

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.Н. Закирова^{1*}, Р.Г. Оганов², Н.Э. Закирова¹, Г.Р. Клочкова¹, Ф.С. Мусина¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца

А.Н. Закирова^{1*}, Р.Г. Оганов², Н.Э. Закирова¹, Г.Р. Клочкова¹, Ф.С. Мусина¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Установить особенности ремоделирования миокарда у больных стабильной стенокардией в зависимости от тяжести стенокардии и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 148 мужчин, больных стабильной стенокардией, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включены 52 пациента со стенокардией I-II функционального класса (ФК), во 2-ю – 49 больных со стенокардией III ФК, в 3-ю – 47 больных со стенокардией IV ФК. ИМ в анамнезе был у 79,5% больных 1-й группы, у 87,2% – во 2-й группе и у 92,6% пациентов 3-й группы. В контрольную группу включены 35 здоровых мужчин. Проведены коронарография, велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), типы ремоделирования изучены с помощью эхокардиографии.

Результаты. У больных стенокардией IV ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза развивается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. При этом отмечается нарушение сократительной функции, возрастание миокардиального стресса и сферификация ЛЖ. Стенокардия I-II ФК протекает без значимых нарушений систолической функции ЛЖ.

Заключение. Тяжелое течение ишемической болезни сердца ассоциируется с дезадаптивной формой ремоделирования, а легкое течение заболевания проявляется адаптивной формой ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь, ремоделирование миокарда, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз.

РФК 2009;1:42–45

Myocardial remodeling in ischemic heart disease

A.N. Zakirova^{1*}, R.G. Oganov², N.E. Zakirova¹, G.R. Klochkova¹, F.S. Musina¹

¹Bashkir State Medical University, Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

²State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the myocardial remodeling features in patients with stable angina depending on disease severity and experienced myocardial infarction (MI).

Material and methods. 148 male patients with stable angina were examined and randomized into 3 groups (G1-G3). 52 patients of G1 had angina of I-II functional class (FC). 49 patients of G2 had angina of III FC, and 47 patients of G3 had angina of IV FC. History of MI had 79,5, 87.2 and 92.6% of patients in G1, G2 and G3 respectively. 35 healthy men were included into control group. Coronarography, bicycle ergometry and 24-hour ECG monitoring was performed. Left ventricular (LV) function and remodeling was assessed with echocardiography.

Results. G3 patients had LV eccentric hypertrophy as a result of postinfarction cardiosclerosis which accompanied with LV systolic dysfunction, a myocardial stress increasing and LV spherification. G1 patients had no any significant disorders of LV systolic function.

Conclusion. Severe ischemic heart disease is associated with a dysadaptive remodeling unlike mild ischemic heart disease, which is associated with an adaptive myocardial remodeling.

Key words: ischemic heart disease, myocardial remodeling, angina, postinfarction cardiosclerosis.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:42–45

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: anna@anrb.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одно из наиболее тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих высокий риск кардиоваскулярных событий и смерти [1]. Большое значение в прогрессировании ИБС придается процессам ремоделирования миокарда, включающим гипертрофию и дилатацию сердца. Это приводит к изменению его геометрии с переходом в сферическую форму, нарушениям систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) [2,3]. Ишемическое ремоделирование ЛЖ развивается вследствие гибели кардиомиоцитов при инфаркте миокарда (ИМ) [4], острой ишемии с развитием «оглушенного» миокарда или хронической ишемии («гибернация»). Оно характеризуется фазовым течением адаптивных, а в дальнейшем и дезадаптивных процессов [5]. Ремоделирование миокарда наиболее полно изучено при ИМ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2-4]. В то же время недостаточно определены особенности структурно-геометрической перестройки ЛЖ

при стабильной стенокардии, не установлена взаимосвязь процессов ремоделирования ЛЖ с тяжестью клинического течения ИБС.

Цель исследования – установить особенности ремоделирования миокарда у больных ИБС в зависимости от тяжести стенокардии и частоты перенесенного ИМ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 148 мужчин со стабильной стенокардией (средний возраст 55,8±7,3 лет). При постановке диагноза обращали внимание на типичность ангинозного синдрома, данные коронарографии и эхокардиографии, а также специфичность изменений ЭКГ в покое, суточном мониторировании ЭКГ и при велоэргометрии (ВЭМ). Больные с острым ИМ, нестабильной стенокардией, АГ III степени, ХСН III-IV ФК, пороками сердца, сложными нарушениями ритма сердца, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, требующими коррекции, в иссле-

дование не включались. Базисная терапия при ИБС включала антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, по показаниям – нитраты.

Все пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 52 пациента со стенокардией I-II функционального класса (ФК) (средний возраст $54,8 \pm 4,3$ лет), во 2-ю – 49 больных стенокардией III ФК (средний возраст $55,7 \pm 3,4$ лет). 3-ю группу составили 47 пациентов со стенокардией IV ФК (средний возраст $56,6 \pm 2,8$ лет). Большая часть больных стенокардией II (79,5%), III (87,2%) и IV ФК (92,6%) имела в анамнезе перенесенный крупноочаговый ИМ. Артериальная гипертония (АГ) I-II степени выявлена у 67% больных 1-й группы, у 70,7% пациентов 2-й группы, у 70% – в 3-й группе. Курение как фактор риска имели, соответственно, 55,5%, 50% и 52,5% пациентов.

В контрольную группу вошли 35 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст $49,9 \pm 6,2$ лет). Им были проведены ВЭМ для исключения скрытой коронарной недостаточности, эхокардиография – для исключения поражений миокарда, дуплексное сканирование сонных артерий – для исключения атеросклероза некоронарной локализации, анализ липидов крови.

Исследование структурно-функциональных показателей сердца проведено на аппарате VINGMED System Five (General Electric, США). Измеряли линейные (конечный диастолический (КДР) и систолический размер (КСР)) и объемные (конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы) показатели, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [6]. Рассчитывали отношение полученных показателей к площади поверхности тела (индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и др.). В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались значения, рекомендованные Европейским обществом кардиологов (115 г/м^2 для мужчин) [7]. Также оценивали параметры ремоделирования ЛЖ (индекс сферичности (ИС), относительную толщину стенок (ОТС), миокардиальный стресс (МС)). Определяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия ($\text{ИММЛЖ} \leq N$; $\text{ОТС} < 0,45$); концентрическое ремоделирование ($\text{ИММЛЖ} \leq N$, $\text{ОТС} \geq 0,45$); концентрическая гипертрофия ($\text{ИММЛЖ} > N$, $\text{ОТС} \geq 0,45$); эксцентрическая гипертрофия ($\text{ИММЛЖ} > N$, $\text{ОТС} < 0,45$) [8].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ «Microsoft Excel 7,0» и «Statistica for Windows 6,0». Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверными считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

У обследованных больных стенокардией I-II ФК (1-я группа) выявлены наименьшие линейные и объ-

емные показатели; выраженность гипертрофии была больше у пациентов с более тяжелым течением стенокардии и перенесенным крупноочаговым ИМ (табл.).

Параметры, характеризующие глобальную сократимость и выраженность ремоделирования ЛЖ, у больных стенокардией I-II ФК были сопоставимы с таковыми в контрольной группе. Однако ОТС ЛЖ по сравнению с контролем была больше (достигая значения $0,47$, $p < 0,05$).

Наличие у больных 1-й группы значимого повышения ОТС на фоне относительно низких значений ИММЛЖ и ИС ЛЖ, по-видимому, отражает преобладание у этих пациентов концентрических типов ремоделирования. Особенности ремоделирования миокарда у больных данной группы могут быть обусловлены как сопутствующей АГ, так и адаптивной реакцией ЛЖ на ишемию миокарда.

Отмечено увеличение объемных показателей (КДОИ, КСОИ) при увеличении ФК стенокардии и частоты перенесенного ИМ.

Наиболее существенные различия установлены в отношении КСР и КСОИ ЛЖ, которые у пациентов 3-й группы превышали таковые в группе контроля, соответственно, в 1,6 и 2 раза ($p < 0,01$). Кроме того, у больных со стенокардией IV ФК (3-я группа) выявлено увеличение ИММЛЖ в 1,8 раза по сравнению с контролем и в 1,5 раза при сопоставлении с данными пациентов 1-й группы ($p < 0,01$).

Также по мере возрастания тяжести стенокардии и частоты перенесенного ИМ снижалась и глобальная сократимость ЛЖ. При этом была выявлена тенденция к сферификации ЛЖ и повышению ИС. Эти гемодинамические сдвиги развивались на фоне увеличения ИММЛЖ и уменьшения ОТС.

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании у пациентов 3-й группы эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ, развивающегося на фоне нарушений сократительной функции и перегрузки его объемом.

У пациентов 2-й группы показатели КДОИ, КСОИ и ИММЛЖ превышали данные контроля ($p < 0,05$), но были сопоставимы с параметрами пациентов 3-й группы ($p > 0,05$). В то же время у этих больных по сравнению с пациентами 3-й группы установлены меньшие значения ИС, но имелась большая величина ОТС ЛЖ. Это указывает на сочетание в этой группе концентрического и эксцентрического типов гипертрофии ЛЖ на фоне его перегрузки давлением и объемом.

МС ЛЖ у больных 2-й группы имел тенденцию к повышению. Максимальные его значения, превышающие таковые в 1-й группе и контроле (соответственно, 30,2% и 43,9%; $p < 0,05$) выявлены у пациентов 3-й группы.

Большинство пациентов 1-й группы имело кон-

Таблица. Ремоделирование миокарда, состояние систолической функции ЛЖ у больных ИБС (M+m)

Показатель	Контроль (n=55)	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=49)	3-я группа (n=47)
КДР, см	4,52±0,23	5,13±0,22	5,74±0,44 ^a	5,97±0,36 ^{ab}
КСР, см	2,86±0,35	3,38±0,23	4,15±0,48 ^a	4,62±0,53 ^{ab}
КДОИ, мл/м ²	52,2±3,21	58,8±4,12	66,5±5,01 ^a	75,4±7,12 ^{ab}
КСОИ, мл/м ²	25,2±1,22	29,2±3,18	36,1±4,31 ^a	49,9±6,74 ^{ab}
ИММЛЖ, г/м ²	88,2±9,87	108,6±10,24	137,3±20,62 ^a	159,2±22,24 ^{ab}
ФВ, %	61,4±3,91	58,1±4,02	49,4±3,43 ^a	42,2±4,92 ^{ab}
ОТС	0,44±0,01	0,47±0,01 ^a	0,43±0,02	0,37±0,02 ^{abc}
ИС	0,59±0,02	0,61±0,02	0,65±0,02 ^a	0,72±0,02 ^{abc}
МС, дин/см ²	108,6±9,82	120,0±10,28	138,4±11,25 ^a	156,3±19,38 ^{ab}

a – p<0,05 (по сравнению с контролем); b – p<0,05 (по сравнению со 2-й группой); c – p<0,05 (по сравнению с 3-й группой)

центрическое ремоделирование (38,5%) и концентрическую гипертрофию ЛЖ (26,9%). Однако у трети больных (30,8%) выявлена нормальная геометрия ЛЖ. При стенокардии IV ФК (3-я группа) большинство пациентов имело эксцентрическую гипертрофию (63,8%). У пациентов 2-й группы одинаково часто встречались эксцентрическая (34,7%) и концентрическая (34,7%) гипертрофия ЛЖ.

Таким образом, у больных ИБС развитие ремоделирования миокарда ассоциируется с увеличением тяжести стенокардии и частотой перенесенного ИМ. Эти процессы наиболее выражены у пациентов со стенокардией IV ФК, преобладающее большинство которых ранее перенесло крупноочаговый ИМ.

Обсуждение

Ремоделирование миокарда, включающее гипертрофию и дилатацию ЛЖ с изменением его геометрии и нарушением сократимости, предшествует клиническим проявлениям ХСН. Таким образом, ремоделирование является предвестником декомпенсации сердечной деятельности [2, 3]. Особенности ремоделирования миокарда наиболее широко исследованы у пациентов, перенесших ИМ с развитием ХСН [2-4,7]. Структурно-функциональные изменения сердца после ИМ, затрагивающие одновременно пораженные и интактные участки миокарда, характеризуются развитием адаптивных и дезадаптивных процессов [2,7,9]. В то же время установлено, что гипоксия миокарда также может вызвать в кардиомиоцитах метаболические и функциональные изменения. Последние направлены на снижение потребности клеток в кислороде и экономию энергетических средств. Частые эпизоды ишемии, по-видимому, могут привести к «гибернации» миокарда с последующим развитием процессов дезадаптивного ремоделирования миокарда [5, 10].

Нами установлено, что по мере возрастания тяжести стенокардии и частоты перенесенного ИМ объемные и линейные показатели, ИММЛЖ, ИС прогрессивно увеличивались. Полученные данные свидетельствуют о преобладании у пациентов со стенокардией IV ФК и выраженным постинфарктным кардиосклерозом экс-

центрического типа гипертрофии ЛЖ. В то же время преобладающая часть больных стенокардией I-II ФК, которые реже переносили ИМ, имела концентрическое ремоделирование и концентрическую гипертрофию ЛЖ, а треть больных – нормальную геометрию ЛЖ.

Следовательно, преобладающим структурно-геометрическим изменением ЛЖ у больных стенокардией легкого течения (I-II ФК) была адаптивная форма ремоделирования. У пациентов с тяжелой стенокардией (IV ФК) преобладает дезадаптивное ремоделирование ЛЖ.

Известно, что МС приводит к увеличению ИММЛЖ и дилатации ЛЖ [7]. Расширение полости ЛЖ с нарушением его геометрии приводит к повышению внутрижелудочкового давления, усугублению МС и возрастанию потребления миокардом кислорода [7, 11]. У больных стенокардией I-II ФК МС был менее выражен, чем при стенокардии высоких ФК. Преобладание концентрических типов ремоделирования может быть обусловлено компенсаторным характером гипертрофии ЛЖ у этих пациентов, направленным на нормализацию МС. С другой стороны, эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ у больных стенокардией IV ФК носит дезадаптивный характер. По-видимому, он не способен сдерживать возрастающую нагрузку на ЛЖ и поэтому сопровождается ростом МС. Длительное повышение напряжения стенки ЛЖ способно поддержать порочный круг, при котором высокий стресс стимулирует процесс дезадаптивного ремоделирования. Следствием этого является дальнейшее возрастание МС [9, 12]. Несмотря на увеличение мышечной массы, противостоящей дилатации ЛЖ, регионарное нарушение сократимости миокарда (ИМ) приводит к срыву сердечной компенсации. Более того, гипертрофированное сердце располагает к ограничению коронарного кровотока даже в отсутствие коронарного атеросклероза [13].

В свою очередь, повышение напряжения стенки ЛЖ приводит к увеличению потребления миокардом кислорода. Это провоцирует приступы стенокардии и приводит к ишемической контрактильной дисфункции миокарда [14, 15]. Скорость ремоделирования ЛЖ при

стенокардии, по-видимому, также зависит от наличия жизнеспособного («гибернарованного») миокарда [5, 16, 17].

Полученные результаты согласуются с данными о том, что ишемия миокарда может сопровождаться его дисфункцией [5, 18]. При этом выраженность процессов ремоделирования ЛЖ может определяться как степенью миокардиального повреждения, так и наличием жизнеспособного миокарда.

Следует полагать, что у больных со стабильным течением тяжелой стенокардии, перенесших в анамнезе крупноочаговый ИМ, процессы ремоделирования могут возникать как в результате формирования рубцовой ткани, так и в результате «гибернации» миокарда вследствие значительного ограничения коронарного кровотока [10, 16]. На начальных этапах гибернация миокарда носит защитный характер и стимулирует про-

цессы адаптивного ремоделирования. В то же время длительно сохраняющийся неадекватный кровоток может привести к дезадаптивному ремоделированию миокарда и развитию ишемической кардиомиопатии [19].

Заключение

Тяжелое течение ИБС с тяжелой стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом характеризуется дезадаптивной формой ремоделирования с формированием эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Последняя развивается на фоне нарушений сократительной функции и дилатации ЛЖ, уменьшения ОТС, возрастания МС и ИС. Относительно легкое течение ИБС проявляется адаптивной формой ремоделирования миокарда и протекает без значимых нарушений систолической функции ЛЖ.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007;(1):4-7.
2. Беленков Ю.А. Ишемическая болезнь сердца как основная причина сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность 2004;5(2):77-8.
3. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implication. Circulation 1990; 81(4):1161-72.
4. Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунов П.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β -адреноблокаторов. Кардиология 2001;(3):79-82.
5. Капелько В.И. Эволюция концепции и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. Кардиология 2005;(9):55-61.
6. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) Circulation 2003;108(9):1146-62.
7. Lang R., Biering M., Devereux R.B. et al. Recommendations of chambers quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7(2):79-108.
8. Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992;19(7):1550-8.
9. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка. Кардиология 2003;(1):19-23.
10. Bolognese L., Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after myocardial infarction. Am Heart J 1999;138(2 Pt 2):S79-83.
11. Rahimtoola S.H. Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low-dose dobutamine. Circulation 1996;94(12):3055-61.
12. Smart S.C., Knickelbine T., Malik F., Sagar K.B. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy. Importance of chamber size and systolic wall stress. Circulation 2000;101(3):258-63.
13. Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 1999;(1):54-8.
14. Batista R. Partial left ventriculectomy – the Batista procedure. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15 Suppl 1:S12-9.
15. Kloner R.A., Arimie R.B., Kay G.L. et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. Coron Artery Dis 2001;12(5):349-56.
16. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. Circulation 2001;104(24):2981-9.
17. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока, энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулинемией у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2005;(8):61-8.
18. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибирующей и оглушенный миокард». Кардиология 2005;(9):43-6.
19. Ferrari R., Ceconi C., Curello S., Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. Eur Heart J 1998;19 Suppl F:F45-51.
20. Schelbert H.R. Measurement of myocardial metabolism in patients with ischemic heart disease. Am J Cardiol 1998;82(5A):61K-67K.