

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.124.2-008.46-092:612.172

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ СОКРАТИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ТЯЖЕЛОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Ю.В. Роговская¹, Е.Н. Павлюкова¹, Ю.М. Падеров², В.Е. Бабокин¹, Р.С. Карпов¹¹НИИ кардиологии СО РАМН, Томск²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск

E-mail: pathan@cardio.tsu.ru

THE LINK BETWEEN THE MORPHOLOGICAL STATE OF THE LEFT VENTRICLE AND DEGREE OF REGIONAL CONTRACTILITY FAILURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH SEVERE LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION

Yu.V. Rogovskaya¹, E.N. Pavlyukova¹, Yu.M. Paderov², V.E. Babokin¹, R.S. Karpov¹¹Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk²Siberian State Medical University, Tomsk

Цель исследования: изучение морфологии миокарда левого желудочка в зонах нарушения локальной сократимости. Выполнено микроскопическое и морфометрическое исследование 120 фрагментов миокарда, полученных во время операции аортокоронарного шунтирования с вентрикулопластикой по Дору от 30 больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ). Забор фрагментов миокарда осуществлялся из сегментов ЛЖ с нарушением локальной сократимости, оцениваемых при стандартной ЭхоКГ в серошкальном изображении. Установлено, что в формировании зон гипокинеза, дискинеза и акинеза значительную роль играет фиброз стромы. В формировании акинеза, наряду с фиброзом, большое значение имеют миоцитоллизис и нарушение тонуса стенок мелких интрамуральных артерий и вен, в то время как в формировании зон дискинеза ведущая роль принадлежит дисконкомплексации и ветвлению мышечных волокон. Выявлена взаимосвязь между типом нарушения локальной сократимости, морфологическими изменениями кардиомиоцитов и стромально-сосудистого компонента миокарда.

Ключевые слова: левожелудочковая недостаточность, нарушение локальной сократимости, морфологическое состояние миокарда.

The aim of the study was to assess the morphology of the left ventricle myocardium in the areas of regional contractility failure. Microscopic and morphometric study of 120 fragments of left ventricle myocardium was performed in 30 patients with post infarction left ventricle remodeling during operation of coronary artery bypass graft and ventriculoplasty according to Dor. Significant role of stromal fibrosis in the development of regions of hypokinesis, dyskinesis and akinesis was found. Myocytolysis and dystonia of small intramural arteries and veins play significant role in the development of akinesis apart from stromal fibrosis; meanwhile dyskinesis responds to myocardial disarray and branching of muscle fibers. Relation between regional contractility failure and morphological changes of cardiomyocytes and stromal-vascular component of the myocardium was found.

Key words: left ventricular dysfunction, regional contractility failure, morphological state of the myocardium.

Введение

Структурная перестройка миокарда, изменения геометрии и нарушения локальной сократимости ЛЖ играют существенную роль в развитии и прогрессировании

хронической левожелудочковой недостаточности. Тем не менее, открытым остается вопрос, в какой степени морфологические изменения миокарда соотносятся с нарушением локальной сократимости. Цель исследования:

изучение структурных изменений миокарда ЛЖ в зонах нарушения локальной сократимости, выявленных при стандартной эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с тяжелой левожелудочковой дисфункцией.

Материал и методы

Материалом исследования являлись 120 фрагментов миокарда ЛЖ, полученных во время операции аортокоронарного шунтирования с эндокардэктомией и вентрикулопластикой по Дору [5] от 30 больных с постинфарктным ремоделированием ЛЖ. Все пациенты ранее перенесли крупноочаговый трансмуральный передний инфаркт миокарда с формированием зубца Q, осложнившийся аневризмой верхушки и верхушечных сегментов межжелудочковой перегородки (МЖП) или передней стенки ЛЖ. Давность перенесенного инфаркта составляла $3,98 \pm 2,3$ года. Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика и ЭхоКГ показатели больных ИБС с тяжелой левожелудочковой дисфункцией

Показатели	M $\pm$ SD
Половое соотношение, муж./жен.	27/3
Возраст, лет	56,10 $\pm$ 8,58
Стенокардия напряжения III–IV ФК	27
Функциональный класс сердечной недостаточности	
III	23
IV	7
Частота сердечных сокращений, уд. в мин	72,13 $\pm$ 7,53
Систолическое давление, мм рт.ст.	138,12 $\pm$ 4,22
Показатели	M $\pm$ SD
Диастолическое давление, мм рт.ст.	78,10 $\pm$ 2,11
Артериальная гипертензия, число пациентов	27
Нарушение толерантности к углеводам	6
Сахарный диабет, 2-й тип	3
<i>Проводимая медикаментозная терапия</i>	
Диуретики	30
Бета-адреноблокаторы	30
Ингибитора АПФ	27
Блокаторы рецепторов A2	3
Антагонисты альдостерона	18
Сердечный гликозиды	4
<i>ЭхоКГ показатели</i>	
МЖП, мм	7,88 $\pm$ 1,03
ЗСЛЖ, мм	8,30 $\pm$ 0,83
КДР, мм	72,05 $\pm$ 4,34
КСР, мм	61,16 $\pm$ 8,69
КДО, мл на уровне 4 камер	257,72 $\pm$ 67,28
КСО, мл	180,31 $\pm$ 52,31
ФВ ЛЖ, %	30,05 $\pm$ 3,16
КДО, мл на уровне 2 камер	257,27 $\pm$ 56,75
КСО, мл	182,81 $\pm$ 52,98
ФВ ЛЖ, %	29,37 $\pm$ 2,01
Общая ФВ ЛЖ, %	31,06 $\pm$ 3,94
Индекс нарушения локальной сократимости	2,57 $\pm$ 0,32
ЛП максимальный объем, мл	94,48 $\pm$ 22,91
<i>Диастолическая дисфункция ЛЖ:</i>	
1-й тип	5
2-й псевдонормальный	15
3-й рестриктивный	10

Забор фрагментов миокарда осуществлялся из сегментов ЛЖ с нарушением локальной сократимости, оцениваемых при стандартной ЭхоКГ в серошкальном изображении. У всех включенных в исследование больных, по данным двухмерной ЭхоКГ, регистрировались сферическая форма полости ЛЖ и нарушения локальной сократимости. Критериями включения пациентов служили: фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 40%, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, оцениваемый по Simpson 180 мл и более, индекс нарушения локальной сократимости 2 и более.

ЭхоКГ-исследования в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернальной и апикальной позиций выполнены на ультразвуковых системах VIVID 7 Dimension (GE Healthcare) с использованием матричного секторного фазированного датчика M4S (1,5–4,3 МГц). КДО и конечный систолический объем (КСО) определяли по Simpson с последующим вычислением ФВ ЛЖ [3]. Индекс нарушения локальной сократимости рассчитывали по степени сократимости каждого из 17 сегментов [2, 4]. При этом 1 балл принимали за нормальную сократимость, 2 балла – за нарушение локальной сократимости, соответствующее гипокинезу, 3 балла – за акинез и 4 балла – за дискинез. Сумму баллов делили на общее число исследуемых сегментов миокарда [3]. Поскольку сегменты с недостаточной четкой границей эндокарда не учитывались, в исследование были включены больные только с хорошей визуализацией эндокарда всех сегментов ЛЖ.

Полученные при операции фрагменты миокарда фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине. Парафиновые срезы миокарда окрашивали гематоксилином и эозином. Кроме того, с целью определения характера и степени выраженности фиброза стромы срезы окрашивали по Ван Гизону. При исследовании фрагментов миокарда были оценены в баллах: отек стромы, выраженность гипертрофии, атрофии и дистрофии кардиомиоцитов, выраженность миоцитолизиса, наличие и выраженность дискомплексации мышечных волокон, наличие и выраженность нарушений тонуса мелких интрамуральных артерий и вен, выраженность фиброза и гиперплазии гладкомышечных клеток меди интрамуральных артерий, утолщение их интимы, наличие и выраженность набухания, пролиферации и слущивания эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла [1]. С помощью программы “ВидеоТест-Мастер Морфология 4.0” были выполнены измерения площади поперечного сечения кардиомиоцитов, паренхиматозно-стромального отношения, толщины стенок мелких интрамуральных артерий, их радиуса с последующим вычислением индекса Керногана (отношение толщины стенки артерии к ее радиусу).

Статистический анализ данных включал проведение однофакторного дисперсионного анализа. Кроме того, были использованы критерии Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05, соответственно доверительная вероятность (p -ров)=0,95. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 2

Морфологическое состояние миокарда в участках нарушения локальной сократимости левого желудочка у больных с тяжелой левожелудочковой дисфункцией

Параметры	p	F	Нормокинез	Гипокинез	Акинез	Дискинез значимые различия	Пара, имеющая статистически (LSD test)
1 2	3	4	5	6	7	8	
Паренхиматозно-стромальное отношение (мкм ² /мкм ²)	0,00003	8,77	3,43±0,86	3,25±1,38	1,97±0,51	2,56±0,63	1-4p=0,001, 1-3p<0,001,
Липоматоз стромы (баллы)	0,53	0,76	0	0,05±0,23	0,21±0,58	2-3p<0,001, 2-4p=0,03	
Дискомплексация мышечных волокон (баллы)	0,04	3,27	0	0,67±1,11	0,08±0,27	0,17±0,41 2,25±0,96	1-4p=0,001, 2-4p=0,002,
Ветвление мышечных волокон (баллы)	0,04	3,23	0,33±0,58	1,5±1,21	0,88±0,83	3-4p<0,001 2,1±0,75	1-4p=0,014, 3-4p=0,023
Площадь поперечного сечения кардиомиоцитов (мкм ²)	0,08	2,40	405,42±242,29	685,21±237,92	578,68±213,31	729,94±227,91	1-2p=0,046, 1-4p=0,042
Выраженность дистрофии кардиомиоцитов (баллы)	0,55	0,72	2,25±0,50	2,92±0,76	2,78±0,83	2,67±1,03	
Миоцитоллизис (баллы)	0,01	4,43	2,0±0,58	2,0±0,63	2,87±0,35	2,1±0,67 3-4p=0,008	2-3p=0,003,
Площадь просвета мелких интрамуральных артерий (мкм ²)	0,24	1,42	187,52±263,84	236,83±250,85	132,00±105,00	0,46±0,09 0	2-3p=0,046, 3-4p=0,046
Индекс Керногана (мкм/мкм)	0,59	0,65	0,46±0,09	0,43±0,11	0,47±0,12	0,20±0,45	1-3p=0,016, 2-3p=0,012,
Гиперплазия интимы мелких интрамуральных артерий (баллы)	0,11	2,37	0	0	0,42±0,53	3-4p=0,015 0,33±0,52;	1-3p=0,045, 2-3p=0,004,
Дистония мелких интрамуральных артерий (баллы)	0,02	4,05	0	0,33±0,71	1,37±1,06	3-4p=0,013	
Дистония мелких интрамуральных вен (баллы)	0,02	4,18	0,33±0,58	0,30±0,67	1,33±0,87		

Примечание: однофакторный дисперсионный анализ, фактор – нарушение локальной сократимости.

Результаты и обсуждение

Морфометрическое исследование показало, что в участках сердечной мышцы, соответствовавшей локальной сократимости, нормокинез, паренхиматозно-стромальное отношение было статистически значимо выше ($3,43\pm0,86$) по сравнению с величиной паренхиматозно-стромального отношения в сегментах миокарда, соответствующих нарушению локальной сократимости – дискинез ($2,56\pm0,63$; $p=0,023$). Следует отметить, что при нарушении локальной сократимости, характеризовавшейся как акинез ($1,97\pm0,51$), показатель паренхиматозно-стромального отношения (рис. 1 на 2-й стр. обложки) был статистически значимо ниже по сравнению с этой величиной в сегментах, движения которых в серошальном изображении соответствовали нормокинезу ($p<0,001$), гипокинезу ($3,25\pm1,38$; $p=0,008$) и дискинезу ($p=0,039$), таблица 2.

Умеренно выраженная дисконкомплексация мышечных волокон ($2,25\pm0,96$ балла) была обнаружена в участках миокарда, движения которых соответствовали дискинезу, в то время как в зонах гипокинеза подобные изменения встречались реже и были менее выражены ($0,67\pm1,11$ балла, $p=0,002$). В участках акинеза дисконкомплексация мышечных ($0,08\pm0,27$ балла, $p<0,001$) волокон также была менее выражена, чем в зонах дискинеза.

Подобные изменения не были зарегистрированы в сердечной мышце, движения которых характеризовались как нормокинез.

В зонах гипокинеза, акинеза и дискинеза в строме миокарда обнаруживались единичные адипоциты и их мелкие комплексы, в то время как в участках нормокинеза признаков липоматоза выявлено не было.

Во всех исследуемых участках миокарда обнаруживалось ветвление мышечных волокон [1]. Причем в зонах миокарда, движения которых характеризовались как дискинез, эти изменения были более выражены ($2,1 \pm 0,75$ балла), чем в участках миокарда, движения которых соответствовали нормокинезу ($0,33 \pm 0,58$ балла, $p=0,014$) и аккинезу ($0,88 \pm 0,83$ балла, $p=0,023$).

Площадь поперечного сечения кардиомиоцитов была статистически значимо больше в сегментах ЛЖ, движения которых характеризовались как гипокинез ($685,21 \pm 237,92$ мкм²) и дискинез ($729,94 \pm 227,91$ мкм²) по сравнению с площадью поперечного сечения при нормокинезе ($405,42 \pm 242,29$ мкм²; $p=0,046$ и $0,042$ соответственно).

Выраженность дистрофических изменений кардиомиоцитов в зонах нормокинеза и зонах гипокинеза, аккинеза и дискинеза статистически значимо не различалась. В то же время в зонах аккинеза миокарда отмечался более выраженный ($2,87 \pm 0,35$ балла) миоцитоллизис (рис. 2 на 2-й стр. обложки) по сравнению с участками гипокинеза ($2,0 \pm 0,63$ балла; $p=0,003$) и дискинеза ($2,1 \pm 0,67$ балла; $p=0,008$).

Площадь просвета артерий, толщина их стенок и индекс Керногана при различных вариантах нарушения сократимости статистически значимо не различались. Однако в зонах аккинеза определялась гиперплазия интимы мелких интрамуральных артерий ($0,42 \pm 0,53$ балла), а в зонах нормокинеза, гипокинеза и дискинеза подобных изменений интимы мелких интрамуральных артерий выявлено не было. Также в зонах аккинеза была более выражена дистония мелких интрамуральных артерий ($1,37 \pm 1,06$ балла), чем в зонах гипокинеза ($0,33 \pm 0,71$ балла; $p=0,012$) и дискинеза ($0,20 \pm 0,45$ балла; $p=0,015$). В зонах нормокинеза признаков дистонии интрамуральных артерий ни в одном из исследованных случаев выявлено не было. Дистония вен также была более выражена в зонах аккинеза ($1,33 \pm 0,87$) по сравнению с зонами нормокинеза ($0,33 \pm 0,58$; $p=0,045$), гипокинеза ($0,30 \pm 0,67$; $p=0,004$) и дискинеза ($0,33 \pm 0,52$; $p=0,013$).

Заключение

Таким образом, морфологическое исследование фрагментов миокарда ЛЖ, взятых во время оперативного вмешательства из зон нарушения локальной сократимости, показало наличие четкой взаимосвязи между типом нарушения локальной сократимости, морфологическими изменениями кардиомиоцитов и стромально-сосудистого компонента миокарда. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в формировании зон гипокинеза, дискинеза и аккинеза значительную роль играют фиброз

и липоматоз стромы. Не исключено, что наличие жирового замещения миокарда в участках нарушения локальной сократимости может косвенно свидетельствовать о гибели кардиомиоцитов [6], в том числе путем апоптоза. В формировании аккинеза, наряду с фиброзом, значительную роль играют миоцитоллизис и нарушение тонуса стенок мелких интрамуральных артерий и вен, в то время как в формировании зон дискинеза ведущая роль принадлежит дискомплексации и ветвлению мышечных волокон. В зонах гипокинеза состояние кардиомиоцитов и стромально-сосудистого компонента миокарда во многом сходно с зонами нормокинеза. В то же время в гипокинетических участках миокарда встречаются патологические изменения кардиомиоцитов и стромы, сходные с таковыми в участках дискинеза и аккинеза. Отсутствие статистически значимых различий между зонами нормокинеза и гипокинеза по большинству исследованных параметров дает основание предполагать, что в развитии гипокинеза существенную роль играет срыв адаптационных механизмов гипертрофированного миокарда. Полученные результаты позволяют допустить наличие стадийности изменений миокарда в процессе формирования участков гипокинеза, дискинеза и аккинеза.

Литература

1. Аминова Х.К., Митрофанова Л.Б. Номенклатура и атлас гистопатологии миокарда: методическое пособие. – СПб., 1994. – 16 с.
2. Нарциссова Г.П. Сегментарное строение сердца. Сегменты левого и правого желудочков в оценке региональной функции // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 93–95.
3. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
4. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 539–542.
5. Dor V., Sabatier M., Montiglio F. et al. Endoventricular patch reconstruction of Ischemic failing ventricle: A single center with 20 years experience // Heart Failure Reviews. – 2004. – Vol. 9. – P. 269–286.
6. Pantanowitz L. Fat infiltration in the heart // Heart. – 2001. – Vol. 85. – P. 253.

Поступила 01.03.2011