

УДК 616.124.2-002.17:616.12-008.331.1]-053.9

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ФАКТОР ТИПА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

© Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Савич В.В., Усенкова О.Л.

Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: nickolmed@rambler.ru

С целью установления выраженности интерстициального фиброза миокарда при разных типах геометрического ремоделирования левого желудочка при старении обследовано 100 больных пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ) II — III стадии методами эхо- и доплеркардиографии с расчетом показателя объемной фракции интерстициального коллагена. Установлено, что прогрессирование выраженности интерстициального фиброза сопровождается сокращением доли пациентов с нормальной геометрией миокарда левого желудочка и его изолированными формами и существенным увеличением доли концентрических типов ремоделирования. Определение типа геометрии миокарда и оценка интенсивности фиброзирования его экстрацеллюлярного матрикса на фоне артериальной гипертензии при старении необходимы для разработки индивидуальных коррекционных мероприятий, способствующих улучшению функционирования, качества жизни пациентов и прогноза заболевания.

Ключевые слова: старение, артериальная гипертензия, интерстициальный фиброз, ремоделирование миокарда.

INTERSTITIAL FIBROSIS AS A DETERMINING FACTOR IN TYPING LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL REMODELING IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Savich V.V., Usenkova O.L.

Department of Outpatient Therapy and General Practice of Kursk State Medical University, Kursk

In order to establish the severity of interstitial myocardial fibrosis in different types of geometric left ventricular remodeling during aging we examined 100 elderly patients with II-III stage arterial hypertension (AH) by electro- and echocardiography with calculation of the index of interstitial collagen volume fraction. It was found that the progression of the interstitial fibrosis severity is accompanied by reducing a number of patients with the regular geometry of the left ventricle (LV) myocardium and its isolated form and a substantial increase in concentric types of remodeling. Typing LV geometry and evaluation of myocardial fibrosis intensity of its extracellular matrix against the background of arterial hypertension in aging are necessary for the development of individual corrective measures to improve the functioning, quality of life and prognosis.

Keywords: aging, hypertension, interstitial fibrosis, myocardial remodeling.

В патогенезе наиболее распространенных заболеваний сердца, обозначаемом как сердечно-сосудистый континуум, узловым звеном, объединяющим его различные элементы, служит ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ). Под ним понимаются структурно-геометрические изменения, формирующиеся под влиянием патологического фактора и приводящие физиологическую и анатомическую норму к патологии. Основные геометрические типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) связаны с условиями, в которых они формируются. Перегрузка давлением (стеноз аортального клапана, артериальная гипертензия) приводит к увеличению числа саркомеров и толщины кардиомиоцитов, толщины стенок и формированию концентрического типа геометрии ЛЖ. Объемная перегрузка (клапанная регургитация) вызывает увеличение длины кардиомиоцитов, уменьшение толщины стенок сердца и формирование эксцентрического типа геометрии ЛЖ.

Морфологический субстрат ремоделирования ЛЖ – процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца: активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся нарушениями функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. В патогенезе ремоделирования доказана роль ускорения апоптоза – клеточной гибели функционирующих кардиомиоцитов, приводящей к сокращению их количества и замещению интерстициальной фиброзной тканью [1, 5].

Результаты изучения распространенности различных типов ремоделирования у пожилых пациентов с АГ, представленные в литературе, противоречивы. Сведения одних исследователей подтверждают, что концентрическая гипертрофия – преобладающая модель геометрии левого желудочка у лиц старших возрастных групп [4]. По данным других авторов, у наибольшего числа

пожилых пациентов с АГ установлен концентрический вариант ремоделирования [2].

Определение характера структурного ремоделирования миокарда ЛЖ и его патогенетической взаимосвязи с выраженностью изменений экстрацеллюлярного матрикса важно для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и выбора рациональной терапевтической тактики [6].

Цель исследования – определить выраженность интерстициального фиброза миокарда при разных типах геометрического ремоделирования левого желудочка у практически здоровых людей и больных артериальной гипертензией пожилого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу обследования были включены 100 человек пожилого возраста с гипертонической болезнью II и III стадии, вошедших в основную группу, и 25 людей аналогичного возраста, не имеющих верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний, составивших группу сравнения.

Исследование геометрии сердца проводили методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с применением УЗ сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии. Оценивали размер левого предсердия (ЛП, см), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см) в диастолу, его конечный систолический (КСР, см) и диастолический (КДР, см) размеры.

На основании указанных измерений рассчитывали следующие показатели:

- относительную ТМЖП (ОТМЖП) по формуле:
 $ОТМЖП = 2 * ТМЖП / КДР$;
- относительную ТЗСЛЖ (ОТЗСЛЖ) по формуле:
 $ОТЗСЛЖ = 2 * ТЗСЛЖ / КДР$;
- относительную толщину стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) по формуле:
 $ОТСЛЖ = (ТМЖП_{д} + ТЗСЛЖ_{д}) / КДР$;
- массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, гр) согласно методике R.G. Devereux и N. Reichek по формуле:
 $ММЛЖ = 1,04 * [(КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$;
- индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, гр/м²) как отношение ММЛЖ к S, где S-площадь поверхности тела (ППТ), определяемая по формуле D. Dubois: $(ППТ = 0,007184 * масса\ тела * 0,425 * рост * 0,725)$;
- конечный диастолический объем ЛЖ (КДО, мл) по формуле L.E. Teicholtz и соавт.:
 $КДО = 7,0 / (2,4 + КДР) * КДР^3$;

- конечный систолический объем ЛЖ (КСО, мл) по формуле: $КСО = 7,0 / (2,4 + КСР) * КСР^3$.

Нормальной считалась масса миокарда при ИММЛЖ менее 125 г/м² у мужчин и менее 110 г/м² у женщин. ОТС считали увеличенной при значениях 0,45 и более. Оценка типа ремоделирования ЛЖ проводилась по классификации A. Ganau et al, в модификации R.V. Devereux et al. [1992].

Концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) устанавливали при повышении ОТЗСЛЖ и ОТМЖП $\geq 0,45$ на фоне нормального ИММЛЖ, концентрическую ГЛЖ (КГЛЖ) – при ОТС $\geq 0,45$ и повышенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ (ЭГЛЖ) – при ОТС $< 0,45$ и повышенном ИММЛЖ. Нормальную геометрию (НГ) ЛЖ устанавливали при ОТСЛЖ, ОТЗСЛЖ и ОТМЖП $< 0,45$ и нормальном ИММЛЖ. При ОТЗСЛЖ $\geq 0,45$, ОТМЖП $< 0,45$ и нормальном значении ИММЛЖ диагностировали изолированную гипертрофию ЗСЛЖ; при повышении только ОТМЖП – изолированную гипертрофию МЖП.

Определение объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) в миокарде выполнено с применением методики косвенной оценки с помощью амплитудного анализа основных зубцов ЭКГ покоя в 12 отведениях и массы миокарда левого желудочка, рассчитанной по формуле $ММЛЖ = 1,04 * [(КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$ по результатам эхокардиографии по формуле, предложенной J. Shirani et al. (1992) [7]:

$$ОФИК (\%) = (1 - 1,3 \times \frac{\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}}{ММЛЖ (г)}) \times 100$$

Под общим QRS понимается суммарный показатель амплитуды зубца R в 12 электрокардиографических отведениях. В норме показатель ОФИК колеблется в диапазоне 2-6%.

Статистический анализ полученных результатов, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программах MS Excel (2007) и Statistica 6.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы осуществлена выборка пациентов, составивших основную и группу сравнения, проведены электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования, их результаты послужили основой для последующих расчетов показателей ОФИК, определения типа

геометрии левого желудочка и дальнейшего углубленного статистического анализа (табл. 1).

У лиц основной группы установлены статистически достоверные признаки нарушения геометрии левого желудочка. Так, у пожилых больных АГ наблюдалось статистически значимое и прогностически неблагоприятное увеличение основных структурных параметров сердца: ТЗСЛЖ, ТМЖП, ОТМЖП, ММЛЖ ($p < 0,001$), ОТС, ОТЗСЛЖ ($p = 0,002$) по сравнению с практически здоровыми людьми аналогичной возрастной группы, что прежде всего свидетельствовало о выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне АГ вследствие хронической перегрузки давлением. Процесс адаптивной гипертрофии кардиомиоцитов приобретает с течением времени дезадаптивный характер, приводя к развитию нарушений адекватного питания клеток, ускорению их запрограммированной гибели с последующими реакциями субклинического воспаления и интерстициального фиброобразования. Кроме того, следует отметить негативное изменение конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка у больных АГ по сравнению с их ровесниками без сердечно-сосудистых заболеваний, определяющее развитие хронической сердечной недостаточности.

У всех лиц, включенных в исследование, определены индивидуальные значения показателя ОФИК, позволяющего косвенно оценить выраженность интерстициального фиброза в миокарде – предиктора ХСН. Их результаты составили для основной группы – $6,9 \pm 0,4\%$, для группы сравнения – $2,6 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$. Нормальными значениями ОФИК признаны их колебания в диапа-

зоне – 2-6%. Пациенты основной группы имели значительную вариабельность показателя, в связи с чем они были разделены на 2 подгруппы: в 1-ю вошли лица, у которых значения ОФИК располагались в диапазоне, не превышавшем нормальный уровень от 1 до 6%, среднее значение которого составило – $4,1 \pm 0,2\%$; во 2-ю – 60 больных с уровнем от 6 до 10%, среднее значение которого составило – $8,8 \pm 0,5\%$, $p < 0,001$.

Для суждения о влиянии выраженности интерстициального фиброза на изменение геометрии миокарда ЛЖ определены различные типы ремоделирования у лиц группы сравнения и пациентов основной группы. Их соотношение в указанных подгруппах представлено на рис. 1, 2.

Преобладающим вариантом геометрической модели сердца у пациентов группы сравнения признана нормальная геометрия, при которой относительные значения показателя КДР, толщины стенки ЛЖ и ее составных частей – толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки не превышали 0,45, при нормальной величине ИММЛЖ (менее 125 г/м^2 у мужчин и менее 110 г/м^2 у женщин). Тип концентрического ремоделирования, характеризуемого увеличением показателей ОТЗСЛЖ и ОТМЖП свыше 0,45 при нормальных значениях ИММЛЖ, составил 21% в группе сравнения, и лишь у 12% из них установлена изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки.

Среди пациентов основной группы при нормальном уровне интерстициального фиброза установлены следующие типы геометрии левого желудочка (рис. 2).

Таблица 1

Показатели амплитудного анализа ЭКГ и ЭХО-КГ у больных АГ и практически здоровых лиц пожилого возраста

Показатель	Группа		P
	Основная (n = 100)	Сравнения (n = 25)	
ΣАмпл. R12 отв., мм	134,5±5,5	115±6,4	
КСР, см	3,25±0,1	2,7±0,14	
КДР, см	4,7±0,2	4,3±0,1	
КСОЛЖ, мл	46±4,2	33±4,1	<0,05
КДОЛЖ, мл	108±5,2	85,4±3,4	<0,01
ТМЖП, см	1,35±0,03	0,95±0,05	<0,001
ТЗСЛЖ, см	1,4±0,05	0,9±0,03	<0,001
УО, мл	40,1±3,4	51,5±2,2	<0,05
МОК, л/мин	3,1±0,6	4,5±0,2	
ФВ, %	48,5±1,8	59,2±3,1	
ФУ, %	333,2±3,4	36±3,5	
ОТС	0,50±0,01	0,42±0,03	<0,01
ОТМЖП	0,51±0,01	0,42±0,03	<0,001
ОТЗСЛЖ	0,49±0,01	0,41±0,03	<0,01
ММЛЖ, г	241±7,1	165,7±10,9	<0,001

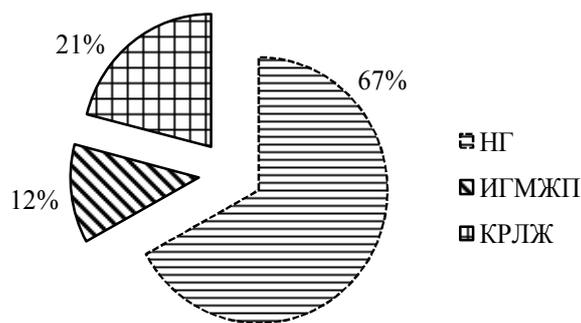


Рис. 1. Типы геометрии левого желудочка у практически здоровых людей пожилого возраста.

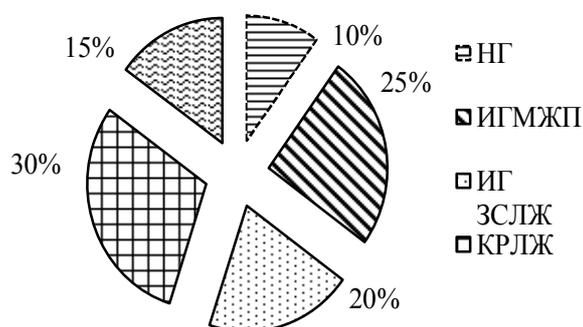


Рис. 2. Типы геометрии левого желудочка у больных АГ с нормальным уровнем ОФИК.

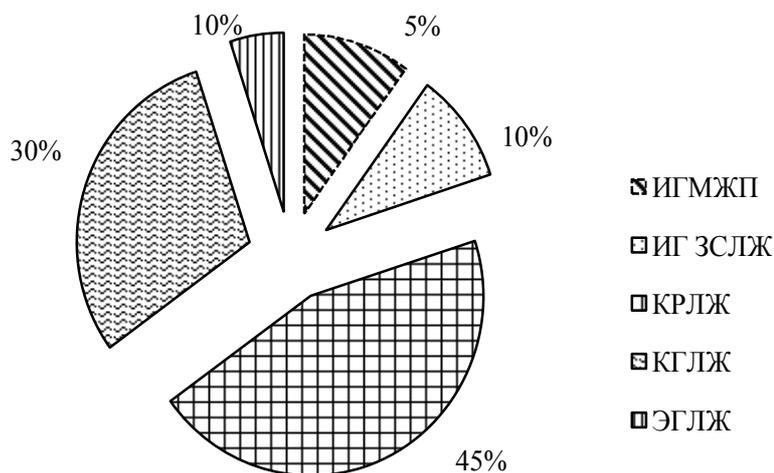


Рис. 3. Типы геометрии левого желудочка у больных АГ с высоким уровнем ОФИК.

Наиболее часто встречающимися типами геометрии левого желудочка, сформировавшимися на фоне АГ при умеренно выраженном интерстициальном фиброзе миокарда, оказались концентрическое ремоделирование (30%) и изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки (25%), а наименьшая доля в структуре типов ре-

моделирования принадлежала нормальной геометрии (10%).

В подгруппе больных АГ с установленным высоким уровнем значения индикатора интерстициального фиброза установлено 5 типов геометрии левого желудочка (рис. 3).

Преобладающими вариантами геометрической модели сердца при значительно выраженном интерстициальном фиброзе миокарда выступали концентрическое ремоделирование (45%) и концентрическая гипертрофия (30%), реже остальных встречалась эксцентрическая гипертрофия (5%), нормальная геометрия не выявлена.

В настоящем исследовании у пожилых больных АГ установлены достоверные признаки нарушения геометрии ЛЖ, выявлено статистически значимое увеличение основных структурных параметров: ТЗСЛЖ, ТМЖП, ОТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТС, ОТЗСЛЖ. Достоверные отличия показателей массы миокарда ЛЖ у больных АГ с выраженным интерстициальным фиброзом от аналогичных пациентов группы сравнения указывали на значительную степень гипертрофического ремоделирования – значимого фактора риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Умеренно выраженному интерстициальному фиброзу миокарда, сформировавшемуся на фоне АГ, наиболее часто сопутствовали концентрическое ремоделирование левого желудочка (30%), изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки (25%), а при значительно выраженном фиброзе миокарда доминировали концентрическое ремоделирование (45%) и концентрическая гипертрофия левого желудочка (30%), которые формируются как адаптивная реакция миокарда на перегрузку давлением и поддерживают соответствие сократительной функции сердца возросшей постнагрузке, что подтверждено работами других авторов [3].

Таким образом, выполненное исследование позволило уточнить патогенетические особенности формирования ремоделирования миокарда при артериальной гипертонии у больных пожилого возраста, определяющие изменения функциональных способностей системы кровообращения при старении.

Определение типа геометрии миокарда и оценка интенсивности фиброобразования его экстрацеллюлярного матрикса необходимы для разработки индивидуальных коррекционных мероприятий, способствующих улучшению функционирования, качества жизни пациентов и прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Медведев Н.В., Горшунцова Н.К.* Апоптоз и интерстициальный фиброз в развитии ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией // *Успехи геронтологии.* – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 326-330.
2. *Мясоедова С.Е., Соколов Д.В., Воробьева Е.В.* Суточный профиль артериального давления и ремоделирование миокарда левого желудочка у пожилых больных с артериальной гипертонией // *Клиническая геронтология.* – 2005. – № 2. – С. 41-45.
3. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., АLEXIN М.Н.* Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка // *Кардиология.* – 2003. – № 11. – С. 98-101.
4. *Шутемова Е.А., Кадникова Ю.В., Келеш М.В., Назарова О.А.* Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пожилых больных пограничной артериальной гипертонией // *Кардиология.* – 2005. – № 3. – С. 14-18.
5. *Dorn G.W.* 2nd Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling // *Cardiovascular Research.* – 2009. – Vol. 81, N 3. – P. 465-473.
6. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A.* Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25, N 6. – P. 1105-1187.
7. *Shirani J., Pick R., Quo Y.* Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69, N 17. – P. 1502-1503.