

Роль растворимого Fas-лиганда в ремоделировании миокарда, тяжести течения и исходах хронической сердечной недостаточности

А.Т. ТЕПЛЯКОВ¹, Е.Н. БЕРЕЗИКОВА², С.Н. ШИЛОВ², Е.В. ГРАКОВА¹, Ю.Ю. ТОРИМ¹, А.В. ЕФРЕМОВ², А.А. ПОПОВА², М.Г. ПУСТОВЕТОВА², А.Ю. САБИРОВА², К.В. КОПЬЕВА¹

¹ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томск, Россия; ²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить особенности ишемического опосредованного Fas-лиганда ремоделирования миокарда и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в процессе 12-месячного проспективного наблюдения.

Материалы и методы. Обследовали 94 пациентов с ХСН ишемической природы, которых в зависимости от функционального класса (ФК) по классификации NYHA разделили на 3 группы: в 1-ю вошли 35 пациентов с ХСН II ФК, во 2-ю группу — 31 пациент с ХСН III ФК, в 3-ю группу — 28 больных с ХСН IV ФК. По итогам годичного наблюдения больных рандомизировали на 2 группы: группа А (n=49) с благоприятным и группа В (n=45) — с неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии. Уровень растворимого Fas-лиганда (sFas-L) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У больных с ХСН в исходном состоянии уровень sFas-L существенно (в 3—6 раз; $p < 0,001$) превышал таковой в контрольной группе. У мужчин с неблагоприятным течением ХСН исходно ($85,94 \pm 4,14$ пг/мл) уровень sFas-L в сыворотке крови значительно превышал таковой в группе с благоприятным течением ($107,33 \pm 5,13$ пг/мл; $p = 0,0015$). ROC-анализ чувствительности и специфичности стратификации риска развития сердечно-сосудистого осложнения по уровням sFas-L выявил высокую прогностическую значимость данного маркера — ROC-Area \pm S.E. составила $0,75 \pm 0,05$ (при 95% доверительном интервале от 0,60 до 0,81; $p = 0,0005$). Выявлены статистически значимая умеренная отрицательная корреляция фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) с концентрацией sFas-L, а также умеренная прямая корреляция между концентрацией sFas-L в сыворотке крови и параметрами ремоделирования ЛЖ.

Заключение. Уровень sFas-L в сыворотке крови определяет развитие ишемического ремоделирования ЛЖ и тяжесть течения ХСН, возрастая пропорционально степени прогрессирования заболевания. Определение уровня sFas-L в сыворотке крови способствует объективной оценке тяжести апоптоза и может быть важным прогностическим тестом для оценки течения ХСН у больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, Fas-лиганд, апоптоз.

Role of soluble Fas ligand in myocardial remodeling, severity and outcomes of chronic heart failure

А.Т. ТЕПЛЯКОВ¹, Е.Н. БЕРЕЗИКОВА², С.Н. ШИЛОВ², Е.В. ГРАКОВА¹, Ю.Ю. ТОРИМ¹, А.В. ЕФРЕМОВ², А.А. ПОПОВА², М.Г. ПУСТОВЕТОВА², А.Ю. САБИРОВА², К.В. КОПЬЕВА¹

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia; ²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Aim. To reveal the specific features of Fas ligand-mediated ischemic myocardial remodeling and those of chronic heart failure (CHF) development during a 12-month prospective follow-up.

Subjects and methods. A total of 94 patients with ischemic CHF were examined and divided into 3 groups according to NYHA Functional Class (FC): 1) FC II CHF in 35 patients; 2) FC III CHF in 31; 3) FC IV CHF in 28. According to the results of the 12-month follow-up, the patients were randomized into 2 groups: A) 49 patients with a favorable course of cardiovascular disease and B) 45 patients with its poor course. Serum soluble Fas ligand (sFas-L) levels were measured by enzyme immunoassay.

Results. In the patients with CHF, the baseline sFas-L levels substantially exceeded that in the control group by 3—6 times ($p < 0,01$). In the men with the poor course of CHF, the baseline serum sFAS-L levels (85.94 ± 4.14 pg/ml) were significantly higher than that in the favorable CHF group (107.33 ± 5.13 pg/ml; $p = 0.0015$). ROC analysis of the sensitivity and specificity of cardiovascular risk stratification according to sFAS-L levels revealed the high prognostic value of this marker — ROC-Area \pm S.E. was 0.75 ± 0.05 (95% confidence interval, 0.60 to 0.81; $p = 0.0005$). There was a statistically significant moderate correlation of left ventricular (LV) ejection fraction with sFAS-L concentrations and a moderate direct correlation between serum sFAS-L concentrations and LV remodeling parameters.

Conclusion. The serum level of sFas-L determines the development of ischemic LV remodeling and the severity of CHF, by increasing in proportion to the degree of disease progression. The determination of serum sFas-L levels assists in objectively estimating the severity of apoptosis and may be an important prognostic test to assess the course of CHF in patients with coronary heart disease.

Keywords: heart failure, coronary heart disease, soluble Fas ligand, apoptosis.

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

КМЦ — кардиомиоциты

ЛЖ — левый желудочек

ЛП — левое предсердие

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФВ — фракция выброса

ФК — функциональный класс

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ШОКС — шкала оценки клинического состояния

ЭхоКГ — эхокардиография
Fas-L — Fas-лиганд

NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

В условиях ишемии миокарда в сердце человека запускается каскад патологических реакций и процессов, обуславливающих ремоделирование миокарда, кульминационным клиническим проявлением которого служит хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В современной кардиологии феномен ишемического ремоделирования миокарда рассматривается как сложный многоэтапный процесс изменения структурно-геометрических характеристик левого желудочка (ЛЖ), проявляющийся в виде гипертрофии и дилатации камер сердца и приводящий к развитию систолической и диастолической дисфункции и ухудшающий качество жизни и выживаемость пациентов [1]. Ремоделирование миокарда предшествует клиническим проявлениям ХСН и сопровождает ее. В основе процесса ишемического ремоделирования миокарда лежат три ключевых механизма: фиброз, гипертрофия и гибель кардиомиоцитов (КМЦ) [2, 3]. В свете существующих представлений гибель КМЦ может осуществляться двумя путями: вследствие некроза и апоптоза [4–6].

Апоптоз как мышечных, так и не мышечных клеток сердца является одним из патогенетических факторов ремоделирования миокарда. Установлена достоверная зависимость основных гемодинамических показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функцию сердца, от числа КМЦ, подвергшихся апоптозу [7, 8].

В 1994 г. О. Bing [9] предложил гипотезу об апоптозе как ведущем патогенетическом механизме развития дилатации сердца при хронической перегрузке и продемонстрировал экспериментальное тому подтверждение. Многие исследователи признают ведущую роль апоптоза в реализации структурных изменений миокарда в результате потери массы мышечных клеток на поздних этапах декомпенсации ЛЖ, отмечая прямую взаимосвязь тяжести ХСН и количества погибших КМЦ [10, 11].

Сведения об авторах:

Тепляков Александр Трофимович — д.м.н., проф., рук. отд-ния сердечной недостаточности НИИ кардиологии, засл. деят. науки РФ

Шилов Сергей Николаевич — д.м.н., доц. каф. патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО НГМУ
Гракова Елена Викторовна — д.м.н., с.н.с. отд-ния сердечной недостаточности НИИ кардиологии

Торим Юлия Юрьевна — к.м.н., н.с. отд-ния сердечной недостаточности НИИ кардиологии

Ефремов Анатолий Васильевич — д.м.н., проф., зав. каф. патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО НГМУ, засл. деят. науки РФ, чл.-корр. РАН

Попова Анна Александровна — д.м.н., зав. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО НГМУ

Пустоветова Мария Геннадьевна — д.м.н., проф. каф. патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО НГМУ

Сабирова Алена Юрьевна — аспирант каф. патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО НГМУ

Копьева Кристина Васильевна — аспирант отд-ния сердечной недостаточности НИИ кардиологии

При хронической ишемии миокарда апоптоз КМЦ может запускаться по внешнему (рецепторному) пути. Основанием для этого может быть как повышение содержания проапоптотических лигандов (Fas-лиганда — Fas-L, α-фактора некроза опухоли — α-ФНО) в плазме крови, так и повышение количества рецепторов к соответствующим факторам на мембране КМЦ [12]. После связывания рецепторов с соответствующим лигандом происходит запуск каскада последовательных реакций, приводящих в итоге к активации апоптоза и гибели клетки [13, 14].

Работ по изучению активности системы Fas-L в сыворотке с показателями структурно-функционального состояния ЛЖ у больных с ХСН, свидетельствующими об уровне активности процессов гибели клеток путем апоптоза, крайне мало. Существующие представления о роли нарушения регуляции запрограммированной гибели КМЦ в патогенезе ХСН противоречивы.

В связи с этим оценка тонких патогенетических звеньев дисфункции ишемизированного миокарда ЛЖ во взаимосвязи с молекулярными механизмами программируемой гибели (апоптоза) КМЦ по сывороточному уровню растворимого sFas-L представляется исключительно важной на этапах длительного проспективного наблюдения больных с клинически проявляющейся ХСН.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной ХСН II–IV функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Обследовали 94 больных с ХСН (57 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет. Всех пациентов, включенных в исследование, разделили на группы по ФК с использованием теста 6-минутной ходьбы и с вычислением баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2001 г.). Таким образом, в 1-ю группу вошли 35 пациентов (23 мужчины и 12 женщин) с ХСН II ФК, во 2-ю группу — 31 пациент (22 мужчины и 9 женщин) с ХСН III ФК, в 3-ю группу — 28 пациентов (15 мужчин и 13 женщин) с ХСН IV ФК. Группы контроля составили 32 человека (средний возраст 54,7±3,2 года) без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и тяжелых хронических заболеваний.

Верификация диагноза основывалась на тщательном анализе клинических данных, а также данных инструментальных исследований, включавших электрокардиографию в покое в 12 отведенных отведениях, рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию (ЭхоКГ), общеклинические и биохимические исследования крови и мочи.

Согласно ШОКС оценка клинического состояния больных с ХСН II ФК составила 5,1±0,5 балла, пациентов 2-й группы — 7,8±0,3 балла, тогда как в самой тяжелой группе больных с ХСН IV ФК — 11,6±0,8 балла.

Анализ таких традиционных факторов риска развития ССЗ, как средний возраст, курение, уровень общего холестерина в ис-

Контактная информация:

Березикова Екатерина Николаевна — д.м.н., доц. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО НГМУ; тел.: +7(383)224-6465; тел./факс: +7(383)224-6465; e-mail: berezikova@ngs.ru

Таблица 1. Характеристика обследованных групп в зависимости от ФК ХСН и пола

Показатель	Пол	ФК ХСН		
		II (n=35)	III (n=31)	IV (n=28)
Общий холестерин, ммоль/л	муж.	5,5±0,2	5,4±0,3	5,1±0,3
	жен.	4,9±0,3	5,4±0,4	4,9±0,3
Неблагоприятное течение ХСН	муж.	34,8 (8)	31,8 (7)	53,3 (8)
	жен.	58,3 (7)	77,8 (7)*	61,5 (8)
АГ 2-й степени	муж.	39,1 (9)	36,4 (8)	6,7 (1)
	жен.	50 (6)	0*	7,7 (1)
АГ 3-й степени	муж.	60,9 (14)	63,6 (14)	93,3 (14)
	жен.	50 (6)	100 (9)*	92,3 (12)
СН II ФК	муж.	87 (20)	0	0
	жен.	75 (9)	11,1 (1)	0
СН III ФК	муж.	13 (3)	68,2 (15)	40 (6)
	жен.	25 (3)	88,9 (8)	23,1 (3)
СН IV ФК	муж.	0	31,8 (7)	60 (9)
	жен.	0	0	76,9 (10)
ПИКС	муж.	52,2 (12)	81,8 (18)	73,3 (11)
	жен.	66,7 (8)	77,8 (7)	61,5 (8)
Курение	муж.	82,6 (19)	68,2 (15)	93,3 (14)
	жен.	8,3 (1)*	11,1 (1)*	23,1 (3)*

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm t$ или числа больных в % (n). АГ — артериальная гипертензия; СН — стенокардия напряжения; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз. # — $p < 0,01$ для различий между группами мужчин и женщин.

следуемых группах мужчин и женщин, в зависимости от ФК ХСН показал их сопоставимость (табл. 1). Однако оценка этих показателей у обследованных пациентов с ХСН в зависимости от пола выявила существенно меньшее ($p < 0,007$) число курящих женщин по сравнению с мужчинами.

В начале исследования и через 12 мес наблюдения определяли содержание sFas-L в плазме крови иммуноферментным методом.

На каждого больного заполняли соответствующую клиническую карту. Клиническое состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 мес с определением частоты основного комбинированного критерия оценки, включавшего смерть, повторные госпитализации по поводу прогрессирования ХСН, нефатальный ИМ, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии.

С целью выявления прогностической значимости нового биомаркера sFas-L в ремоделировании ишемизированного миокарда ЛЖ, а также в оценке особенностей и характера течения СН больных разделили по итогам годового наблюдения на 2 группы: группа А — 49 пациентов с благоприятным течением заболевания и группа Б — 45 пациентов с неблагоприятным течением патологии. При этом в течение проспективного наблюдения оценивали состояние гемодинамических показателей, частоту прогрессирования симптомов и тяжести ХСН, частоту повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН, динамику фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (группа А), если на протяжении исследуемого периода на фоне адекватной патогенетической терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие прогрессирования симптомов ХСН; снижение суммарной оценки по ШОКС; отсутствие госпитализаций по поводу ХСН; отсутствие снижения ФВ ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН по классификации NYHA или его уменьшение; отсутствие неблагоприятных клинических исходов в течение периода наблюдения (смерть, повторный нефатальный инфаркт миокарда — ИМ, мозговые инсульты, тромбоэмболия легочной артерии).

Критериями неблагоприятного течения ХСН (группа Б) являлись стабильность или рост суммарных оценок по ШОКС; увеличение ФК ХСН на ≥ 1 ФК в течение периода проспективного наблюдения; повторные госпитализации в связи с прогрессиру-

ванием ХСН на протяжении 12 мес наблюдения; неуклонное снижение ФВ ЛЖ в течение исследуемого периода; смерть от ССЗ либо другие неблагоприятные клинические исходы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica v. 7.0. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm t$). Для сравнительного анализа этих показателей использовали критерий H Крускала—Уоллиса с последующим множественным сравнением между отдельными группами. При сравнении показателей у мужчин и женщин применен критерий U Манна—Уитни. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 , а множественное сравнение проводили с применением двустороннего точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. В целях оценки прогностического влияния факторов выполнили анализ соответствующих ROC-кривых (receiver operating characteristic). На ROC-кривой определяли точку, соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. В зависимости от значения медианы (Me) количественных показателей строили кривые времени наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (Каплана—Майера) с анализом значимости различий при помощи логрангового теста. Для корреляционного анализа использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты

В контрольной группе уровень sFas-L в крови составил в среднем $21,0 \pm 1,1$ пг/мл у мужчин и $17,1 \pm 0,8$ пг/мл у женщин. Исходно уровень sFas-L более чем в 3—7 раз и статистически значимо ($p < 0,001$) превышал таковой в контрольной группе. У пациентов с умеренно выраженной ХСН II ФК (по NYHA) уровень sFas-L в крови составил в среднем $71,3 \pm 4,1$ пг/мл у мужчин и $71,9 \pm 5,2$ пг/мл у женщин, в группе с клинически проявляющейся ХСН III ФК — $98,9 \pm 4,0$ и $107,5 \pm 4,7$ пг/мл и у больных с наиболее тяжелым течением ХСН IV ФК — $122,2 \pm 3,5$ и $126,5 \pm 4,5$ пг/мл соответственно, существенно превышая таковой у больных с ХСН II ФК ($p < 0,005$).

Анализ ассоциации концентрации в крови растворимого Fas-лиганда с характером течения ХСН показал, что у мужчин группы Б с неблагоприятным течением ХСН исходно ($107,33 \pm 5,13$ пг/мл) и в процессе наблюдения ($131,62 \pm 5,42$ пг/мл) концентрация в сыворотке крови этого биомаркера значительно превышала таковую в группе с благоприятным течением ХСН — $85,94 \pm 4,14$ пг/мл, т.е. на 24,9% ($p=0,0015$), и $78,31 \pm 5,07$ пг/мл, т.е. на 68,1% ($p<0,0001$) соответственно. При этом у пациентов группы Б в течение 12-месячного наблюдения отмечалось достоверное повышение уровня sFas-L (в 1,2 раза) по отношению к исходному ($p=0,0078$). У женщин существенных различий по уровню sFas-L в зависимости от характера течения ХСН не выявлено ($107,36 \pm 5,70$ и $128,6 \pm 7,71$ пг/мл в группе Б с неблагоприятным течением ХСН и $92,68 \pm 8,93$ и $79,12 \pm 7,31$ пг/мл в группе с благоприятным течением соответственно).

ROC-анализ чувствительности и специфичности прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по уровню sFas-L выявил высокую прогностическую ценность данного маркера: ROC-Area \pm S.E. составила $0,75 \pm 0,05$ при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,60 до 0,81 ($p=0,0005$) (рис. 1). Уровень sFas-L более 99,9 пг/мл позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность 71%, специфичность 65%) прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у больных с ХСН.

Для оценки вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (прогрессирование ХСН, повторный ИМ, смерть) пациенты (мужчины) в зависимости от уровня sFas-L в начале периода наблюдения разделены на 2 группы: 1-я группа — 30 человек с уровнем маркера в сыворотке крови $\leq 99,1$ пг/мл, 2-я группа — 30 пациентов с уровнем sFas-L в сыворотке крови $>99,1$ пг/мл. Оказалось, что неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы в течение года развились в 1-й группе у 6 (20%) пациентов, во 2-й группе — у 17 (57%), т.е. в 3 раза чаще. Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых

исходов в течение года при уровне sFas-L $99,1$ пг/мл оказалась значимо ($p=0,0041$) выше, чем при уровне sFas-L $\leq 99,1$ пг/мл (рис. 2, а).

У женщин существенных различий по вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение года в зависимости от уровня sFas-L ($Me=107,4$ пг/мл) не обнаружено (см. рис. 2, б). Следовательно, повышенный уровень sFAS-L в крови является убедительным доказательством надежности использования такового в качестве предиктора и маркера высокого риска развития осложнений клинически проявляющейся ХСН у мужчин с ишемическим ремоделированием сердца.

Анализ показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным Эхо-КГ показал, что нарастанию тяжести ХСН сопутствовало явное прогрессивное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, усугубление ремоделирования сердца, проявившееся увеличением размеров полостей ЛЖ и левого предсердия (ЛП). Отмечалась достоверная умеренная отрицательная корреляция ФВ ЛЖ с концентрацией sFas-L, а также прямая корреляция между концентрацией sFas-L в сыворотке и размерами полостей ЛЖ (табл. 2).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что уровень растворимого Fas-лиганда в сыворотке крови пациентов с ХСН тесно связан с ремоделированием ЛЖ и тяжестью течения ХСН, неуклонно возрастающей по мере прогрессирования заболевания. Полученные результаты демонстрируют закономерность изменений содержания sFas-L при ХСН у больных ИБС. Показано, что ишемическое и/или постинфарктное ремоделирование сердца с клинически проявляющейся ХСН сопровождается активацией внешнего пути программированной гибели КМЦ, при этом выраженность индукции апоптоза ассоциируется с тяжестью сердечной недостаточности. Выяв-

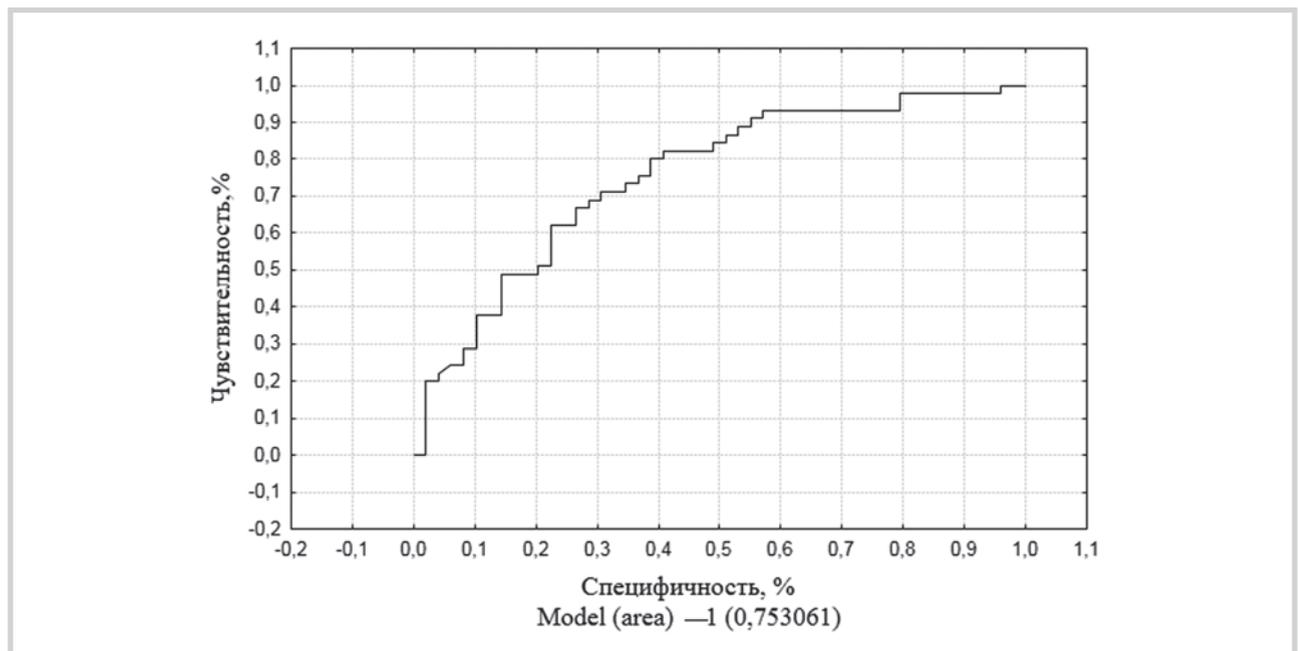


Рис. 1. ROC-кривая чувствительности и специфичности уровней sFas-L в неблагоприятном прогнозе течения ХСН.

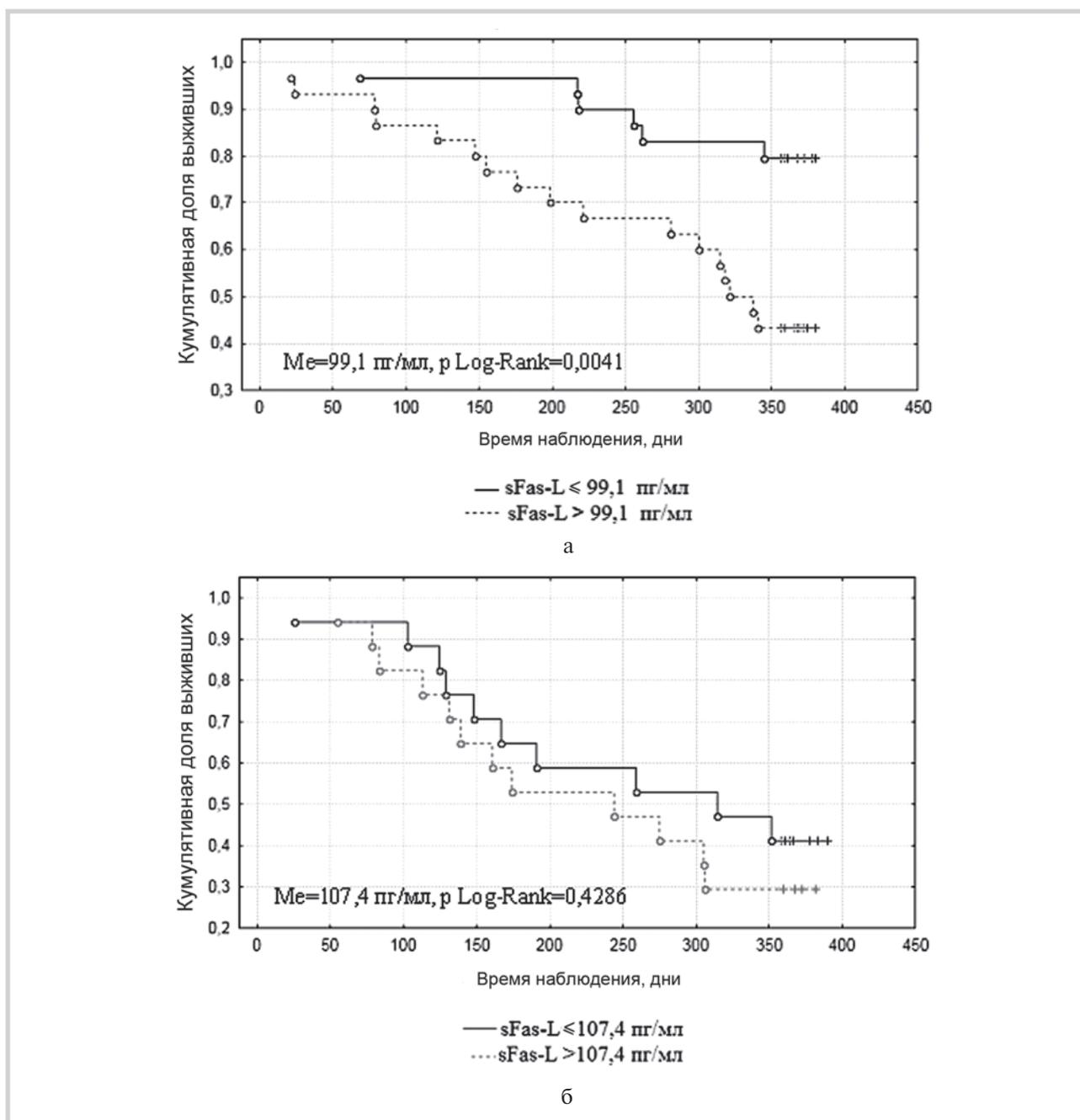


Рис. 2. Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение года (анализ Каплана—Майера) в зависимости от уровня sFas-L у мужчин (а; Me 99,1 пг/мл; p для логрангового теста 0,0041) и у женщин (б; Me 107,4 пг/мл; p для логрангового теста 0,4286).

Таблица 2. Корреляция уровня sFas-лиганда с показателями структурно-функционального состояния ЛЖ

Показатель	sFas-лиганд			
	мужчины (n=60)		женщины (n=34)	
	R	p	R	p
КДР, мм	0,48	0,0001	0,48	0,0040
КСР, мм	0,52	<0,0001	0,72	<0,0001
ФВ ЛЖ, %	-0,55	<0,0001	-0,69	<0,0001
ЛП, мм	0,44	0,0004	0,45	0,0078
МЖП, мм	0,55	<0,0001	0,56	0,0006
ЗСЛЖ, мм	0,53	<0,0001	0,59	0,0003

Примечание. КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

лены взаимосвязи параметров структурного и функционального состояния сердца и содержания sFas-L при ХСН, что указывает на его участие в процессах ремоделирования миокарда у больных ИБС, ассоциированной с ХСН. Установлено, что неблагоприятное течение ХСН сопровождается повышением уровня sFas-L, что имеет прогностическое значение.

Апоптоз является результатом действия различных факторов, приводящих к гибели клетки-мишени, например КМЦ. Индукция может осуществляться под воздействием как неспецифических (повышенной температурой, токсичными веществами, гипоксией, свободными радикалами), так и специфических внутриклеточных и внешних факторов, инициирующих программируемую гибель клеток через рецепторные системы: гормоны, цитокины, ростовые факторы [15, 16]. Кроме того, сами КМЦ, а также макрофаги служат источниками таких индукторов апоптоза, как оксид азота и активные формы кислорода [17].

Программируемая гибель клеток зависит от соотношения индукторов и ингибиторов апоптоза, а также от активности внутриклеточных механизмов регуляции. В связи с этим изучение патогенетической значимости ключевых регуляторных элементов программируемой гибели КМЦ в качестве предикторов развития и прогрессирования ХСН ишемической природы имеет большое теоретическое значение и вносит весомый вклад в практическую медицину, обеспечивая за счет внедрения инновационных технологий улучшение качества диагностики социально значимых ССЗ.

Повышение продукции sFas-L у пациентов с ХСН указывает на индуцированный Fas путь апоптоза миокарда, который потенцируется экспрессией провоспалительных цитокинов. Незначительное повышение уровня этого комплекса можно обнаружить даже на самых ранних стадиях развития ишемической дисфункции ЛЖ. Доказано, что изменяющийся при дисфункции ЛЖ уровень α -ФНО может быть потенциальным индуктором апоптоза КМЦ. Действительно, повышение концентрации α -ФНО в плазме у больных с дисфункцией ЛЖ сопровождается увеличением содержания его клеточного рецептора и готовностью к запуску апоптотического стимула [13]. Вместе с тем α -ФНО, повышая уровень активных форм кислорода, индуцирует ядерные факторы гибели

клетки [18]. Кроме того, показано, что синтез растворимой формы sFas-L у больных с ХСН запускается при участии металлопротеиназ, активность которых повышена у больных с ХСН [19].

Результаты нашей работы свидетельствуют, что определение уровня растворимого Fas-лиганда в сыворотке крови позволяет объективно оценить тяжесть процесса и особенности течения ХСН у больных с манифестацией ишемического и/или постинфарктного ремоделирования сердца, а также является важным прогностическим тестом, определяющим течение сердечной недостаточности у больных ИБС. Это позволяет оптимизировать как диагностику, так и лечение пациентов с данной социально-значимой патологией.

Известно большое число внеклеточных регуляторных молекул, способных ингибировать развитие апоптоза и повышать жизнеспособность КМЦ при ИМ. Так, установлено, что предсердный и мозговой натрийуретические пептиды, являясь ауто- и паракринными факторами, способны подавлять развитие апоптоза и гипертрофии КМЦ, ингибировать пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, тормозя тем самым процессы фиброза миокарда и сердечной недостаточности [20].

Следует отметить, что подавление активности каспазы-3 предотвращает развитие постинфарктного ремоделирования, повышая выживаемость после ИМ [21]. Это позволяет определить перспективные пути планирования клинических исследований, направленных на повышение качества жизни и выживаемости больных с ХСН [22].

Особого рассмотрения требуют вопросы, касающиеся актуальной проблемы ишемического и/или постинфарктного ремоделирования. Участие апоптоза в этих процессах позволяет рассматривать его в качестве мишени для целевого лекарственного воздействия. Так, экспериментальное исследование на модели индуцированном ишемией/реперфузией апоптозе КМЦ кроликов показало, что аденоблокатор карведилол обеспечивает хорошую антиапоптотическую модуляцию [23]. Значение этого факта открывает новые перспективные пути фармакологической коррекции программированной гибели клеток с использованием современных лекарственных средств.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М., Иноземцева Е.В., Коваленко О.А., Мамаев Х.К. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция). *Кардиология*. 2002;10:88-95.
- Maytin M, Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial remodeling. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(3):319-327. doi:10.1067/mnc.2002.123207
- Takemura G, Kanoh M, Minatoguchi S, Fujiwara H. Cardiomyocyte apoptosis in the failing heart — a critical review from definition and classification of cell death. *Int J Cardiol*. 2013;16(6):2373-2386. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.163
- Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена. Его роль в целостном организме. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1998;2:43-48.
- Mughal W, Dhingra R, Kirshenbaum LA. Striking a balance: autophagy, apoptosis, and necrosis in a normal and failing heart. *Curr Hypertension Reports*. 2012;14(6):540-547. doi:10.1007/s11906-012-0304-5
- Kwak HB. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *J Exercise Rehabilitation*. 2013;9(2):212-219. doi:10.12965/jer.130002
- Хлапов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мустафина Л.Р., Шипулин В.М., Новицкий В.В. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 3:33-37.

8. Angelini A, Maiolino G, La Canna G, Ceconi C, Calabrese F, Pettenazzo E, Valente M, Alfieri O, Thiene G, Ferrari R. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:377-383.
doi:10.1016/j.ejheart.2006.09.012
9. Bing OH. Hypothesis: apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload. *J Mol Cell Cardiol.* 1994;26:943-948.
doi:10.1006/jmcc.1994.1115
10. Залесский В.Н., Поливода С.Н. Апоптоз кардиомиоцитов, сердечная недостаточность и постинфарктное ремоделирование (проблемы и перспективы). *Запорожский медицинский журнал.* 2003;5:55-58.
11. Lee Y, Gustafsson AB. Role of apoptosis in cardiovascular disease. *Apoptosis.* 2009;14(4):536-548.
doi:10.1007/s10495-008-0302-x
12. Garg S, Narula J, Chandrashekhar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38:73-79.
doi:10.1016/j.yjmcc.2004.11.006
13. Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Fas-рецептор и его роль при атопических заболеваниях. *Иммунология.* 2001;3:24-29.
14. Gang L, Huhua L, Liangming W. Serum levels of soluble Fas ligand and soluble Fas receptor in patients with chronic congestive heart failure. *Chinese Med Sci J.* 2002;17(4):258.
15. Москалева Е.Ю., Севрин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2006;2:2-16.
16. Venkataraman K, Khurana S, Tai TC. Oxidative stress in aging-matters of the heart and mind. *Int J Mol Sci.* 2013;14(9):17897-17925.
doi:10.3390/ijms140917897
17. Albina JE, Cui S, Mateo RB, Reichner JS. Nitric oxide-mediated apoptosis in murine peritoneal macrophages. *J Immunol.* 1993;150(11):5080-5085.
doi:10.1016/0169-4758(93)90226-6
18. Nakano K, Vousden KH. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol Cell.* 2001;7(3):683-694.
doi:10.1016/S1097-2765(01)00214-3
19. Matute-Bello G, Wurfel MM, Lee JS, Park DR, Frevert CW, Madtes DK, Shapiro SD, Martin TR. Essential role of MMP-12 in Fas-induced lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37:210-221.
doi:10.1165/rcmb.2006-0471OC
20. Kasama S, Furuya M, Toyama T, Ichikawa S, Kurabayashi M. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2008;29(12):1485-1494.
doi:10.1093/eurheartj/ehn206
21. Balsam LB, Kofidis T, Robbins RC. Caspase-3 inhibition preserves myocardial geometry and long-term function after infarction. *J Surg Res.* 2005;124(2):194-200.
doi:10.1016/j.jss.2004.09.017
22. Yang B, Ye D, Wang Y. Caspase-3 as a therapeutic target for heart failure. *Expert Opin Ther Targets.* 2013;17(3):255-263.
doi:10.1016/j.jss.2004.09.017
23. Yue TL, Ma XL, Wang X, Romanic AM, Liu GL, Loudon C, Gu JL, Kumar S, Poste G, Ruffolo RR, Feuerstein GZ. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. *Circul Res.* 1998;82(2):166-174.
doi:10.1161/01.res.82.2.166

Поступила 25.11.2015