — фактор некроза опухоли [Mann DL [ed]: Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, Elsevier, 2004. Модифицировано по Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, et al: Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. J Mol Cell Cardiol 34:379, 2002].

Эти исследования продемонстрировали, что низкие дозы спиронолактона, антагониста альдостерона, повышают выживаемость пациентов с систолической СН [7] и улучшают выживаемость после ИМ [8], независимо от изменений объема или содержания электролитов.

**НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК.** Одним из признаков прогрессирующей СН является задержка жидкости и натрия почками. Традиционные теории описывают это как *недостаточность сердечного выброса* с задержкой натрия из-за неадекватной перфузии почек вследствие низкого СВ или как «*ретроградную недостаточность*», при которой важно повышение венозного давления для трансудации натрия и воды из сосудистого русла во внеклеточное пространство. Но в настоящее время появилась концепция *сниженного эффективного артериального объема циркулирующей крови* (ОЦК), согласно которой, несмотря на увеличение ОЦК при СН, неадекватный СВ регистрируется барорецепторами сосудов и приводит в действие серию компенсаторных нейрогормональных адаптивных механизмов, похожих на реакцию гомеостаза на острую кровопотерю [9]. Как показано на рис. 22-6, сниженный СВ и/или перераспределение ОЦК ощущаются барорецепторами в ЛЖ, дуге Ао, каротидном синусе и приносящих артериолах почек. Отсутствие ингибирующей импульсации от артериальных или кардиопульмональных барорецепторов приводит к длительной стимуляции СНС и РАС.



**Рис. 22–6** Снижение воздействия на барорецепторы высокого давления (кружки) в левом желудочке, каротидном синусе, дуге аорты генерирует афферентные импульсы, которые стимулируют кардиорегулирующий центр в головном мозге, в результате активируются эфферентные пути симпатической нервной системы. Симпатическая нервная система является первичным связующим звеном нейрогормональной сосудосуживающей реакции на недостаточное наполнение сосудов. Активация симпатических нервов в почках стимулирует выброс аргинин-вазопрессина (АВП). Симпатическая активация также вызывает сужение периферических и почечных сосудов, как и ангиотензин II. Ангиотензин II сужает кровеносные сосуды и стимулирует выброс альдостерона из надпочечников, а также повышает реабсорбцию натрия в канальцах и вызывает ремоделирование кардиомиоцитов. Альдостерон может оказывать прямые кардиальные эффекты, помимо повышения реабсорбции натрия, секреции калия и ионов водорода в собирательном протоке. Линии обозначают циркуляцию гормонов (см. также главы 40, 88) [Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med 341:577, 1999].

Существуют немногочисленные данные, свидетельствующие, что первичное нарушение функции почек ведет к чрезмерной задержке натрия при СН. Вполне вероятно, что это происходит вторично по отношению к нарушению функции почек в ответ на ряд факторов, каждый из которых может потенциально вызывать повышение реабсорбции натрия вследствие активации СНС и РАС, снижения давления фильтрации и снижения чувствительности почек к натрийуретическому пептиду. Повышение вазоконстрикции почечных артерий, управляемой СНС, уменьшает почечный кровоток, а также увеличивает реабсорбцию натрия и воды в нефроне. Симпатическая стимуляция почек может приводить к неосмотическому высвобождению из задней доли гипофиза аргинин-вазопрессина (АВП), который снижает экскрецию свободной жидкости и способствует ухудшению периферической вазоконстрикции и повышенному образованию ЭТ [9].

**АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИН.** Гормон гипофиза АВП играет важную роль в регуляции очищения от осмотически

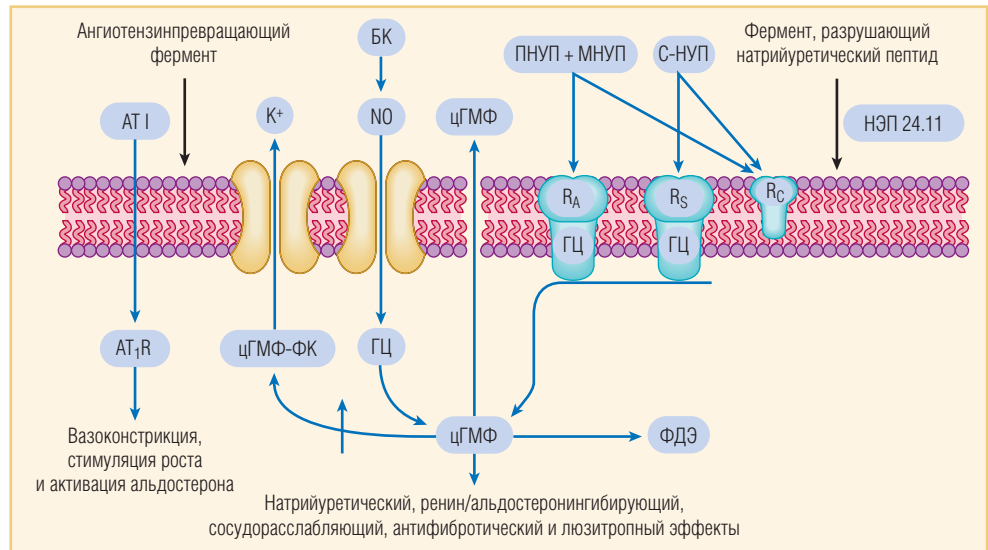
свободной воды и осмолярности плазмы (см. рис. 22–6). В норме АВП синтезируется в ответ на повышение осмолярности плазмы, приводя к задержке воды в проксимальном канальце. АВП повышен у большинства пациентов с СН даже после коррекции осмолярности плазмы (т.е. неосмотического высвобождения) [10] и может способствовать развитию часто встречающейся при СН гипонатриемии. Клеточные эффекты АВП опосредованы основными взаимодействиями с 3 типами рецепторов:  $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$  и  $V_2$ .  $V_{1a}$ -рецепторы — наиболее распространенный подтип рецепторов, которые в основном находятся в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов.  $V_{1b}$ -рецепторы распространены меньше и располагаются преимущественно в ЦНС.  $V_2$ -рецепторы находятся в эпителиальных клетках почечного собирательного протока и восходящего толстого сегмента. Рецепторы АВП включены в систему рецепторов, имеющих сродство с G-белком.  $V_{1a}$ -рецепторы отвечают за вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов, стимуляцию миокардиальных факторов роста;  $V_{1b}$ -рецепторы управляют секрецией аденокортикотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза;  $V_2$ -рецепторы регулируют антидиуретические эффекты путем стимуляции аденилилциклазы до увеличения уровня включения везикул, содержащих водные каналцы, в апикальную мембрану. Эти везикулы содержат функциональные водные каналцы (*аквапорины*), поэтому с учетом их локализации в апикальной мембране ответом на стимуляцию  $V_2$ -рецепторов будет повышение водной проницаемости этой мембраны, что приводит к задержке воды. У собак с СН, вызванной частотной стимуляцией, селективное подавление  $V_1$ -рецепторов повышает СВ без влияния на электролитный обмен или уровни гормонов. Напротив, ингибирование  $V_2$ -рецепторов повышает концентрацию натрия и сульфатов, а также активность ренина плазмы и уровня АВП, но не влияет на гемодинамику. Когда же действуют два ингибитора, гемодинамические эффекты усиливаются [11]. В настоящее время в клинических исследованиях тестируют ваптан (антагонист рецепторов вазопрессина), селективные к  $V_{1a}$  рецепторам (релковаптан) или  $V_2$ -рецепторам (толваптан, ликсиваптан) или неселективные к  $V_{1a}/V_2$ -рецепторам (кониваптан) (см. также главу 25).

Повышенная симпатическая активность почек приводит к повышению синтеза ими ренина, что способствует поддержанию активности РАС, несмотря на повышенный объем внеклеточной жидкости. АТ II помогает почкам задерживать натрий и воду разными способами, включая прямое действие на проксимальные каналцы и через активацию альдостерона, которая ведет к повы-

шению резорбции натрия в дистальных канальцах. АТ II также стимулирует центр жажды в головном мозге и провоцирует высвобождение АВП и альдостерона, который может вести к дальнейшей дисрегуляции как солевого, так и водного гомеостаза.

При СН становятся активными некоторые контррегуляторные нейрогормональные системы, которые призваны компенсировать повреждающее действие вазоконстрикторных нейрогормонов (табл. 22–e1 на web-сайте). Метаболиты сосудорасширяющих простагландинов, включая простагландин E<sub>2</sub> (ПГ-E<sub>2</sub>) и простагландин у пациентов с СН повышены. Будучи вазодилатором, ПГ-E<sub>2</sub> усиливает экскрецию натрия и влияет на антидиуретический эффект АВП. К наиболее важным контррегуляторным нейрогормональным системам, которые становятся активными при СН, относятся НУП, включая предсердный НУП (ПНУП) и мозговой НУП. В физиологическом состоянии ПНУП и МНУП действуют как натрийуретические гормоны, поступая в кровь в ответ на растяжение предсердия и/или миокарда в целом, часто вторично при чрезмерном поступлении натрия. При выбросе эти кардиальные пептиды действуют на почки и периферические сосуды, чтобы разгрузить сердце путем повышенной экскреции натрия и воды, подавляя выделение ренина и альдостерона. При активации РАС выброс ПНУП и МНУП может служить важным контррегуляторным механизмом, который поддерживает водно-натриевый обмен. Однако по неизвестным причинам при прогрессировании СН эффект НУП на почки уменьшается, в итоге активность РАС не встречает противодействия (рис. 22–e2 на web-сайте) [12]. Вероятными причинами этого служат низкое перфузионное давление в почках, относительная недостаточность либо поврежденные формы НУП или уменьшение плотности рецепторов к этим гормонам.

**НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ.** НУП содержат 5 структурно похожих белков: ПНУП, уродилатин (изоформа ПНУП), МНУП, НУП С-типа (С-НУП) и змеиный (*Dendroaspis*) НУП [13]. ПНУП — 28-аминокислотный белковый гормон, который вырабатывается в предсердии. МНУП — 32-аминокислотный пептид, выделенный из мозга свиней, был позднее определен как гормон, который первично выделяется в желудочках сердца [14]. ПНУП и МНУП экскретируются в ответ на повышенное напряжение стенки сердца, однако в их регуляции могут играть роль и другие факторы, например нейрогормоны (АТ II, ЭТ-1 и др.) или физиологические (возраст, пол, функция почек и др.). Биосинтез, секреция, клиренс МНУП и ПНУП различны; предполагается, что эти НУП играют разные физиологические и патофизиологические роли. В то время как ПНУП быстро выделяется в ответ на резкие изменения давления в предсердии, активация МНУП происходит через транскрипцию в ответ на хроническое повышение давления в предсердии/



**Рис. 22–7** Клеточная функция в сигнальной системе натрийуретического пептида. АТ I — ангиотензин I; АТ<sub>1</sub>R — рецептор ангиотензина типа 1; NO — оксид азота; R<sub>A</sub> — A-рецептор мембраносвязанной гуанилатциклазы; R<sub>S</sub> — S-рецептор мембраносвязанной гуанилатциклазы; BK — брадикинин; ГЦ — гуанилатциклаза; МНУП — мозговой натрийуретический пептид; НЭП — нейтральная эндопептидаза; ПНУП — предсердный натрийуретический пептид; С-НУП — натрийуретический пептид С-типа; ФДЭ — фосфодиэстераза; ФК — фосфокиназа; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат [Burnett JC, Costello-Boerigter L, Boerigter G: Alterations in the kidney in heart failure: The cardiorenal axis in the regulation of sodium homeostasis. B Mann DL (ed): Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, Elsevier, 2004, pp. 279–289].

желудочке. ПНУП и МНУП изначально синтезируются в виде прогормонов, которые затем протеолитически расщепляются при участии корина и фурина с получением больших биологически неактивных N-терминальных (NT) ПНУП или МНУП и меньших по размеру активных пептидов соответственно. ПНУП имеет относительно короткий период полувыведения (≈ 3 мин), тогда как у МНУП период полувыведения в плазме составляет ≈ 20 мин. С-НУП, который изначально присутствует в сосудах, также высвобождается в виде прогормона, а затем расщепляется на биологически неактивный фрагмент NT-С-НУП и 22-аминокислотную биологически активную форму С-НУП.

На рис. 22–7 показан сигнальный путь системы НУП. НУП стимулируют продукцию внутриклеточного вторичного мессенджера циклического гуанозинмонофосфата через соединение с А-рецептором НУП (АР-НУП), который в основном присоединяет ПНУП и МНУП, а также через соединение с В-рецептором (ВР-НУП), который предпочтительно присоединяет С-НУП. Как АР-НУП, так и ВР-НУП соединены с частицами гуанилатциклазы. Активация АР-НУП и ВР-НУП приводит к экскреции натрия с мочой, расслаблению сосудов, ингибированию ренина и альдостерона, подавлению фиброза и увеличению люцитропного эффекта. С-рецепторы НУП не связаны с цГМФ и являются рецепторами клиренса НУП. НУП разрушаются нейтральной эндопептидазой 24.11 (НЭП), которая широко представлена в различных тканях по соседству с АПФ. Ингибирование НЭП способствует дальнейшему потенцированию активности ПНУП и МНУП в почках. Инфузия ингибитора пептидазы кандоксатрилата пациентам с СН снижала в правых и левых отделах сердца давление наполнения, что было связано с подавлением уровня НА и кратковременным уменьшением содержания вазопрессина в плазме [15]. Ингибиторы вазопептидазы, такие как омалатрилат, которые ингибируют нейтральную эндопептидазу и АПФ, были разработаны с целью подавления активности РАС и для конкурентного повышения уровней НУП. В некоторых ранее выполненных исследованиях предполагали, что ингибирование НЭП могло бы иметь больший эффект, чем

604 ингибирование АПФ, однако последние работы выявили, что оба класса лекарств одинаково влияют на выживаемость [16].

Биологическое значение НУП для обмена натрия в почках нашло отражение в большом количестве исследований, в которых использовали антагонисты рецепторов этих гормонов либо была избыточная экспрессия МНУП и ПНУП [12]. В экспериментальных моделях СН любые острые блокады натрийуретических А- и В-рецепторов или хроническая, генетически обусловленная их дезинтеграция замедляют выведение натрия почками в ответ на увеличение объема жидкости, демонстрируя ренопротективное действие активации НУП [17]. Введение рекомбинантного человеческого МНУП оказывает положительные гемодинамические эффекты в виде снижения АД и венозного давления (ВД), увеличения СВ и подавления нейрогормональной активности. Эти уникальные свойства НУП способствовали разработке на их основе терапевтических средств для лечения СН. Уже одобрен U.S. Food and Drug Administration (FDA) рекомбинантный человеческий МНУП для лечения острой декомпенсированной СН (см. главу 24). Помимо основной биологической роли НУП имеют важное диагностическое и прогностическое значение при СН (см. главу 23).

**НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ.** Сложная взаимосвязь вегетативной нервной системы (ВНС) и местных ауторегуляторных механизмов у пациентов с СН обеспечивает поддержание кровоснабжения мозга и сердца за счет снижения кровотока в коже, скелетных мышцах, органах брюшной полости и почках. Выраженная висцеральная вазоконстрикция при нагрузке способствует переключению предельного СВ на работающие мышцы, но вызывает гипоперфузию кишечника и почек. Наиболее сильный стимулятор периферической вазоконстрикции — активация СНС, которая сопровождается выбросом в кровоток мощного сосудосуживающего агента — НА. Другие вазоконстрикторы, влияющие на поддержание циркуляторного гомеостаза — АТ II, ЭТ, нейропептид Y, уротензин II (УТ II), тромбоксан А<sub>2</sub> и АВП (см. табл. 22–e1 на web-сайте). Повышение симпатической адренергической стимуляции периферических артерий и концентрации циркулирующих вазоконстрикторов вызывают сужение артериол и таким образом поддерживает АД. Симпатическая стимуляция вен увеличивает их тонус, который обеспечивает венозный возврат, наполнение желудочков и способствует работе сердца по закону Starling (см. главу 23).

**ЭНДОТЕЛИН.** Все три пептида эндотелина (ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3) являются мощными вазоконстрикторами. ЭТ синтезируется главным образом эндотелиальными клетками, но его также могут вырабатывать и другие виды клеток, например КМЦ. ЭТ-1 — наиболее часто встречающаяся изоформа белка семейства ЭТ, которая распространена повсеместно. ЭТ-1 синтезируется как белок-предшественник (препроЭТ-1). ПрепроЭТ-1 расщепляется множеством ферментов в ходе процесса, включающего протеолитическое отделение проЭТ-1 («большого эндотелина»), последующее С-концевое отщепление карбоксипептидазой и дальнейшую обработку эндотелинпревращающим ферментом (ЭПФ) с формированием биологически активного 21-аминокислотного пептида ЭТ-1. Исследования на мышах с выключенным ЭПФ выявили, что у них в значительных количествах присутствует зрелый ЭТ-1. В связи с этим можно предположить, что возможны альтернативные пути выработки ЭТ-1 (например, химазой, неЭПФ-металлопротеиназами). В миокарде человека были

идентифицированы как минимум два типа ЭТ-рецепторов (типы А и В). ЭТ-рецепторы типа А управляют вазоконстрикцией и пролиферацией клеток, вызывают патологическую гипертрофию, фиброз и повышают сократимость, в то время как ЭТ-рецепторы типа В вовлечены в клиренс ЭТ-1, выброс NO и простаглицина. Высвобождение ЭТ эндотелиальными клетками *in vitro* можно усилить некоторыми vasoактивными агентами (например, НА, АТ II и тромбином) и цитокинами (например, трансформирующим фактором роста β, ФНО и ИЛ-1). В отдельных работах задокументировано повышение у пациентов с СН циркулирующих уровней ЭТ-1, что коррелировало с исходом заболевания. Концентрация ЭТ в плазме имеет прямую корреляцию с давлением в легочной артерии (ДЛА) и сопротивлением легочных сосудов. На основании биологических свойств ЭТ для лечения пациентов с СН были разработаны препараты — антагонисты ЭТ-рецепторов. В ранних экспериментальных исследованиях было показано, что антагонисты ЭТ-рецепторов типа А у крыс с индуцированной высокой преднагрузкой гипертрофией миокарда замедляют прогрессирование гипертрофии, а у крыс с ИМ предотвращают ремоделирование миокарда у [18], однако, несмотря на результаты ранних клинических исследований, подтвердивших способность новых препаратов улучшать гемодинамику, длительное блокирование ЭТ-рецепторов не приводит к улучшению клинической картины, а по некоторым параметрам даже ухудшает исход [19]. Тем не менее антагонисты ЭТ-рецепторов показали свою эффективность при легочной гипертензии (ЛГ) и в настоящее время рекомендованы FDA для лечения пациентов с умеренной артериальной ЛГ при III функциональном классе (ФК) NYHA.

**НЕЙРОПЕПТИД Y.** Нейропептид Y (НП-Y) — это сосудосуживающий пептид, который выделяется вместе с НА из симпатических нервных окончаний. НП-Y находится в коре головного мозга, гипоталамусе, таламусе, гипоталамусе и стволе мозга. Примечательно, что ингибиторный эффект НП-Y на выброс НА в паравентрикулярном ядре ослабляется в эксперименте на животных с СН, развившейся вследствие острого инфаркта миокарда (ОИМ), приводя к повышению симпатической активности и периферических уровней НА. НП-Y вызывает периферическую вазоконстрикцию посредством взаимодействия с Y<sub>1</sub>-рецепторами, которые располагаются постсинаптически в симпатических нейроэффektorных синапсах кровеносных сосудов. К тому же НП-Y усиливает сосудосуживающие эффекты других внеклеточных мессенджеров, включая α-адренергические агонисты и АТ II, и ингибирует выброс ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний в сердце. Роль НП-Y при СН не известна, однако концентрации циркулирующих иммунореактивных веществ типа НП-Y значительно повышаются при умеренных и тяжелых формах СН и имеют корреляционную связь с уровнями НА [20].

**УРОТЕНЗИН II.** У млекопитающих УТ II сегодня — это наиболее мощный эндогенный кардиостимулирующий пептид; он в 8–110 раз сильнее, чем ЭТ-1. Эффекты УТ II возникают при его соединении с рецепторами УТ. УТ II управляет тонусом сосудов и усиливает сократительную силу предсердий и желудочков у человека. По аналогии с ЭТ-1 УТ II вызывает трофическое и/или митогенное воздействие в ГМК сосудов, КМЦ, сердечных фибробластах (СФБ). Однако, в отличие от ЭТ-1, который одинаково сужает большинство кровеносных сосудов, vasoактивный эффект УТ II зависит как от вида сосуда, так и от сосудистого ложа. Экспрессия рецепторов УТ II повышается в КМЦ, эндотелиальных клетках, СФБ у крыс после перевязки коронарной артерии (КА). Лечение УТ II повышало уровни коллагеновой мРНК и белка в СФБ и усиливало гипертрофию сердца в культуре неонатальных КМЦ после трансфекции рекомбинантного рецептора УТ II [21]. Содержание УТ II в плазме было повышено

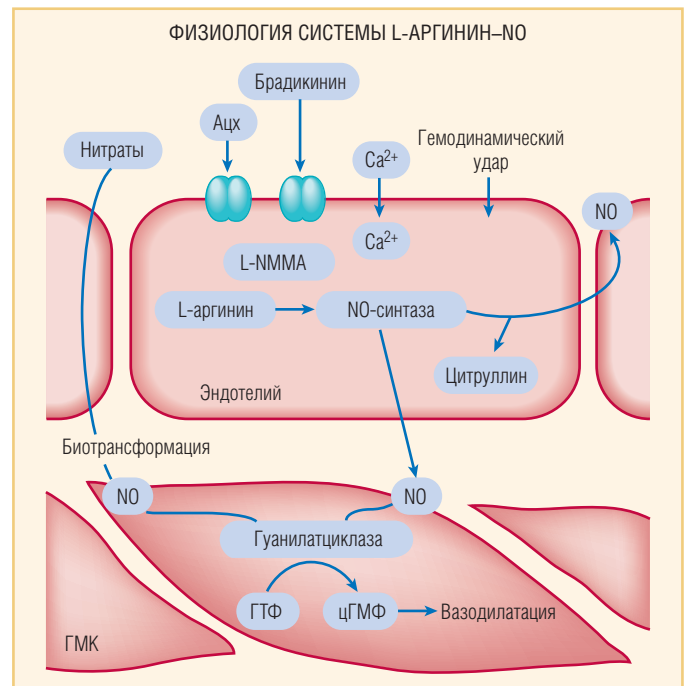


лишь в некоторых, далеко не всех, исследованиях с участием пациентов с СН. Интересно, что ионофорез УТ через кожу показал, что он вызывает дозозависимый вазодилаторный эффект у здоровых людей, в то время как у пациентов с СН УТ II имеет также дозозависимый сосудосуживающий эффект, предположительно участвуя в повышении тонуса периферических сосудов [22].

Как отмечалось ранее, вазоконстрикторные нейрогормоны активируют контррегуляторную вазодилаторную реакцию, включая выброс НУП, NO, брадикинина, адренемедулина, апелина и вазодилатирующих простагландинов ПГ- $I_2$  и ПГ- $E_2$  (см. табл. 22–e1 на web-сайте). В нормальных условиях длительное образование NO (эндотелиального расслабляющего фактора) эндотелием противостоит вазоконстрикторным факторам и позволяет поддерживать соответствующий вазодилатирующий эффект во время физической нагрузки. Однако с развитием СН эндотелий-зависимая сосудорасширяющая реактивность снижается, что способствует формированию выраженной вазоконстрикции периферических артерий и является характерным признаком поздних стадий СН. Интересно, что вазодилаторную реакцию можно восстановить назначением L-аргинина, предшественника синтезируемого эндотелием NO [23].

**ОКСИД АЗОТА.** Свободный радикал NO вырабатывается тремя изоформами NO-синтазы. Эти изоформы присутствуют в сердце, включая NOS1 (нейрональная NOS, nNOS), NOS2 (индуцируемая NOS, iNOS) и NOS3 (эндотелиальная NOS, eNOS). NOS1 была обнаружена в проводящих тканях сердца, внутрисердечных нейронах и СР КМЦ; NOS2 является индуцируемой изоформой, которая в норме не представлена в миокарде, но синтезируется заново практически во всех клетках сердца в ответ на выброс воспалительных цитокинов; NOS3 содержится в эндотелии КА, эндокарде, сарколемме и Т-трубочках мембран КМЦ. NOS1 и NOS3 могут быть активированы кальцием или кальмодулином, а индукция NOS2 не зависит от кальция. NO активируется растворимой гуанилатциклазой (рис. 22–8). Эта стимуляция ведет к выработке цГМФ, которая в свою очередь запускает процесс образования протеинкиназы G и каскад различных сигнальных событий. У здоровых людей выброс NO эндотелиальными клетками вызывает расширение периферических сосудов за счет управляемого цГМФ расслабления ГМК сосудов (см. рис. 22–7). У пациентов с СН опосредованная NO периферическая сосудистая дилатация нарушена, что связано со снижением экспрессии и активности NOS3. Комплекс воздействий NO на миокард сложен и включает как кратковременные изменения функции и энергетики, так и долгосрочные эффекты на структуру. NO изменяет активность некоторых кальциевых каналов, вовлеченных в сопряжение возбуждение–сокращение, а также митохондриальных респираторных комплексов. Этот тип регуляции осуществляется за счет пространственного расположения различных изоформ NOS в определенных клеточных микродоменах, вовлеченных в сопряжение возбуждение–сокращение. В частности, NOS1 располагается в СР поблизости от риаинодиновых рецепторов и  $Ca^{2+}$ -АТФазы СР, а NOS3 обнаруживают в ямках сарколеммы вместе с поверхностными рецепторами клетки и  $Ca^{2+}$ -каналом L-типа.

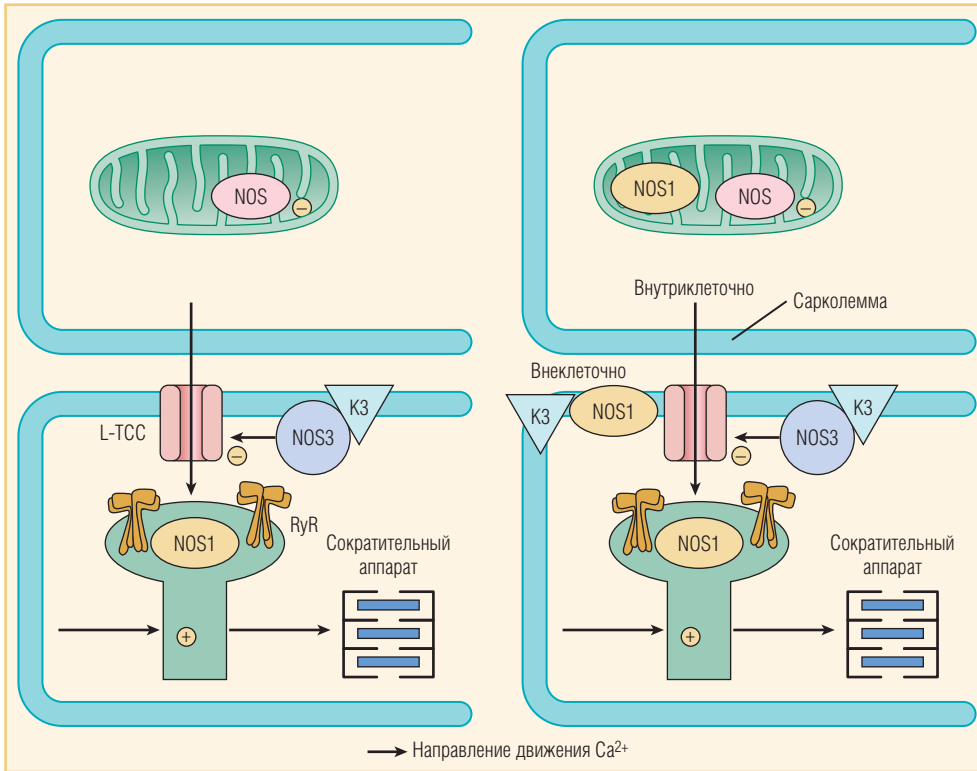
Существуют данные, что субклеточная локализация NO при СН нарушается. При СН NOS3 перемещается из СР на клеточную мембрану, в результате уменьшается совместная с риаинодиновыми рецепторами лока-



**Рис. 22–8** Физиология системы L-аргинин–оксид азота (NO). NO синтезируется в клетках эндотелия из аминокислоты L-аргинин с помощью эндотелиальной NO-синтазы (NOS3). Впоследствии в процессе усвоения гладкими мышцами сосудов NO стимулирует гуанилатциклазу к формированию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), вызывая вазодилатацию. L-NMMA — NG-монометил-L-аргинин; Ацх — ацетилхолин; ГМК — гладкомышечная клетка; ГТФ — гуанозинтрифосфат (см. также главу 48) [Drexler H, Hornig B: Role of the peripheral circulation and endothelial cell dysfunction. В Mann DL [ed]: Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, Elsevier, 2004, pp. 109–122].

лизация и увеличивается количество NOS3, находящейся в кавеолине-3 клеточной мембраны в непосредственной близости с  $Ca^{2+}$ -каналом L-типа. Следовательно, NO может участвовать в аномальном СВС путем повышения своего тормозящего влияния на мембранный вольтаж-зависимый  $Ca^{2+}$ -канал L-типа, одновременно снижая благоприятный регулирующий эффект на обмен кальция в СР (рис. 22–9) [24]. NO также участвует в митохондриальном дыхании (энергетическом процессе, питающем СВС). Различные изоформы NOS также могут участвовать в процессе ремоделирования сердца. Ремоделирование ЛЖ уменьшалось, а выживаемость после ИМ повышалась у трансгенных мышей с дефицитом NOS2 [25]. Напротив, чрезмерная экспрессия NOS3 приводит к усиленному ремоделированию миокарда после ИМ. Эти противоположные эффекты NOS2 и NOS3 могут отражать различия в количестве продуцируемого NO.

**БРАДИКИНИН.** Кинины — вазодилаторы, которые образуются из неактивных белковых предшественников (кининогенов) в результате действия протеолитических ферментов, называемых калликреинами. Биологическая активность кининов опосредована присоединением к  $V_1$ - и  $V_2$ -рецепторам. Основные воздействия на сердечно-сосудистую систему инициируют  $V_2$ -рецепторы, которые широко распространены в тканях, где они присоединяют брадикинин и каллидин.  $V_1$ -рецепторы присоединяют метаболиты брадикинина и каллидина. Стимуляция  $V_2$ -рецептора ведет к вазодилатации, опосредованной активацией NOS3, фосфолипазы  $A_2$  и аденилилциклазы. Проведенные исследования позволили предположить, что брадикинин играет важную



**Рис. 22–9** Возможные механизмы влияния NO-синтазы (NOS) на нарушение функции сердца при сердечной недостаточности. **Слева.** В норме NOS1 находится в саркоплазматическом ретикулуме, а NOS3 — на клеточной мембране в соединении с кавеолином-3 (К3). **Справа.** При СН нарушается субклеточная топография изоформ NOS. NOS1 перемещается из саркоплазматического ретикулума на мембрану клетки, в результате уменьшается количество NOS1, связанное с риадиноновым рецептором (RyR), который известен также как канал выброса Ca<sup>2+</sup> из саркоплазматического ретикулума, но увеличивается количество NOS1, связанного с кавеолином-3. Следовательно, оксид азота может способствовать нарушению сопряжения возбуждение–сокращение путем активного торможения вольтаж-зависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа (L-TCC) мембраны, тем самым снижая свое положительное корректирующее воздействие на кальциевый обмен в саркоплазматическом ретикулуме. Если изоформы NOS1 перемещаются и на митохондрии, то подавление выработки энергии может способствовать снижению функции сердца. Знаки «плюс» и «минус» показывают физиологические эффекты оксида азота в каждой субклеточной локализации [Hare JM: Spatial confinement of isoforms of cardiac nitric-oxide synthase: Unravelling the complexities of nitric oxide's cardiobiology. Lancet 363:1338, 2004].

роль в регуляции сосудистого тонуса при СН [26]. Разрушение брадикинина катализируется АПФ, поэтому этот фермент приводит не только к образованию мощного вазоконстриктора АТ II, но и к разрушению вазодилатора брадикинина. Повышение содержания брадикинина, вероятно, происходит в результате положительного действия ИАПФ (см. главу 25).

**АДРЕНМЕДУЛИН.** Адренемедулин — белок-вазодилатор, состоящий из 52 аминокислот, который изначально обнаружили у человека в ткани феохромоцитомы. Впоследствии высокий уровень иммуноактивности адренемедулина найден в предсердиях, надпочечниках и гипофизе, а меньший уровень — в желудочках, почках и сосудах [27]. Адренемедулин связан с рядом сопряженных с G-белком рецепторов, включая кальцитониновую рецептороподобную структуру и один специфический для адренемедулина пептид. Рецепторы адренемедулина представлены во многих тканях, в т.ч. в эндотелии и ГМК сосудов. Концентрация циркулирующего адренемедулина повышается при ССЗ и СН в зависимости тяжести поражения сердца и нарушения гемодинамики. Появляются все более убедительные данные, что адренемедулин играет компенсаторную роль при СН, устраняя вредное влияние чрезмерной вазоконстрикции периферических сосудов. Назначение адренемедулина при СН в эксперименте и пациентам снижало АД и давление наполнения, улучшало СВ и

функции почек и вело к подавлению альдостерона плазмы [27].

**АПЕЛИН.** Апелин — недавно (1993 г.) открытый вазоактивный пептид, который является эндогенным лигандом для сопряженного с G-белком APJ-рецептора. В сердечно-сосудистой системе апелин вызывает расслабление сосудов через NO и снижает АД. Кроме того, апелин оказывает выраженный инотропный эффект без сопутствующей стимуляции гипертрофии КМЦ. Апелин влияет на диурез путем ингибирования активности АВ-проводения. В экспериментах на животных концентрации апелина при СН были значительно снижены и повышались после назначения блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). Более того, уровень апелина значительно понижен у пациентов с СН по сравнению с контрольной группой и значительно возрастает при процедурах по ресинхронизации сердца.

*Достаточно ли нейрогормональной модели для объяснения прогрессирования СН? Несмотря на множество достоинств нейрогормональной модели в плане объяснения прогрессирования СН, а также возможности создавать лекарства для лечения СН, появляются очевидные клинические данные, указывающие, что существующая нейрогормо-*

*нальная теория не до конца объясняет механизм прогрессирования СН. Действительно, современные схемы лечения стабилизируют СН и в некоторых случаях влияют на отдельные аспекты прогрессирования болезни. Тем не менее у подавляющего большинства больных СН будет прогрессировать, но замедленными темпами. При прогрессировании СН у большого количества пациентов возникает рефрактерность и/или невосприимчивость к традиционному лечению, соответственно возникает необходимость в отказе от стандартной терапии. Многие варианты нейрогормонального ингибирования оказались неэффективными или даже вредными для пациентов с СН [28]. Точный механизм снижения или утраты эффективности влияния нейрогормонального антагонизма не известен; существуют убедительные данные, что прогрессирующее ремоделирование ЛЖ может утяжелять СН независимо от нейрогормонального статуса пациента.*

### Ремоделирование левого желудочка

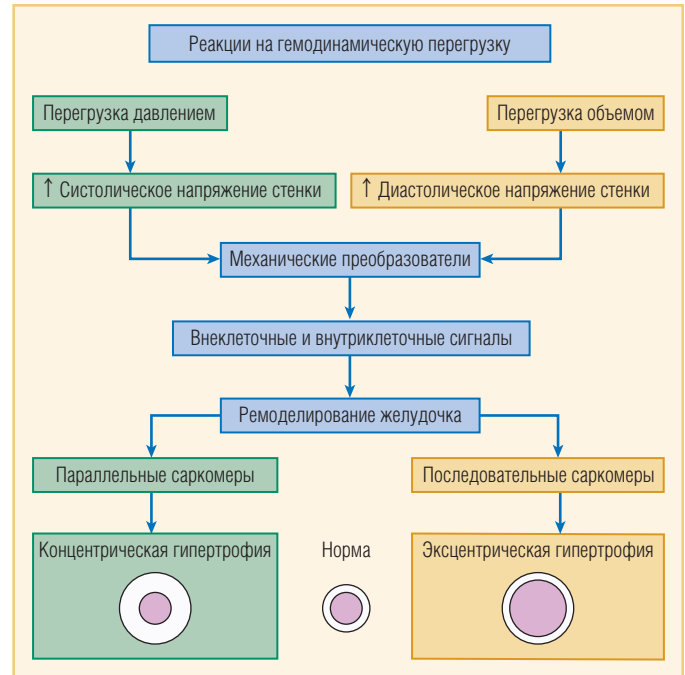
Исследования выявили, что прогрессирующее ремоделирование ЛЖ имеет прямое отношение к дальнейшему ухудшению его работы и менее благоприятному течению СН [29]. Сложные анатомические изменения, кото-

| ТАБЛИЦА 22-1   | Общее представление о ремоделировании левого желудочка |
|--|--|
| <b>Изменения биологии кардиомиоцита</b>              |  |
| Сопряжение возбуждение–сокращение                    |  |
| Экспрессия эмбрионального гена тяжелых цепей миозина |  |
| Бета-адренергическая десенситилизация                |  |
| Гипертрофия  |  |
| Миоцитоллиз  |  |
| Аномалии белков цитоскелета                          |  |
| <b>Изменения миокарда</b>                            |  |
| Утрата кардиомиоцитов                                |  |
| Некроз   |  |
| Апоптоз  |  |
| Аутофагоцитоз  |  |
| Изменения внеклеточного матрикса                     |  |
| Деградация матрикса                                  |  |
| Фиброз миокарда                                      |  |
| <b>Изменения геометрии полости левого желудочка</b>  |  |
| Дилатация ЛЖ   |  |
| Увеличение сферичности ЛЖ                            |  |
| Истончение стенки ЛЖ                                 |  |
| Нарушение функции митрального клапана                |  |

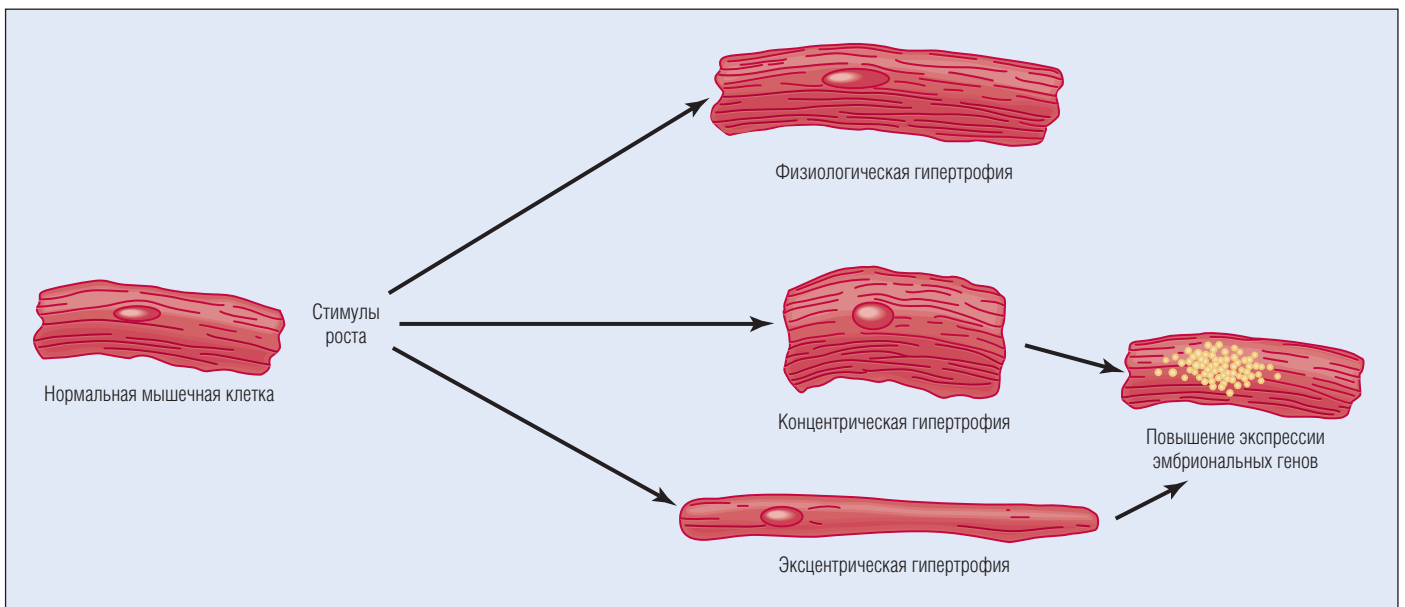
Сокращения см. в списке сокращений (с. хiii).

рые возникают в сердце в ходе ремоделирования ЛЖ, давно известны, однако процесс ремоделирования миокарда влияет на биологию КМЦ и их размеры, а также на другие составляющие миокарда, на геометрию и архитектуру полости ЛЖ (табл. 22-1).

**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ.** Многочисленные исследования дали основания предполагать, что КМЦ у пациентов с СН претерпевают ряд важных изменений, которые приводят к прогрессирующей потере сократительной функции, включая снижение экспрессии гена тяжелых цепей  $\alpha$ -миозина параллельно с повышением экспрессии тяжелых цепей



**Рис. 22-10** Пример ремоделирования сердца, которое происходит в ответ на гемодинамическую перегрузку в зависимости от инициирующего фактора. Когда перегрузка возникает преимущественно из-за повышения давления (например, при системной гипертензии или при стенозе аортального клапана), увеличение систолического напряжения стенки способствует появлению дополнительных параллельных саркомеров и расширению кардиомиоцитов, в результате развивается концентрическая гипертрофия сердца. Когда перегрузка в основном возникает из-за увеличения объема желудочка, повышение давления на стенки желудочка во время диастолы ведет к дополнительному появлению последовательных саркомеров, удлинению кардиомиоцитов и дилатации ЛЖ (так называемой эксцентрической гипертрофии) [Colucci WS [ed]: Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction. 2nd ed. Philadelphia, Current Medicine, 1999, p. 4.2].



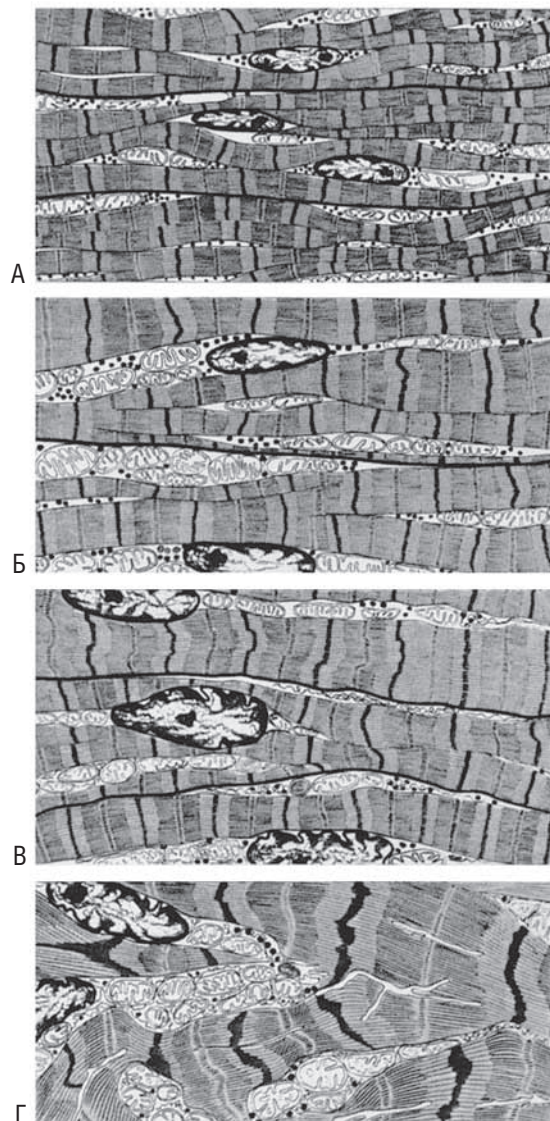
**Рис. 22-11** Изменение морфологии кардиомиоцитов в ответ на гемодинамическую перегрузку давлением или объемом. Фенотипически различные изменения структуры кардиомиоцита возникают в зависимости от преобладающего типа гемодинамической перегрузки. Когда перегрузка связана преимущественно с повышенным давлением, увеличивается систолическое напряжение стенок, приводящее к дополнительному появлению параллельных саркомеров и расширению кардиомиоцитов. При преимущественной перегрузке объемом повышение диастолического напряжения стенок приводит к увеличению количества саркомеров и, следовательно, удлинению кардиомиоцитов. Экспрессия недостаточно адаптируемых эмбриональных генов (см. табл. 22-2) повышается при эксцентрической и концентрической гипертрофии, но отсутствует при физиологической, возникающей в результате физических тренировок [Hunter JJ, Chien KR: Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med 341:1276, 1999].

608  $\beta$ -миозина, потере миофиламентов в КМЦ, изменению белков цитоскелета, нарушению СВС, а также снижению  $\beta$ -адренергической проводимости вследствие десенсibilизации (см. табл. 22–1).

**ГИПЕРТРОФИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ.** В ответ на гемодинамическую перегрузку развивается один из двух видов гипертрофии сердца (рис. 22–10). Гипертрофия при перегрузке давлением (например, при стенозе аортального клапана или АГ) из-за напряжения стенки во время систолы приводит к добавлению параллельных саркомеров, увеличению поперечных размеров КМЦ (рис. 22–11) и толщины стенки ЛЖ. Этот тип ремоделирования называют *концентрической гипертрофией* (см. рис. 22–10). При перегрузке объемом, например при митральной регургитации или аортальной регургитации (АР), увеличивается диастолическое напряжение стенки, что приводит к увеличению длины КМЦ с добавлением серии последовательных саркомеров (см. рис. 22–11) и, соответственно, к дилатации (см. рис. 22–10). Этот тип ремоделирования называют *эксцентрической гипертрофией* (название обусловлено расположением сердца в грудной клетке). Пациенты с СН обычно имеют дилатацию ЛЖ с истончением стенки. КМЦ пораженного желудочка имеют продолговатый внешний вид, который характерен для КМЦ, полученных из сердца, подверженного хронической объемной перегрузке.

Гипертрофия КМЦ также ведет к изменению его биологического фенотипа, вторичного по отношению к реактивации набора генов, которые обычно не экспрессируются в постнатальном периоде. Реактивация этих эмбриональных генов (так называемая программа эмбриональных генов) сопровождается пониженной экспрессией ряда генов, которые широко представлены в сердце взрослого. Далее будет дано описание, как активация программы эмбриональных генов способна вызывать сократительную дисфункцию, возникающую в КМЦ при сердечной недостаточности. Как показано на рис. 21–26, к стимулам генетического репрограммирования КМЦ относятся: механическое растяжение/напряжение КМЦ, нейрогормоны (например, НА, АТ II), воспалительные цитокины (например, ФНО, ИЛ-6), другие пептиды и факторы роста (например, ЭТ) и свободные радикалы (например, супероксид, NO). Эти стимулы возникают как локально (в миокарде), где проявляют аутокринный/паракринный эффект, так и системно, где они оказывают эндокринные воздействия.

Ранняя стадия гипертрофии КМЦ морфологически характеризуется ростом числа миофибрилл и митохондрий, а также увеличением размеров митохондрий и ядер (рис. 22–12). На этой стадии размеры КМЦ больше, чем в норме, но сохраняют клеточную организацию. По мере прогрессирования гипертрофии повышается число митохондрий, а также происходит добавление новых сократительных элементов в ограниченных участках клетки. Клетки, подвергающиеся длительной гипертрофии, имеют такие явные нарушения клеточной организации, как значительно увеличенное ядро с выраженной дольчатостью мембраны, что сопровождается смещением прилегающих миофибрилл и нарушением нормальной ориентации Z-дисков саркомера. Поздняя стадия гипертрофии характеризуется утратой сократительных элементов (миоцитоллиз) с выраженным нарушением ориентации Z-дисков и со значительным нарушением нормального параллельного расположения саркомеров, сопровождающегося растяжением и повышением извитости Т-трубочек (см. рис. 22–12).



**Рис. 22–12** Ранняя стадия гипертрофии сердца (**A**) структурно характеризуется увеличением числа миофибрилл и митохондрий, а также увеличением размеров митохондрий и ядер. Мышечные клетки становятся больше, чем обычно, но их клеточная организация во многом сохраняется. На более поздней стадии гипертрофии (**B**) преимущественно увеличивается размер или количество специфических органелл, например митохондрий, а также наблюдается неравномерное развитие новых сократительных элементов в определенных зонах клетки, что приводит к незначительным изменениям структуры и формы клетки. Соседние клетки могут отличаться степенью их увеличения. В клетках, где гипертрофическая трансформация происходит в течение длительного времени (**B**), наблюдаются более явные нарушения в клеточной организации. Значительно увеличенные ядра с высокой дольчатостью мембран вытесняют прилегающие к ним миофибриллы, что вызывает нарушение нормального расположения Z-дисков саркомера. На раннем этапе преимущественное увеличение числа митохондрий способствует вытеснению миофибрилл. Поздняя стадия гипертрофии (**Г**) характеризуется утратой сократительных элементов, с характерной дезинтеграцией Z-дисков, тяжелыми нарушениями нормального параллельного расположения саркомеров с отложением фиброзной ткани, а также расширением и увеличением извитости Т-трубочек [Ferrans VJ: Morphology of the heart in hypertrophy. Hosp Pract 18:69, 1983. Copyright 1983, McGraw-Hill Companies, Inc].

**ИЗМЕНЕНИЯ СОПРЯЖЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЕ–СОКРАЩЕНИЕ.** Как обсуждалось в **главе 21**, СВС является каскадом биологических событий, которые начинаются с потенциала действия сердца и заканчиваются сокращением и расслаблением КМЦ. Классические исследования на эксплантатах поврежденных сердец показали,

ТАБЛИЦА 22–2

## Изменения в биологии поврежденного кардиомиоцита

| Белок                                | Изменения при сердечной недостаточности у человека |
|--------------------------------------|--|
| <b>Цитоплазматическая мембрана</b>   |  |
| Кальциевые каналы L-типа             | Уменьшение*†                                       |
| Обмен натрий/кальций                 | Повышение*†  |
| Натриевый насос                      | Резэкспрессия эмбриональных изоформ                |
| $\beta_1$ -адренорецептор            | Уменьшение*†                                       |
| $\beta_2$ -адренорецептор            | Увеличение*  |
| $\alpha_1$ -адренорецептор           | Увеличение*  |
| <b>Сократительные белки</b>          |  |
| Тяжелые цепи миозина                 | Реверсия к эмбриональной изоформе                  |
| Легкие цепи миозина                  | Реверсия к эмбриональной изоформе                  |
| Актин                                | Норма*   |
| Тропонин I                           | Норма*   |
| Тропонин T                           | Реверсия к эмбриональной изоформе                  |
| Тропонин C                           | Норма*   |
| Тропомиозин                          | Норма*   |
| <b>Саркоплазматический ретикулум</b> |  |
| SERCA2a                              | Норма или снижение*†                               |
| Фосфоламбан                          | Снижение*†   |
| Рианодинорный рецептор               | Снижение*†   |
| Кальсеквестрин                       | Норма*   |
| Кальретикулин                        | Норма*   |

\* Уровень белка.

† Функциональная активность.

[Katz AM: Physiology of the Heart. Philadelphia, Lippincott Williams &amp; Wilkins, 2001].

Сокращения см. в списке сокращений (с. xiii).

что пациенты в терминальной стадии СН имеют патологическое пролонгирование ПД, сниженное развиваемое усилие и нарушение расслабления [30]. Оцениваемый с помощью флуоресцентного индикатора fura-2 внутриклеточный перенос  $\text{Ca}^{2+}$  демонстрирует задержку последующей деполяризации, что отражает снижение доставки  $\text{Ca}^{2+}$  к сократительному аппарату (вызывая замедленную активацию) и замедление падения его концентрации во время реполяризации (что вызывает ослабление релаксации). Изменения количества и/или степени фосфорилирования важных  $\text{Ca}^{2+}$ -регуляторных белков, вероятно, играют важную роль в сократительной дисфункции поврежденных КМЦ.

**САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ РЕТИКУЛУМ СЕРДЦА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.** Нормальное функционирование СР в деталях описано в [главе 21](#). Как показано в табл. 22–2, в пораженном сердце возникает ряд изменений в белках и функции СР. Принимая центральную роль SERCA2a ( $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР) для СВС, можно предположить, что пониженная активность SERCA2a может играть важную роль в патогенезе СН. Действительно, в некоторых исследованиях было показано, что уровень мРНК и белков SERCA2a снижен у животных моделей СН, а также в образцах миокарда, взятых у пациентов в терминальной стадии СН. Дисрегуляция экспрессии SERCA2a была связана с соответствующим снижением обратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$  в некоторых образцах миокарда, взятых у пациентов с тяжелой СН.

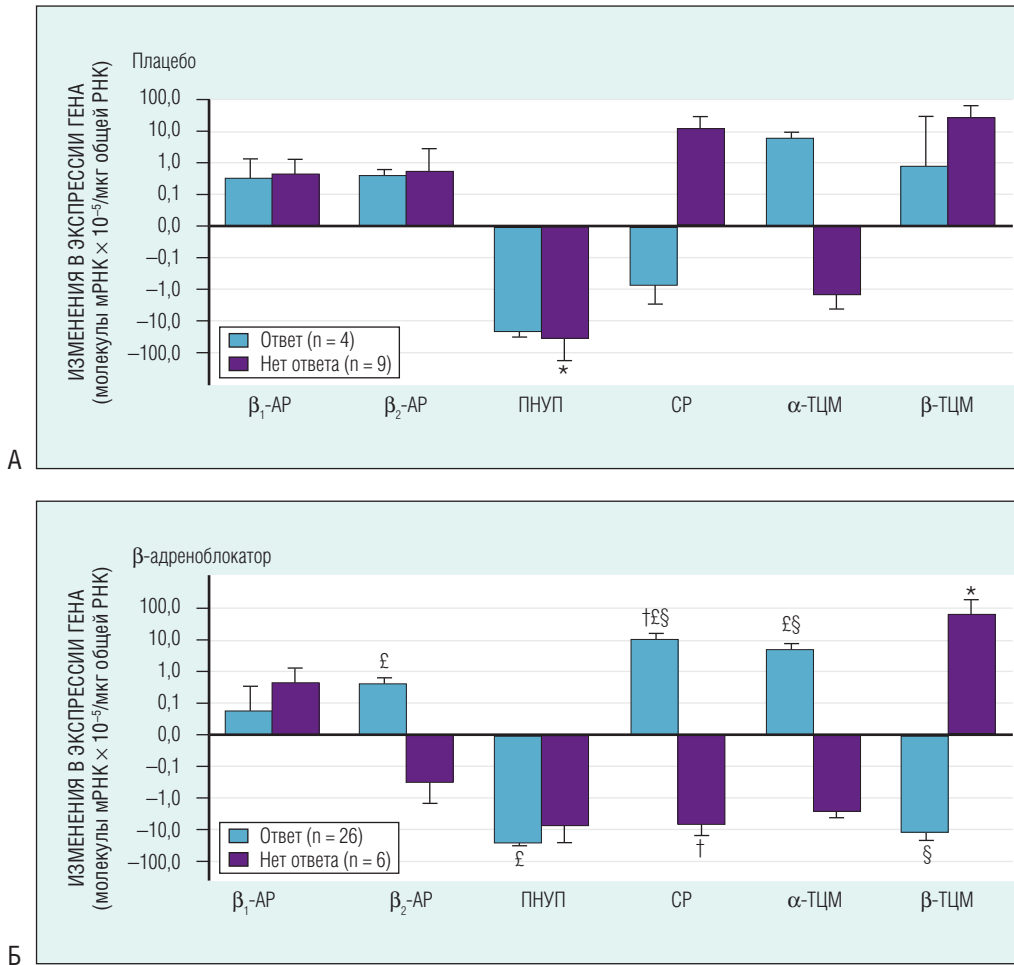
Снижение плотности и/или функциональной активности SERCA2a связано с замедлением транзита, уменьшением накопления в СР и выбросом из него  $\text{Ca}^{2+}$ , что наблюдается в пораженных КМЦ [30]. Важно, что избыточная экспрессия SERCA2a улучшает работу стареюще-

го сердца, предотвращает развитие СН при стенозе АК, улучшает сократительную функцию КМЦ, полученных из эксплантатов сердец пациентов с СН. Однако в некоторых случаях поражения сердца со снижением сократимости количество SERCA2a (или уровень обратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$ ) оставалось в норме, что позволило предположить возможные функциональные аномалии в других молекулах, регулирующих работу СР. Например, снижение фосфорилирования фосфоламбана и/или его активности в пораженном сердце человека может нарушить нормальную функцию СР или, как вариант, усугубить эффект недостатка SERCA2a. Наглядным примером служат исследования, выполненные на трансгенных мышцах с недостатком мышечного LIM-белка (MLP–/–) (структурного белка, участвующего в развитии мышцы). В этих исследованиях развившаяся ДКМП полностью восстановилась при выключении фосфоламбана [31]. Другой механизм, как предполагают, имеет отношение к «утечке»  $\text{Ca}^{2+}$  через рианодинорный рецептор, закрытый во время диастолы, что позволяет  $\text{Ca}^{2+}$  накапливаться и поступать в СР, пока активация  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа не приведет к выбросу  $\text{Ca}^{2+}$  из СР. Исследования на экспериментальных моделях СН и пациентов с СН позволили предположить, что рианодинорные рецепторы гиперфосфорилированы протеинкиназой А и что это состояние увеличивает вероятность открытия рианодинорного рецептора с постоянной «утечкой»  $\text{Ca}^{2+}$  из СР [32].

**КАЛЬЦИЕВЫЙ КАНАЛ L-ТИПА.** Кальциевый канал L-типа открывается, когда мембрана деполяризуется во время нарастания ПД сердца. Последующий приток  $\text{Ca}^{2+}$  помогает создавать фазу плато ПД и повышать  $[\text{Ca}^{2+}]$  в цитозоле. Исследования выявили, что при СН снижены уровни мРНК, белка и повышено фосфорилирование  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа [30]. Оба эти нарушения будут уменьшать интенсивность и постоянство притока  $\text{Ca}^{2+}$  в СР и тем самым неблагоприятно воздействовать на выброс  $\text{Ca}^{2+}$  из него.

**НАТРИЙ-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН.** В нормальном состоянии  $\text{Ca}^{2+}$  поступает внутрь КМЦ из внеклеточного пространства, преодолевая большой электрохимический градиент. В норме потенциал покоя равен  $-80$  мВ, что при нормальном уровне внутриклеточного  $\text{Na}^+$  обеспечивает достаточное количество энергии за счет электромагнитного градиента  $\text{Na}^+$  для удаления  $\approx 20\%$   $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы путем обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (прямой способ передачи; [см. главу 21](#)). При СН мРНК, уровни белков и активность обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  повышены [33]. Предположительно повышение экспрессии обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  при СН компенсирует снижение поступления  $\text{Ca}^{2+}$  вследствие низкой активности SERCA2a. Однако маловероятно, что это может стать причиной СН у человека, поскольку поступление  $\text{Ca}^{2+}$  посредством SERCA2a происходит даже тогда, когда прямой способ передачи снижен до минимума. Недавно было высказано предположение, что поступление  $\text{Ca}^{2+}$  путем обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  вносит вклад в патологическое содержание  $\text{Ca}^{2+}$  при СН [33].

**АНОМАЛИИ КОНТРАКТИЛЬНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ** (см. табл. 22–2). Ранние исследования выявили, что у пациентов, умерших от СН, активность АТФазы в миофибриллах была снижена. Снижение активности АТФазы миофибрилл, актомиозиновой АТФазы, миозиновой АТФазы было продемонстрировано на некоторых моделях СН у животных. Дальнейшие исследования показали, что такие изменения активности АТФаз можно объяснить переключением на эмбриональные изоформы тяжелых цепей миозина при гипертрофии сердца и СН. У грызунов преобладают ТЦМ в виде «быстрых» V<sub>1</sub>-изоформ ( $\alpha$ -ТЦМ) с высокой АТФазной активностью. При гипертрофии, связанной с давлением, или после ИМ у грызунов наблюдаются резэкспрессия «медленных»



**Рис. 22-13** Изменения экспрессии мРНК в миокарде и уровней белка β-адренорецептора. **(А)** и **(Б)** Различия в начале исследования и через 6 мес при насыщении миокардиальной мРНК для шести белков, регулирующих сокращение или гипертрофию, у пациентов, которые получали плацебо или β-АБ. Изменения у пациентов с повышением ФВ левого желудочка (по меньшей мере в 5 раз) сравнили с изменениями у пациентов, организм которых не реагировал на лечение. Экспрессия гена выражена отношением молекул мРНК на микрограмм общей рибонуклеиновой кислоты (РНК) в логарифмическом масштабе. Каждый график отражает показатели пациентов с полными данными по измерениям мРНК и рецепторного белка. \* — различие между значениями исходных данных и через 6 мес с использованием парного t-теста ( $p < 0,05$ ); † — результаты сравнения с группой плацебо при использовании критерия взаимодействия ( $p < 0,05$ ); ‡ — изменение между исходными данными и результатами через 6 мес с использованием парного t-теста ( $p < 0,05$ ); § — результаты сравнения пациентов, организм которых не отвечал на лечение ( $p < 0,05$ ). АР — адренергический рецептор; ПНУП — предсердный натрийуретический пептид; СР — саркоплазматический ретикулум; ТЦМ — тяжелые цепи миозина [Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta blocking agents. N Engl J Med 346:1357, 2002].

эмбриональных V<sub>3</sub>-изоформ (β-ТЦМ), которые имеют низкую АТФазную активность, при этом экспрессия V<sub>1</sub>-изоформ снижена. Транспортировать эту информацию на СН у человека оказалось непросто, поскольку у людей преобладает «медленная» V<sub>3</sub>-изоформа ТЦМ, но с развитием полимеразной цепной реакции стало возможным показать, что у здоровых людей мРНК α-ТЦМ составляют ≈ 33% ТЦМ в миокарде, в то время как при СН содержание мРНК α-ТЦМ снижается до ≈ 2%. Помимо этого в исследованиях биоптатов миокарда, полученных у пациентов, принимавших β-АБ, обнаружены эквивалентные изменения уровней мРНК α-ТЦМ (повышение) и β-ТЦМ (снижение) и рост отношения α-ТЦМ/β-ТЦМ у пациентов с улучшенной функцией ЛЖ, несмотря на то что такие изменения в образовании изоформ миозина не возникали у пациентов с СН, у которых улучшение функции ЛЖ в ответ на β-АБ отсутствовало (рис. 22-13) [34]. Таким образом, снижение экспрессии α-ТЦМ может играть значимую роль в патофизиологии

количестве экспрессированы такие эмбриональные изоформы, как сТрТ1 и сТрТ4. Это, возможно, и служит причиной снижения максимального активного напряжения [35].

**АНОМАЛИИ БЕЛКОВ ЦИТОСКЕЛЕТА.** Цитоскелет КМЦ содержит актин, промежуточный филамент десмин, белок саркомера титин (см. главу 21) и α- и β-тубулин, которые формируют микротрубочки путем полимеризации. Винкулин, талин, дистрофин и спектрин представляют отдельную группу мембраносвязанных белков. В многочисленных экспериментах выявлено, что роль цитоскелетных и/или мембраносвязанных белков в патогенезе СН высока. У пациентов с ДКМП количество титина снижено, а количество десмина и мембраносвязанных белков, например винкулина и дистрофина, повышено. Недавно было показано, что возможная обратимая причина СН — это протеолитическое расщепление молекулы дистрофина [36]. Потеря целостности цитоскелета, просачивание саркомеров в

ДКМП. Другим важным изменением контрактильных белков, которое может повлечь сократительную дисфункцию, служит самопротеолиз миофиламентов (миоцитолит). Образцы биопсии миокарда пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка демонстрируют выраженное снижение объема миофибрилл в расчете на клетку, которое может способствовать развитию декомпенсации.

Изменения экспрессии регуляторных белков миофиламентов, их активности или того и другого также рассматривалось в качестве потенциального механизма снижения сократительной функции сердца при СН (см. табл. 22-2), включая изменения легких цепей миозина и комплекса Тр — тропомиозин. Изменения изоформ легких цепей миозина наблюдались в предсердиях и желудочках пациентов с механической перегрузкой сердца. Изменения количества и/или смена изоформ ТрI и ТрС (см. также главу 21) при СН не зафиксированы, но такая смена изоформ выявлена у ТрI. В миокарде здорового взрослого человека ТрТ экспрессируется только в виде одной изоформы (сТрТ3). Однако в образцах миокарда пациентов в терминальной стадии СН в повышенном

сарколемму и внеклеточный матрикс, вероятно, приводят к сократительной дисфункции на уровне как КМЦ, так и всего миокарда.

**БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ** (см. рис. 21–14). В желудочках сердца пациентов с СН обнаружено значительное снижение плотности  $\beta$ -адренорецепторов, опосредованное при стимуляции аденилилциклазы изопротеренолом, а также сократимостью миокарда в ответ на  $\beta$ -адренергические агонисты [37]. Обратная регуляция  $\beta$ -адренорецепторов, скорее всего, вызвана повышением концентрации НА вблизи рецептора. У пациентов с ДКМП такое уменьшение плотности рецепторов опосредовано белком  $\beta_1$ -адренорецептора и мРНК и соответствует тяжести СН, но уровни белка  $\beta_2$ -адренорецептора и мРНК остаются неизменными. В пораженном сердце человека происходит повышение экспрессии  $\beta$ -адренорецепторов киназы 1 ( $\beta$ ARK1) (другое название — киназа рецепторов, сопряженных с G-белком [2]). Как отмечено в главе 21,  $\beta$ ARK1 фосфорилирует цитоплазматические петли как  $\beta_1$ , так и  $\beta_2$ -адренорецепторов и повышает сродство этих рецепторов к поддерживающему протеину, называемому  $\beta$ -аррестинном (см. рис. 21–14). Соединение  $\beta$ -аррестина с цитоплазматическим концом  $\beta$ -рецептора не только разъединяет рецептор с гетеротримерическими G-белками, но также ориентирует рецептор на интернализацию посредством покрытых клатрином пузырьков. Эта интернализация способствует дефосфорилированию рецептора и возвращению  $\beta$ -рецепторов к поверхности для повторной активации, но иногда рецепторы не рециркулируют, что ведет к их транспортировке к лизосомам и разрушению рецептора.

В связи с этим повышение активности  $\beta$ ARK у пациентов с СН может привести к десенсibilизации как  $\beta_1$ , так и  $\beta_2$ -адренорецепторов. Десенсibilизация  $\beta$ -рецепторов при СН может быть и полезной, и нежелательной. Снижая сократимость ЛЖ, десенсibilизация может наносить вред, однако десенсibilизация в качестве адаптивного ответа является полезной, т.к. уменьшает энергозатраты при недостатке энергии в миокарде и для защиты миокарда от вредных влияний длительной адренергической стимуляции. Интересно, что трансгенные мыши с избыточной экспрессией  $\beta$ ARK защищены от развития СН [38].

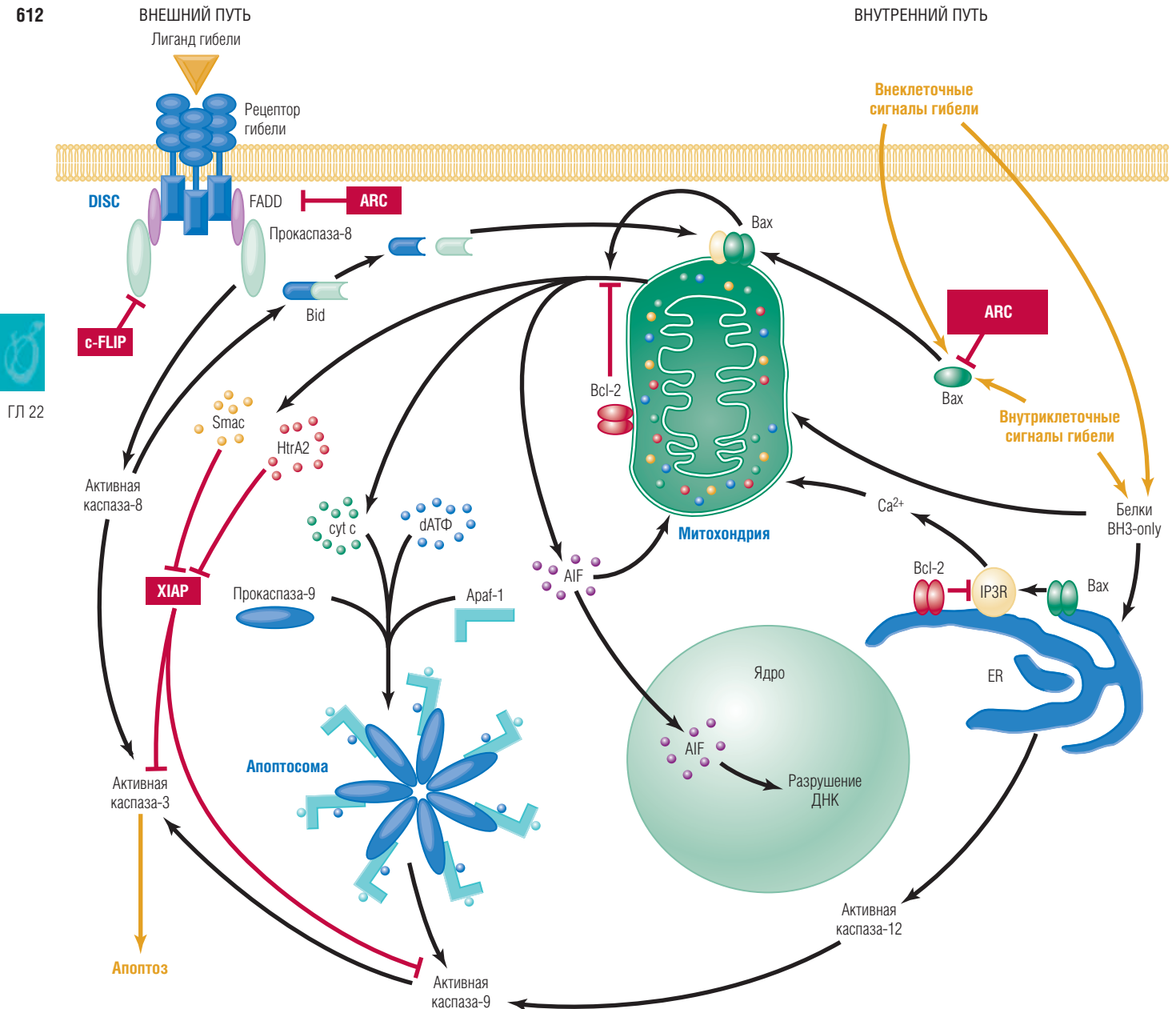
**ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.** Изменения, которые возникают в пораженном миокарде, можно разделить на две категории: возникающие в объеме КМЦ и возникающие в внеклеточном матриксе. В отношении изменений в клеточных компонентах миокарда появляются убедительные данные, подтверждающие, что прогрессирующая потеря КМЦ путем некроза, апоптоза и аутофагоцитоза может влиять на прогрессирование дисфункции сердца и ремоделирования ЛЖ.

**НЕКРОЗ.** Некроз — это «случайная» форма смерти, которая возникает из-за чрезмерного повреждения КМЦ. Признаком некроза служит разрушение клетки, которому предшествует в основном увеличение различных клеточных органелл, их склеивание, самопроизвольная деградация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) клеточного ядра и набухание клетки; в итоге процесс заканчивается нарушением целостности клеточной мембраны. В сердце повышается проницаемость мембраны для компонентов плазмы, что позволяет кальцию проникать в клетку в высоких концентрациях и воздействовать в качестве активатора на

сократительные белки, а это, в свою очередь, запускает экстремальное взаимодействие между миофиламентами (полосы сокращений), вносящее вклад в разрушение клеточной мембраны в будущем. Некротическая гибель КМЦ происходит при ишемической болезни сердца (ИБС), повреждении миокарда, воздействии токсинов (например, даунорубицина; см. главу 85), инфекции и воспалении. Нейрогормональная активация также может привести к некротической гибели клеток. Например, концентрации НА в миокардиальной ткани и в крови у пациентов с выраженной СН способны в последующем вызывать некроз КМЦ, что было показано на экспериментальных моделях. Чрезмерная стимуляция АТ II или ЭТ в экспериментальных моделях также запускает некроз КМЦ. Некроз КМЦ был в 7 раз выше, чем апоптоз в эксплантатах сердец мужчин и женщин с СН. Интересно, что некротическая гибель клеток была в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин [39]. Есть основанные на исследованиях данные о существовании непрерывно продолжающегося мионекроза у пациентов с СН: уровни циркулирующих TrI и TrT у пациентов с выраженной СН значительно повышены. В противоположность апоптозу (см. далее), разрыв клеточной мембраны при некрозе клетки сопровождается выбросом клеточных компонентов, запускающих интенсивную воспалительную реакцию с привлечением в область повреждения гранулоцитов, макрофагов, а также фибробластов, секретирующих коллаген. В результате образуется фиброзный рубец, который может нарушать структуру и функцию миокарда (см. далее).

**АПОПТОЗ** (рис. 22–14). Апоптоз, или «запрограммированная» клеточная гибель, — процесс, сохранившийся в процессе эволюции, который позволяет многоклеточным организмам избирательно удалять клетки. Совокупность белков, ответственных за активацию апоптоза, изначально заложена в генетическом коде клеток, которым предопределена гибель. Однако при патологическом состоянии, подобном острой ишемии и/или ДКМП, программа апоптоза может запуститься несвоевременно, вызывая нежелательную гибель клеток. Для апоптоза необходима энергия и активация специфических биохимических реакций, включая стимуляцию внутренних (митохондриальных) и внешних (через рецепторы, связанные с гибелью клеток) путей, которые ведут к активации каспаз — ферментов, запускающих механизм гибели (см. рис. 22–14). В отличие от некроза, характеризующегося набуханием клетки, во время апоптоза клетка уменьшается и сморщивается, превращаясь в маленький, окруженный мембраной комок клеточных фрагментов. Этот комок часто содержит частицы конденсированного хроматина — апоптотические тельца. Поддержание целостности плазматической мембраны до тех пор, пока процесс апоптоза не завершится, позволяет макрофагам поглотить погибшую клетку, что предотвращает выброс агрессивного внутриклеточного содержимого и, соответственно, развитие воспалительной реакции. Некроз и апоптоз различаются между собой способом разрушения ДНК. При некрозе ДНК разбивается на фрагменты случайного размера, тогда как при апоптозе управляемая эндонуклеазой декомпозиция ДНК приводит к образованию множества фрагментов, состоящих из 180–200 основных пар, распределение которых в геле при электрофорезе напоминает лестницу (DNA laddering). Такой тип расщепления ДНК образует характерный единичный 3'-выступ цепи, который можно легко определить при молекулярных пробах (см. далее).

«Золотым стандартом» для идентификации клеток в состоянии апоптоза является ультраструктурный анализ конденсации хроматина — наиболее ранний характерный морфологический признак. Ультраструктурные данные о конденсации хроматина надежны, однако рутинное использование электронной микроскопии для



**Рис. 22-14** Внешний и внутренний пути гибели кардиомиоцитов. Внешний путь: присоединение лиганда действует на рецепторы гибели, вовлекая FADD, инициируя прокаспазу-8. Внутри комплекса DISC прокаспазу-8 димеризуется и активируется. Каспаза-8 путем протеолиза активирует прокаспазу-3, которая отщепляет клеточные белки, вызывая гибель клетки. Внутренний путь: внеклеточные и внутриклеточные стимулы передают сигнал на внешнюю митохондриальную мембрану. Bax и Bak (не обозначены) стимулируют выброс цитохрома C (cyt c) и других апоптогенов. Высвободившийся цитохром C соединяется с Araf-1 одновременно с dATP. Это запускает олигомеризацию Araf-1 и задействует прокаспазу-9. Внутри этого комплекса (апоптосомы) прокаспазу-9 димеризуется и активизируется. Каспаза-9 путем протеолиза активирует прокаспазу-3. Каспаза-8 отщепляет Bid, и C-фрагмент перемещается в митохондрии, где активирует Bax и Bak, стимулируя выброс апоптогена. Активацию внешнего пути предотвращают антиапоптотные белки c-FLIP и ARC, в то время как активацию по внутреннему пути предотвращают антиапоптотные белки ARC, Bcl-2 или Bcl-XL (не обозначены). X-Связанный ингибитор апоптоза (XIAP) блокирует активацию каспазы-3. AIF перемещается к ядру и, взаимодействуя с одной из эндонуклеаз, опосредует широкомасштабную фрагментацию ДНК независимым от каспазы способом [Foo RS, Mani K, Kitsis RN: Death begets failure in the heart. J Clin Invest 115:565, 2005].

определения конденсации хроматина нецелесообразно, поскольку это дорогое и трудоемкое исследование. Метод TUNEL (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase) используют наиболее широко, поскольку микроскопическую оценку образцов миокарда сделать проще и дешевле (рис. 22-е3 на web-сайте). При методе TUNEL применяют молекулярный зонд, который присоединяется к ДНК с разрывом двойной спирали, характерным для апоптоза (т.е. с 3'-выступом). Полимеразный метод Taq использует подобный принцип [40]. Однако при методе TUNEL маркируются не только апоптотические ядра, но

также некротические, раковые и ДНК в состоянии репарации. Подобные ограничения присущи и полимеразному методу Taq, но в меньшей степени.

Как было показано, апоптоз КМЦ происходит в сердце человека при СН [41]. Действительно, многие из факторов, которые участвуют в патогенезе СН, включая катехоламины, действующие через  $\beta_1$ -адренорецепторы, AT II, свободные радикалы кислорода, NO, воспалительные цитокины и механическое напряжение, способны запускать апоптоз *in vitro*. Более того, стимуляция внутреннего [42] и внешнего [43] путей гибели клетки про-



воцирует прогрессирование дилатации и декомпенсации ЛЖ у трансгенных мышей. Тем не менее точное значение и последствия апоптоза при СН у человека трудно определить, поскольку существует огромная неопределенность в отношении объемов вовлечения КМЦ в апоптоз при СН [40]. Но клинические и экспериментальные данные подтверждают, что апоптоз все-таки может играть важную роль при СН.

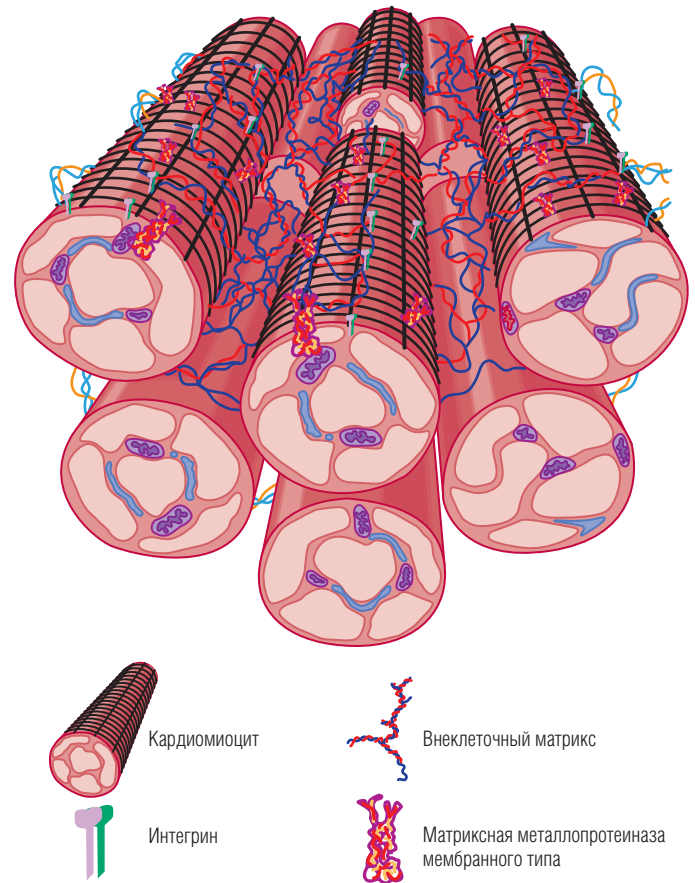
**АУТОФАГОЦИТОЗ.** Аутофагоцитоз (аутофагия) — это гомеостатический клеточный процесс секвестрирования органелл и старых белков в вакуоли с двойной мембраной внутри клетки (аутофагосомы), которые затем переносят включенное в них содержимое к лизосомам для дальнейшего разрушения. Когда аутофагоцитоз распространен и приводит к полной деструкции всей клетки, это состояние называют *аутофагальной гибелью клетки*. Сравнительно недавно исследования выявили, что аутофагальная гибель клетки существует в гипертрофированном сердце, при СН и в гибернирующем миокарде [44]. Около 0,3% КМЦ в explantированных сердцах у пациентов с СН подвергаются аутофагальной гибели клетки [45], хотя преобладающими формами гибели клетки при перегрузке давлением были в основном аутофагоцитоз и онкогенез [46].

Различие между некрозом и апоптозом в определенных условиях очевидно, но при СН грань, разделяющая эти два состояния, менее заметна. На самом деле при обоих типах гибели клетки возможны схожие механизмы. Например, процесс гибели клетки, который начался как апоптоз, может перейти в некроз, если закончится АТФ, в результате произойдет разрыв клетки (вторичный некроз) до того, как клетку поглотят макрофаги. Более того, КМЦ могут погибнуть путем как некроза, так и апоптоза в ответ на любые стимулы (например, НА). В конечном счете гибель клетки при СН определяет интенсивность и/или скорость повреждения, уровни экспрессии последовательных проапоптотических и антиапоптотических белков, а также объем перегрузки кальцием и уровень содержания АТФ в клетке. Таким образом, при СН существуют не разные типы гибели клетки, а совокупность их взаимосвязей, которая оказывает влияние на прогрессирующую утрату КМЦ и прогрессирования болезни в целом.

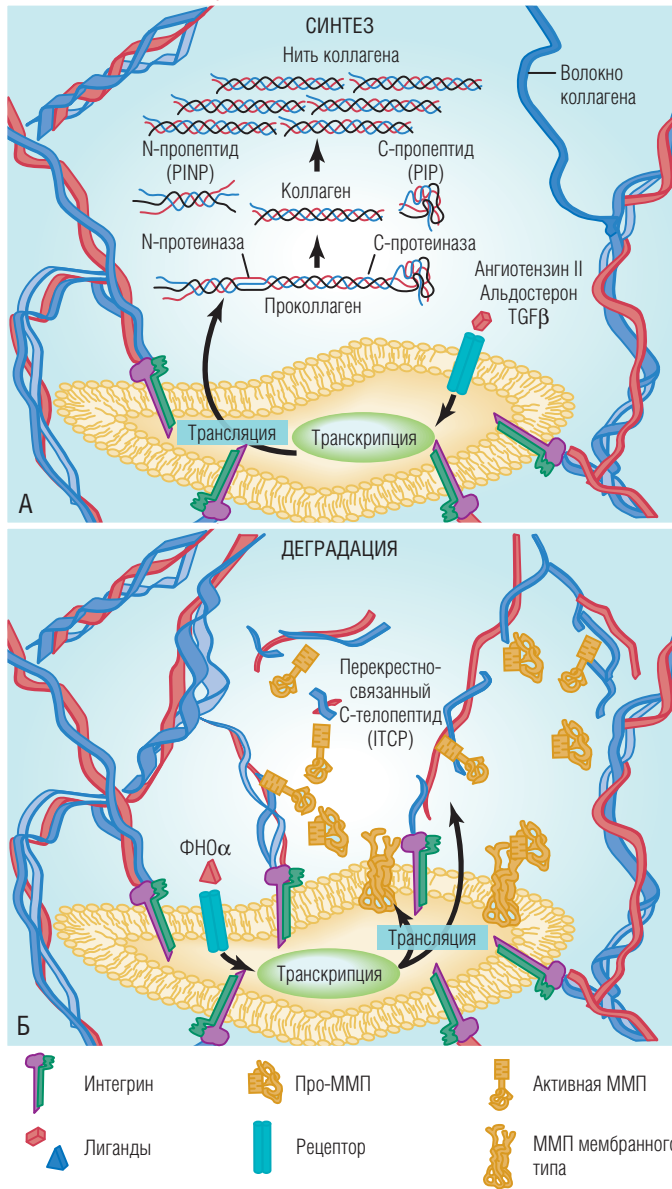
Изменения во внеклеточном матриксе (ВКМ) возникают во время ремоделирования сердца и имеют вторичное адаптационное значение. Миокардиальный ВКМ состоит из основной мембраны, сети фибриллярных коллагенов, окружающих КМЦ, протеогликанов, гликозаминогликанов и биологически активных сигнальных молекул. В сердце основные фибриллярные коллагены представлены типами I и III от  $\approx 1,3 : 1$  до  $1,9 : 1$ . Организация коллагенов миокарда типов I и III обеспечивает структурную целостность прилежащих друг к другу КМЦ и, что особенно важно, поддерживает направленность миофибрилл в КМЦ через взаимодействие коллагена с интегринами и цитоскелетом (рис. 22–15). Во время ремоделирования сердца в ВКМ происходят важные изменения синтеза и деградации нитей коллагена (рис. 22–16), порядка перекрестных связей, а также утрата коллагеновых связей между отдельными КМЦ [47]. Маркеры оборота коллагена у пациентов с ДКМП повышены по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой [47]. У пациентов с идиопатической или ишемической КМП сывороточные уровни N-терминального пептида коллагена типа III (P1NP) были определены в качестве независимого предиктора смерти [48]. В исследовании RALES (см. главу 25) сывороточные PIP и P1NP оценивали исходно и через 6 мес. Через

6 мес содержание P1NP и PINP снижалось в группе пациентов, принимающих спиронолактон, и повышалось или оставалось на прежнем уровне в группе плацебо, свидетельствуя о том, что альдостерон может играть важную роль в синтезе ВКМ.

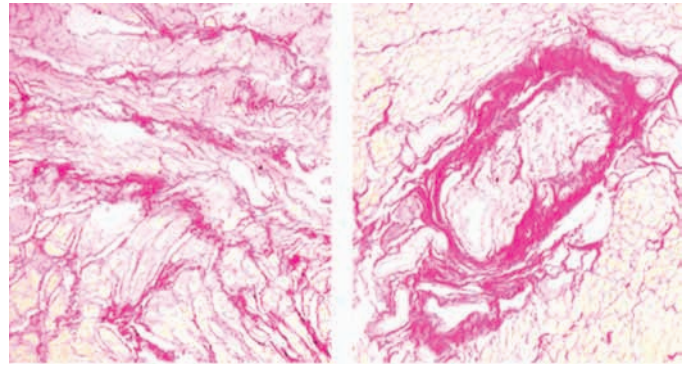
**СЕРДЕЧНЫЕ ФИБРОБЛАСТЫ И ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ.** Сердечные фибробласты составляют основную (> 90%) массу клеток, не являющихся КМЦ. Фибробласты ответственны за секрецию таких основных компонентов ВКМ, как коллагены типов I, III и IV, ламинин и фибронектин. В ответ на механический стресс и/или нейрогормональную активацию субпопуляция фибробластов превращается в миофибробласты, которые характеризуются повышенной экспрессией  $\alpha$ -актина ГМК и повышенной секреторной активностью. Миофибробласты мигрируют в зону, окружающую поврежденную ткань, где они участвуют в секреции коллагена и уплотнении/перестройке образующихся коллагеновых волокон, таким



**Рис. 22–15** Взаимосвязь между нитями коллагена внеклеточного матрикса и кардиомиоцитами. Кардиомиоциты сцеплены друг с другом сложной сетью нитей коллагена и таких белков внеклеточного матрикса, как фибронектин. Кардиомиоциты соединяются с внеклеточным матриксом (ВКМ) через семейство трансмембранных белков, которые называют интегринами. Интегрины состоят из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, каждая из которых содержит один трансмембранный домен. Вовлечение интегринов дает возможность преобразовать укорочение саркомеров в укорочение кардиомиоцитов, что, в свою очередь, способствует сокращению мышечных волокон. К тому же интегрины приобретают важную внутриклеточную сигнальную роль путем активации внутриклеточных сигнальных путей. Матриксные металлопротеиназы мембранного типа (МТ-ММП) — это важные протеолитические ферменты, которые ответственны за разрушение/ремоделирование ВКМ. Как показано, МТ-ММП могут находиться рядом с интегринами. Активация МТ-ММП может вызывать местное разрушение ВКМ и изменять степень вовлечения интегринов и внутриклеточного сигнального пути [Deschamps AM, Spinale FG: Extracellular matrix. In: Walsh RA [ed]: Molecular Mechanisms of Cardiac Hypertrophy and Failure. Boca Raton, Fla., Taylor & Francis, 2005, pp. 101–116].



**Рис. 22–16** Синтез и деградация коллагена. **(А)** Внутриклеточные сигналы образуются посредством нейрогормональной и/или механической стимуляции сердечных фибробластов и приводят к транскрипции и трансляции находящихся в процессе образования белков коллагена, которые содержат аминоконцевой (N-терминальный) и карбоксиконцевой (С-терминальный) пропептиды, защищающие коллаген от объединения в зрелые нити. Однократно синтезируясь в интерстиции, эти пропептиды расщепляются N- и С-протеиназами, в результате получают тройная спираль зрелой молекулы коллагена и 2 проколлагеновых фрагмента: N-терминальный пропептид коллагена типа I (PINP) и С-терминальный пропептид коллагена типа I (PIP). Замена последовательности пропептидов позволяет секретирующейся молекуле коллагена встраиваться в растущие коллагеновые нити, которые в дальнейшем могут собираться в коллагеновые волокна. После формирования коллагеновых нитей во внеклеточном пространстве их прочность значительно возрастает за счет образования ковалентных поперечных связей между остатками лизина в молекулах коллагена. **(Б)** Деградация коллагенового матрикса в миокарде — это биохимические события с участием ряда систем протеиназ. Разрушение коллагена происходит через каталитическое расщепление коллагеновой  $\alpha$ -цепи в единичном локусе через коллагеназу интерстиция с образованием телопептидов 36 кДа и 12 кДа, которые поддерживают свою спиральную структуру и, следовательно, устойчивы к протеолитическому разрушению. Большой телопептид спонтанно денатурируется во вторичные неспиральные дериваты желатина. Маленький пиридинолиновый, перекрестно-связанный С-терминальный телопептид (ICTP), образующийся при расщеплении коллагена типа I, находят в неизменном виде в крови (куда он, вероятно, поступает из тканей) в стехиометрическом соотношении 1 : 1 между количеством разрушенных молекул коллагена типа I и выделенным ICTP. TGF $\beta$  — трансформирующий фактор роста  $\beta$ ; MMP — матриксная металлопротеиназа; ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$  [Deschamps AM, Spinale FG: Extracellular matrix. In Walsh RA [ed]: Molecular Mechanisms of Cardiac Hypertrophy and Failure. Boca Raton, Fla., Taylor & Francis, 2005, pp. 101–116].



А

Б

**Рис. 22–17** Фиброз миокарда. Гистологические срезы биоптата миокарда человека, демонстрирующие **(А)** интерстициальный и **(Б)** периваскулярный фиброз при окраске пикросирусом красным [Lopez B, Gonzales A, Varo N, et al: Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Hypertension 38:1222, 2001].

образом играя важную роль в формировании окончательного рубца в месте повреждения. Появляется все больше данных, что тучные клетки, образованные в костном мозге, но пришедшие и «оставшиеся жить» в миокарде, также имеют большое значение для ремоделирования ВКМ. Миокардиальные тучные клетки располагаются в основном вокруг кровеносных сосудов и среди КМЦ, где они способны секретировать профибротические цитокины и факторы роста, которые влияют на ремоделирование ВКМ. Экспериментальные исследования выявили, что пролиферация тучных клеток и их деградация вносят вклад в процесс ремоделирования [49].

Как отмечалось ранее, одним из гистологических показателей выраженной СН является повышенное содержание коллагена в сердце (миокардиальный фиброз). Исследования пораженного миокарда продемонстрировали, что при ишемической КМП повышается количество коллагенов типов I, III, IV и VI, фибринонктина, ламинина и виметина, а также снижается отношение коллагена типа I к типу III. Клинические исследования предполагают, что в больном сердце происходит прогрессивная потеря перекрестных связей коллагена и взаимосвязи коллагеновой сети с отдельными КМЦ, что, возможно, вызывает глубокие повреждения структуры и изменения функции ЛЖ. Дальнейшая утрата перекрестно-связанного строения фибриллярного коллагена ассоциируется с прогрессирующей дилатацией ЛЖ вслед за повреждением миокарда.

Накопление коллагена может происходить реактивно вокруг интрамуральных КА и артериол (периваскулярный фиброз) или в интерстициальном пространстве (интерстициальный фиброз) и не приводит к гибели КМЦ (рис. 22–17). Кроме того, накопление коллагена также может начаться в результате микроскопического рубцевания (заместительный фиброз) в ответ на некроз КМЦ. Это рубцевание является приспособлением организма к уменьшению объема паренхимы и, следовательно, решающим фактором сохранения структурной целостности сердца. Повышение количества фиброзной ткани может увеличивать жесткость миокарда, что отрицательно влияет на укорочение миокарда для данной степени постнагрузки. Фиброз миокарда создает структурный субстрат для возникновения предсердных или желудочковых аритмий и, таким образом, может стать

ТАБЛИЦА 22–3

Классы матричных металлопротеиназ, определяемых в миокарде человека

| Название   | Номер                    | Субстрат/функция  | Количество/активность при сердечной недостаточности |
|--|--------------------------|---|---|
| <b>Коллагеназа</b><br>Интерстициальные коллагеназы<br>Коллагеназа 3<br>Нейтрофильная коллагеназа | ММП-1<br>ММП-13<br>ММП-8 | Коллагены типов I, II, III, VII и компоненты базальной мембраны<br>Коллагены типов I, II, III<br>Коллагены типов I, II, III и компоненты базальной мембраны | Снижение<br>Повышение                               |
| <b>Желатиназа</b><br>Желатиназа А<br>Желатиназа В  | ММП-2<br>ММП-9           | Желатины, коллагены типов I, IV, V, VII и компоненты базальной мембраны<br>Желатины, коллагены типов IV, V, XIV и компоненты базальной мембраны             | Повышение/без изменений<br>Повышение                |
| <b>Стромелизин</b><br>Стромелизин 1  | ММП-3                    | Фибронектин, ламинин, коллагены типов III, IV, IX и активация ММП   | Повышение   |
| <b>ММП мембранного типа</b><br>ММП мембранного типа I  | ММП-14                   | Коллагены типов I, II, III, фибронектин, ламинин 1, активаторы про-ММП-2 и про-ММП-13   | Повышение   |

[Deschamps AM, Spinale FG: Extracellular matrix. In Walsh RA (ed): Molecular Mechanisms of Cardiac Hypertrophy and Failure. Boca Raton, Fla., Taylor & Francis, 2005, pp. 101–116].

Сокращения см. в списке сокращений (с. xiii).

причиной ВС (см. главу 31). Полный перечень агентов, ответственных за активацию фибробластов, не известен, но ряд классических нейрогормонов (например, АТ II, альдостерон) и цитокинов (ЭТ, TGF $\beta$ , кардиотрофин 1), которые экспрессируются при СН, провоцирует активность фибробластов. Назначение ИАПФ,  $\beta$ -АБ, антагонистов альдостерона уменьшает фиброз миокарда в экспериментальных моделях СН [1].

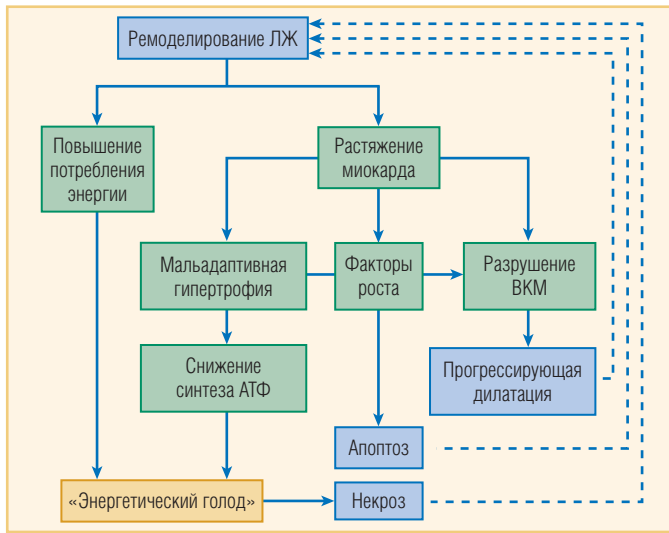
Ранее считали, что сеть фибриллярных коллагенов формирует относительно устойчивый комплекс, однако в настоящее время известно, что эти структурные белки подвержены быстрому метаболизму. Одним из наиболее выдающихся открытий, ускоривших понимание патогенеза ремоделирования миокарда, стало открытие активации при СН коллагенолитических ферментов, названных *матриксными металлопротеиназами*. Считают, что разрушение ВКМ ведет к расширению ЛЖ и истончению его стенки в результате интрамуральной перегруппировки («проскальзывания») пучков КМЦ и/или отдельных клеток внутри стенки ЛЖ (рис. 22–e4 на веб-сайте), а также к дисфункции ЛЖ в результате его асинхронных сокращений. Биохимические триггеры, ответственные за активацию ММП, точно не известны, но следует отметить, что ФНО, а также другие цитокины и пептидные факторы роста, которые экспрессируются в миокарде при СН, способны активировать ММП. Однако ремоделирование матрикса при СН — более сложный процесс, чем простое наличие или отсутствие активности ММП, поскольку деградацию матрикса также контролируют гликопротеины, которые называют *тканевыми ингибиторами матричных металлопротеиназ* (ТИММП); они способны регулировать активацию ММП путем соединения с ними, чтобы защитить сеть коллагенов сердца от разрушения этими ферментами. Семейство ТИММП в настоящее время содержит четыре несхожих между собой представителя: ТИММП-1, -2, -3 и -4, которые образуются в сердце фибробластами и КМЦ. ТИММП-1, -2, -3 и -4 — это секретируемые белки, которые действуют как естественные ингибиторы активных форм всех ММП, но эффективность ингибирования зависит от фермента.

**МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ.** ММП представляют собой семейство цинк-зависимых протеаз, которые играют важную роль в ремоделировании тканей в норме, а также при патологических процессах, таких

как воспаление, опухолевые инвазия и метастазирование. ММП секретируются как неактивные зимогены, которые активируются через отщепление N-терминальной последовательности пропептидного домена, что открывает Zn<sup>2+</sup>-соединяющую зону каталитического домена. Исключением служат ММП мембранного типа 1 (MT1-ММП), которые связаны с поверхностью клетки, но еще до достижения поверхности запускаются путем фуриин-зависимого механизма. ММП можно разбить на подгруппы в зависимости от расщепляемого субстрата либо структуры или того и другого (табл. 22–3).

В эту классификацию включены коллагеназы, например ММП-1 и ММП-13, стромелизины (ММП-3), желатиназы (ММП-9 и ММП-2), ММП мембранного типа. После активации ММП способны расщеплять все компоненты внеклеточного матрикса [50]. Большинство видов ММП повышается при СН (см. табл. 22–3), однако у пациентов с СН содержание ММП-1 значительно снижено [50]. Различные уровни содержания ММП-2 и ее активности наблюдались в миокарде при хронической СН ишемического и неишемического генеза. Утрата ТИММП-опосредованного ингибиторного контроля была предложена в качестве причины повышения активности ММП у пациентов с ДКМП, у которых выявлено снижение относительного уровня ТИММП-1 и ТИММП-3 в миокарде или изменение связывания ММП/ТИММП. Это несоответствие между ММП и уровнем ТИММП способствует поддержанию активности ММП, усилению протеолиза ВКМ и прогрессивной дилатации ЛЖ [50]. Роль ингибирования ММП после ИМ была изучена в исследовании PREMIER по предупреждению раннего ремоделирования ИМ, в котором 253 пациента с подъемом сегмента ST при ИМ и с ФВ 15–40% были рандомизированы в группы получающих плацебо или ингибиторы ММП (PG-116800) с высокой аффинностью для ММП-1, -3, -8, -9, -13 и -14. В этом небольшом исследовании ингибированием ММП не удалось уменьшить ремоделирование ЛЖ или улучшить клинический исход после ИМ. Неудачные результаты исследования, возможно, связаны с неправильной дозировкой ингибиторов ММП [51].

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.** Описанные изменения в биологии КМЦ и миокарда при СН во многом ответственны за прогрессирование дилатации и дисфункции ЛЖ, возникающие во время процесса ремоделирования сердца. Как будет описано далее, на степень тяжести СН могут влиять многие структурные изменения, наблюдаемые при ремоделировании ЛЖ (табл. 22–e2



**Рис. 22–18** Природа ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Ремоделирование ЛЖ повышает постнагрузку на сердце, при которой растет потребление энергии; в дальнейшем путем активации факторов роста происходит увеличение размеров сердца. Это непосредственно становится причиной «энергетического голода» и дальнейшего ремоделирования, включая усиленную гипертрофию кардиомиоцитов и ремоделирование матрикса. Длительная стимуляция роста способствует апоптозу и фиброзу миокарда, что приводит к дисфункции ЛЖ и его ремоделированию. АТФ — аденозинтрифосфат; ВКМ — внеклеточный матрикс [Katz AM: Heart Failure. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000].

на web-сайте). Одно из первых исследований нарушения геометрии ремоделированного желудочка содержало данные о том, что ремоделированное сердце не только увеличивается в размерах, но и принимает более сферическую форму [29]. Были отмечены изменения формы ЛЖ (от вытянутого эллипса до более сферической формы), которые служат причиной увеличения меридионального напряжения стенки ЛЖ, тем самым *de novo* создавая энергетическую нагрузку на больное сердце (рис. 22–е5 на web-сайте). Поскольку в конце диастолы нагрузка на желудочек значительно влияет на постнагрузку, которую он испытывает в начале систолы, из этого следует, что сама дилатация ЛЖ уже будет увеличивать расход механической энергии, тем самым обостряя уже существующие при СН проблемы расхода энергии желудочком (рис. 22–18).

**ЭНЕРГЕТИКА МИОКАРДА.** Исследования концентраций АТФ в сердце пациента в терминальной стадии КМП показали снижение общего пула адениновых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ), КК (необходимой для синтеза АТФ), концентрации КФ и отношения КФ/АТФ. Кроме того, выявлено снижение содержания креатинфосфокиназы, что замедляет перенос фосфокреатина и таким образом еще больше ухудшает энергетический обмен в сердце при СН. Для объяснения падения содержания АТФ при СН были предложены некоторые механизмы; в соответствии с одним из них это падение связано с изменением утилизации субстрата. В нормальном состоянии сердце взрослого человека получает большую часть энергии путем окисления жирных кислот (ЖК) в митохондриях. Транскрипция генов, вовлеченных в этот ключевой путь энергетического обмена, регулируется надсемейством ядерных рецепторов, в частности рецепторов, активируемых пролифератором пероксисомы, лигандами которых являются ЖК, т.е. коактиватором-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) рецептора ППАР $\gamma$ . В эксперименте на модели СН было показано, что изначальное снижение окисления ЖК также вторично из-за дис-

ТАБЛИЦА 22–4

**Воздействие медиаторов воспаления на ремоделирование левого желудочка**

**Изменения биологии кардиомиоцита**

Гипертрофия кардиомиоцита  
Экспрессия эмбрионального гена  
Отрицательное инотропное действие  
Повышенный окислительный стресс

**Изменения биологии структур, не относящихся к кардиомиоцитам**

Конверсия фибробластов в миофибробласты  
Влияние по механизму положительной обратной связи АТ $_1$ -рецепторов на фибробласты  
Повышенная секреция фибробластами матриксных металлопротеиназ  
Перестройка внеклеточного матрикса  
Деградация матрикса  
Фиброз миокарда

**Прогрессирующая потеря кардиомиоцитов**

Некроз  
Апоптоз

АТ — ангиотензин.

регуляции генов, участвующих в метаболизме ЖК, как и снижение метаболизма глюкозы с общим смещением в сторону гликолитического метаболизма [52]. Интересно, что использование частичных ингибиторов оксидазы ЖК повышает ФК пациентов, повышает переносимость ФН, качество жизни (КЖ) и ФВ по сравнению со стандартной терапией СН, свидетельствуя о том, что смещение в гликолитическом метаболизме может благоприятно влиять на СН (*см. также главу 29*) [53]. В пораженном сердце помимо утраты субстрата может быть вторично снижена выработка АТФ из-за уменьшения плотности капилляров, приводящего к гипоксии, поскольку требуется расстояние, которое путем диффузии необходимо преодолеть кислороду, чтобы достичь центра мышечного волокна. Снижение резерва коронарного кровотока также может влиять на нарушение баланса между выработкой и потреблением энергии, особенно в гипоперфузируемых субэндокардиальных зонах желудочка. И наконец, есть предположение, что снижение высвобождения энергии при гидролизе АТФ и уменьшение аллостерических эффектов высоких концентраций АТФ также играет важную роль в развитии «энергетического голода» сердца при СН. Иными словами, в дополнение к обеспечению энергией для сокращения АТФ обеспечивает важные регуляторные эффекты, которые ускоряют ионные насосы и обмен и сдерживают взаимодействие между актиновыми и миозиновыми филаментами. Эти аллостерические эффекты АТФ возникают в более высоких концентрациях, чем те, в которых он является субстратом, поэтому умеренное снижение уровней АТФ при СН может быть патофизиологически значимым.

С началом ремоделирования желудочка помимо увеличения КДО происходит истончение стенки ЛЖ. Усиленное истончение вместе с увеличенной постнагрузкой, вызванной дилатацией ЛЖ, приводит к функциональному «несоответствию постнагрузки», которое может и дальше способствовать снижению СВ. Повышенное напряжение стенки ЛЖ может также привести к постоянной экспрессии генов, которые активируются при растяжении (АТ II, ЭТ и ФНО), и/или сигнальных путей гипертрофии, активируемых растяжением. Можно ожидать, что высокое конечное диастолическое напряжение стенки будет эпизодически приводить к гипоперфузии субэндокарда с последующим ухудшением функции ЛЖ, как повышение ОСт — к активации семейства генов, чувствительных к продукции свободных радикалов (например,

ТАБЛИЦА 22-5

Клеточные и молекулярные факторы восстановления миокарда

|   | ИАПФ          | $\beta$ -АБ   | ЛЖУВК      | УПСД          |
|---|---------------|---------------|------------|---------------|
| <b>Дефекты кардиомиоцитов</b>             |               |               |            |               |
| Гипертрофия                               | Уменьшение    | Уменьшение    | Уменьшение | Уменьшение    |
| Миоцитоз                                  | Не определено | Уменьшение    | Уменьшение | Не определено |
| СВС и сокращения                          | Уменьшение    | Уменьшение    | Уменьшение | Уменьшение    |
| Экспрессия эмбрионального гена            | Уменьшение    | Уменьшение    | Уменьшение | Уменьшение    |
| $\beta$ -адренергическая десенсibilизация | Уменьшение    | Уменьшение    | Уменьшение | Уменьшение    |
| Аномалии белков цитоскелета               | Не определено | Не определено | Увеличение | Не определено |
| Сократимость кардиомиоцитов               | Не определено | Повышение     | Повышение  | Повышение     |
| <b>Миокардиальные дефекты</b>             |               |               |            |               |
| Некроз кардиомиоцитов                     | Уменьшение    | Уменьшение    | Уменьшение | Не определено |
| Апоптоз кардиомиоцитов                    | Уменьшение    | Уменьшение    | Уменьшение | Уменьшение    |
| Активация ММП                             | Снижение      | Снижение      | Снижение   | Снижение      |
| Фиброз                                    | Уменьшение    | Уменьшение    | Уменьшение | Уменьшение    |
| <b>Дилатация ЛЖ</b>                       | Стабилизация  | Уменьшение    | Уменьшение | Уменьшение    |

$\beta$ -АБ —  $\beta$ -адреноблокатор; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛЖ — левый желудочек; ЛЖУВК — левожелудочковое устройство вспомогательного кровообращения; ММП — матриксная металлопротеиназа; СВС — сопряжение возбуждение-сокращение; УПСД — устройство поддержки сердечной деятельности.

ФНО и ИЛ-1 $\beta$ ). Другой важной проблемой, возникающей вследствие прогрессирующей дилатации ЛЖ, является отрыв сосочковых мышц, приводящий к недостаточности митрального клапана и развитию вторичной функциональной регургитации. Кроме того, потеря прямого тока крови в результате МР приводит к гемодинамической перегрузке желудочка объемом. Все механические нагрузки вследствие ремоделирования ЛЖ вызывают дилатацию, снижение выброса крови и увеличение гемодинамической перегрузки (см. рис. 22-18); нагрузки все вместе или по отдельности ухудшают функцию ЛЖ независимо от нейрогормонального статуса пациента.

**МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ.** Одним из недавних концептуальных достижений в плане понимания патогенеза СН стало осознание того, что такие провоспалительные цитокины, как ФНО и ИЛ-1, могут влиять на прогрессирование ремоделирования сердца при СН. Традиционно считали, что провоспалительные цитокины вырабатываются иммунной системой, но сейчас стало известно, что они синтезируются на месте клетками, которые находятся в миокарде, включая КМЦ, в ответ на различные формы повреждения сердца. Первичная роль этих молекул состоит в восстановлении поврежденного миокарда. Однако, если они экспрессируются в течение длительного периода времени и/или в высоких концентрациях, действия этих молекул достаточно для реального воспроизводства всех аспектов фенотипа СН. Они провоцируют повреждения КМЦ и в немышечных клетках, а также в миокардиальном внеклеточном матриксе (табл. 22-4) [54].

В экспериментальных моделях найдены взаимосвязи между провоспалительными цитокинами и РАС. АТ II влияет на экспрессию ФНО через NF $\kappa$ B-зависимый путь, а экспрессия воспалительных медиаторов приводит к усилению работы РАС посредством активации миокардиального АПФ и химазы. Уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая ФНО и ИЛ-6, у пациентов с СН повышен и имеет корреляционную связь с неблагоприятным исходом [55]. Напротив, концентрация в плазме противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, у пациентов с СН снижена, причем это снижение сильнее выражено при тяжелых формах СН. Этот дисбаланс между выработкой провоспалительных и противовоспалительных цитокинов влияет на прогрессирование СН.

### Обратимость ремоделирования левого желудочка

Клинические исследования выявили, что современные медикаментозные и инструментальные методы лечения СН оказывают положительный эффект на ремоделирование миокарда, поскольку приводят к стабилизации и/или обратному развитию повышенной массы ЛЖ и дилатации полости. Процесс восстановления миокарда, который сопровождается разнообразными изменениями на уровне молекул, тканей и органов, называют *обратным ремоделированием*. До конца не известны клеточные и молекулярные механизмы, ответственные за возвращение ЛЖ к нормальному размеру и форме, но есть данные, что в результате фармакологического или инструментального лечения возможно возвращение ЛЖ к исходным параметрам (табл. 22-5).

Например, недавние исследования пациентов, получавших  $\beta$ -АБ, выявили, что больные, у которых ФВ увеличилась, также имели повышение уровней мРНК SERCA2a и мРНК  $\alpha$ -ТЦМ и снижение мРНК  $\beta$ -ТЦМ; таким образом, улучшение функции желудочка при лечении  $\beta$ -АБ связано с благоприятными изменениями в экспрессии миокардиальных генов (см. рис. 22-13) [34]. Подобные результаты получены при исследовании восстановления миокарда после медикаментозного лечения ИАПФ или использования устройств вспомогательного кровообращения, что предполагает существование специфических генетических программ, которые сопровождают восстановление миокарда.

У пациентов с ДКМП, у которых использовали устройство вспомогательного кровообращения (УВК) и специфический фармакологический режим с назначением ИАПФ, БРА, антагонистов альдостерона и  $\beta$ -АБ с последующим лечением агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов (кленбутерол), миокард восстанавливался настолько, что позволял удалить это устройство, а улучшение КЖ и отсутствие рецидивов СН сохранялось в течение 1-4 лет после этого [56]. Однако остается неясным, как координируется снижение массы ЛЖ и уменьшение дилатации полости. Из результатов клинических исследований видно, что существуют пределы процесса восстановления миокарда под влиянием фармакологической или инструментальной поддержки.

В этой главе описан синдром СН на примере некоторых различных клинических моделей, включая кардиоренальную, гемодинамическую и нейрогормональную. Каждая модель имеет свои преимущества и недостатки для понимания механизмов, ответственных за прогрессирование СН и влияющих на развитие новых видов эффективного лечения этой патологии. Однако существующих в настоящее время моделей недостаточно для понимания патогенеза СН, они неточно обосновывают прогрессирующий характер болезни, не помогают разработке новых видов инструментальной терапии и, похоже, работают независимо от нейрогормональных механизмов. В главе подчеркнута значимость процесса ремоделирования миокарда как нейрогормонально-независимого механизма, который обуславливает ухудшение функции ЛЖ и прогрессирование СН. Все эти наблюдения позволяют предположить, что СН можно рассматривать как *биомеханическую модель*, в которой СН развивается и прогрессирует в результате патологических изменений функции сердца и ремоделирования миокарда в результате длительной нейрогормональной перестройки и активации [1]. Эта точка зрения не исключает значения нейрогормональной активации при развитии СН, но высказано предположение, что новые методы лечения, вероятно, будут больше сфокусированы на восстановлении и/или стабилизации неблагоприятных биологических последствий нейрогормональной активации, чем на устранении самой нейрогормональной активации.

## ЛИТЕРАТУРА

### Нейрогормональные механизмы

- Mann DL, Bristow MR: Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 111:2837, 2005.
- Floras JS: Sympathetic activation in human heart failure: Diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 177:391, 2003.
- Dell'Italia L, Sabri A: Activation of the renin-angiotensin system in hypertrophy and heart failure. In Mann DL (ed): *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Saunders, Philadelphia, 2004, pp. 129–143.
- Haulica I, Petrescu G, Slatineanu SM, et al: New bioactive angiotensins formation pathways and functional involvements. *Rom J Intern Med* 42:27, 2004.
- Grieve DJ, Shah AM: Oxidative stress in heart failure. More than just damage. *Eur Heart J* 24:2161, 2003.
- Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, et al: Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 34:379, 2002.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341:709, 1999.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309, 2003.
- Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341:577, 1999.
- Tang WH, Bhavnani S, Francis GS: Vasopressin receptor antagonists in the management of acute heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 14:593, 2005.
- Naitoh M, Suzuki H, Murakami M, et al: Effects of oral AVP receptor antagonists OPC-21268 and OPC-31260 on congestive heart failure in conscious dogs. *Am J Physiol* 267:H2245–H2254, 1994.
- Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, Boerrigter G: Alterations in the kidney in heart failure: The cardiorenal axis in the regulation of sodium homeostasis. In Mann DL (ed): *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Saunders, 2003, pp. 279–289.
- Cea LB: Natriuretic peptide family: New aspects. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 3:87, 2005.
- Rademaker MT, Richards AM: Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 108:23, 2005.
- Munzel T, Kurz S, Holtz J, et al: Neurohormonal inhibition and hemodynamic unloading during prolonged inhibition of ANF degradation in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 86:1089, 1992.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al: Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 106:920, 2002.
- Cataliotti A, Burnett JC Jr: Natriuretic peptides: Novel therapeutic targets in heart failure. *J Investig Med* 53:378, 2005.
- Podesser BK, Siwik DA, Eberli FR, et al: ET(A)-receptor blockade prevents matrix metalloproteinase activation late postmyocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H984, 2001.
- Teerlink JR: Recent heart failure trials of neurohormonal modulation (OVERTURE and ENABLE): Approaching the asymptote of efficacy? *J Card Fail* 8:124, 2002.
- Feng QP, Hedner T, Andersson B, et al: Cardiac neuropeptide Y and noradrenaline balance in patients with congestive heart failure. *Br Heart J* 71:261, 1994.
- Onan D, Pipolo L, Yang E, et al: Urotensin II promotes hypertrophy of cardiac myocytes via mitogen-activated protein kinases. *Mol Endocrinol* 18:2344, 2004.
- Lim M, Honisett S, Sparkes CD, et al: Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 109:1212, 2004.
- Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, et al: Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 104:1286, 2001.
- Damy T, Ratajczak P, Shah AM, et al: Increased neuronal nitric oxide synthase-derived NO production in the failing human heart. *Lancet* 363:1365, 2004.
- Sam F, Sawyer DB, Xie Z, et al: Mice lacking inducible nitric oxide synthase have improved left ventricular contractile function and reduced apoptotic cell death late after myocardial infarction. *Circ Res* 89:351, 2001.
- Sharma JN, Sharma J: Cardiovascular properties of the kallikrein-kinin system. *Curr Med Res Opin* 18:10, 2002.
- Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ, et al: Adrenomedullin and heart failure. *Regul Pept* 112:51, 2003.
- Mann DL, Deswal A, Bozkurt B, et al: New therapeutics for chronic heart failure. *Annu Rev Med* 53:59, 2002.

### Ремоделирование левого желудочка

- Mann DL: Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev* 10:95, 2005.
- Houser SR, Margulies KB: Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res* 92:350, 2003.
- Minamisawa S, Hoshijima M, Chu G, et al: Chronic phospholamban-sarcoplasmic reticulum calcium ATPase interaction is the critical calcium cycling defect in dilated cardiomyopathy. *Cell* 99:313, 1999.
- Reiken S, Wehrens XH, Vest JA, et al: Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 107:2459, 2003.
- Margulies K, Houser SR: Myocyte abnormalities in human heart failure. In Mann DL (ed): *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Saunders, 2003, pp. 41–56.
- Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 346:1357, 2002.
- Nassar R, Malouf NN, Mao L, et al: cTnI1, a cardiac troponin T isoform, decreases myofilament tension and affects the left ventricular pressure waveform. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1147, 2005.
- Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, et al: Molecular remodeling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet* 359:936, 2002.
- Bristow MR: Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 101:558, 2000.
- Penela P, Murga C, Ribas C, et al: Mechanisms of regulation of G protein-coupled receptor kinases (GRKs) and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 69:46, 2006.
- Guerra S, Leri A, Wang X, et al: Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res* 85:856, 1999.
- Rodriguez M, Schaper J: Apoptosis: Measurement and technical issues. *J Mol Cell Cardiol* 38:15, 2005.
- Garg S, Narula J, Chandrashekar Y: Apoptosis and heart failure: Clinical relevance and therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol* 38:73, 2005.
- Wencker D, Chandra M, Nguyen K, et al: A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J Clin Invest* 111:1497, 2003.
- Yussman MG, Toyokawa T, Odley A, et al: Mitochondrial death protein Nix is induced in cardiac hypertrophy and triggers apoptotic cardiomyopathy. *Nat Med* 8:725, 2002.
- Kostin S, Pool L, Elsasser A, et al: Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res* 92:715, 2003.
- Knaapen MW, Davies MJ, De Bie M, et al: Apoptotic versus autophagic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res* 51:304, 2001.
- Hein S, Arnon E, Kostin S, et al: Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: Structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 107:984, 2003.
- Deschamps AM, Spinale FG: Matrix modulation and heart failure: New concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol* 20:211, 2005.
- Zannad F, Dousset B, Alla F: Treatment of congestive heart failure: Interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 38:1227, 2001.
- Shiota N, Rysa J, Kovanen PT, et al: A role for cardiac mast cells in the pathogenesis of hypertensive heart disease. *J Hypertens* 21:1935, 2003.
- Spinale FG: Matrix metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 90:520, 2002.

51. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, et al: Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: Results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol* 48:15, 2006.
52. Huss JM, Kelly DP: Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res* 95:568, 2004.
53. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al: A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 48:992, 2006.
54. Mann DL: Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 91:988, 2002.
55. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al: Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 103:2055, 2001.
56. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al: Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 355:1873, 2006.

