

УДК 616.132-008-02:616.127-005.8

Основные компоненты постинфарктного ремоделирования левого желудочка и эхокардиографическая оценка прогноза

Батушкин В. В., Комаревич Н. А., Дорохина А. Н.

Городская клиническая больница № 5, г. Киев, Украина

Резюме. Сердечное ремоделирование может быть определено как изменение размера, геометрии, формы, состава и функции сердца. После острого инфаркта миокарда этот процесс клинически характеризуется увеличением полости левого желудочка. В острой фазе расширение желудочков является результатом процесса растяжения миокарда, в то время как позднее расширение полости является результатом процесса эксцентричной гипертрофии.

Оценка геометрических особенностей ЛЖ проводится на основании измерения его линейных размеров и расчета объемных показателей, индекса относительной толщины стенки, индекса сферичности, миокардиального стресса, индекса нарушения локальной сократимости.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, компоненты патологического ремоделирования левого желудочка, эхокардиография, параметры прогноза.

По данным Госстата, за первые 9 месяцев 2013 года в Украине умерло 490519 человек. Из них – 325524 человека умерло вследствие болезней системы кровообращения. Онкологические заболевания (второе место) стали причиной смерти 69036 человек, а в результате воздействия внешних причин умерло 29264 человека [1].

Львиная доля умерших от сердечно-сосудистых болезней – большие с ИБС и сердечной недостаточностью [2]. К сожалению, точная цифра больных, страдающих этим недугом в Украине, не известна. В США каждый год миллион человек госпитализируют с сердечной недостаточностью, и около 250000 пациентов опять возвращаются в больницу в течение первого месяца [3]. Если бы американские власти, по данным Bradley BC (2013), смогли сократить на 2 % количество повторных госпитализаций, то сэкономили бы в бюджет более \$ 100 млн в год.

Основным морфологическим субстратом сердечной недостаточности является патологическое ремоделирование сердца.

Термин «ремоделирование сердца» введен в литературу в конце 70-х гг. прошлого столетия для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после перенесенных органических болезней миокарда или клапанного аппарата сердца. Первые исследователи обнаружили этот феномен при обследовании больных после острого инфаркта миокарда (ИМ) [4].

В современном смысле ремоделирование органа – это процесс изменения существующей структуры, ее переустройство или дополнение чем-либо. Ремоделирование сердца – это его структурно-геометрические изменения, возникающие под действием патологического фактора и приводящие физиологическую и анатомическую норму к патологии. Основные геометрические типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) связаны с условиями, в которых они формируются. Перегрузка давлением (стеноз аортального клапана, артериальная гипертензия) приводит к увеличению числа саркомеров и толщины кардиомиоцитов, толщины стенок и формированию концентрического типа геометрии ЛЖ. Объемная перегрузка (клапанная регургитация) вызывает

ет увеличение длины кардиомиоцитов, уменьшение толщины стенок, увеличение его объема и формирование эксцентрического типа геометрии ЛЖ. ИМ представляет собой сочетание патогенетических механизмов, когда растяжение и увеличение зоны инфарцированной ткани приводит к возрастанию объема ЛЖ с сочетанной перегрузкой объемом и давлением неинфарцированных участков миокарда [5].

Появляющиеся по мере изучения проблемы ремоделирования данные позволяют выделить также понятие «механическое (функциональное) ремоделирование» – локальная сократительная дисфункция ЛЖ после ИМ, возникающая самостоятельно и не зависящая от одновременно начинающейся его структурно-геометрической перестройки [16]. В свою очередь, изменения формы, объема, толщины стенок ЛЖ в ряде случаев обозначаются как структурное ремоделирование [5, 6]. Иногда термин «ремоделирование» применяется для отражения процесса хирургической реконструкции ЛЖ – хирургическое ремоделирование, отражающее суть оперативного вмешательства [6]. Можно сказать, что в последнее время происходит расширение понятия «ремоделирование ЛЖ» и распространение его патогенетической и морфологической концепции на всех больных с хронической недостаточностью кровообращения независимо от этиологического фактора.

Морфологическим субстратом ремоделирования ЛЖ являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Это активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в изменениях размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. На процесс сердечного ремоделирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются [7].

Миоцит – основная сердечная клетка, вовлеченная в процесс ремоделирования. Другими компонентами, участвующими в изменении структуры сердца, являются интерстиций, фибробласты, коллаген, коронарные сосуды. В основе ремоделирования, вызванного различными этиологическими факторами, лежат следующие патофизиологические процессы [5, 8]:

- увеличение длины кардиомиоцитов;
- гипертрофия миоцитов;
- гибель кардиомиоцитов;
- клеточный некроз;
- апоптоз;
- экспансия инфаркта;
- воспаление и резорбция некротической ткани;
- истончение стенки ЛЖ;
- избыточное накопление коллагена в интерстиции;
- формирование рубца;
- продолженная экспансия инфарктной зоны;
- дилатация и изменение формы ЛЖ.

Современные компоненты ремоделирования достаточно хорошо изучены. Среди них можно выделить наиболее весомые.

ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТАРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Кардиомиоциты – высокодифференцированные специализированные клетки, вследствие чего у них утрачена способность к делению. В ответ на

возрастающую нагрузку при ИМ, АГ, клапанной патологии кардиомиоциты гипертрофируются, в них повышается синтез белка и продукция саркоплазматических сократительных единиц. Пусковыми стимулами гипертрофии являются норадреналин, ангиотензин II, эндотелин, локальные пептиды, стимулирующие рост клеток (инсулиноподобный фактор роста I, кардиотропин I, фактор роста фибробластов), и физические факторы, вызывающие растяжение кардиомиоцитов (повышенная пред- и постнагрузка, повышенное напряжение стенки сердца). Взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембране кардиомиоцитов, эти стимулы запускают каскад внутриклеточных сигнальных цепочек. В результате активируются гены раннего ответа (так называемые протоонкогены), ответственные за синтез малых регуляторных протеинов, контролирующих транскрипцию других генов. За этим следует реэкспрессия фетальной генной программы, которая (в моделях на животных) включает индукцию синтеза сократительных белков и неконтрактильных протеинов, таких как предсердный натрийуретический фактор и β_2 -Na/K АТФ-аза, которые обычно определяются только в фетальном периоде, когда превалирует глобальная клеточная гиперплазия [9]. Подобную реверсию к фетальному геному можно наблюдать во взрослых клетках человека, способных к делению (реэкспрессия α -фетопротеина в поврежденных гепатоцитах при инфекционном гепатите). В то время как другие клетки способны делиться в ответ на молекулярные сигналы, вызванные воздействием неблагоприятных факторов, миоциты, остановленные в G₀-фазе клеточного цикла, способны ответить только гипертрофией.

Попытки (*in vitro*) «провести» миоциты через клеточный цикл с помощью эктопической экспрессии фактора транскрипции E2F-1 приводят к прохождению S-фазы клеточного цикла и остановке клеток в фазе G₂/M, после чего следует апоптоз. Эта *in vitro* отмеченная ассоциация между клеточным ростом, клеточным циклом и апоптозом, возможно, имеет значение в понимании процессов взаимосвязи, наблюдаемых между гипертрофией и апоптозом *in vivo* [10, 11].

Рабочая гипотеза для роли апоптоза в развитии сердечной недостаточности объясняет прогрессирующую дисфункцию ЛЖ в определенной степени как результат прогрессирующей утраты кардиомиоцитов в результате их запрограммированной гибели. В ряде исследований отмечено усиление процессов апоптоза после повреждения миокарда вследствие ишемии, реперфузии и инфаркта [4, 6, 13]. Еще в 2000 году Kornbluth M, Liang DH, Brown P et al. показали, что в сердце больных, умерших от острого ИМ в течение первых 10 дней, апоптоз выявляется в 12 % миоцитов, расположенных на границе инфаркта, а в зоне, удаленной от инфаркта, – в 1 % клеток [12]. Преимущественная локализация апоптотических клеток на границе между зоной инфаркта и выжившими миоцитами была подтверждена при исследовании сердец больных, умерших от острого коронарного тромбоза, у которых проходимость коронарной артерии была восстановлена при жизни. Апоптоз может быть важным регуляторным механизмом в адаптивном ответе на перегрузку давлением, при котором начальный апоптоз является пусковым моментом гипертрофии. Другими хорошо известными триггерами апоптоза являются цитокины (особенно фактор некроза опухолей-альфа и интерлейкины), оксидативный стресс и повреждение митохондрий. Последние исследования указывают на возможность гиперплазии кардиомиоцитов – увеличение их числа, особенно в поврежденном миокарде [14, 15].

РОЛЬ ПРОЛИФЕРАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ

Как фибробласты, так и эндотелиальные клетки активируются в ответ на ишемическое повреждение. В результате стимуляции фибробластов повышается синтез коллагена, что приводит к фиброзу как инфарцированных, так и неинфарцированных участков миокарда, увеличению «жесткости» миокарда с возникновением диастолической дисфункции, ухудшающей возможность сердца увеличивать выброс.

РОЛЬ ДЕГРАДАЦИИ КОЛЛАГЕНА

Миокард состоит из кардиомиоцитов, связанных и поддерживаемых соединительнотканной сетью, образованной в основном фибриллярным коллагеном, продуцируемым и разрушаемым интерстициальными фибробластами. Некроз клеток в результате ИМ инициирует воспалительную реакцию с лейкоцитарной инфильтрацией и высвобождением протеолитических ферментов, в частности матриксных металлопротеиназ (ММП), которые играют важную роль в последующей деградации коллагена и экспансии инфаркта. Распад коллагена преобладает над его образованием вплоть до 14-го дня с момента ИМ. На протяжении этого периода концентрация ММП-1 остается повышенной. Затем начинает превалировать активность тканевого ингибитора ММП-1, и процесс смещается в сторону инфильтрации фибробластами, отложения коллагена и формирования рубца.

В течение ранней литической фазы инфарцированные сегменты уязвимы к изменениям внутрижелудочкового давления и на его повышение отвечают удлинением и истончением. Зона инфаркта, таким образом, расширяется, т. е. происходит экспансия инфаркта. Гистологически истончение стенки происходит в результате скольжения (slippage) мышечных волокон друг относительно друга за счет ослабления связей между миоцитами (в результате деградации коллагенового матрикса) и снижения плотности расположения миоцитов в инфарктной зоне. Некоторые авторы включают в этот гистопатологический процесс не только соскальзывание, но и растяжение клеток, разрыв миоцитов, уменьшение межклеточного пространства [17].

Существуют независимые факторы, влияющие на процесс ремоделирования. Их несколько. Они представлены ниже.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Один из самых ранних ответов на развитие ИМ – активация симпатической нервной системы с ее положительным хронотропным и инотропным эффектами для поддержания сердечного выброса. Неблагоприятным последствием этой активации является повышение напряжения ЛЖ и повышение потребности миокарда в кислороде и связанное с этим усугубление экспансии инфаркта. Необходимо учитывать высокий проаритмогенный эффект катехоламинов. На более поздних этапах ремоделирования, симпатическая активация влияет на процессы реэкспрессии фетальных генов и гипертрофию кардиомиоцитов. В ряде работ отмечено, что повышенный уровень циркулирующего норадреналина коррелирует с худшим долговременным прогнозом у пациентов с дисфункцией ЛЖ [5, 11].

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА (РААС)

Вазоконстрикция и задержка жидкости, направленные на поддержание артериального давления, – эффекты активации РААС, которые, повышая пост-

нагрузку, увеличивают внутрижелудочковое давление, тем самым неблагоприятно влияя на процессы ремоделирования.

В культуре клеток ангиотензин II стимулирует синтез ДНК в миокардиальных фибробластах и синтез белка как в кардиомиоцитах, так и в фибробластах. Ангиотензин II, образующийся в миокарде под влиянием тканевой РААС, является медиатором клеточного ответа на перерастяжение, выражающегося в пролиферации и росте кардиомиоцитов.

Ангиотензин II повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, а также регулирует процессы апоптоза. Кроме того, ангиотензин II активирует другие медиаторы, участвующие в процессах ремоделирования. Под его влиянием происходит активация митогенов и факторов роста, цитокинов, усиливается продукция других нейрогормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина). Он активирует симпатическую нервную систему, в результате чего повышается уровень катехоламинов.

Повышенная продукция альдостерона как следствие активации РААС стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в гибели кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс в них [5, 13, 16].

КАЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА И ЦИТОКИНЫ

К важным факторам, оказывающим влияние на процесс ремоделирования, относят эндотелин, цитокины (фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкины), продукцию оксида азота и оксидативный стресс, натрийуретические пептиды. Действие этих факторов еще изучается. Эффекты эндотелина сходны с таковыми катехоламинов и ангиотензина II. В некоторых исследованиях отмечен благоприятный результат блокады рецепторов к эндотелину в моделях на животных и у пациентов с сердечной недостаточностью [5, 13].

Цитокины – протеины, секретируемые клетками в ответ на разнообразные стимулы. Данные исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) показали, что уровень провоспалительных цитокинов повышается у пациентов с утяжелением у них функционального класса сердечной недостаточности. Исследования на животных продемонстрировали, что стимуляция патологическими концентрациями ФНО- α приводит к усилению процессов ремоделирования. Жизнеспособность клетки зависит от взаимодействия индукторов и супрессоров апоптоза, которые чувствительны к воздействию цитокинов, в частности ФНО- α . Цитокины могут усиливать апоптоз посредством связывания с ФНО-рецептором-1, цитоплазматическая порция которого связана с доменом, регулирующим процессы клеточной смерти. Они также вызывают прямой цитотоксический эффект, приводящий к гибели клетки. Как апоптоз, так и некроз ведут к дальнейшему нарушению структуры и функции ЛЖ [5, 13, 15].

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ

Активация ряда нейрогормонов отмечена после ИМ. Выраженность и время их воздействия тесно связаны с размерами инфаркта и выраженностью дисфункции ЛЖ. Согласно нейрогормональной гипотезе активация нейрогормонов инициально носит адаптивный характер и направлена на поддержание сердечного выброса и артериального давления. Однако в дальнейшем эти компенсаторные ответы приобретают патологический характер и вносят вклад в прогрессирование ремоделирования и развитие сердечной недостаточности.

Три основных представителя семейства натрийуретических пептидов (НП) – предсердный, мозговой и С-концевой предсердный – проявляют свои эффекты, взаимодействуя с двумя основными типами рецепторов – А и В. Периферическая вазодилатация и натрийурез, вызываемые предсердным и мозговым НП, противодействуют неблагоприятным эффектам активации симпатической нервной системы и РААС. В дополнение к их раннему благоприятному воздействию на гемодинамику, баланс жидкости и почечную функцию, по данным некоторых экспериментальных исследований, долговременным эффектом натрийуретических пептидов может быть подавление гипертрофии кардиомиоцитов и, следовательно, создание благоприятных условий для «выгодного» (полезного) ремоделирования ЛЖ [11, 13].

ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЖ

В связи с совершенствованием методов терапии существенно снизилась смертность в течение года после ИМ. Более успешное лечение пациентов в острой стадии привело к увеличению числа больных, выживших после больших и даже повторных ИМ, повлекших за собой выраженное ремоделирование и значительные нарушения функции ЛЖ. В связи с этим возросло количество пациентов с признаками хронической недостаточности кровообращения.

В норме происходит динамическое изменение формы ЛЖ от более эллипсоидной в систолу к более сферичной в диастолу. Относительное удлинение в систолу представляет собой механизм, посредством которого желудочек выбрасывает больший объем крови при меньшем миокардиальном стрессе. Уже в первые 72 часа после острой коронарной окклюзии в сердце происходят изменения, характеризующиеся непропорциональным растяжением и истончением миокарда, ранней дилатацией и сферификацией ЛЖ. Важнейшими составляющими постинфарктного ремоделирования являются экспансия инфаркта, дилатация желудочка и гипертрофия неинфарцированных сегментов. В 1982 г. Hochman LS и Bulkley BH описали процесс острого увеличения и истончения зоны инфаркта, не связанный с дополнительным ишемическим некрозом миокарда, и назвали его «экспансия инфаркта» [15]. В течение первых часов после гибели миоцитов отек и воспаление локализуют участок инфаркта. Активация процессов резорбции приводит к повышенной деградациии коллагена и нарушению связей между миофибриллами, в результате чего происходит их перегруппировка и скольжение мышечных волокон относительно друг друга. Зона инфаркта при этом может истончаться и расширяться.

В клинике у конкретных пациентов экспансия инфаркта может быть распознана эхокардиографически как увеличение зоны акинезии, не сопровождающееся повышением уровня кардиоспецифических ферментов. Развитие экспансии наиболее вероятно после обширного трансмурального повреждения мышцы сердца. Выраженность экспансии инфаркта зависит от его локализации и особенностей внутрисердечной гемодинамики. Передневерхущечная область является более вероятной для экспансии в связи с тем, что она наиболее изогнута (рисунок 1).

Пациенты, у которых наблюдается экспансия инфаркта, являются угрожаемыми по развитию таких осложнений, как сердечная недостаточность, аневризма и разрыв миокарда [11, 15].

Дилатацию желудочка и гипертрофию миокарда после инфаркта рассматривают как ответ на дисфункцию ЛЖ, возникшую в результате миокардиального повреждения. Растяжение жизнеспособного миокарда и увеличение полости ЛЖ

по закону Франка–Старлинга, так же как и увеличение хроно- и инотропных эффектов за счет стимуляции адренергических рецепторов, направлено на поддержание насосной функции в условиях уменьшения массы сокращающегося миокарда. При поражении более 20 % миокарда эти компенсаторные механизмы оказываются недостаточными. Дальнейшее увеличение полости ЛЖ может восстановить ударный объем, тем самым компенсируя снижение фракции выброса. Однако по закону Лапласа эта дилатация увеличивает систолический и диастолический миокардиальные стрессы, что в свою очередь стимулирует дальнейшее расширение полости ЛЖ. Когда погибает большая часть сокращающегося миокарда, порочный круг может замкнуться, и дилатация, направленная на поддержание насосной функции, будет порождать дальнейшую дилатацию [4, 12, 16].

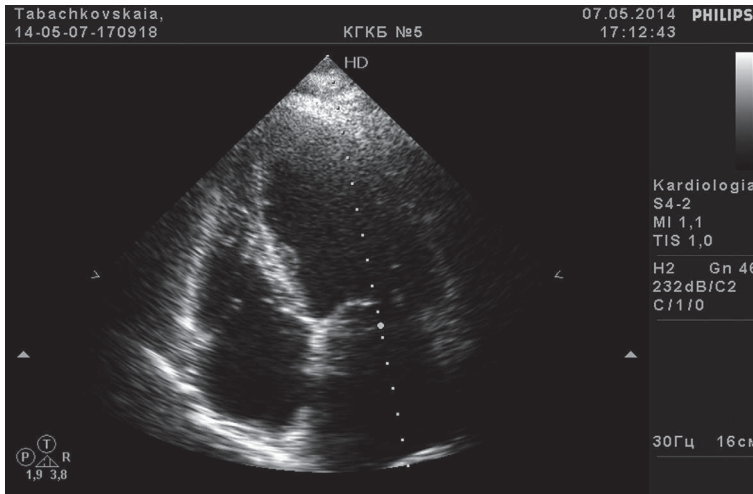


Рисунок 1
ЭхоКГ пациентки Т., 97 лет, в диастолу, показана дилатация полости левого желудочка. КДО – 192 мл

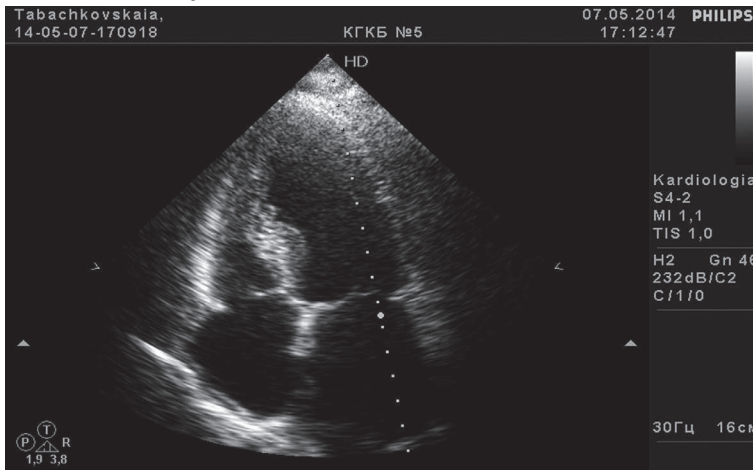


Рисунок 2
ЭхоКГ пациентки Т., 97 лет, в систолу, на снимке отображена гипокинезия передней, верхушечной, перегородочной и боковой стенок левого желудочка. КСО 90 мл, ФВ (по Симпсону) – 32 %

На рисунках 1 и 2 приведена ЭхоКГ-картина обширного трансмурального передне-перегородочно-верхушечного с переходом на боковую стенку ОИМ. Отображено значительное нарушение локальной сократимости в средних и апикальных сегментах межжелудочковой перегородки и боковой стенки левого желудочка, что обуславливает клиническое развитие сердечной недостаточности с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, в то же время пик Е трансмитрального потока значительно преобладает над пиком А ($E/A = 2,1$), что может указывать на его псевдонормализацию (рисунок 3).

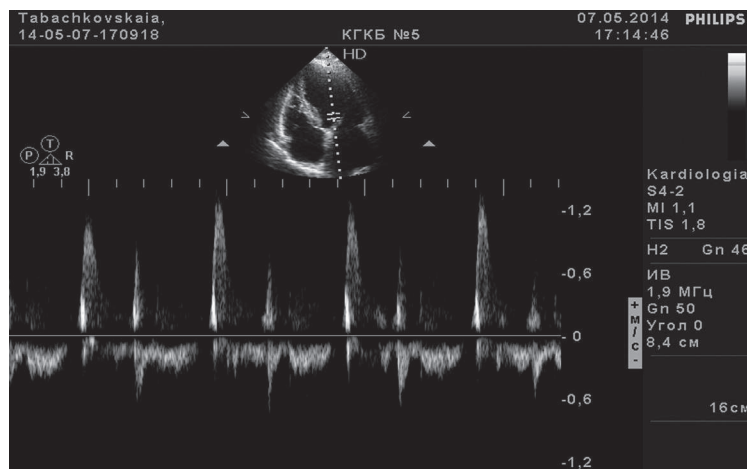


Рисунок 3
Допплерография той же пациентки. Трансмитральный поток диастолической дисфункции 2 типа (псевдонормализация)

Увеличение напряжения стенки дилатированного желудочка может служить стимулом к гипертрофии кардиомиоцитов, которая уменьшает миокардиальный стресс и, следовательно, стимул к дальнейшей дилатации. В начале нынешнего века Bellenger NG, Swinburn JMA, Rajappan K et al. показали, что гипертрофия миокарда после инфаркта происходит за счет увеличения объема миоцитов до 78 % от исходного [17]. Несмотря на то что гипертрофия желудочка может восстановить напряжение стенки после ИМ, при серьезном поражении миокарда степень дилатации полости часто непропорциональна увеличению его массы. Суммируя вышесказанное, увеличение полости ЛЖ после ИМ может рассматриваться как начальная компенсация, направленная на поддержание насосной функции, однако хрупкий баланс может быть нарушен, в результате чего увеличенный объем ЛЖ с недостаточной компенсаторной гипертрофией приводит к повышению напряжения стенки желудочка с дальнейшим расширением полости ЛЖ и его дисфункцией [17, 18].

Следует отметить, что эффективность компенсаторных процессов во многом зависит от состояния коронарного кровоснабжения уцелевшего миокарда. При неадекватном кровоснабжении дилатация полостей больше и сочетается с более высокой смертностью. Это связано с тем, что повышенная нагрузка на миокард и компенсаторные гипертрофические процессы должны быть обеспечены энергией и пластическим материалом. Если повышенная потребность в кровотоке ограничивается стенозированием артерии, компенсаторные процессы не достигают необходимого уровня и не могут поддерживаться длительно.

В процессе постинфарктного ремоделирования важна не только степень структурно-геометрической перестройки ЛЖ, но и функциональные нарушения, лежащие в основе изменения механической активности ЛЖ – локальная сократительная дисфункция (механическое (функциональное) ремоделирование), возникающая самостоятельно и не зависящая от одновременно начинающегося изменения структурно-геометрических свойств ЛЖ.

В основе этой дисфункции – нарушение сократительной способности и удлинение миокардиоцитов в зоне инфаркта, в результате чего ишемизированные и сохраненные зоны значительно различаются по степени систолического утолщения и по последовательности сокращения и расслабления волокон миокарда, что приводит к кинетической асинхронности между поврежденными и интактными отделами стенки ЛЖ и регионарной механической неоднородности. В свою очередь, регионарная механическая перегрузка, сопровождающаяся напряжением и растяжением стенки ЛЖ, на фоне неполноценного коронарного кровотока приводит к нарушению сегментарной сократимости и кинетики отдаленных участков неинфарцированного миокарда. Сила, развиваемая миокардиальными волокнами при асинхронном их сокращении, меньше, чем в случае синхронного сокращения. Наличие зон дисфункционального миокарда обуславливает снижение насосной функции ЛЖ в целом, приводя к постепенной гипоконтрактивности всего миокарда [5, 9, 10].

Ишемическое ремоделирование ЛЖ развивается не только после ИМ. Часто оно связано с сочетанием клапанного нарушения и наличием зон хронической ишемии (гибернации) и (или) зон преходящей ишемии и характеризуется прежде всего протяженностью асинергии и степенью нарушения кинетики стенки, выраженностью дилатации желудочка и изменением толщины его стенки (рисунок 3).

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОСТИНФАРКТНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее частых причин ремоделирования сердца, которое способно адаптироваться к длительной АГ развитием концентрической гипертрофии ЛЖ. В соответствии с образом компенсаторного ответа толщина стенки ЛЖ должна увеличиваться пропорционально уровню АГ для поддержания нормального миокардиального стресса. Дилатация ЛЖ представляет собой поздний переход от его гипертрофии к миокардиальной недостаточности. Структурные изменения ЛЖ, происходящие у пациентов с АГ, по данным эхокардиографии, классифицируют на четыре геометрические модели на основании таких показателей, как масса миокарда и относительная толщина стенки ЛЖ. Этими геометрическими моделями являются концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ), эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда при нормальной относительной толщине стенки), концентрическое ремоделирование (нормальная масса миокарда и увеличенная относительная толщина стенки), нормальная геометрия ЛЖ (нормальная масса миокарда и нормальная относительная толщина стенки). Следзевская И. К. Бабий Л. Н., Савицкий С. Ю. и соавт. в 2009 г. определили гемодинамические особенности и состояние сократимости ЛЖ у 165 пациентов с АГ в зависимости от его геометрической модели [23]. Пациенты с концентрической гипертрофией характеризуются почти нормальным конечным систолическим миокардиальным стрессом, нормальными

размерами и формой ЛЖ, увеличенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и небольшим увеличением сердечного индекса. Для пациентов с концентрическим ремоделированием также характерны нормальный уровень конечного систолического миокардиального стресса и увеличение ОПСС. Вместе с тем они отличаются сниженным ударным и сердечным индексом. Для пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ характерны высокий сердечный индекс, нормальное периферическое сосудистое сопротивление, увеличение полости ЛЖ и конечного систолического миокардиального стресса, указывающего на неадекватность гипертрофии ЛЖ. Абсолютное большинство пациентов с АГ имеют нормальную геометрию ЛЖ и небольшое увеличение уровня ОПСС. Концентрическая гипертрофия, по данным Павловой О. С., наблюдалась у 8 % обследуемых, 27 % имели эксцентрическую гипертрофию, 13 % – концентрическое ремоделирование ЛЖ, 52 % – нормальную геометрию ЛЖ [20]. По данным Конради А. О., из 734 больных с АГ, включенных в исследование, пациенты с нормальной геометрией составили 30 %, с концентрической гипертрофией – 32 %, с эксцентрической гипертрофией – 31 %, с концентрическим ремоделированием – 7 % [21]. Среди лиц с АГ нормальная геометрия наблюдалась у 34 %, концентрическая гипертрофия – у 38 %, эксцентрическая гипертрофия – у 23 %, концентрическое ремоделирование – у 5 % больных [22].

Длительное время считали, что гипертрофия миокарда является компенсаторным ответом в ситуациях, характеризующихся повышенной нагрузкой на миокард. Она направлена на нормализацию миокардиального стресса и поддержание нормальной функции сердца. Однако результаты Фремингемского исследования показали, что уровень сердечно-сосудистого риска был наиболее высоким именно в группе пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ, что заставляет задуматься над гипотезой нормализации миокардиального стресса для поддержания функции ЛЖ при развитии концентрической гипертрофии, так как она может поддерживаться на нормальном уровне даже при наличии повышенного миокардиального стресса. Выдвинуто альтернативное предположение: гипертрофия кардиомиоцитов и структурная дезорганизация миокардиофибрилл являются следствием нейрогормональной активации в результате перегрузки давлением, вызывающей нарушения сократимости и растяжимости кардиомиоцитов, которые по крайней мере частично компенсируются увеличением толщины стенки ЛЖ, что сохраняет его функцию на уровне камер сердца. Снижение миокардиального стресса, индуцированное концентрической гипертрофией, является, скорее, следствием, чем конечным результатом этого адаптивного механизма. Более того, чрезмерное, прогностически неблагоприятное увеличение массы миокарда ЛЖ сверх необходимого для компенсации повышенной нагрузки на него («несоответствующая» масса миокарда ЛЖ) выявляется именно при концентрической гипертрофии. На структурном уровне гипертрофия ЛЖ вследствие перегрузки давлением характеризуется более выраженными нарушениями на уровне саркомеров и экстрацеллюлярного матрикса, чем это наблюдается при перегрузке объемом. Существует значительное преобладание концентрической геометрии ЛЖ в течение естественной прогрессии АГ к коронарной болезни сердца и преобладание эксцентрической геометрии ЛЖ при присоединении ишемической болезни сердца (ИБС) как следствие постинфарктного ремоделирования и неизбежной систолической дисфункции ЛЖ [23, 24].

Артериальная гипертензия – доказанный фактор риска развития ИБС и ИМ. По данным разных работ, она отмечена в 45–70 % случаев развития ИМ. Влияние предшествующей АГ на постинфарктное ремоделирование ЛЖ изучено недостаточно. Есть исследования, в которых указывается на менее обширное поражение миокарда при развитии инфаркта у больных с предшествующей АГ и на преимущественно концентрический тип постинфарктного ремоделирования у таких больных [22]. Можно предположить, что у пациентов с АГ миокард, «привыкший» к работе в условиях перегрузки давлением, быстрее ответит компенсаторной гипертрофией на увеличение напряжения, связанного с развитием ИМ (в основе такой «подготовленности» может быть активация систем, ответственных за синтез структурных белков), следовательно, уменьшится миокардиальный стресс и стимул для дилатации полости ЛЖ. Кроме того, предшествующая гипертрофия миокарда является фактором, лимитирующим экспансию инфаркта и дилатацию полости ЛЖ. Возможно также, что гипертрофированные кардиомиоциты в условиях относительной недостаточности коронарного кровотока даже при интактных коронарных артериях становятся более «устойчивыми» к ишемии, и часть их не погибнет при острой коронарной катастрофе, а, возможно, перейдет в состояние оглушения или гибернации, сохранив способность к восстановлению функции при адекватной перфузии. С другой стороны, есть работы, указывающие на достоверно большую выраженность процессов ремоделирования, которые оценивались по величине конечно-систолического и конечно-диастолического индексов и фракции выброса спустя 6 месяцев после ИМ у больных с АГ в анамнезе, и на то, что наличие АГ является фактором риска развития постинфарктного ремоделирования [8, 13, 16]. По данным нашего исследования, целью которого было изучение влияния предшествующей АГ на течение ИМ в остром периоде и на процессы ремоделирования в пожилом и старческом возрасте, у гипертоников отмечалось более обширное поражение миокарда, более выраженное нарушение сегментарной сократимости ЛЖ и, как следствие, тенденция к более выраженной дилатации полости ЛЖ (рисунок 4).

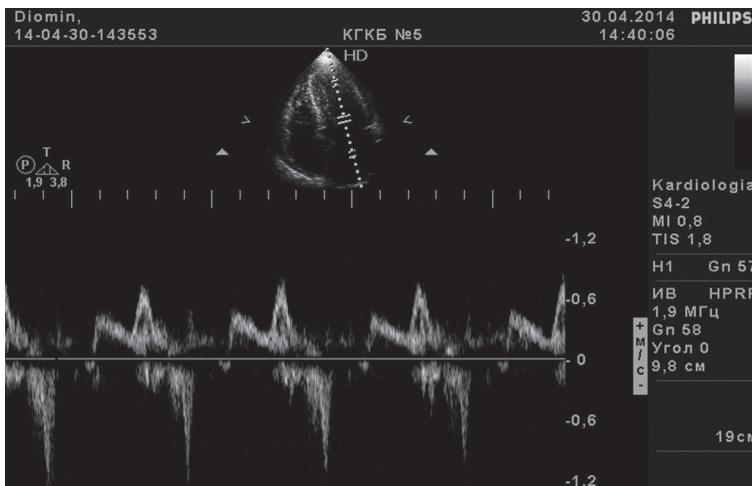


Рисунок 4
 Допплерография больного Д., 84 г., пробный объем находится на уровне створок митрального клапана. Нарушение релаксации левого желудочка (амплитуда волны E < волны A)

На рисунке 4 приведен пример диастолической дисфункции левого желудочка первого типа у пациента с длительным анамнезом гипертонической болезни, соотношение $E/A = 0,6$.

Эффекты хронической гипертензии, которые могут неблагоприятно влиять на процессы постинфарктного ремоделирования, включают повышенное сопротивление коронарных сосудов, сниженный коронарный резерв в гипертрофированном миокарде, измененную реактивность коронарных сосудов на действие вазоактивных трансммиттеров, повышенное содержание интерстициального коллагена [19]. Возможно, имеет значение, на каком этапе гипертонического ремоделирования развивается ИМ. В стадии истощения компенсаторных механизмов гибель кардиомиоцитов в результате ИМ ускорит прогрессирование дилатации сердца и нарушение его систолической и диастолической функций.

Таким образом, актуальность исследований, направленных на изучение влияния АГ на процессы постинфарктного ремоделирования, не вызывает сомнения.

ЗНАЧЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

В настоящее время наиболее часто используемыми методами определения размеров, объемов и сократительной функции ЛЖ являются двухмерная эхокардиография, магнитно-резонансная томография и радионуклидная вентрикулография.

Презентация методики однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии возродила интерес к скintiграфической методике определения функции ЛЖ, так как этот метод делает возможной одновременную оценку перфузии миокарда и его функции. Farah E., Cogni A. L., Mareos F. et al. указывают на трехмерную эхокардиографию как метод раннего выявления и прогнозирования ремоделирования ЛЖ после ИМ на основании более точного определения объемов ЛЖ и 3D-индекса сферичности, вычисляемого как отношение конечного диастолического объема ЛЖ к объему сферы, диаметр которой равен конечному диастолическому продольному размеру ЛЖ, измеряемому от центра митрального кольца до эндокарда верхушки [24]. Основными методами, используемыми в настоящее время для оценки жизнеспособности миокарда, являются стресс-ЭхоКГ с добутамином и дипиридамолом, скintiграфия миокарда с ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография. Все эти методы не могут быть взаимозаменяемыми, и для динамического контроля над процессами ремоделирования в последовательных наблюдениях необходимо использовать один и тот же метод [4, 5].

Одним из наиболее доступных способов оценки геометрических особенностей ЛЖ является измерение его линейных размеров на различных уровнях во взаимно перпендикулярных плоскостях. На основании линейных размеров рассчитываются дополнительные параметры, характеризующие особенности ремоделирования ЛЖ у больных ИБС.

Линейные размеры сердца (измерения на базальном, среднем и верхушечном уровнях):

- 1) толщина МЖП (ТМЖП) в систолу и диастолу;
- 2) толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в систолу и диастолу;

- 3) толщина передней стенки в систолу и диастолу;
- 4) толщина боковой стенки в систолу и диастолу;
- 5) передне-задний размер ЛЖ в систолу и диастолу;
- 6) перегородочно-боковой размер ЛЖ в систолу и диастолу.

ДЛИННАЯ ОСЬ ЛЖ ОТ ОСНОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ДО ВЕРХУШКИ

К расчетным показателям относятся:

- 1) конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ);
- 2) конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ); ударный объем ЛЖ (УО ЛЖ) = КДО ЛЖ – КСО ЛЖ;
- 3) масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ);
- 4) индексированные к площади поверхности тела (ППТ) показатели: КДОИ = КДО/ППТ, КСОИ = КСО/ППТ, ИММ ЛЖ = ММ ЛЖ/ППТ; сердечный индекс (СИ ЛЖ) = УО ЛЖ • ЧСС/ППТ;
- 5) фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ);
- 6) индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2Н/D): $2Н/D = (ТМЖП + ТЗСЛЖ)/КДР ЛЖ$;
- 7) индекс сферичности (отношение диаметра круга с площадью, равной площади полости ЛЖ, измеренной в 4-камерной проекции, к длинной оси ЛЖ). Индекс сферичности (ИС) также может вычисляться как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси:

$ИС_{СИСТ} = КСР/продольный\ размер\ ЛЖ\ в\ систолу$,

$ИС_{ДИАСТ} = КДР/продольный\ размер\ ЛЖ\ в\ диастолу$;

- 8) миокардиальный стресс ЛЖ (МС ЛЖ). МС характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы он выражает преднагрузку, в конце систолы – постнагрузку. Наиболее часто рассчитывается меридиональный МС:

$$МС_{СИСТ} = 0,334 \cdot АД_{СИСТ} \cdot КСР/ТЗС ЛЖ_{СИСТ} \cdot (1 + (ТЗ ЛЖ_{СИСТ}/КСР)),$$

$$МС_{ДИАСТ} = 0,334 \cdot АД_{ДИАСТ} \cdot КДР/ТЗС ЛЖ_{ДИАСТ} \cdot (1 + (ТЗ ЛЖ_{ДИАСТ}/КДР)) \text{ в г/см}^2$$

или

$$МС_{СИСТ} = АД_{СИСТ} \cdot КСР/4 \cdot ТЗС ЛЖ_{СИСТ} \cdot (1 + ТЗС ЛЖ_{СИСТ}/КСР ЛЖ),$$

$$МС_{ДИАСТ} = АД_{ДИАСТ} \cdot КДР/4 \cdot ТЗС ЛЖ_{ДИАСТ} \cdot (1 + ТЗС ЛЖ_{ДИАСТ}/КДР ЛЖ) \text{ в дин/см}^2;$$

- 9) в качестве показателя, отражающего взаимосвязь систолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии, предложен интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) [14], рассчитываемый как отношение ФВ к $ИС_{ДИАСТ}$.

Для изучения функционального состояния сердечной мышцы оценивается сократительная способность 16 сегментов ЛЖ, выделенных в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии. Оценка локальной кинетики миокарда ЛЖ включает следующие градации: нормокинез – 1 балл, гипокинез – 2, акинез – 3, дискинез – 4 балла. Число сегментов, в которых отмечена гипокинезия, акинезия или дискинезия, выражается в процентах к общему числу сегментов ЛЖ. Индекс нарушения локальной сократимости вычисляется как сумма баллов анализируемых сегментов, разделенная на их общее количество [4].

КДО (конечно-диастолический объем) отражает как структурное ремоделирование, так и диастолическое наполнение ЛЖ (конечно-диастолическую

длину миокардиофибрилл). На величину КСО (конечно-систолический объем) влияют КДО и степень укорочения миокардиофибрилл. Хотя на величину ФВ ЛЖ (фракция выброса левого желудочка) оказывают влияние частота сердечных сокращений и степень укорочения миокардиофибрилл, в большей степени ФВ определяется конечным диастолическим объемом. Сниженная ФВ ЛЖ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью. У пациентов, перенесших ИМ, объемы ЛЖ являются наиболее строгими прогностическими признаками. По нашим данным, «пороговое» значение компенсаторного увеличения КДО ЛЖ находится в пределах $182,7 \pm 3,28$ мл. После прохождения этой «границы» дальнейшая дилатация ЛЖ становится дезадаптивной [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По современным представлениям ремоделирование сердца рассматривается как общий патогенетический процесс у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. Результатом процессов, происходящих на всех уровнях структурной организации сердца, является изменение его размеров, формы и функциональных возможностей. Оценка геометрических особенностей ЛЖ проводится на основании измерения его линейных размеров и расчета объемных показателей, индекса относительной толщины стенки, индекса сферичности, миокардиального стресса, индекса нарушения локальной сократимости. В настоящее время наиболее часто используемыми методами определения геометрии и функциональных возможностей сердца являются двухмерная эхокардиография, магнитно-резонансная томография и радионуклидная вентрикулография. Использование тех или иных методов зависит от возможностей конкретного медицинского учреждения. Важно, чтобы для динамического контроля за процессами ремоделирования в последовательных наблюдениях использовался один и тот же метод.

The main components of postinfarction left ventricular remodeling and echocardiographic evaluation of the prognosis

Batushkin V. V., Komarevich N. A., Dorokhina A. N.

City Clinical Hospital № 5, Kyiv, Ukraine

Summary. Cardiac remodeling can be determined as a change in the size, geometry, shape, composition and function of the heart. After an acute myocardial infarction the process is clinically characterized by an increase of the left ventricular cavity. In the acute phase, ventricular enlargement is a result of the stretching process infarction, while later expanding cavity is the result of the process of eccentric hypertrophy. Evaluation of LV geometric features is conducted by measuring its linear dimensions and calculation of volume indicators, the index of relative wall thickness, sphericity index, myocardial stress, index local contractility disturbances.

Keywords: myocardial infarction, pathological components of left ventricular remodeling, echocardiography parameters of the prognosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревенько І. Л., Гандзюк В. А. Серцево-судинні і судинно-мозкові захворювання. Регіональні шляхи оптимізації медичної допомоги. – К. : СПД ФО Коломійців В. Ю., 2012. – 191 с.
2. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. – К. : СПД ФО Коломійців В. Ю., 2013. – 240 с.
3. Bradley VC Cardiovascular Quality and Outcomes. *Circulation* 2013;6:444-450.
4. Арипов М. А., Бережинский И. В., Иващенко А. А. // Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения // под ред. Л. А. Бокерия и др. – М. : Медицина, 2002. – 234 с.
5. Lang RM, Bierig M, Devereaux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440–63.
6. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2009;120:2271–306.
7. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:569–82.
8. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation.* 1993;87:755–63.
9. Zornoff LAM, Paiva SAR, Duarte DR, Sparado J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92:157–64.
10. Savoye C, Equine O, Tricot O, et al. Left ventricular after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice. *Am J Cardiol.* 2006;98:1144–49.
11. Батушкін В. В. Гострий інфаркт міокарда у хворих похилого та старечого віку: клінічні особливості, гемокоагуляційні, ендотеліальні, прозапальні порушення та їх корекція. автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К. : Науковий світ, 2009. – 42 с.
12. Kombluth M, Liang DH, Brown P et al. Clinical investigations – imaging/diagnostic testing – contrast echocardiography is superior to tissue harmonics for assessment of left ventricular function in mechanically ventilated patients. *Am Heart J* 2000;140:291–319.
13. Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. Influence of lisinopril on cardiac remodeling induced by tobacco smoke exposure. *Med Sci Monit.* 2010;16(8):BR255–59.
14. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1468–76.
15. Hochman LS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation.* 1982;65:1446–50.
16. Батушкін В. В., Комаревич Н. А. Эхокардиографические предикторы ремоделирования левого желудочка после переднего инфаркта миокарда, подвергшегося тромболитической терапии // Кардиология: от науки к практике. – 2013. – № 4. – С. 5–19.
17. Bellenger NG, Swinburn JMA, Rajappan K, et al. Cardiac remodeling in the era of aggressive medical therapy: does it still exist? *Int J Cardiol.* 2002;83:217–25.
18. Lobo-Grudzien K, Kowalska A, Brzezinska B, et al. Early predictors of adverse left ventricular remodelling after myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Cardiol J.* 2007;14:238–425.
19. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Delgado V, et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels on admission for ST-elevation myocardial infarction to left ventricular end-diastolic volume six months later measured by both echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 2009;104:878–82.

-
20. Павлова О. С. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии при различных типах ремоделирования левого желудочка; автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск : НПО Респ. науч.-практ. центр «Кардиологии». – 2005. – 21 с.
21. Конради А. О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб : Типография С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова, 2003. – 31 с.
22. Carrabba N, Parodi G, Valenti R, et al. Comparison of effects of primary coronary angioplasty on left ventricular remodeling and heart failure in patients < 70 versus > or = 70 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104:926–31.
23. Следзевская И. К, Бабий Л. Н., Савицкий С. Ю. и соавт. Артериальная гипертензия при инфаркте миокарда: клинико-функциональные параллели. // «Укркардіо»: український кардіологічний портал. – 2008. – № 7 – ukrcardio.org/journal.php/article/249.
24. Farah E., Cogni A. L., Mareos F. et al. Prevalence and predictors of ventricular remodeling after anterior myocardial infarction in the era of modern medical therapy: In the Healing and Early Afterload Reducing Therapy Trial. *Circulation.* 2009;95:2643–51.

Рецензент: Румянцев Ю. В., д. м. н., профессор УВМА

Статья поступила в редакцию 01.04.2014 г.