

Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, И.В. Патеюк, О.Г. Нижникова,
Е.М. Бальш, С.С. Беспалова

ХАРАКТЕРИСТИКА РАННЕГО ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТАКТИКИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Ремоделирование миокарда является общепризнанным фактором, детерминирующим развитие и течение хронической сердечной недостаточности. Проведена оценка развития раннего постинфарктного ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в зависимости от тактики ведения пациента, метода, применяемого для реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии и его эффективности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда, реперфузия, хроническая сердечная недостаточность.

N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, I.V. Pateuk, O.G. Nizhnikova, E.M. Balysh, S.S. Bepalova

CHARACTERISTIC OF EARLY POSTINFARCTION REMODELING DEPENDING ON REPERFUSION TACTICS

Cardiac remodeling is generally accepted as a determinant of the clinical course of heart failure. In this research we studied the features of early cardiac remodelling in patients who suffered myocardial infarction depending on the treatment tactics and the method used for reperfusion of the infarct-related coronary artery and its effectiveness.

Key words: myocardial infarction, reperfusion, hart failure.

Ремоделирование миокарда, клинически проявляющееся в изменении размера, формы и функции сердца, является общепризнанным фактором, детерминирующим развитие и течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). При обширном ремоделировании у пациентов происходит прогрессивное ухудшение сердечной функции, в связи с чем воздействие на процессы ремоделирования является одним из направлений профилактики и лечения ХСН [1, 9, 10, 21].

Термин «ремоделирование сердца» введен в литературу N.Sharpe в конце 70-х гг для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после острого инфаркта миокарда (ИМ) [1,2,3,6,15,21]. Ремоделирование миокарда представляет собой физиологический или патологический процесс, который развивается в результате таких состояний, как инфаркт миокарда, перегрузка давлением, воспалительные заболевания миокарда, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия или объемная перегрузка. Этиология этих заболеваний различна, но в процессах ремоделирования присутствуют общие молекулярные и биохимические механизмы, приводящие к развитию ХСН независимо от причины, их спровоцировавшей [1,13,14,21]. Тем не менее, постинфарктное ремоделирование имеет свои особенности, обусловленные тем, что ИМ представляет собой сочетание различных патогенетических механизмов: растяжение и увеличение зоны инфарктированной ткани приводит к возрастанию объема левого желудочка (ЛЖ) при параллельном воздействии объемной перегрузки и повышенном давлении на неинфарктированные участки миокарда [1,2,11,12,17,18,20,21].

Структурно-геометрические изменения ЛЖ лежат в основе функциональных нарушений, происходящих при постинфарктном ремоделировании, что предшествует развитию ХСН. Развитие сердечной недостаточности демонстрирует недостатки и ограничения адаптационных процессов и их зависимость от состояния миокардиальных и периферических факторов. Глобальная перестройка миокарда ЛЖ происходит у многих пациентов после ИМ. Поэтому актуальность исследований, направленных на изучение влияния на процессы постинфарктного ремоделирования, не вызывает сомнения [2,8,14].

Материал и методы

В процессе выполнения научно-исследовательской работы исследованию подверглись 65 пациентов УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска, с установленным диагнозом острый ИМ с подъемом сегмента ST, при лечении которых применялись различные реперфузионные технологии: тромболитическая терапия (ТЛТ) (30,8%, n=20) (стрептокиназой, альтеплазой и тенектеплазой), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) (30,8%, n=20) (баллонная ангиопластика со стентированием), фармакоинтервенционные методики (ФИТ) (13,8%, n=9) (тромболизис в сочетании с чрескожным

коронарным вмешательством не позднее 24 ч после установления неэффективности тромболизиса). Контрольную группу составили пациенты с острым ИМ, при лечении которых по тем или иным причинам не применялась реперфузионная тактика (24,6%, n=16).

В процессе исследования проводилась оценка данных анамнеза, физикального обследования, лабораторных данных (биохимический анализ крови, коагулограмма, маркеры некроза миокарда в динамике), данных инструментальных методов обследования (электрокардиографии в динамике, Эхо-кардиографии, коронароангиографии).

Эхо-кардиография выполнялась в М, В и доплеровском режимах. Оценивались следующие показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы: фракция выброса, размер левого предсердия, конечный диастолический размер ЛЖ, конечный систолический размер ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, размер и амплитуда межжелудочковой перегородки, размер и амплитуда задней стенки ЛЖ.

Проводился расчет показателей:

- конечно-диастолического объема, индексированного к площади поверхности тела (ППТ) (КДОИ), по формуле: $КДОИ = КДО / ППТ$;

- конечно-систолического объема, индексированного к ППТ (КСОИ), по формуле: $КСОИ = КСО / ППТ$;

- сердечного индекса (СИ) на основании ударного объема (УО) ЛЖ и частоты сердечных сокращений (ЧСС): $СИ = УО ЛЖ * ЧСС / ППТ$;

- индекса относительной толщины стенок в соотношении к объему полости левого желудочка ($2H/D$) на основании показателей толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗЛЖ): $(2H/D) = (ТМЖП + ТЗЛЖ) / КДР ЛЖ$;

- миокардиального стресса (миокардиального напряжения) ЛЖ (МС ЛЖ), характеризующего силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и являющегося количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы он выражает преднагрузку, в конце систолы – постнагрузку. Расчет МС проводился по формуле: $МС = 0,334 * АД_{сис} * КСР / ТЗСЛЖ_{сис} * (1 + (ТЗСЛЖ_{сис} / КСР))$ [3,4], где АД_{сис} - систолическое артериальное давление, КСР - конечный систолический размер, ТЗСЛЖ_{сис} – толщина задней стенки левого желудочка в систолу.

Наиболее точно характеризуют раннее постинфарктное ремоделирование сердца такие показатели, как МС ЛЖ, индекс сферичности левого желудочка, индекс относительной толщины стенок в соотношении к объему полости левого желудочка ($2H/D$), который является одним из наиболее достоверных предикторов выживаемости. Нарушение индексированных показателей может быть ранним индикатором дисфункции ЛЖ, когда общепринятые параметры внутрисердечной гемодинамики еще остаются неизменными [1,4].



Рисунок 1. Значение С-реактивного белка у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда

Результаты и обсуждение

Инфаркт миокарда в исследуемых группах протекал на фоне наличия неблагоприятных факторов риска (артериальной гипертензии (100%, n=65), ожирения (75,3%, n=49), курения (52,3%, n=34), сахарного диабета 2-го типа (33,8%, n=22). При общем высоком удельном весе указанных факторов риска в популяции обследованных пациентов их распространенность в исследуемых группах была сопоставима.

Пациенты, в лечении которых применялись реперфузионные технологии, были доставлены в стационар в пределах 6 часов от момента начала приступа, установленного анамнестически, при этом пациенты с неэффективным тромболитическим были госпитализированы достоверно позже, чем пациенты остальных групп (p<0,05).

Эффективность реперфузии, оцененная по достоверным (данные коронароангиографии) и косвенным признакам (динамика электрокардиографии, кардиоспецифических ферментов, появление реперфузионных аритмий, изменение клинических данных), при ТЛТ достигла 65%.

При анализе показателей коагулограммы в динамике (при поступлении и через 1 час после проведения реперфузии), липидограммы, биохимического анализа крови достоверных отличий между среднegrupповыми значениями не выявлено. У абсолютного большинства пациентов ИМ протекал на фоне

гиперфибриногенемии, прогностически неблагоприятных показателей липидограммы - триглицерола, холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, повышенных значений гликемии при поступлении. Повышение уровня маркеров некроза миокарда не имело статистически значимых межгрупповых отличий ни при поступлении, ни через 6 часов после проведения реперфузии. У пациентов всех групп ИМ протекал на фоне высоких уровней С-реактивного белка (рисунок 1).

Анализ линейных размеров ЛЖ в исследуемых группах выявил превалирование пациентов с признаками гипертрофии миокарда ЛЖ во всех исследуемых группах, при этом обнаружена большая выраженность процессов дилатации полости ЛЖ в группах пациентов с неэффективной ТЛТ и не подвергшихся реперфузионным вмешательствам, что согласуется с более низкими показателями систолической функции (ФВ) в указанных группах (p<0,05) (таблица 1).

Обнаружено увеличение массы миокарда во всех группах пациентов (245,3±20,4г в группе контроля, 225,2±11,5г при проведении ТЛТ, 235,2±14,6 г и 230,9±24,0 г в группах ЧКВ и ФИТ соответственно), а также увеличение индекса массы миокарда в группе контроля (155,8±9,6 г/м²). Уровень миокардиального стресса, как систолического, так и диастолического, был повышен во всех группах, при этом значения были достоверно ниже в группах с применением ЧКВ и ФИТ, по сравнению с группами контроля и неэффективной ТЛТ, что позволяет прогнозировать неблагоприятный исход ремоделирования в группах контроля и ТЛТ (p<0,05) (таблица 2).

Для оценки ремоделирования миокарда в зависимости от эффективности реперфузионной тактики пациенты с ИМ были разделены на подгруппы: пациенты с эффективной реперфузией (67,1%, n=45), пациенты с неэффективной реперфузией (8,3%, n=4), пациенты без проведения реперфузии (24,6%, n=16).

При оценке раннего постинфарктного ремоделирования миокарда в зависимости от эффективности

Таблица 1. Эхо-кардиографические признаки линейных показателей ЛЖ

	ЛЖ					ФВ, %	
	КДР, мм	КСР, мм	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл	Тейхольц	Симпсон
ТЛТ неэфф	56,6±1,4	42,6±1,7	139,7±8,1	71±5,3	69,25±4,7	50,7±2,3	42,95±2,7
ТЛТ эфф	51,3±2,1	37,5±3,4	131,4±5,2	56,3±6,4	65,6±5,2	59,3±6,1	56,3±3,8
ЧКВ	50,4±1,4*	35,4±1,4*	129,1±7,6*	57,2±5,4*	69,1±3,7*	58,9±3,1*	50,8±3,4*
ФИТ	50,6±1,9*	35,1±2,1*	118,7±6,8*	50,2±5,4*	64,9±5,0	54,2±4,5	52,7±4,6*

*p<0,05 при сравнении с неэффективной ТЛТ

Таблица 2. Значение показателей систолического и диастолического миокардиального стресса при ультразвуковом исследовании сердца в исследуемых группах.

	Контроль	ТЛТ неэффективн	ТЛТ эффективн	ЧКВ	ФИТ
МС диастолич	283,6±13,1	216,44±10,0	165,4±11,2	163,5±10,4*	176,5±15,2*
МС систолич	333,02±10,1	289,15±8,3	163,2±6,5	147,5±5,5*	156,7±12,1*

*p<0,05 при сравнении с неэффективной ТЛТ и группой контроля

Таблица 3. Показатели Эхо-кардиограммы в зависимости от эффективности реперфузионной терапии

	КСР ЛЖ, мм	КДР ЛЖ, мм	ФВ, %	КДОИ, мл/м ²	КСОИ, мл/м ²	ИЛС	СИ
Эффективная реперфузия	38,0±1,3*	52,9±5,9*	56,2±12,1	62,6±3,8*	14,9±3,2*	1,25±0,07*	2,09±0,14*
Неэффективная реперфузия	43,4±9,3	53,6±7,2	52,2±13,2	73,5±3,7	18,9±3,1	1,44±0,05	2,55±0,15
Без реперфузии	52,4±8,6	56,3±8,4	51,3±12,3	86,2±9,2	37,2±6,7	1,65±0,15	3,0±0,2

* $p < 0,05$ при сравнении с группой неэффективной реперфузии.

реперфузионной тактики выявлено достоверно более благоприятное значение показателей Эхо-кардиограммы, в том числе и индексированных, в группе пациентов с эффективной реперфузией по сравнению с неэффективной ($p < 0,05$) (таблица 3).

При проведении корреляционного анализа Эхокардиографических показателей ремоделирования (КДР, КСР, КСО, КДО, ФВ, а также КДОИ, КСОИ, относительная толщина стенки ЛЖ, МС в систолу и в диастолу) и некоторых лабораторных показателей (уровень гликемии, уровень С-реактивного белка) установлена прямая взаимосвязь умеренной силы данных показателей с уровнем гликемии ($r = 0,61$, $p < 0,05$), а также корреляционная связь высокой степени показателей ремоделирования ЛЖ и уровня С-реактивного белка ($r = 0,9$, $p < 0,05$). Таким образом, можно полагать высокие уровни гликемии и С-реактивного белка как прогностически неблагоприятные факторы в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда.

Выводы

1. Анализ линейных размеров ЛЖ в исследуемых группах свидетельствует о большей выраженности процессов дилатации полости ЛЖ в группах пациентов с неэффективной ТЛТ и не подвергшимся реперфузионным вмешательствам, что согласуется с более низкими показателями систолической функции (фракции выброса) в указанных группах.

2. При оценке раннего постинфарктного ремоделирования важное значение имеет расчет дополнительных индексированных показателей Эхо-кардиограммы, изменение которых является более ранним индикатором дисфункции миокарда, в то время как общепринятые показатели гемодинамики остаются неизменными.

3. У пациентов всех исследуемых групп выявлен повышенный уровень миокардиального стресса, как систолического ($333,02 \pm 10,1$ в группе контроля, $289,15 \pm 8,3$ в группе с неэффективной ТЛТ, $163,2 \pm 6,5$ при эффективной ТЛТ, $147,5 \pm 5,5$ и $156,7 \pm 12,1$ в группах с ЧКВ ФИТ соответственно), так и диастолического ($283,6 \pm 13,1$ и $216,44 \pm 10,0$ в группе контроля и при неэффективной ТЛТ соответственно, $165,4 \pm 11,2$ при эффективной ТЛТ, $163,5 \pm 10,4$ и $176,5 \pm 15,2$ при ЧКВ и ФИТ), при этом значения были достоверно ниже в группах с применением ЧКВ и ФИТ, по сравнению с группами контроля и ТЛТ ($p < 0,05$), что позволяет прогнозировать склонность к более неблагоприятному исходу ремоделирования в группах контроля и ТЛТ.

4. При оценке наличия взаимосвязи некоторых лабораторных показателей (С-реактивного белка) и показателей ремоделирования выявлено увеличение показателей конечно-диастолического объема и индексированного конечно-диастолического объема ЛЖ, а также индекса локальной сократимости и МС в систолу и в диастолу при повышении уровня С-реактивного белка, что свидетельствует о развитии ремоделирования по более неблагоприятному пути дилатационного типа ($r = 0,9$, $p < 0,05$).

5. Выявлена склонность к гипертрофическим процессам миокарда в группе с наличием стрессовой гипергликемии (достоверно более высокие показатели КДР ЛЖ, толщины задней стенки ЛЖ в систолу и в диастолу, индекс массы миокарда, индекс относительной толщины стенки ЛЖ), а также значительное увеличение систолического и диастолического миокардиального стресса ($r = 0,61$, $p < 0,05$), что ухудшает прогноз у данной группы пациентов.

6. Результаты корреляционного анализа показателей ремоделирования миокарда и результатов лабораторных методов исследования позволяют сделать вывод, что высокий уровень стрессовой гипергликемии и С-реактивного белка являются предикторами неблагоприятного развития ремоделирования миокарда.

Заключение

Более успешное лечение пациентов в острой стадии инфаркта миокарда привело к увеличению числа больных, выживших после распространенных и повторных ИМ, повлекших за собой выраженное ремоделирование и значительные нарушения функции ЛЖ. В связи с этим возросло количество пациентов с признаками хронической недостаточности кровообращения.

Ремоделирование миокарда – это сложный процесс, который является результатом многосторонних взаимодействий механических факторов, вызывающих адаптационные изменения в кардиомиоцитах, и множественных этиологических, эпидемиологических, нейрогормональных и других факторов, каждый из которых способен изменять фенотип кардиомиоцитов, вызывать гибель клеток и активировать развитие фиброза. Изучение патогенеза ремоделирования миокарда, факторов, влияющих на этот процесс, а также способов воздействия на него является одним из приоритетных направлений как в науке, так и в практической деятельности.

Литература

1. Арипов, М.А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / М.А. Арипов, И.В. Березинский, А.А. Иващенко; под ред. Л.А. Бокерия и др. – М., 2002. – 152 с.
2. Белов, Ю.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению / Ю.В. Белов, В.А. Варакин. – М., 2002. – 194 с.
3. Лечебная тактика у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и гипергликемией с позиций кардиопротекции / Митьковская Н.П., Статкевич Т.В., Смирнова Е.С., Балыш Е.М., Галицкая С.С., Червякова Т.А., Троянова Н.В., Кулаженко И.О. // Медицинская панорама, 2012. – №3 – С. 17–19.
4. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские Новости. – 2008. – №11. – С. 7–13.
5. Тарасов, Н.И. Оценка методом магнитно-резонансной томографии влияния метаболической и тромболитической терапии на показатели постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Н.И. Тарасов, А.Н. Коков, Л.С. Барбараш // Терапевтический Архив. – 2006. – № 9. – С.38–43.
6. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение и применение понятия в клинической практике / Г.Г. Иванов [и др.] // Гипербарическая физиология и медицина. – 2000. – С. 20–25.
7. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat / E. Teiger [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 2891–2897.
8. Apoptosis in the failing human heart / G. Olivetti [et al.] // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1131–1141.
9. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. On behalf of an international forum on cardiac remodeling / J.N. Cohn [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.– 2000. – Vol. 35. – P. 569–582.
10. Cohn, J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response / J.N. Cohn // Clin. Cardiol. – 1995. – Vol.18, Suppl. iv. – P.4–12.
11. Controversies in ventricular remodelling / L.H. Opie [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 356–367.
12. Gerdes, A. M. Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure / A.M. Gerdes, J.M. Capasso // J. Mol. Cell. Biol. – 1995. – Vol.27. – P.849–856.
13. Hutchins, G. M. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction / G.M. Hutchins, B. H. Bulkley // Am. J. Cardiol. – 1978. – Vol. 41. – P. 1127–1132.
14. Kramer, C.M. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study / C.M. Kramer [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 660–666.
15. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H.D. White [et al.] // Eur. Heart J. – 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.
16. Left ventricular hypertrophy: a cytometric study on 42 human hearts / E. Astorri [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1997. – Vol.9. – P.763–775.
17. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure / R. Ferrari [et al.] // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 138–141.
18. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
19. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors / P. Gaudron [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol 87. – P. 755–763.
20. Swynghedauw, B. Basic aspects of myocardial function, growth, and development. Cardiac hypertrophy and failure in cardiovascular medicine / B. Swynghedauw, E. Coraboeuf; edited by J. T. Willerson and J. N. Cohn // New York: Churchill Livingstone. – 1994. – Chapt. 4. – P. 771–790.
21. Swynghedauw, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // Physiol Rev. – 1999. – P.215–262.