

Влияние реваскуляризации миокарда на патофизиологию постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов пожилого и старческого возраста

Н.Г. Лукьянов^{1,2}, Г.Г. Хубулава², М.Э. Рядинский³, К.Д. Михайлова²,
К.Л. Козлов^{1,2}, В.В. Мишагин^{1,2}, Н.Н. Яковлев^{1,4,5}

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

²Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁴Александровская больница, Санкт-Петербург

⁵Санкт-Петербургский государственный университет

Effect of myocardial revascularization on the pathogenesis of postinfarction heart remodeling in elderly patients

N. Lukyanov^{1,2}, G. Hubulava², M. Riadinskii³, K. Mikhaylova²,
K. Kozlov^{1,2}, V. Mishagin^{1,2}, N. Yakovlev^{1,4,5}

¹St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

²Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

³St. Petersburg State Pediatric Medical University

⁴Alexandrovskaya hospital, St. Petersburg

⁵St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Ишемическая болезнь сердца из года в год остается главной причиной смертности населения России. В Европе ежегодно от различных форм ИБС умирает около 1,8 млн человек, а в мире около 7,3 млн человек. Основная и наиболее часто встречающаяся форма ишемической болезни сердца — инфаркт миокарда. Более 80% смертей, связанных с инфарктом миокарда, приходится на пожилых пациентов. В настоящее время в России наблюдается четкая тенденция демографического старения населения, что делает ишемическую болезнь сердца и, в частности инфаркт миокарда, еще более насущной проблемой. Течение инфаркта миокарда и постинфарктного ремоделирования сердца

у больных пожилого и старческого возраста зачастую тяжелое, приводящее к тяжелейшим осложнениям (большим неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям) и смертельному исходу. «Золотым стандартом» борьбы с последствиями инфаркта миокарда является своевременная реперфузия скомпрометированного коронарного русла. Наиболее часто из всех методов реперфузии применяется коронарное шунтирование, показывающее хорошие отдаленные результаты у молодых пациентов. Однако у пациентов старше 60 лет результаты коронарного шунтирования представляются не столь очевидными, что обусловлено наличием у них сопутствующих заболеваний и других факторов, значительно осложняющих

послеоперационное течение. В этой связи изучение патогенетических аспектов постинфарктного ремоделирования и его обратного развития после операции коронарного шунтирования у пациентов пожилого и старческого возраста является актуальным. Открытым остается вопрос влияния коронарного шунтирования на предупреждение развития потенциально фатальных осложнений инфаркта миокарда. Именно эти вопросы и побудили нас к написанию данной статьи.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, постинфарктное ремоделирование, пожилые пациенты, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, постинфарктный кардиосклероз

Summary

Coronary heart disease from year to year remains the main cause of death in Russia. In Europe, about 1.8 million people die from various forms of coronary artery disease every year, and about 7.3 million people in the world. The main and most common form of coronary heart disease is myocardial infarction. More than 80% of myocardial infarction-related deaths occur in elderly patients. Currently in Russia there is a clear trend of demographic aging of the population, which makes coronary heart disease and, in particular, myocardial infarction, an even more

pressing problem. The course of myocardial infarction and postinfarction heart remodeling in elderly and senile patients is often severe, leading to most severe complications (major adverse cardiovascular events) and death. The “gold standard” for combating the consequences of myocardial infarction is timely reperfusion of the compromised coronary bed. Coronary artery bypass grafting is the most commonly used of all reperfusion methods, showing good long-term results in young patients. However, in patients older than 60 years, the results of coronary artery bypass grafting are not so obvious, due to the presence of concomitant diseases and other factors that significantly complicate the postoperative course. In this regard, the study of the pathogenetic aspects of post-infarction remodeling and its reverse development after coronary bypass surgery in elderly and senile patients is relevant. The question of the effect of coronary artery bypass grafting on preventing the development of potentially fatal complications of myocardial infarction remains open. That’s exactly what prompted us to write this article.

Key words: coronary artery bypass grafting, postinfarction remodeling, elderly patients, ischemic heart disease, myocardial revascularization, postinfarction cardiosclerosis

Введение

Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) запускает каскад патологических процессов, в результате чего нарушаются морфология и функция сердечной мышцы. На этот каскад впервые обратил внимание N. Sharpe, и в конце 1970-х годов представил научному сообществу его определение — «ремоделирование сердца». В 2000 г. на Международном форуме по ремоделированию сердца было предложено более развернутое определение данного термина: «Ремоделирование представляет собой молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, а также изменение экспрессии генов, которое клинически манифестирует изменением размера, формы и функции сердца после его повреждения» [1]. Основной группой риска по развитию ИМ являются пожилые пациенты. Пожилые люди не только более подвержены ИМ, но и более склонны к неблагоприятному течению постинфарктного ремоделирования (ПР) и развитию потенциально фатальных осложнений ИМ [2]. Пусковым механизмом ПР является гибель кардиомиоцитов (КМ), которая запускает генетические, биохимические, нейроэндокринные, энергетические и другие механизмы, в конечном итоге приводящие к изменению геометрии и функции сердечной мышцы.

Клеточная гибель

Можно выделить три основных варианта смерти КМ: апоптоз и некроз, рассматриваемые в единой концепции некроптоза, и аутофагию. Множеством исследований уже доказана роль некроза и апоптоза в формировании и развитии ПР [3], поэтому мы сознательно выносим их за скобки нашей работы. Аутофагия — это процесс, происходящий внутри клетки, который обусловлен разрушающим действием лизосом на отработанные или утратившие свою функцию белки цитозоля. Реализуя свои влияния в отношении дефектных белков через работу убиквитинового системы и системы шаперонов, именуемых белками теплового шока (HSP), аутофагия противостоит процессу протеотоксичности [4]. Все же, независимо от вида, прогрессирующая гибель КМ, судя по всему, играет значительную роль в процессе ПР сердца.

Нейроэндокринные влияния. Регуляция сердечной деятельности, как в норме, так и при патологии, осуществляется двумя основными системами: симпатoadренальной системой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Обе эти системы реализуют свое влияние опосредованно, активируя внутриклеточные сигнальные пути, которые стимули-

руют синтез различных белков как в миоцитах, так и в фибробластах, в конечном итоге приводя к гипертрофии и фиброзу миокарда. По последним данным, влияние этих систем не ограничивается внутриклеточными белками (миозин/коллаген 1 и 3 типов), но также они активируют апоптоз и некроз (прямой цитотоксический эффект), факторы роста, матриксные металлопротеиназы (ММП), обуславливают гемодинамическую перегрузку (сужая сосуды и задерживая воду), усиливают оксидативный стресс [5].

Энергетический обмен. Большую часть энергии (около 90%) в физиологических условиях КМ получают за счет использования свободных жирных кислот. Оставшийся процент получаемой энергии вполне обоснованно отдается глюкозе. Эти субстраты вступают в цикл лимонной кислоты, метаболизируясь посредством бета-окисления и гликолиза с образованием $FADH_2$ и $NADH$ соответственно. $FADH_2$ и $NADH$ в дальнейшем реализуются в цепи переноса электронов с образованием и сохранением энергии в виде АТФ [6]. В условиях нарушенной перфузии процентное соотношение субстратов изменяется в пользу глюкозы. Закономерно снижение доли бета-окисления приводит к накоплению триглицеридов (липотоксичности) и митохондриальной атрофии. Результатом этих процессов является недостаточность энергии для миокарда [7].

Оксидативный стресс (ОС). ОС обусловлен нарушением баланса между синтезом активных форм кислорода и работой антиоксидантных систем [8]. Активность провоспалительных цитокинов и различных ферментов (ксантиноксидазы, циклооксигеназы, липооксигеназы, глюкозооксидазы, цитохрома P450), нарушения в цепи переноса электронов, системе $NADH$ -оксидазы приводят к повышенному накоплению активных форм кислорода (АФК). Накопление АФК в процессе ПР сердца вызывает нарушение ряда процессов. Происходит перекисное окисление липидов, белков, в том числе белков, транспортирующих кальций, о которых будет сказано ниже. Повреждаются ДНК. Активируются ММП, что приводит к изменениям внеклеточного матрикса, который усиливает синтез коллагена 1 и 3 типов, ускоряя пролиферацию фибробластов [9]. Стимулируется клеточная апоптозная киназа-1, активирующая ядерный фактор карра В (NF-κB) и индуцирующая апоптоз. Сверхэкспрессия киназы ускоряет гипертрофию [10]. Нарушается работа различных сигнальных путей.

Транспорт кальция. Мембранные и внутриклеточные системы, такие как Ca -каналы L-типа, рецептор рианодина, кальсеквестрин, регулируют доставку Ca^{2+} к сократительным белкам и стимулируют сердечные сокращения. Активация кальмодулинкиназы и фосфорилирование микропептидного бедка — фосфоламбана активируют фермент $Ca(2+)$ -АТФазу (SERCA2a),

осуществляющий обратный захват кальция из миоплазмы и рианодиновых рецепторов, что способствует поглощению саркоплазматическим ретикуломом и стимулирует расслабление сердца [11]. Изменения, происходящие в системе транспорта Ca^{2+} при ПР сердца, включают в себя уменьшение Ca^{2+} -каналов L-типа, рецепторов рианодина, снижение активности кальмодулинкиназы и кальсеквестрина, что приводит к увеличению высвобождения Ca во время диастолы и снижению во время систолы, способствуя дисфункции сердечной мышцы [12].

Воспалительный ответ. В ответ на ишемическое повреждение развивается хроническое асептическое воспаление, которое лежит в основе ПР сердца [13]. Воспалительный ответ включает как врожденный, так и приобретенный (адаптивный) иммунные ответы, активирует различные медиаторы воспаления, острофазовые белки. Врожденный иммунный ответ включает миграцию моноцитов периферической крови в очаг повреждения и их дифференцировку в макрофаги. Система моноциты/макрофаги играет огромную роль в переходе от ишемического повреждения в регенеративную фазу постинфарктного восстановления [14].

В то время как адаптивный иммунитет вызывает более специфический иммунный ответ, опосредуемый В- и Т-клетками, модуляция адаптивного иммунного ответа, как показано в исследованиях, играет положительную роль в процессе ремоделирования миокарда [15].

Увеличение продукции провоспалительных агентов ФНО-α, IL-6, IL-1β и некоторых МПП инактивирует деградацию и резорбцию некротизированных участков КМ и экстрацеллюлярного матрикса, что, в свою очередь, способствует развитию эксцентрической гипертрофии и снижению инотропных возможностей миокарда [5, 16].

Противовоспалительные цитокины, представленные IL-10, IL-4, TGF-β, действуют в противоположном направлении, ингибируя активность макрофагов и выработку провоспалительных цитокинов, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, NK-кВ, стимулируют синтез тканевых ингибиторов ММП моноцитами, синтез внеклеточного матрикса, угнетают биосинтез фибриногена, адгезию ЛПНП к эндотелию сосудов [17].

Фиброз и экстрацеллюлярный матрикс. В концепции постинфарктного фиброза миокарда справедливо выделить две стадии — раннего и позднего ПР. Стадия раннего ПР характеризуется деградацией межклеточных коллагеновых мостиков сериновыми протеазами и активированными ММП, которые высвобождаются из пришедших в очаг асептического воспаления нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также активируются свободными радикалами.

Последовательно эти процессы приводят к разрушению внеклеточного матрикса, укорочению миофибрилл и дилатации ЛЖ [9, 17]. В стадии позднего ПР происходят гипертрофия КМ и формирование коллагенового рубца, стабилизирующего нагрузку растягивающих сил, тем самым предотвращая дальнейшую деформацию сердца. Формированию рубца предшествует отложение фибрин-фибронектинового комплекса, который служит субстратом для адгезии миофибробластов, синтезирующих коллаген 1 и 3 типов. Примерно к концу 3-го месяца синтез коллагена снижается и миофибробласты подвергаются апоптозу [18].

Кардиомиоциты и сократительные белки.

В процессе постинфарктного ремоделирования кардиомиоциты модифицируют свою транскрипционную активность, активируя экспрессию генов плода, которые обычно подавлены в течение взрослой жизни человека [19]. Например, это гены, кодирующие структурные сердечные белки, позволяющие удлинять КМ за счет новых саркомеров [20]. В результате происходит гипертрофия миокарда ЛЖ. Сократительный потенциал КМ обусловлен сократительными белками — актином и миозином. Из которых наибольший интерес представляет миозин, так как в его структуре происходят изменения во время ПР. У миозина существует три изомера, которые делятся в зависимости от состава тяжелых миозиновых цепей на V1(aa), V2(ab), V3(bb). Активность миозиновой АТФазы зависит от количества активных сайтов, находящихся на тяжелых цепях миозина, причем больше всего их на а-цепях. Таким образом, сократительные возможности изомеров миозина будут распределены следующим образом: $V1 > V2 > V3$ [21]. При ПР наблюдается преобладание фетальной формы легкой цепи миозина, снижение изоформы V1, повышение изоформы V3, что и обуславливает снижение сократительных возможностей миокарда после ИМ [22].

Геометрия. Все описанные выше процессы вызывают изменения геометрии ЛЖ. В постинфарктном периоде эти изменения являются компенсаторным процессом, направленным на поддержание сократительных возможностей миокарда [23]. Несоответствие минутного объема крови (МОК) и метаболических потребностей миокарда, развившееся в результате появления и расширения участков некроза миокарда, приводит к недостаточности сердечной мышцы. Компенсировать это несоответствие сердце пытается за счет острого растяжения здорового миокарда и механизма Франка–Старлинга, а также за счет увеличения хроно- и инотропной активности путем стимуляции адренергических рецепторов, но этого становится недостаточно, когда объем нефункционирующего миокарда становится более 20% и происходит экспансия

зоны ИМ (степень акинезии/дискинезии стенки ЛЖ связана со снижением ФВ ЛЖ). Тогда увеличение УО не сопровождается снижением КСО, так как нарушена сократимость и снижена ФВ ЛЖ. По закону Лапласа дилатация вызывает повышение конечного диастолического напряжения (КДН) и конечного систолического напряжения (КСН) стенки ЛЖ и тем самым создается повышенная нагрузка на жизнеспособный миокард. В результате увеличения пред- и постнагрузки, развивается вторичная перегрузка ЛЖ объемом и давлением (увеличиваются КСО и КДО), тем самым замыкается порочный круг «дилатация вызывает дальнейшую дилатацию, гипертрофию и сердечную дисфункцию» [24]. Изменяется и форма сердца (от эллиптической до сферической), что значительно снижает глобальную систолическую функцию, независимо от сократительной способности КМ (которая может оставаться нормальной). Нарушаются процессы вращения и скручивания желудочков, в результате чего напряжение мышечных волокон ЛЖ распределяется неравномерно, работа сердца становится неэффективной, что приводит к систолической и диастолической дисфункции сердца [25, 26].

Процесс переходит в стадию декомпенсации. Эта стадия характеризуется развитием различных осложнений: аневризмы ЛЖ и разрыва стенки ЛЖ, ишемической митральной недостаточности (ИМН), сердечной недостаточности, дефекта межжелудочковой перегородки.

Постинфарктная аневризма левого желудочка (ПИАЛЖ) является следствием трансмурального ИМ и развивается в результате экспансии зоны ИМ в течение первых 2–14 дней. В период раннего ПР инфарктная зона скомпрометирована и может расширяться, принимая на себя значительную часть ударного объема, кроме того, несоответствие потребности в кислороде и его доставки для жизнеспособного миокарда также приводит к расширению зоны ИМ. Разрушается трабекулярно-сосочковый аппарат сердца, обеспечивающий закрученное течение крови, то есть нормальную внутрисердечную гемодинамику. Сердце начинает работать исключительно как механический насос, потеряв центробежную силу, поэтому миокард нуждается в дополнительной энергии, что проявляется СН. Кроме того, из-за замедления кровотока в полости аневризмы ЛЖ может сформироваться пристеночный тромб [2, 27].

Такое осложнение ОИМ, как ишемическая митральная недостаточность (ИМН), является предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ. Пятилетняя выживаемость у таких больных составляет 25–69% по мнению различных авторов, а 30% больных ИМН не переживают и года [28]. Выделяют острую и хроническую ИМН. Хроническая возникает вследствие ишемического поражения участков миокарда кровоснабжаемых из бассейна

правой коронарной и огибающей артерий, а именно задней стенки ЛЖ, заднемедиальной группы папиллярных мышц и прилегающей части фиброзного кольца. Происходит смещение папиллярных мышц и подтягивание (тетеринг) створок МК в полость ЛЖ, что приводит к нарушению коаптации створок (чаще всего сегментов P2 и P3). Среди возможных причин хронической ИМН также могут быть постинфарктное удлинение папиллярных мышц с образованием пролапса МК и анулодилатация, вызванная глобальной дилатацией ЛЖ. Исходом хронической ИМН являются тяжелая резистентная к терапии хроническая сердечная недостаточность, смертельные желудочковые аритмии и повторные ИМ. Острая ИМН возникает из-за разрыва папиллярных мышц с возможным отрывом прилегающих к ним хорд. Возникает острая перегрузка левых отделов сердца, что приводит к отеку легких и кардиогенному шоку. Выживаемость таких пациентов варьирует от нескольких суток до нескольких месяцев [29].

Постинфарктный разрыв МЖП обычно происходит в первую неделю от начала ИМ и может развиваться в любом месте перегородки. Передний тип ДМЖП, чаще апикальный, возникает вследствие переднеперегородочного ИМ. Задний тип ДМЖП, чаще базальный, возникает в результате заднебазального ИМ. Клинические проявления варьируют в зависимости от дефекта от относительно стабильной гемодинамики до кардиогенного шока [30].

Коронарное шунтирование (КШ) у пожилых пациентов. Для предупреждения перехода ПР в стадию декомпенсации сердечной геометрии и, как следствие, тяжелых осложнений ИМ прибегают к различным методикам реваскуляризации миокарда [31, 32].

Наиболее эффективным и зарекомендовавшим себя методом реваскуляризации в настоящее время является КШ, положительное влияние которого на улучшение функции ЛЖ обнаружили еще в 1973 г. [33].

Положительное влияние КШ реализуется, главным образом, через действие на «гибернарующий миокард» (ГМ) [34]. То есть миокард, который в результате гипоперфузии находится в состоянии стойкого угнетения сократимости, но являющийся жизнеспособным на тканевом уровне. В основе гибернации лежат метаболическая адаптация миокарда, активация генетической программы выживания КМ и программируемая клеточная гибель КМ. Известно, что примерно 27–59% пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ ишемического генеза имеют ГМ. От 22 до 57% ткани ЛЖ, находящейся в состоянии нарушенного функционирования после ИМ, восстанавливает свои функции после КШ [35]. Влияние КШ на ГМ опосредуется многими механизмами, которые обобщенно называются термином «обратное ремоделирование» (ОР). Такие механизмы включают: изменения в генетической про-

грамме, метаболизме и внеклеточном матриксе. Показано, что улучшения в структуре и функциях ЛЖ сопровождаются новым набором экспрессируемых генов ВКМ, цитоскелета, саркомеров и генов, отвечающих за процесс «возбуждение–сокращение» [36]. Рядом авторов показаны влияния изменений в микро-РНК, которые, участвуя в процессе ОР, могут положительно сказываться на функционировании сердца [37]. Изменения метаболизма в процессе ОР характеризуются увеличением гликолиза, однако окислительный метаболизм остается на том же уровне, что объясняется отсутствием улучшений со стороны функций митохондрий [38]. Что касается ВКМ, то положительные изменения в нем, в основном, обусловлены преобразованием коллагена и изменением соотношения различных ММП и ТИММП [39]. Некоторые авторы выделяют степень выраженности коллатерального кровообращения как независимый предиктор положительного влияния КШ. Степень ОР ЛЖ у пациентов с ХСН, перенесших КШ, тем выше, чем выше степень коллатерального кровотока [40].

В конечном счете все эти механизмы приводят к улучшению геометрии, функций ЛЖ и сводят частоту возникновения тяжелых осложнений ИМ к минимуму, о чем свидетельствует множество исследований, показывающих положительное влияние КШ на систолические, диастолические, линейные и объемные показатели ЛЖ, а также толщину, массу миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ [41].

Однако механизмы ОР не всегда работают так, как нам бы хотелось, что демонстрируется не столь позитивными показателями послеоперационной летальности пожилых пациентов [42]. В исследовании с участием более 8000 пациентов, изучающем возрастные тенденции смертности после изолированного АКШ, было выявлено увеличение послеоперационной смертности на 75% у лиц в возрасте 60–69 лет по сравнению с лицами в возрасте до 60 лет (0,7% против 0,4%; $p < 0,0001$). Кроме того, увеличился показатель отдаленной смертности среди лиц в возрасте старше 69 лет. Таким образом, возраст является зависимым фактором риска неблагоприятных событий у пациентов, перенесших КШ. Однако корреляция между возрастом и результатами КШ не является столь очевидной и осложняется наличием и характером сопутствующих заболеваний [43].

Осложнения коронарного шунтирования. Проведение КШ у пациентов пожилого и старческого возраста часто заканчивается развитием потенциально фатальных осложнений. Наиболее частыми осложнениями на данный момент считают инфекцию послеоперационной раны грудины (0,5–8%), пневмонию и ОДН (6,37–42%), тромбоемболические осложнения (тромбоз глубоких вен, ТЭЛА) (6,3% всех повторных госпитализаций после КШ), послеоперационные

нарушение проходимости шунта и ИМ (5–14%), периперационную ФП (ПоФП) (5–40%), легочную гипертензию, перикардиальный выпот и тампонаду сердца (до 84%), ОНМК (встречается у 1,6–8,4%), ОПП и ОПН (5–42%), желудочно-кишечные осложнения (примерно 1,2%), ОСН (9,4–11,4%). Из них ПоФП и, как следствие, ОНМК, ОСН, ОДН, ОПП и ОПН встречаются более часто у пожилых пациентов, чем у пациентов молодого и среднего возраста [44].

Одним из самых опасных осложнений КШ у пожилых пациентов является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ухудшение когнитивных способностей вплоть до развития деменции [45]. Главной причиной развития ОНМК у больных после КШ является ПоФП, которая встречается у 5–40% пациентов [44]. ПоФП также ассоциируется с четырехкратным повышением риска развития асистолии, ОПН, кровотечений и двукратным увеличением риска 30-дневной и 6-месячной летальности у больных, перенесших КШ. Возраст >55 лет у мужчин и >60 лет у женщин значительно повышает вероятность развития ПоФП (ОШ=3,4; $p<0,0001$) [46]. В этой связи весьма полезным будет кратко описать этиопатогенез злокачественных аритмий у таких пациентов. ПоФП может быть связана с нарушением ионных каналов (Na, K, Ca) и Na/Ca-обменника, нарушением в системе коннексинов и, как следствие, в щелевых контактах, а также с фиброзом и аритмогенным действием IL-17 [47].

Острая сердечная недостаточность развивается у 9,4–11,4% пациентов пожилого возраста, перенесших КШ. Данная частота обусловлена сочетанием сниженной сократительной способности ЛЖ, ИМН в результате развившихся изменений миокарда (раннего ПР) с длительностью ИК и кардиоплегии, исходной сниженной ФВ ЛЖ (<40%), диффузным атеросклерозом, тяжелыми аритмиями и эпизодами неадекватной перфузии [31, 44].

Отказавшись от кардиоплегии, можно свести к минимуму риск возникновения данного осложнения.

У пожилых пациентов, имеющих ХОБЛ в числе сопутствующих патологий, повышены риск развития ОДН и потребность в длительной ИВЛ. Выполнение КШ без АИК у пожилых пациентов существенно снижает риск развития ОДН и длительного пребывания на аппарате ИВЛ [31, 44].

Острое почечное повреждение и ОПН развиваются в 5–42% случаев у пациентов, перенесших КШ [44]. Главными предикторами развития ОПН являются пожилой возраст и ХБП в анамнезе.

Сопутствующая патология. У пациентов старше 60 лет преобладают осложненные формы ИМ и, как следствие, более тяжелое течение по сравнению с больными моложе 60 лет. Такие пациенты характеризуются более тяжелыми нарушениями систолической функции ЛЖ в остром периоде, а также диасто-

лической функции, которые имеют тенденцию к более длительному улучшению после операции [43].

Самой частой сопутствующей патологией у больных >60 лет является хроническая болезнь почек (ХБП), которая зачастую осложняется АГ и СД. Вторым по частоте сопутствующим заболеванием является ожирение [48].

У пожилых пациентов чаще отмечаются атеросклеротические изменения (в том числе мультифокальный атеросклероз), кальциноз сосудов, повышение ОПСС, снижение эластических свойств сосудистой стенки и, как следствие, увеличение размера сердца за счет массы миокарда и снижение его сократительной способности [49]. Происходят более значительные изменения в экстрацеллюлярном матриксе после перенесенного ИМ, которые имеют тенденцию к более медленному обратному развитию. Это связано с тем, что в зависимости от возраста изменяются соотношения ММП и ТИММП.

Все эти патологии в значительной степени осложняют послеоперационный прогноз у пациентов, перенесших КШ.

Заключение

Данные изученной литературы подтверждают важность исследования патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов пожилого и старческого возраста, при знании особенностей которого можно не только лечить, но и своевременно предупреждать развитие серьезнейших осложнений ИМ у больных данной категории.

Несмотря на наличие, казалось бы, прекрасного метода борьбы с ПР сердца у пожилых пациентов, показатели смертности по-прежнему остаются на достаточно высоком уровне. Это обусловлено в первую очередь наличием у них тяжелой сопутствующей патологии, которая осложняет их лечение даже при четко подобранном арсенале лекарственных препаратов. Своевременно начатое медикаментозное воздействие на звенья патогенеза сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста значительно улучшит их послеоперационный прогноз, сведет к минимуму риск развития потенциально фатальных осложнений и улучшит качество жизни после операции.

Уведомление. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы внесли равный вклад в данную работу и заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Acknowledgment. The study had no sponsor support. Authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest.

Список литературы

- Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 569–582. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
- Лукьянов Н.Г., Хубулава Г.Г., Мишагин В.В., Козлов К.Л. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка у больных пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии* 2017; 30 (6): 43 [Lukyanov N.G., Hubulava G.G., Mishagin V.V., Kozlov K.L. Postinfarction remodeling of the left ventricle in elderly and senile patients. *Uspehi gerontologii* 2017; 30 (6): 43 (In Russ.)].
- Ahmad Y., Howard J.P., Arnold A., Prasad M., Seligman H., Cook C.M., Warisawa T., Shun-Shun M., Ali Z., Parikh M.A., Al-Lamee R., Sen S., Francis D., Moses J.W., Leon M.B., Stone G.W., Karpaliotis D. Complete Revascularization by Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (12): e015263. doi: 10.1161/jaha.119.015263.
- Wang C., Wang X. The interplay between autophagy and the ubiquitin-proteasome system in cardiac proteotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852 (2): 188–194. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.07.028.
- Berezin A.E., Berezin A.A. Adverse cardiac remodelling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers. *Disease Markers* 2020; 2020: 1215802. doi: 10.1155/2020/1215802.
- Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ. Res.* 2013; 113 (6): 709–724. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300376.
- Silva S.D.Jr, Jara Z.P., Peres R., Lima L.S., Scavone C., Montezano A.C., Touyz R.M., Casarini D.E., Michelini L.C. Temporal changes in cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling induced by exercise in hypertension: Role for local angiotensin II reduction. *PLoS One* 2017; 12 (12): e0189535. doi: 10.1371/journal.pone.0189535.
- Münzel T., Gori T., Keaney J.F.Jr, Maack C., Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (38): 2555–2564. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1503-x>.
- Horn M.A., Trafford A.W. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 93: 175–85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.005.
- Takimoto E., Kass D.A. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension* 2007; 49 (2): 241–248. doi: 10.1161/01.HYP.0000254415.31362.a7.
- Rababa'h A.M., Guillory A.N., Mustafa R., Hijawi T. Oxidative stress and cardiac remodeling: an updated edge. *Current Cardiology Reviews* 2018; 14 (1): 53–59. doi: 10.2174/1573403X1466618011145207.
- Afanasiev S.A., Kondratieva D.S., Kanev A.F., Kozlov B.N., Popov S.V. Differences in the Force-Interval. Relationship of Isolated Human Myocardium with Chronic Coronary Artery Disease in Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus and the Role of Ca²⁺-ATPase of Sarcoplasmic Reticulum. *Fiziol. Cheloveka* 2017; 43 (1): 63–69.
- Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11 (5): 255–265. doi: 10.1038/nrcardio.2014.28.
- Snyder R.J., Lantis J., Kirchner R.S., Shah V., Molyneaux M., Carter M.J. Macrophages: A review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair Regen.* 2016; 24 (4): 613–629. doi: 10.1111/wrr.12444.
- Epelman S., Liu P.P., Mann D.L. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (2): 117–129. doi: 10.1038/nri3800.
- Kozlov K.L., Bogomolov A.N., Lukianov N.G., Senkina E.I., Pukhalskaya A.E. Modern aspects of myocardial infarction treatment in older patients. *Pharmacy Formulas.* 2020; 2 (4): 52–59. doi: 10.17816/phf50175.
- Gombozhapova A., Rogovskaya Y., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyskowska J., Popov S. V., Ryabov V. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *Journal of Biomedical Science.* 2017; 24 (1): 1–11. doi: 10.1186/s12929-017-0322-3.
- Ushakov A., Ivanchenko V., Gagarina A. Regulation of myocardial extracellular matrix dynamic changes in myocardial infarction and postinfarct remodeling. *Current Cardiology Reviews* 2020; 16 (1): 11–24. doi: 10.2174/1573403X15666190509090832.
- Ложкина Н.Г., Мукарамов И.Р. Факторы, ассоциированные с постинфарктным ремоделированием миокарда. *Атеросклероз* 2021; 17 (1): 62–69 [Lozhkina N.G., Mukaramov I.R. Factors associated with post-infarction myocardial remodeling. *Atherosclerosis* 2021; 17 (1): 62–69 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-62-69>.
- Mouton A.J., Rivera O.J., Lindsey M.L. Myocardial infarction remodeling that progresses to heart failure: a signaling misunderstanding. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018; 315 (1): 71–79. doi: 10.1152/ajpheart.00131.2018.
- Никитина Л.В. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце. *Успехи биологической химии* 2015; 55: 255–288 [Nikitina L.V. Study of the molecular mechanisms of actin-myosin interaction in the heart muscle. *Advances in biological chemistry* 2015; 55: 255–288 (In Russ.)].
- Maytin M., Colucci W.S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial remodeling. *J. Nucl. Cardiol.* 2002; 9 (3): 319–327. doi: 10.1067/mnc.2002.123207.
- Shyu K.G., Wang B.W., Cheng W.P., Lo H.M. MicroRNA-208a Increases Myocardial Endoglin Expression and Myocardial Fibrosis in Acute Myocardial Infarction. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (5): 679–690. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.026.
- Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu. Rev. Med.* 1995; 46: 455–466. doi: 10.1146/annurev.med.46.1.455.
- Buckberg G.D., Hoffman J.I., Coghlan H.C., Nanda N.C. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part I. The normal heart. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47 (4): 587–601. doi: 10.1093/ejcts/ezu278.
- Buckberg G.D., Hoffman J.I., Coghlan H.C., Nanda N.C. Ventricular structure-function relations in health and disease: part II. Clinical considerations. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47 (5): 778–787. doi: 10.1093/ejcts/ezu279.
- Galli A., Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol. Res. Pract.* 2016; 2016: 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832.
- Бубликов И.А., Лукьянов Н.Г. Влияние реваскуляризации миокарда на течение хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2019; 38 (S1-3): 156–159. eLIBRARY ID: 38166642 [Bublikov I.A., Lukyanov N.G. Influence of myocardial revascularization on course of chronic heart failure in elderly and senile patients with coronary heart disease. *Izvestija Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* 2019; 38 (S1-3): 156–159. eLIBRARY ID: 38166642 (In Russ.)].
- Moorjani N., Viola N., Ohri S.K. Key Questions in Cardiac Surgery. United Kingdom: TFM Publishing Limited; 2011.

30. Asai T. An update review on postinfarction ventricular septal rupture. *Journal of Coronary Artery Disease*. 2019; 25 (1): 16–20. doi: 10.7793/jcad.25.004.
31. Козлов К.Л., Хубулава Г.Г., Белевитин А.Б., Лукьянов Н.Г. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. М.: Изд-во РАМН; 2007: 348 [Kozlov K.L., Hubulava G.G., Belevitin A.B., Lukyanov N.G. Surgical treatment of coronary heart disease in elderly and senile patients. Moscow: Izd. RAMN; 2007: 348 (In Russ.)].
32. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4103 [Russian Society of Cardiology (RCS). Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25 (11): 4103 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>.
33. Wan Q., Qian S., Huang Y., Zhang Y., Peng Z., Li Q., Shu B., Zhu L., Wang M. Drug Discovery for Coronary Artery Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1177: 297–339. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9-8.
34. Ryan M.J., Perera D. Identifying and managing hibernating myocardium: what's new and what remains unknown? *Current heart failure reports*. 2018; 15 (4): 214–223. doi: 10.1007/s11897-018-0396-6.
35. Westaby S. Coronary revascularization in ischemic cardiomyopathy. *Surg. Clin. North Am.* 2004; 84 (1): 179–199. doi: 10.1016/S0039-6109(03)00207-X.
36. Topkara V.K., Chambers K.T., Yang K.C., Tzeng H.P., Evans S., Weinheimer C., Kovacs A., Robbins J., Barger P., Mann D.L. Functional significance of the discordance between transcriptional profile and left ventricular structure/function during reverse remodeling. *JCI Insight*. 2016; 1 (4): e86038. doi: 10.1172/jci.insight.86038.
37. Viereck J., Thum T. Long noncoding RNAs in pathological cardiac remodeling. *Circulation research*. 2017; 120 (2): 262–264. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310174.
38. Diakos N.A., Navankassattusas S., Abel E.D., Rutter J., McCreath L., Ferrin P., McKellar S.H., Miller D.V., Park S.Y., Richardson R.S., Deberardinis R., Cox J.E., Kfoury A.G., Selzman C.H., Stehlik J., Fang J.C., Li D.Y., Drakos S.G. Evidence of Glycolysis Up-Regulation and Pyruvate Mitochondrial Oxidation Mismatch During Mechanical Unloading of the Failing Human Heart: Implications for Cardiac Reloading and Conditioning. *JACC Basic Transl Sci*. 2016; 1 (6): 432–444. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2.
39. Chalfant V., Thankam F.G., Agrawal D.K. Expression of ECM components in the left ventricle at the anastomoses site of swine CABG Model. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75 (11): 148–148. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(20\)30775-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(20)30775-0).
40. Yuwono I.F., Bahrudin U., Cahyadi M., Udin I., Herry Y., Rifqi S., Fatah S., Hardian H., Nugroho M., Herminingsih S. High Coronary Collateral Circulation Increases Left Ventricular Reverse Remodeling Event in Patients with Chronic Ischaemic Heart Disease Underwent Coronary Artery Bypass Surgery. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2020; 41 (4). doi: <https://doi.org/10.30701/ijc.1093>.
41. Flu W.J., van Kuijk J.P., Hoeks S.E., Kuiper R., Schouten O., Goei D., Elhendy A., Verhagen H.J., Thomson I.R., Bax J.J., Fleisher L.A., Poldermans D. Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*. 2010; 112 (6): 1316–1324. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181da89ca.
42. Soltani M.H., Namayandeh S.M., Sarebanhassanabadi M. Short and long-term outcomes of patients with coronary artery bypass surgery. *ARYA Atherosclerosis* 2021; 17: 2010–2015. doi: 10.22122/arya.v17i0.2010.
43. Nicolini F., Fortuna D., Contini G. A., Pacini D., Gabbieri D., Zussa C., Gherli T. The impact of age on clinical outcomes of coronary artery bypass grafting: long-term results of a real-world registry. *BioMed. research international* 2017; 2017. doi: 10.1155/2017/9829487.
44. Montrieff T., Koefman A., Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *The American journal of emergency medicine*. 2018; 36 (12): 2289–227. doi: 10.1016/j.ajem.2018.09.014.
45. Mao Z., Zhong X., Yin J., Zhao Z., Hu X., Hackett M.L. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Journal of the neurological sciences* 2015; 357 (1–2): 1–7. doi: 10.1016/j.jns.2015.07.006.
46. Constant D., Beaufilet A.L., Huttin O., Jobbe-Duval A., Senage T., Filippetti L., Piriou N., Le Tourneau T. Replacement myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse: Relation to mitral regurgitation, ventricular remodeling, and arrhythmia. *Circulation* 2021; 143 (18): 1763–1774. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050214.
47. Greenberg J.W., Lancaster T.S., Schuessler R.B., Melby S.J. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017; 52 (4): 665–672. doi: 10.1093/ejcts/ezx039.
48. Streng K.W., Nauta J.F., Hillege H.L., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., Filippatos G., Lang C.C., Metra M., Ng L.L., Ponikowski P., Samani N.J., van Veldhuisen D.J., Zwinderman A.H., Zannad F., Damman K., van der Meer P., Voors A.A. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2018; 271: 132–139. doi: 10.1002/ijhf.1795.
49. Dharmarajan K., Rich M.W. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in older adults. *Heart failure clinics* 2017; 13 (3): 417–426. doi: 10.1016/j.hfc.2017.02.001.

Поступила в редакцию 21.12.2022 г.

Сведения об авторах:

Лукьянов Николай Георгиевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ведущий научный сотрудник лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; e-mail: loncori001@rambler.ru; ORCID 0000-0002-4916-2911; SPIN 9167-5756;

Хубулава Геннадий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий 1-й кафедрой (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: ggkh07@rambler.ru; ORCID 0000-0001-9093-8024; SPIN 1007-8730;

Рядинский Михаил Эдуардович — студент 6 курса факультета подготовки врачей по специальности «Лечебное дело» Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: mryadinskiy17101998@mail.ru; ORCID 0000-0002-1773-0160; SPIN 5544-8276;

Михайлова Ксения Дмитриевна — студентка 6 курса факультета подготовки гражданских врачей по специальности «Лечебное дело» Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kseniamikh@list.ru; ORCID 0000-0003-2433-2061; SPIN 7472-6659;

Козлов Кирилл Ленарович — доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; заведующий лабораторией возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; e-mail: Kozlov_kl@mail.ru; ORCID 0000-0001-7257-5768; SPIN 4652-6062;

Мишагин Владимир Владимирович — слушатель ординатуры по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия» Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; научный сотрудник лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; e-mail: vlad.mish2017@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6485-9584; SPIN 4824-8600;

Яковлев Николай Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Александровской больницы; старший научный сотрудник лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; e-mail: yacovlevnn@mail; ORCID 0000-0003-0980-4657; SPIN 9667-8347.

**БРОСИТЬ КУРИТЬ
— ЭТО ПРОСТО!**

#ТЫ СИЛЬНЕЕ
МИНЗДРАВ
УТВЕРЖДАЕТ.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**
www.takzdorovo.ru

на правах некоммерческой рекламы