

УДК 616.124.2-005.8-091.8

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В.А. Казаков^{***}, В.М. Шипулин^{*}, А.А. Лежнев^{*}, Б.Н. Козлов^{*}, Е.В. Кривошеков^{*}, И.В. Суходоло^{**}, С.С. Готор^{**}

^{*} Учреждение РАМН Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск

^{**} Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Томск

vkazakov@cardio.tsu.ru

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, постинфарктное ремоделирование сердца, морфологические предикторы, миокардит.

Операции коронарного шунтирования, коррекции объема левого желудочка (ЛЖ) и митральной регургитации получили широкое распространение в качестве комплексного хирургического лечения пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца [2–5, 9, 10]. Однако, по данным мировой литературы, в 12–25% случаев после подобных хирургических вмешательств размеры камер сердца и показатели гемодинамики вновь достигают дооперационного уровня, а иногда даже превышают таковые [2, 4, 5, 9, 10]. Вопрос о дооперационном прогнозировании отдаленных результатов оперативного лечения до сих пор открыт.

В качестве возможных дооперационных параметров, сопряженных с риском послеоперационного прогрессирования ремоделирования ЛЖ рассматривались: дооперационные размеры ЛЖ [2], характер движения его стенки [4], повышенное давление в правых отделах сердца [10], количество жизнеспособного миокарда [7], наличие митральной регургитации [2]. В качестве возможных факторов риска ряд авторов оценивал морфофункциональное состояние миокарда ЛЖ по данным интраоперационных биопсий. Однако результаты этих исследований оказались крайне противоречивыми [7, 8]. Тщательный отбор пациентов на основании дооперационного прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения позволит увеличить эффективность данной тактики, повысит качество жизни больных. Кардиохирургам рекомендуется отказаться от стандартной реконструктивной операции в пользу иных вариантов укрепления сердечной стенки или первичной пересадки сердца больным с потенциально плохим дооперационным прогнозом отдаленного послеоперационного периода.

Целью нашего исследования явилось ретроспективное выявление связей функциональной морфологии миокарда с исходами хирургического лечения пациентов с постинфарктным ремоделированием ЛЖ, перенесших комплексное хирургическое лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали 48 больных ишемической кардиомиопатией, которым в условиях искусственного кровообращения были выполнены аортокоронарное шунтирование и хирургическая реконструкция ЛЖ в модификации V. Dog. Клиническими критериями отбора пациентов, включенных в настоящую работу, были следующие параметры: конечно-диастолический индекс (КДИ) ЛЖ > 100 мл/м² поверхности тела, конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ > 80 мл/м² поверхности тела, конечно-диастолическое давление ЛЖ > 30 мм рт. ст., фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 40%, наличие участков а- и дискинеза левого желудочка, стенокардия II–IV функционального класса по классификации Канадского общества кардиологов (ССС), недостаточность кровообращения (НК) II–IV функционального класса по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца), длительность течения ишемической болезни сердца от 1 года до 10 лет, поражение коронарных артерий – стеноз более 75% передней нисходящей артерии или ствола, или стеноз, превышающий 75% не менее чем в двух коронарных артериях. Отсутствие органического поражения клапанов сердца также входило в клинические критерии отбора пациентов. Полная клиническая характеристика пациентов, включенных в настоящее исследование представлена в табл. 1. Через 12 месяцев после хирургического лечения всем 48 больным (100%) повторно проводился весь комплекс тех же диагностических мероприятий, что и на дооперационном этапе.

У всех пациентов во время оперативного лечения брали биопсию ушка правого предсердия (ПП) и ЛЖ (n=48). Интраоперационные биопсии фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в этаноле восходящей концентрации и заливали в парафин. Гистологические препараты, окрашенные гематоксилином-эозином, изучались с помощью обычной световой микроскопии. Для количественной характеристики взаимо-

Таблица 1 РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Всего, n=48
Возраст, среднее \pm SD, годы	50,4 \pm 4,1
Женщин n, %	2 (4,1%)
Перенесенных инфарктов миокарда	1 (n) 34 (70,8%)
	2 (n) 8 (16,6%)
	3 (n) 6 (12,5%)
Класс стенокардии по CSS, n	II 6 (12,5%)
	III 26 (54,1%)
Давность инфаркта миокарда, мес.	IV 16 (33,3%)
	59 \pm 22
Класс сердечной недостаточности по NYHA, n	II 2 (4,1%)
	III 40 (83,3%)
Нарушения углеводного обмена, n	IV 6 (12,5%)
	12 (25%)
КДИ, мл/м ²	134,0 \pm 12,2
КСИ, мл/м ²	86,5 \pm 12,5
Фракция выброса, %	34,5 \pm 5,4
СДПЖ, мм рт. ст.	37,0 \pm 7,4
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	34,1 \pm 1,7
	0 13 (27,0%)
	1 10 (20,8%)
	2 20 (41,6%)
Степень регургитации на митральном клапане	3 2 (4,1%)
	4 2 (4,1%)
	3,5 \pm 1,0
Среднее количество шунтов, n	2,5 \pm 1,0
Пластика аневризмы по Дору, n	48 (100,0%)
Пластика митрального клапана опорным кольцом, n	6 (12,5%)
Кисетная пластика ТК, n	4 (8,3%)

отношений паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла оценивали следующие морфометрические параметры: трофический индекс (отношение удельного объема капилляров к удельному объему паренхимы), зону перикапиллярной диффузии (отношение диаметра капилляра к их удельному объему), а для количественной характеристики состояния сосудов микроциркуляторного русла и их пропускной способности вычисляли индекс Керногана (отношение толщины сосудистой стенки артериол к радиусу их просвета) [1]. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью непараметрического критерия Ван-дер-Вардена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Оценка результатов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией позволила разделить всех пациентов на 2 группы: в I группу вошли 36 пациентов, у которых через год после оперативного вмешательства КДИ ЛЖ был ниже дооперационных значений, II группу сформировали 12 больных с повторным ремоделированием ЛЖ, КДИ которых через год был аналогичным или превысил дооперационные показатели (табл. 2). В первой группе через год наблюдалось значительное снижение КДИ ЛЖ: со 144,6 \pm 13,8 до 87,3 \pm 12,5 мл/м². Аналогичное снижение наблюдалось и по показателям КСИ ЛЖ: с 87,3 \pm 14,8 до 52,2 \pm 15,5 мл/м². Вместе с уменьшением объемов полостей сердца наблюдалось увеличение фракции выброса ЛЖ с 33,5 \pm 5,8% до 45,8 \pm 2%. В I группе функциональный класс сердечной недостаточности уменьшился с 2,6 \pm 0,5 до 2,1 \pm 0,8. Напротив, во II группе больных отмечено статистически значимое увеличение функционального класса сердечной недостаточности с 2,6 \pm 0,8 до 3,3 \pm 0,9 до и после операции соответственно. Данные изменения в клиническом статусе сопровождалось увеличением КДИ и КСИ ЛЖ с 123,4 \pm 10,4 до 129,3 \pm 14,5 мл/м² и с 85,6 \pm 10,1 до 86,4 \pm 18,1 мл/м² соответственно (табл. 2). Вместе с тем, во II группе больных, как и в группе I отмечено увеличение фракции выброса ЛЖ через год после проведенного оперативного лечения с 35,3 \pm 12,0 до 39,4 \pm 3,7%.

Ретроспективный анализ исходной клинической характеристики пациентов, включенных в настоящее исследование, показал, что по основным параметрам, характеризующим прогрессию постинфарктного ремоделирования ЛЖ, таким как КДИ ЛЖ, КСИ ЛЖ, степень сердечной недостаточности, фракция выброса ЛЖ указанные группы больных до операции достоверно друг от друга не различались (табл. 2). В I группе 75% пациентов (n=27) имели в анамнезе 1 инфаркт миокарда, в то время, как во II группе 8 из 12 пациентов (66,6%) имели 2 и более инфаркта миокарда в анамнезе. В обеих группах преобладал III функциональный класс сердечной недостаточности: в I группе в 31 случае (86,1%), во II – в 9 случаях (75%). Нарушение углеводного обмена чаще отмечали в I группе больных (10 наблюдений – 27,7%), в то время как во II группе нарушение углеводного обмена наблюдалось всего в 2 случаях (16,6%). 11 пациентов (30,5%) с положительной послеоперационной динамикой не имели митральной регургитации, еще 8 и 17 больных имели I и II степени соответственно. I степень митральной регургитации во II группе отмечали у 2 пациентов, II ст. – у 3, III ст. – у 2, еще у 2 больных наблюдали IV степень митральной регургитации и лишь 3 человека до операции не имели таковой.

В ходе исследования функциональной морфологии интраоперационных биопсий миокарда ЛЖ и ушка ПП повсеместно отмечали запустевание и спазм артериол и мелких артерий (рис. 1 а), венозное полнокровие (рис. 1, б). У всех больных II группы и у 23 из 36 пациентов I группы (63,9%) в строме миокарда ЛЖ обнаруживали смешанный (лимфоцитарно-макрофагальный) инфильтрат (> 14 на мм² ткани в соответствии с Марбургской классификацией) [10], что квалифицировалось нами как миокардит (рис. 1, в). Проникновению клеточного воспалительного инфильтрата в строму миокарда предшествует период «краевого стояния» (рис. 1, г).

Фиброз в миокарде ЛЖ был, как правило, умеренным или незначительным в I группе больных и, преимущественно, выраженным (неблагоприятным) и, в редких случаях, умеренным во II группе больных. В половине случаев среди больных I группы и в 100% случаях у больных II группы инфильтрация носила очаговый характер, реже – диффузный или сливной. Кроме того, у 7 пациентов с повторной дилатацией ЛЖ (58,3%) и у 11 больных с благоприятным отдаленным результатом оперативного лечения (30,5%) идентичный характер инфильтрата находили и в миокарде ушка ПП. При

этом фиброз был на 1–2 степени ниже по той же классификации, чем в миокарде ЛЖ [11].

Морфометрические показатели миокарда ЛЖ и ушка ПП представлены в табл. 3. Статистический анализ полученных морфометрических данных показал, что паренхиматозно-стромальное отношение, трофический индекс в миокарде ушка ПП и ЛЖ у пациентов с повторным ремоделированием достоверно ниже подобных показателей в миокарде пациентов с удовлетворительным эффектом от оперативного лечения. Напротив, зона перикапиллярной диффузии и индекс Керногана миокарда ушка ПП и ЛЖ были достоверно выше во II группе больных. Достоверной разницы между группами по диаметру кардиомиоцитов, как в миокарде ушка ПП, так и в миокарде ЛЖ не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе оценки результатов комплексного хирургического лечения ишемического ремоделирования ЛЖ мы получили в 25% случаев повторное увеличение размеров полости ЛЖ до исходных, предшествующих операции значений и увеличение функционального класса сердечной недостаточнос-

Таблица 2

Показатель	Группа I, n=36		Группа II, n=12	
	до операции	1 год после операции	до операции	1 год после операции
КДИ ЛЖ	144,6±13,8	87,3±12,5*	123,4±10,4	129,3±14,5*
КСИ ЛЖ	87,3±14,8	52,2±15,5#	85,6±10,1	86,4±18,1#
ФВ ЛЖ	33,5±5,8	45,8±2,0**	35,3±12,0	39,4±3,7**
ФК NYHA	2,6±0,5	2,1±0,8##	2,6±0,8	3,3±0,9##

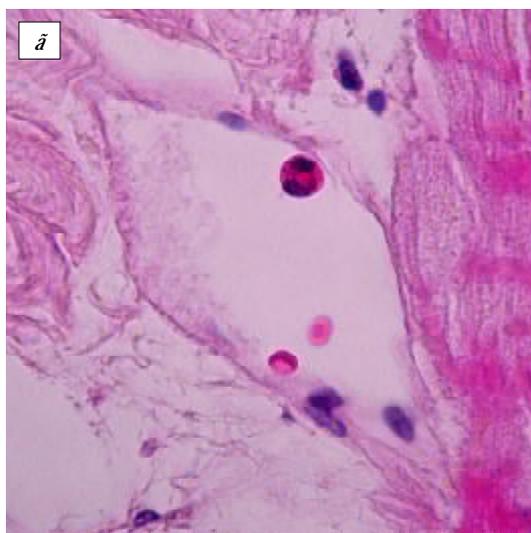
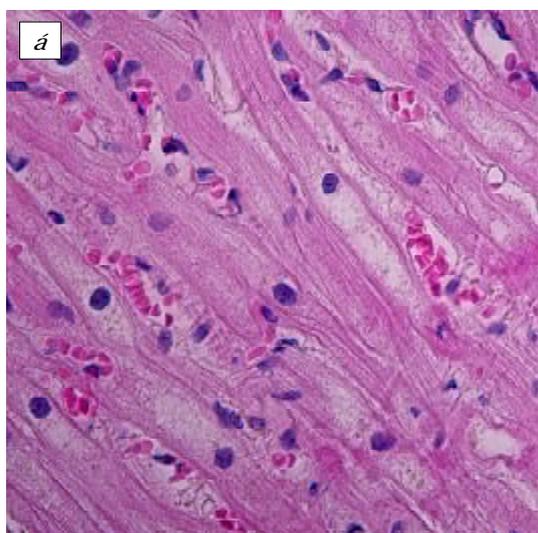
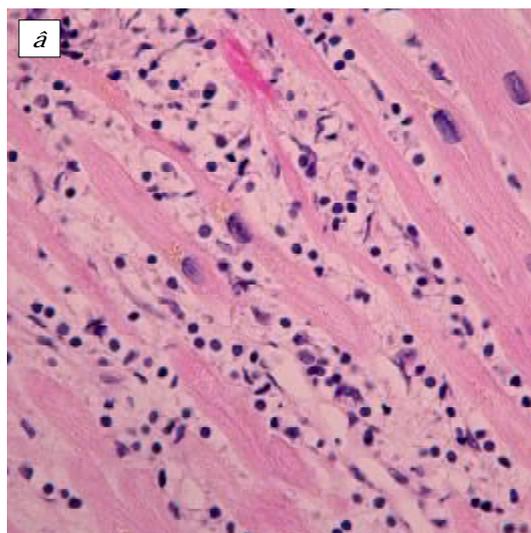
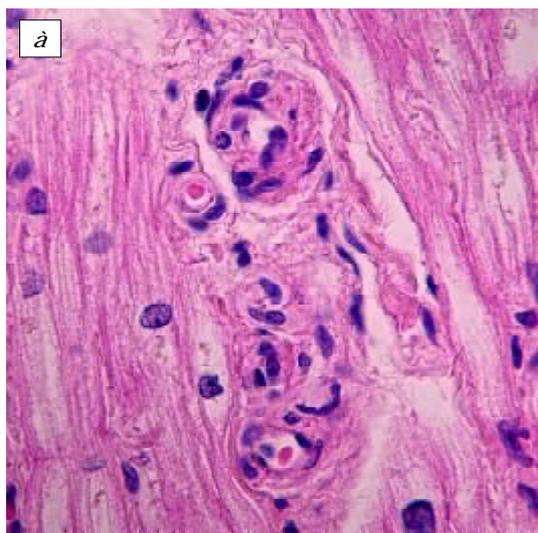
* $p=0,023$, # $p=0,018$, ** $p=0,037$, ## $p=0,006$

Таблица 3

Паренхиматозно-стромальное отношение (ПСО), трофический индекс (ТИ), зона перикапиллярной диффузии (ЗПкД), индекс Керногана (ИнК) и диаметр кардиомиоцитов ($D_{кмц}$) миокарда ЛЖ и ушка ПП у больных ишемической кардиомиопатией с разными отдаленными результатами хирургического лечения, критерий Ван-дер-Вардена

	I группа (n=36)		II группа (n=12)	
	ПП	ЛЖ	ПП	ЛЖ
ПСО	2,40±0,35*	2,10±0,30**	2,27±0,43*	1,32±0,37**
ТИ	0,0485±0,0184*	0,0284±0,0131**	0,0262±0,0089*	0,0087±0,0039**
ЗПкД, мкм	292,7±30,4*	504,2±58,1**	600,6±64,5*	1295,8±87,1**
ИнК	1,62±0,42*	1,56±0,33**	1,82±0,32*	1,84±0,22**
$D_{кмц}$, мкм	14,1±2,3	26,9±3,1	14,1±2,6	26,1±3,3

*, ** $p<0,05$ – достоверность различий между группами



Миокард ЛЖ больных ишемической кардиомиопатией: а – спазм артериол; б – венозное полнокровие; в – смешанный воспалительный инфильтрат в миокардиальной строме; г – краевое стояние эозинофила. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 600 (а), 400 (б, в), 850 (г).

ти, что расценивается нами как неудовлетворительный эффект от оперативного лечения. Количество пациентов с подобным эффектом соизмеримо с данными, представленными другими исследователями [2].

Феномен увеличения фракции выброса, несмотря на клиническое ухудшение состояния после хирургического ремоделирования полости ЛЖ достаточно хорошо описан в литературе. Предполагается, что в его основе лежит преимущественное уменьшение диастолического размера при неизменном конечно-систолическом, что приводит к математическому увеличению фракции выброса левого желудочка [6].

Разделив группы на основании отдаленных результатов хирургического лечения и ретроспективно сравнив исходные клинические данные пациентов, мы не обнаружили каких-либо достоверных клинических или эхокардиографических факторов

риска подобного течения послеоперационного периода. Описанные некоторыми авторами факторы риска неблагоприятного результата хирургического лечения пациентов с постинфарктным ремоделированием (такие как показатели среднего давления в правом желудочке [2], объемы полости левого желудочка [3]) не нашли в нашем исследовании своего подтверждения.

Проведение клинко-морфологических параллелей послеоперационного ремоделирования ЛЖ позволило нам выявить морфологические предикторы (предвестники) неблагоприятных результатов хирургического лечения. Таковыми стали: наличие признаков миокардита в сочетании с выраженным фиброзом (паренхиматозно-стромальное отношение <1,6), низким трофическим индексом (<0,010) и высокими значениями зоны перикапиллярной диффузии (>1000 мкм) и индекса Керногана (>1,5) миокарда ЛЖ по данным интраоперационных био-

псий. При этом наличие признаков миокардита в миокарде ушка правого предсердия в 100% случаев указывает на присутствие воспалительной инфильтрации и в миокарде левого желудочка, что также может быть принято за морфологический фактор риска.

Раскрытие механизмов прогрессирования сердечной недостаточности после коррекции внутрисердечной и коронарной гемодинамики позволило бы сузить показания для проведения подобных сложных хирургических вмешательств, поскольку общепринятые методы хирургического лечения не всегда приводят к обратному развитию этого патологического процесса. Найденные нами изменения функциональной морфологии миокарда ЛЖ и ушка ПП являются лишь частными проявлениями этого процесса. При этом остается не ясным как на основании клинических и инструментальных данных оценить о степень выраженности подобных морфофункциональных изменений в каждом конкретном клиническом случае.

ВЫВОДЫ

1. У каждого четвертого пациента комплексное хирургическое лечение постинфарктного ремоделирования левого желудочка малоэффективно.
2. Наличие воспалительной инфильтрации миокардиальной стромы в сочетании с выраженным фиброзом, низким трофическим индексом и высокими значениями индекса Керногана и зоны перикапиллярной диффузии миокарда левого желудочка являются морфологическими предикторами риска послеоперационного ремоделирования сердца у больных с ишемической дисфункцией миокарда.

Патологическое повреждение миокарда, рефрактерное к хирургическому воздействию, носит системный характер. Однотипные изменения наблюдаются как в ушке правого предсердия, так и в миокарде левого желудочка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия* / Г.Г. Автандилов. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Braun J., Bax J.J., Versteegh M.I. et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. V. 27. P. 53.
3. Dor V., Sabatier M., Di Donato M. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998. V. 116. P. 9.
4. Dor V. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997. V. 9. P. 30.

5. Di Donato M., Sabatier M., Dor V. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. V. 121. P. 91–96.
6. Di Donato M., Barletta G., Maioli M. et al. // *Am. J. Cardiol.* 1992. V. 69. P. 90.
7. Moreira L.F. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. V. 19. P. 54–60.
8. Popovic Z. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. V. 19. P. 61–67.
9. Ribeiro G.A., da Costa C.E., Lopes M.M. et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* V. 29. P. 196–201.
10. Tulner S.A., Bax J.J., Bleeker G.B. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. V. 82. P. 1721–1727.
11. *World Heart Federation Classification and Consensus Conference on the Histo- and Immunohistopathology of Myocarditis, Marburg, April 28–29, 1997 and on Viral Cardiomyopathy, Marburg, October 3–5, 1997.*

CLINICAL/MORPHOLOGICAL PARALLELS OF POSTOPERATIVE LEFT-VENTRICLE REMODELING

V.A. Kazakov, V.M. Shipulin, A.A. Lezhnev, B.N. Kozlov, Ye.V. Krivoshchiokov, I.V. Sukhodolo, S.S. Gutor

In recent years integrated surgical treatment with postinfarction remodeling of the left ventricle (LV) has been considered as an alternative to heart transplantation. However, according to literature, in 12–25 % of cases the sizes of cardiac chambers and hemodynamics parameters tend to return to their preoperative values and sometimes even exceed them after such surgical interventions. The question of preoperative prognostication of long-term results of surgical treatment remains yet unanswered. The purpose of our study was to retrospectively determine the relationships of myocardial functional morphology with the outcome of surgical treatment of patients with LV postinfarction remodeling, who had undergone complex surgical treatment. 48 patients who had large-focal myocardial infarction and LV systolic dysfunction with end-diastolic quotient (EDQ) of LV exceeding 100 ml/m² were examined. Depending on long-term results of operative therapy all patients were divided in two groups: the 1st group consisted of 36 patients whose EDQ was lower than the preoperative values while the 2nd group included 12 patients with repeated remodeling, whose EDQ in a year's time reached the preoperative values or even exceeded them. On comparing retrospectively the initial clinical indices we found no significant difference in the preoperative examination data and the range of operative therapy methods. At the same time the signs of myocarditis in combination with apparent fibrosis (parenchymal-stromal ratio <1.6), low trophic index (<0.010) and high values of the pericapillary diffusion zone and Kernogan index (>1.6) of LV myocardium are the factors contributing to unfavourable long-term results of surgical treatment of patients suffering from ischemic cardiomyopathy.

Key words: ischemic cardiomyopathy, postinfarction remodeling of the heart, morphological predictors, myocarditis.