

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.12-008.64:617-089.844

МЕХАНИЗМЫ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ*Л. А. Бокерия, В. А. Базаев, А. Х. Меликулов, А. Г. Филатов, Т. Т. Какучая*Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Сердечная недостаточность (СН) имеет большой удельный вес среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Это всемирная пандемия: от нее страдает около 22 млн человек во всем мире, ежегодно заболевает 2 млн человек (данные Heart Rhythm Society за 2004–2005 гг.). Более 6% населения в возрасте старше 65 лет страдает СН, и ее распространенность увеличивается. Связанная с ней смертность остается высокой, несмотря на применение традиционной терапии. По данным всемирной статистики от СН ежегодно умирает 300 тыс. человек. К группе высокого риска внезапной смерти относят больных с сочетанием двух и более прогностически неблагоприятных факторов, одним из которых является маркер структурного повреждения миокарда (например, фракция выброса левого желудочка менее 40%), другими – желудочковые аритмии или признаки дисбаланса автономной регуляции сердца, приводящего к электрической нестабильности миокарда.

Нарушения сердечного ритма являются неотъемлемым элементом клинической картины СН, особенно у больных с III и IV функциональными классами по классификации NYHA. Согласно результатам многоцентровых исследований у пациентов с ХСН в 95% случаев имеет место постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Второй по частоте встречаемости и клинической значимости вариант нарушений ритма при ХСН – это желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций. Именно они являются одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз и высокую смертность больных с ХСН. Осложнения СН являются причиной многочисленных госпитализаций и значительных финансовых расходов, которые несет система здравоохранения. Например, в США СН является

причиной 900 тыс. госпитализаций ежегодно, ее лечение обходится в 56 млрд долларов в год. Наибольших затрат требует лечение пациентов с декомпенсированной СН (38 млрд долларов в год) [1, 3, 4, 6, 12]. Лечение этого состояния нацелено на улучшение выживаемости и снижение летальности (как от прогрессирующего ухудшения насосной функции сердца, так и от внезапной сердечной смерти), уменьшение числа госпитализаций, уменьшение выраженности симптоматики и повышение переносимости физической нагрузки.

Наиболее распространенной классификацией СН является функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), предполагающая выделение четырех функциональных классов (ФК) по способности больных переносить физические нагрузки. Эта классификация рекомендована к использованию ВОЗ и применяется почти во всех странах мира, она удобна и отвечает запросам практики. Она позволяет оценить тяжесть симптоматики, полезна для прогноза и определения критериев включения в различные клинические исследования. Однако, как хорошо известно, любая классификация в определенной степени условна и создается для того, чтобы разграничить либо причины болезни, либо варианты течения, либо проявления заболевания по степени тяжести, возможностям лечения и т. п. Американской Ассоциацией Сердца (АНА) и Американским Колледжем Кардиологии (АСС) была предложена другая классификация с учетом факторов риска и структурных изменений, ведущих к развитию СН (табл. 1) [6].

Целью создания данной классификации являлась оптимизация профилактики и лечения для своевременного предотвращения развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и торможения

Таблица 1
Классификация СН, предложенная АНА/АСС

Стадия	Описание
А	Пациенты без идентифицированных структурных изменений перикарда, миокарда или клапанов сердца, но с риском развития СН, у которых никогда не было признаков СН
В	Пациенты с органической сердечной патологией, тесно ассоциированной с риском развития СН, у которых никогда не было признаков СН
С	Пациенты с текущей или предшествовавшей симптоматикой СН, обусловленной органической сердечной патологией
Д	Пациенты с тяжелой органической патологией сердца и выраженной симптоматикой СН в состоянии покоя, несмотря на оптимальную максимальную медикаментозную терапию, которым необходимо проведение специализированного лечения (инвазивных вмешательств)

прогрессирования СН, снижения заболеваемости и смертности. Причиной развития СН в 70% случаев служит ишемическая болезнь сердца, при этом у 2/3 пациентов отмечается систолическая дисфункция ЛЖ с фракцией выброса менее или равной 40% и дилатация камер сердца. Большая часть (60%) популяции пациентов с СН относится к II и III функциональным классам по классификации NYHA. Ежегодная частота летальности в этой группе пациентов составляет 10%. По данным всемирной статистики, несмотря на успехи в фармакотерапии, годовая летальность приблизительно у 20% пациентов с СН (с наличием умеренных или выраженных симптомов) достигает 50%. Структура смертности определяется прогрессирующим снижением насосной функции сердца или внезапной сердечной смертью. Согласно результатам исследования MERIT-HF, среди пациентов со II ФК СН по NYHA более высока вероятность летальности от внезапной сердечной смерти (64%), чем от прогрессирующего снижения насосной функции сердца (24%). Снижение насосной функции сердца являлось причиной смертности у

56% пациентов с IV ФК по NYHA, в то время как внезапная сердечная смерть была констатирована у 33% [10]. Необходимо подчеркнуть, что риск развития внезапной сердечной смерти все еще гораздо выше у пациентов с выраженной (застойной) СН, чем у пациентов с менее выраженной симптоматикой.

Таким образом, специфическая фармакотерапия позволяет в какой-то степени замедлить прогрессирование заболевания, однако остается довольно большая группа пациентов с выраженной симптоматикой и небольшой вероятностью выживания, которым необходимо проведение более агрессивного многопланового комплекса лечебных мероприятий. Последний включает *сердечную ресинхронизационную терапию (СРТ) с имплантацией или без имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов*. В относительно новом направлении в электротерапии СН — ресинхронизации сердца выражена идея коррекции электромеханических расстройств миокарда, представленных у части больных с СН. Для того чтобы понять основы СРТ при ХСН, необходимо рассмотреть патофизиологию ХСН, а именно механизмы аритмогенеза или электромеханического ремоделирования.

К настоящему времени было предложено несколько патофизиологических определений ХСН, однако все они имели один общий недостаток — акцентирование внимания на отдельной стороне этого сложного процесса (табл. 2).

Формулировка, данная в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН в сентябре 2001 г., определяет сердечную недостаточность (СН) как «патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца». Современная нейрогуморальная модель патогенеза доказала, что развитие ХСН происходит по единым па-

Патофизиологическое определение ХСН

Таблица 2

Автор и год	Определение ХСН	Модель патогенеза
J. MacKenzie, 1908	...как следствия истощения резервной силы сердечной мышцы	Кардиальная (сердце — насос)
А. Мясников, 1964	...как следствия ослабления сократительной способности сердечной мышцы	
P. Poole—Wilson, 1978	...как совокупности гемодинамических, почечных, нервных и гормональных реакций	Кардиоренальная (сердце, почки)
J. Cohn, 1982	...как заболевания, вовлекающего сердце, периферические сосуды, почки, симпатическую нервную систему, ренин-ангиотензиновую систему	Циркуляторная (периферические сосуды)
E. Braunwald, 1989	...как комплекс гемодинамических и нейрогуморальных реакций на дисфункцию сердца	Нейрогуморальная (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатoadренальная система)

тофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения. С клинической точки зрения, это дает «формальные» основания обозначить ХСН не только как сложный симптомокомплекс, осложняющий течение того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы, но как самостоятельную нозологическую форму. Таким образом, с современных клинических позиций ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме.

Первопричиной сердечной дисфункции и в конечном счете синдрома сердечной недостаточности является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда любой этиологии (ишемическая болезнь сердца, наследственная патология, миокардиты, пороки сердца и т. д.), которое инициирует молекулярные биодинамические изменения, нарушение экспрессии клеточных протеинов и процесса восстановления органелл, что приводит к гипертрофии кардиомиоцитов с превалированием фетальных белков. В ответ запускаются компенсаторные механизмы, такие как количественные и качественные изменения адренорецепторов, преобразование передачи клеточных сигналов и транспорта кальция, осуществляемые с участием нейрогормонов, цитокинов и факторов роста, параллельно с активацией медиаторов противоположного механизма действия — антипролиферативных и вазодилатирующих (рис. 1). Вышеуказанные процессы и индуцируют ремоделирование сердца.

Термин «ремоделирование сердца» был предложен N. Sharp в конце 70-х годов прошлого века для обозначения структурных и геометрических изме-

нений после острого инфаркта миокарда. Затем он получил более широкое толкование.

Утрата части функционирующего миокарда вследствие некроза (инфаркт), рецидивирующих ишемических изменений либо воспалительного процесса, а также хроническая перегрузка сердца давлением или объемом сопровождаются комплексом структурных изменений, включающих как поврежденные, так и неповрежденные участки миокарда. Эти изменения в структуре и геометрии камер сердца, именуемые «ремоделированием сердца», часто предшествуют клиническим проявлениям сердечной недостаточности, могут самостоятельно усугублять систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков и отрицательно влиять на качество жизни и прогноз у больных.

В строгой интерпретации ремоделирование означает процесс переустройства существующей структуры, когда к ней присоединяется новый материал либо она целиком меняется. В более широком понимании ремоделирование сердца означает процесс комплексного нарушения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку или утрату части жизнеспособного миокарда. Процесс ремоделирования сердца в первую очередь включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей, а также изменение геометрических характеристик желудочков.

Ремоделирование левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности включает следующие основные механизмы:

- гипертрофию и увеличение массы миокарда левого желудочка;
- первоначально компенсаторный процесс ремоделирования с течением времени переходит в патологический;
- замещение работоспособного миокарда фиброзной тканью;
- дилатацию полости левого желудочка;

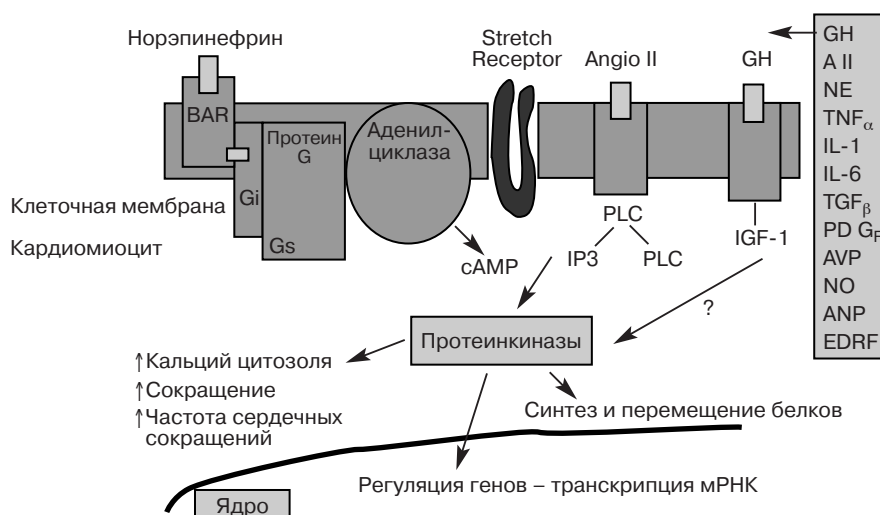


Рис. 1. Трофические изменения при ремоделировании сердца.

Связывание различных нейрогормонов с рецепторами кардиомиоцитов со временем индуцирует патологические трофические изменения, ведущие к развитию ремоделирования сердца и снижению его насосной функции (Educational Content from the Heart Rhythm Society website: www.HRSonline.org).

- изменение формы и геометрии левого желудочка (во время систолы желудочки принимают не эллипсоидную, а сферическую форму);
- апоптоз кардиомиоцитов (программированную гибель клеток);
- гиперактивность нейрогуморальных факторов;
- развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Физиологические последствия ремоделирования включают дилатацию фиброзного кольца митрального клапана с сопутствующей митральной недостаточностью, увеличение нагрузки на стенки левого желудочка, повышенную потребность в кислороде и ишемии миокарда даже в отсутствие поражения коронарных артерий. Все эти факторы усугубляют повреждение миокарда, способствуют прогрессированию ремоделирования сердца и его дисфункции. Ремоделирование сердца приводит к снижению его насосной функции: неадекватный сердечный выброс и перфузия тканей инициируют циркуляторные изменения, которые вначале носят компенсаторный характер, а затем становятся патологическими. Дисфункция барорецепторов, уменьшение системного кровотока к жизненно важным органам возникают вследствие дисбаланса вазоконстрикторных (митогенных медиаторов) и вазодилатирующих (антипролиферативных медиаторов) нейрогуморальных систем. В ответ происходит активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что ускоряет систолическую и диастолическую дисфункцию сердца.

Взаимодействие этих сложных механизмов проявляется асимптоматичной дисфункцией миокарда или манифестирует в виде застойной СН, кардиогенного шока или внезапной сердечной смерти. Упомянутая выше активация нейрогуморальной системы способствует не только гипертрофии кардиомиоцитов, оказывает на них прямое токсическое действие и индуцирует апоптоз, но и влияет на активные мембранные свойства клеток миокарда и предрасполагает к удлинению потенциала действия (ПД) и изменениям гомеостаза внутриклеточного кальция. Пролонгированные ПД крайне лабильны вследствие выраженной вариабельности частоты сердечных сокращений. Они предрасполагают к развитию потенциально аритмогенных ранней или поздней постдеполяризации, которые могут привести к возникновению полиморфных желудочковых тахикардий. Нарушения межклеточного электрического сцепления в результате ремоделирования щелевых контактов (мембран соседних клеток, содержащих белки, формирующие контакт, осуществляющих электротоническое соединение контактирующих клеток) и активации медиаторов воспаления способствуют

изменению клеточного интерстиция, что вызывает замедление проведения и блокады. Эти нарушения проведения создают субстрат для развития не только мономорфной желудочковой тахикардии, но и межжелудочковой диссинхронии. Межжелудочковая диссинхрония ведет к менее координированной последовательности расслабления и сокращения желудочков и в конечном итоге к неэффективности механической функции сердца [9].

При СН рассматривают два электрофизиологических механизма на клеточном уровне, которые ответственны за формирование аритмогенного субстрата. Это удлинение потенциала действия и удлинение реполяризации.

Механизмы, ведущие к удлинению продолжительности потенциала действия — это прежде всего результат сниженной регуляции реполяризующих калиевых токов и в какой-то степени повышенной регуляции деполяризующих ионных токов — в частности, токов натрий-кальциевого канала и вольтаж-зависимого натриевого канала.

Аритмогенез также обусловлен дисперсией продолжительности потенциала действия: разница между самым длинным и самым коротким потенциалом действия (дисперсия потенциала действия) оказывается больше при СН, чем в неизменном (нормальном) сердце. Это частотно-зависимый феномен: при редком ритме дисперсия длительности ПД оказывается более выраженной при СН, чем при ее отсутствии, аналогично эффекту, оказываемому антиаритмическими препаратами III класса. Кроме того, хорошо описаны механизмы нарушения гомеостаза кальция при СН, когда осуществляется непроизвольное взаимодействие между изменениями внутриклеточного кальция и сигналами на поверхности кардиомиоцитов, ведущее к изменению ПД [11].

Таким образом, суммируя все вышесказанное, можно заключить, что удлинение ПД, изменения в транспортировке кальция и сложное взаимодействие этих двух механизмов могут создать условия для возникновения функциональных ригидностей, создающих предпосылки для развития полиморфных желудочковых тахикардий (ЖТ), что можно сравнить с механизмом развития ЖТ при врожденном синдроме удлиненного интервала $Q-T$. Изменения мембранных потенциалов (опять же за счет удлинения ПД и изменений кинетики ионных каналов) могут способствовать возникновению мономорфных ригидностей ЖТ и нарушений проводимости. Вышеуказанные механизмы электромеханического ремоделирования при СН (рис. 2) лежат в основе таких клинических событий, как внезапная сердечная смерть при ХСН, склонность к развитию полиморфной ЖТ, и проаритмогенных эффектов антиаритмических препаратов.

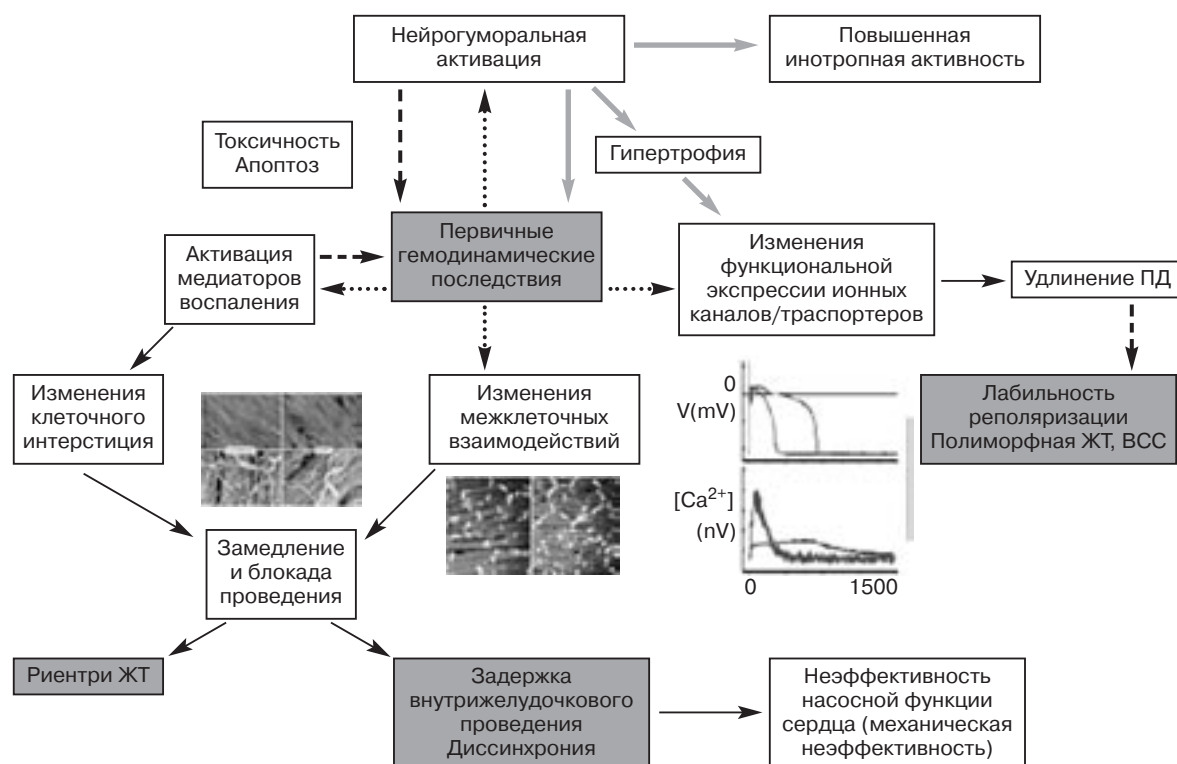


Рис. 2. Механизмы электромеханического ремоделирования сердца при ХСН.

При ХСН в миокарде происходят электрофизиологические нарушения: удлинение потенциала действия и удлинение реполяризации, замедление и блокада проводимости. Эти процессы могут приводить к возникновению жизнеугрожающих желудочковых аритмий или снижению насосной функции сердца (Educational Content from the Heart Rhythm Society website: www.HRSonline.org). ПД — потенциал действия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ВСС — внезапная сердечная смерть.

Хотелось бы подробнее остановиться на механизмах и последствиях удлинения комплекса *QRS* при ХСН. Приблизительно у 15% пациентов с СН и более чем у 30% пациентов с умеренными или значительно выраженными симптомами СН наблюдается задержка межжелудочкового и внутрижелудочкового проведения, которая приводит к диссинхронному механическому сокращению правого и левого желудочков. На ЭКГ задержка межжелудочкового и внутрижелудочкового проведения отражается удлинением *QRS*-комплекса более 120 мс. По данным многих крупномасштабных исследований, замедление проводимости ассоциируется с неблагоприятными исходами. Так, например, согласно Итальянскому регистру по изучению застойной СН, охватывающему 5517 пациентов с СН на поликлинической базе 150 кардиологических центров, полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) ассоциировалась с повышенным риском летальности от любых причин в течение 1 года (коэффициент риска составлял 1,70 в 95% доверительном интервале 1,41–2,05) [2]. При этом риск летальности от внезапной сердечной смерти составлял 1,58 в 95% доверительном интервале 1,21–2,06. При проведении многофакторного регрессионного анализа оказалось, что тенденция к значительному увеличению риска

развития летальных исходов вследствие ПБЛНПГ сохранялась даже после учета и сопоставления таких параметров, как возраст, органическая патология, лежащая в основе возникновения СН, другие показатели тяжести течения СН, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или бета-адреноблокаторов (БАБ).

В исследовании Vēsnařinone (VEST) оценивалась взаимосвязь между длительностью *QRS*-комплекса и риском летальности [5]. В рамках этого исследования был произведен цифровой анализ ЭКГ в покое у 3654 пациентов с II–IV ФК СН по NYHA. Возраст, уровень креатинина крови, ФВЛЖ, частота сердечных сокращений и длительность *QRS*-комплекса оказались независимыми предикторами летальности ($p < 0,0001$). У пациентов с длительностью *QRS*-комплекса более 200 мс (самым широким *QRS*) риск летальности был в 5 раз больше, чем у пациентов с длительностью *QRS*-комплекса менее 90 мс (самым узким *QRS*-комплексом). На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что ЭКГ покоя является мощным, доступным и недорогим маркером прогноза у больных с дилатационной кардиомиопатией.

Внутрижелудочковая, межжелудочковая (отражающиеся в виде удлинения комплекса *QRS*) и атриовентрикулярная (АВ) диссинхрония оказывают

неблагоприятное действие на систолическую и диастолическую функции сердца [15, 16]. При этом наиболее неблагоприятный вклад вносит внутрижелудочковая диссинхрония: она способствует сокращению скорости нарастания давления в ЛЖ (dP/dT_{max}), увеличению митральной регургитации, замедлению систолы и диастолы ЛЖ и уменьшению времени диастолического наполнения ЛЖ [14–16]. Конечным результатом данных процессов является снижение вклада межжелудочковой перегородки в сократимость ЛЖ. Диссинхронизация атриовентрикулярной проводимости приводит к увеличению времени изоволюметрического сокращения и в конечном итоге к уменьшению времени диастолического наполнения ЛЖ [15]. Впоследствии происходит усиление пресистолической митральной регургитации с уменьшением сердечного выброса. Наименьший вклад в неблагоприятное действие на насосную функцию сердца вносит межжелудочковая диссинхрония. Она способствует укорочению времени наполнения желудочков. Исходя из вышесказанного, очевидно, насколько необходимым является устранение последствий удлинения *QRS*-комплекса при ХСН. Результаты многих исследований в настоящее время показали эффективность применения бивентрикулярной стимуляции в лечении пациентов с застойной сердечной недостаточностью с удлиненным *QRS*-комплексом: отмечалось улучшение гемодинамических параметров и насосной функции сердца [7, 8, 13]. Однако залог успешности СРТ определяет лишь правильный выбор показаний к ее проведению, что является задачей современных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Heart Association. 2002. Heart and Stroke Statistical Update. — Dallas, TX: American Heart Association, 2001.
2. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M. et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure // *Amer. Heart J.* — 2002. — Vol. 143. — P. 398–405.
3. Cleland J. G. F., Khand A., Clark A. L. The heart failure epidemic: Exactly how big is it? // *Eur. J. Heart Fail.* — 2001. — Vol. 22. — P. 623–626.
4. Cowie M. R., Mosterd A., Wood D. A. et al. The epidemiology of heart failure // *Ibid.* — 1998. — Vol. 18. — P. 208–223.
5. Gottipaty V. K., Krelis S. P., Fei L. et al. for the VEST investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 145A. — P. 844–847 (abstr.).
6. Hunt S. A., Baker D. W., Chin M. H. et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2996–3007.
7. Kass D. A., Chen C. H., Curry C. et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay // *Ibid.* — 1999. — Vol. 99. — P. 1567–1573.
8. Kerwin W. F., Botvinick E. H., O'Connell J. W. et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1221–1227.
9. McAnulty H. J., Rahimtoola H. S., Murphy E. et al. Natural history of «high-risk» bundle-branch block // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307. — P. 137–143.
10. MERIT HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 2001–2007.
11. Tomaselli G. F., Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 42, № 2. — P. 270–283.
12. World Health Statistics. — World Health Organization, 1995.
13. Wyman B. T., Hunter W. C., Prinzen F. W. et al. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging // *Amer. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. H881–H891.
14. Xiao H. B., Brecker S., Gibson D. G. Effects of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure in dilated cardiomyopathy // *Brit. Heart J.* — 1992. — Vol. 68. — P. 403–407.
15. Xiao H. B., Lee C. H., Gibson D. G. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy // *Ibid.* — 1991. — Vol. 66. — P. 443–447.
16. Yu C. M., Chau E., Sanderson J. E. et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved chronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 438–445.