**САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ**

**МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА**

***РЕФЕРАТ***

**«РОЛЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ПАТОГЕНЕЗЕХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ»**

Выполнил: Интерн *Прокофьев Дмитрий Вячеславович*

**САРАТОВ 2000**

**РОЛЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ПАТОГЕНЕЗЕХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Утрата части функционирующего миокарда вследствие инфаркта, повторяющихся ишемий, либо воспалительного процесса, а также хроническая перегрузка сердца давлением или объемом сопровождается комплексом структурных изменений, включающих как поврежденные, так и неповрежденные участки миокарда. Эти изменения в структуре и геометрии камер сердца, именуемые "ремоделированием сердца", часто предшествуют клиническому проявлению сердечной недостаточности, могут самостоятельно усугублять систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков и отрицательно влиять на качество жизни и прогноз больных. В строгой интерпретации "ремоделирование" означает процесс переустройства существующей структуры, когда к ней присоединяется новый материал либо она целиком изменяется. 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. Термин "ремоделирование" стал использоваться, начиная с 80-х годов, для обозначения структурно-геометрических изменений левого желудочка, развивающихся после инфаркта миокарда.

Широкое изучение клинических аспектов ремоделирования сердца началось в 90-е годы после публикации классических исследований

Пфеффера и Браунвальда по ремоделированию левого желудочка после острого инфаркта миокарда, особенно после исследования SAVE, показавшего, что использование ингибитора АПФ каптоприла в комплексном лечении инфаркта миокарда способствует торможению процесса постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), что сопровождается значительным улучшением течения заболевания и прогноза пациентов. Динамическое изменение геометрии ЛЖ во время сердечного цикла от более эллипсоидной в систолу к более сферической в диастолу представляют собой обязательный компонент нормальной систолической и диастолической деятельности желудочка. Относительное удлинение ЛЖ во время систолы является механизмом, посредством которого желудочек выбрасывает больший объем крови при меньшем миокардиальном стрессе. Обратный процесс - сферификация ЛЖ во время ранней диастолы - сопровождается увеличением объема желудочка и служит дополнением к раннему диастолическому наполнению, в котором участвует только пассивное удлинение кардиомиоцитов. Были предложены многочисленные описания геометрии ЛЖ. В качестве самого простого и универсального показателя сферичности ЛЖ предложено использовать отношение его короткой и длинной осей. Нарушение геометрии ЛЖ присуще всем пациентам с дисфункцией ЛЖ и часто предшествует уменьшению фракции выброса, нарушениям системной гемодинамики и клиническим проявлениям.

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ**

**ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА.**

Раннее постинфарктное ремоделирование.

Процесс раннего ремоделирования ЛЖ после ОИМ включает нарушение топографии как пораженных, так и непораженных областей. В пораженной области распространение зоны инфаркта с региональным расширением и истончением инфарктной зоны имеет место в первые 24 часа от начала заболевания. Распространение инфаркта значительно изменяет объем и геометрию ЛЖ, подготавливает почву для формирования острой аневризмы и разрывов миокарда и является важным субстратом для расширения полости ЛЖ. Дилатация ЛЖ в остром периоде ИМ может быть отнесена к компенсаторному механизму, поддерживающему систолический объем и возникающему при поражении более 20% миокарда.

Париетальное истончение инфацируемой области ЛЖ является следствием снижения сопротивления пораженного миокарда во время систолического напряжения при каждом сокращении и осуществляется за счет нескольких механизмов, включающих растяжение миоцитов с уменьшением их диаметра и скольжение миоцитов по отношению друг к другу.

Экспансия миокарда имеет место преимущественно при широких, трансмуральных инфарктах, которые захватывают область верхушки ЛЖ. Все большее число исследователей описывают процессы ремоделирования, имеющие место в непораженном, отдаленном от зоны некроза миокарде. Отдаленный от площади инфаркта миокард подвергнут острому увеличению диастолического миокардиального стресса. Как указывалось выше, то сопровождается скольжением миоцитов по отношению друг к другу и их гипертрофией. Наблюдаемая гипертрофия миокарда демонстрирует черты комбинированной перегрузки давлением и объемом.

Высокий миокардиальный стресс в неповрежденном участке миокарда служит стимулом к развитию гипертрофии миокарда и ремоделированию камеры в хронической фазе после ИМ. Гипертрофия непораженной сердечной мышцы является ранним физиологическим ответом на повреждение миокарда, сопровождающим изменения в пораженной зоне миокарда. Положительные эффекты начинающейся ранней фазы гипертрофии желудочка включают нормализацию систолической функции поврежденной стенки и поддержание ударного объема. Вместе с тем, длительное влияние высокого миокардиального стресса способствует переходу от гипертрофии сердечной мышцы к ее недостаточности.

Ранние изменения объема и геометрии ЛЖ имеют важное прогностическое значение для пациентов, перенесших ИМ. Даже относительно небольшое увеличение конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ после ИМ в 4 - 5 раз увеличивает риск смерти. Работы, проведенные в Институте клинической кардиологии им. Мясникова, а также другие источники показывают, что конечный систолический объем ЛЖ через 1 месяц после ОИМ является самым строгим предиктором выживаемости, превышающим значение фракции выброса.

Позднее постинфарктное ремоделирование. При позднем постинфарктном ремоделировании в процесс вовлекается оставшийся неповрежденным или сократительный миокард. При мелкоочаговых и нетрансмуральных ИМ функция и геометрия могут вернутся к норме в фазу восстановления, тогда как при обширных и трансмуральных имеет место прогрессирующее ремоделирование с дополнительным увеличением объема и дальнейшим расстройством геометрии ЛЖ. В ранние сроки после ИМ имеет место деформация полости ЛЖ в виде ее сжатия в зоне перехода от рубца к оставшемуся миокарду из-за чрезмерно высокого миокардиального стресса в этой области. На поздних стадиях процесса ремоделирования происходит сглаживание переходной зоны от рубца к оставшемуся миокарду, что проявляется поздней сферификацией ЛЖ, приводящей к поздней его дилатации. При этом позднее увеличение систолического индекса сферичности превосходит увеличение диастолического индекса сферичности. Таким образом, нормальная эллиптификация от диастолы к систоле уменьшается по мере позднего постинфарктного ремоделирования. Это приводит к относительному уменьшению ударного объема, который должен быть компенсирован увеличением сократимости миоцитов или дополнительным расширением желудочка. Прогрессирующее нарушение динамического изменения конфигурации может сказаться также на диастолическом наполнении, которое становится более зависимым от растяжения и активного расслабления миоцитов. Вышеперечисленные нарушения систолической и диастолической функций, связанные с изменением формы и геометрии ЛЖ, могут способствовать появлению симптомов застойной сердечной недостаточности.

В последние годы завершились несколько длительных многоцентровых исследований: SAVE, SMILE, SOLVD. Результаты этих исследований убедительно показывают, что процесс ремоделирования ЛЖ после ИМ может продолжаться медленно, но прогрессировать на протяжении длительного времени и что раннее использование ингибиторов АПФ может благоприятно влиять на процессы ремоделирования сердца, качество жизни пациентов и прогноз. Ингибиторы АПФ уменьшают риск развития инфаркта миокарда. Во всех крупных длительных исследованиях, в которых изучалась клиническая эффективность ингибиторов АПФ у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, отмечено снижение частоты инфаркта миокарда и смертности.

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.**

Прогностическая значимость формы и геометрии ЛЖ у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) продолжает дискутироваться. В более ранних исследованиях ремоделирование ЛЖ рассматривалось как адаптивный ответ на перегрузку давлением и объемом, и это связывалось с более благоприятным прогнозом. На самом деле процесс адаптации ЛЖ к гипертензии является более сложным, чем ожидалось. Сердце способно адаптироваться к длительной АГ развитием концентрической гипертрофии ЛЖ. В соответствие с образцом компенсаторного ответа толщина стенки ЛЖ увеличивается пропорционально уровню А/Д для поддержания нормального миокардиального стресса. Очевидно, что спектр адаптации сердца к гипертензии должен быть связан с разницей в гемодинамической нагрузке и с состоянием сократимости миокарда. Дилатация ЛЖ представляет собой поздний переход от гипертрофии ЛЖ к его миокардиальной недостаточности.

Широкое использование ЭХО-КГ метода позволило классифицировать архитектонику ЛЖ у пациентов с АГ на четыре геометрические модели на базе таких показателей, как масса миокарда и относительная толщина стенки ЛЖ. Индекс относительной толщины стенки ЛЖ представляет собой чувствительный индикатор геометрической модели при гипертрофии и определяется отношением толщины стенки ЛЖ к поперечному диаметру его полости в конце диастолы. Этими геометрическими моделями являются:

1) концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и

относительной толщины стенки ЛЖ);

2) эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы при нор-

мальной относительной толщине);

3) концентрическое ремоделирование (нормальная масса и уве-

личенная относительная толщина стенки);

4) нормальная геометрия ЛЖ;

А. Ганау и соавт. определили гемодинамические особенности и состояние сократимости ЛЖ у 165 пациентов с АГ в зависимости от его геометрической модели. Результаты этого анализа оказались неожиданными и не совпадают с представлениями большинства практикующих кардиологов. Концентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдалась только у 8% исследуемых; 27% имели эксцентрическую гипертрофию; 13% - концентрическое ремоделирование ЛЖ; 52% исследуемых характеризовались нормальной геометрией ЛЖ. Форма ЛЖ была наиболее эллипсоидной в группе пациентов с концентрической гипертрофией и наиболее сферической в группе с эксцентрической гипертрофией.

Различия в структурно-геометрической модели ЛЖ у пациентов с АГ тесно связаны с патофизиологией сердца и кровообращения. Пациенты с концентрической гипертрофией характеризуются почти нормальным конечным систолическим миокардиальным стрессом, нормальными размерами и формой ЛЖ, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ПСС) и небольшим увеличением сердечного индекса.

Для пациентов с концентрическим ремоделированием также характерны нормальный уровень конечного систолического миокардиального стресса и повышение общего периферического сопротивления. Вместе с тем они отличаются сниженными ударным и сердечным индексами. Стимул к увеличению относительной толщины стенки ЛЖ в этой группе не до конца понятен. Отчасти он может быть объяснен уменьшением податливости артерий, на что указывает субнормальный ударный объем при небольшом повышении уровня пульсового А/Д. Пациенты с эксцентрической гипертрофией ЛЖ х-ся высоким сердечным индексом, нормальным ПСС, увеличением полости ЛЖ, конечного систолического миокардиального стресса, указывающими на неадекватность гипертрофии ЛЖ. В качестве гемодинамических предпосылок к формированию данной геометрической модели приводится преимущественное увеличение венозного тонуса или ОЦК. Абсолютное большинство с АГ имеют нормальную геометрию ЛЖ и характеризуются небольшим увеличением общего ПСС, систолического и диастолического А/Д.

Даже небольшое изменение массы ЛЖ в пределах нормальных значений может служить прогностическим признаком повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений. Многочисленные исследования показывают, что увеличение массы ЛЖ является более строгим предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем уровень А/Д и другие факторы риска, за исключением возраста. Эти данные согласуются с результатами других исследований и поддерживают концепцию, согласно которой увеличение массы ЛЖ является общим финальным путем многих неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Конфигурация ЛЖ независимо от массы миокарда оказывает влияние на прогноз пациентов с АГ. В одном из исследований была изучена разница в сердечно-сосудистом риске у 694 пациентов, страдающих АГ, с нормальной массой миокарда ЛЖ, у которых при проведении исходной ЭХО-КГ обнаруживались либо нормальная конфигурация ЛЖ, либо его концентрическое ремоделирование. Длительность наблюдения 8 лет (в среднем 3 года). Случаи сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные составили 2.39 и 1.12 на 100 пациентов в год в группах с концентрическим ремоделированием и без него соответственно (в 2.13 раза).

Наблюдение за 253 пациентами с изначально не осложненной эссенциальной гипертонией в течение 10 лет, проведенное М.Корен и соавт., подтвердило, что частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность достаточно строго зависят от геометрической модели ЛЖ. Так наихудший прогноз по сердечно-сосудистым осложнениям (31%) и смертности (21%) был отмечен в группе пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ. Наиболее благоприятный прогноз (отсутствие летальных исходов и 11% сердечно-сосудистых осложнений) бал характерным для группы пациентов с нормальной геометрией ЛЖ.

Пациенты с эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием занимали промежуточное положение. Изучение патофизиологии и патогенеза изменения структуры и геометрии ЛЖ у пациентов с АГ позволяет заключить, что при концентрическом ремоделировании имеет место "недогрузка объемом", возможно из-за "натрийуреза от давления". В ответ на недогрузку объемом не происходит явной гипертрофии ЛЖ. Изучение механизмов недогрузки ЛЖ может предоставить новые стратегии для предупреждения прогрессирования гипертензивного поражения сердца и оптимизации гипотензивного лечения.

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ**

**ПЕРВИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ МИОКАРДА.**

В экспериментах на собаках С. Томлинсон исследовал изменение геометрии ЛЖ по мере развития кардиомиопатии после серии инъекций адриамицина. Уменьшение систолической эллиптификации было самым ранним изменением функции ЛЖ, в то время как его фракция выброса, ударный объем и сердечный индекс оставались неизменными по сравнению с исходными величинами. С увеличением дозы вводимого адриамицина была установлена тесная корреляция между уменьшением фракции выброса и степенью развития систолической эллиптификации. Эти исследования показали, что нарушение систолической эллиптификации может быть ранним индикатором дисфункции ЛЖ, когда общепринятые параметры внутрисердечной гемодинамики еще остаются нормальными. В современной литературе практически отсутствуют клинические работы, направленные на изучение роли ремоделирования сердца в патогенезе и клиническом течении первичных поражений миокарда. Имеются отдельные работы, в которых показана связь геометрии ЛЖ с выживаемостью больных с дилатационной кардиомиопатией. По данным П.Дуглас и соавт., более сферическая геометрия ЛЖ связана с худшей выживаемостью. Вместе с тем не было найдено какой-либо связи между конечным диастолическим размером ЛЖ и выживаемостью пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Исследования выживаемости пациентов с дилатационной кардиомиопатией выполненные в Институте клинической кардиологии указывают на худший прогноз при толщине задней стенки ЛЖ менее 10 мм, конечном диастолическом размере ЛЖ более 76 мм и общей фракцией выброса ЛЖ менее 25%.

Противоречивы данные о прогностической роли индекса относительной толщины стенки ЛЖ. Одни авторы считают этот индекс удачным предиктором выживаемости, другие так не считают. Эти разногласия могут быть объяснены сделанными в последнее время сообщениями о синдромном характере дилатационной кардиомиопатии и связанной с этим крайней неоднородностью больных данной группы. Отчасти это связано с относительно небольшим количеством пациентов, включенных в вышеописанные исследования.

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.**

Традиционно синдромом хронической сердечной недостаточности рассматривается как комплекс функциональных расстройств, связанных с нарушением насосной функции желудочков. Разграничение дисфункции желудочков на систолическую и диастолическую подчеркивает преимущественные нарушения процесса сокращения и расслабления миокарда. В исследованиях последних лет предлагается рассматривать систолическую дисфункцию, выражающуюся в снижении сократимости миокарда, как следствие структурного изменения желудочков, в первую очередь их дилатации. Данное положение пересматривает принятую точку зрения, согласно которой нарушение сократимости миокарда приводит к расширению камеры и придает синдрому сердечной недостаточности большую анатомическую основу. Дилатация полости является ранним ответом ЛЖ на повреждение и способствует сохранению нормального ударного объема за счет увеличения конечного диастолического объема расширенного желудочка.

Еще недавно снижение фракции выброса в первую очередь рассматривалось как нарушение сократительной функции кардиомиоцитов, сопровождающееся снижением общей кинетики стенок желудочка. Концепция, основанная на роли ремоделирования сердца в патогенезе сердечной недостаточности, рассматривает снижение фракции выброса как следствие увеличения объема камеры. Признание этого дает возможность пересмотра подходов к классификации сердечной недостаточности на систолическую и диастолическую на базе фракции выброса. Возможно, что ремоделирование желудочка, а не его сократительная дисфункция является ключом к характеристике выраженности снижения фракции выброса.

Многочисленные экспериментальные клинические исследования поддерживают концепцию о том, что ремоделирование сердца процесс прогрессирующий, не обязательно связанный с дополнительными инфарктами, инфекциями или интоксикациями, ведущий к появлению и развитию хронической сердечной недостаточности. Несмотря на то, что ремоделирование может продолжаться медленно и прогрессировать на протяжении длительного времени, раннее медикаментозное вмешательство с помощью ингибиторов АПФ может благоприятно влиять на процесс ремоделирования и исходы. Применение ингибиторов АПФ в полной мере удовлетворяет задачам, стоящим перед лечением больных сердечной недостаточностью, обусловленной систолической дисфункцией. У данной группы пациентов ингибиторы АПФ замедляют появление клинических симптомов заболевания или предотвращают ухудшение клинического течения сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ уменьшают симптомы заболевания при сердечной недостаточности умеренной и тяжелой степени. При терапии ингибиторами АПФ уменьшается количество повторных госпитализаций больных, вызванных различными причинами, при том наибольший эффект отмечается в отношении госпитализаций связанных с сердечной недостаточностью.

Необходимо подчеркнуть, что крайне важной является ранняя диагностика сердечной недостаточности. Только своевременное начало лечения больных с сердечной недостаточностью может принести максимальный эффект. В современной литературе продолжается дискуссия об адаптивном или патологическом характере процесса ремоделирования сердца. Большинство авторов указывают на компенсаторный характер ремоделирования ЛЖ в начале повреждающего действия на миокард. Увеличение массы миокарда, сопровождающее утончение стенок желудочка в ответ на перегрузку давлением для нормализации увеличенного миокардиального стресса, является обязательным компенсаторным ответом при таких заболеваниях, как хроническая системная артериальная гипертония и стеноз аорты. Необходимость в адекватном ударном объеме при недостаточности митрального или аортального клапана способствует расширению и увеличению объема желудочка. Будучи изначально компенсаторным, процесс прогрессирующей гипертрофии и дилатации ЛЖ и сердца в целом имеет ряд негативных последствий, ведущих к "срыву" компенсации и сердце вступает в фазу "прогрессирующего кардиосклероза и изнашивания структур", которая характеризуется нарушением обновления структур и влечет за собой гибель клеток, развитие склероза органа. Прогрессирующая гипертрофия и дилатация сердца сопровождаются дальнейшим нарушением систолической и диастолической функции желудочков, увеличением потребности миокарда в кислороде, изменением субэндокардиального кровотока, нарушениями биоэнергетики миокарда и увеличением риска возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий.

**З А К Л Ю Ч Е Н И Е.**

Геометрия левого желудочка играет центральную роль в нормальной его функции и в процессе ремоделирования сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Утрата нормальной эллипсоидной формы желудочка является ранним признаком повреждения сердца, который предшествует и может стать пусковым стимулом к развитию хронической сердечной недостаточности. Нарушение региональной геометрии особенно важно после ИМ, оно может способствовать позднему прогрессирующему нарушению функции желудочка, которое склонно продолжаться долгое время в отсутствие дополнительных ишемий и некрозов миокарда.

Ремоделирование сердца предшествует клиническим проявлениям сердечной недостаточности и сопутствует им, оно может самостоятельно усугубить систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков. На определенном этапе "синдром ремоделированного сердца» ("структурная кардиопатия") отводит на второй план важность этиологического повреждающего механизма и определяет качество жизни и прогноз больных. Ремоделирование сердце не должно рассматриваться как общий стереотипный процесс. Изучение и понимание физиологической и патогенетической роли ремоделирования сердца в каждом конкретном случае позволят избежать необоснованных терапевтических вмешательств и тем самым оптимизировать подход к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

**ЛИТЕРАТУРА**

1) В.Г.ФЛОРЯ "Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения" Ж."Кардиология" 5'1997г

2) The Lancet "Успехи и недостатки современной терапии сердечной недостаточности." Heart failure. Vol. 352'1998

3) В.И.Капелько "Значение оценки диастолы желудочков в диагностике заболеваний сердца" Кардиология 6'1997

4) Г.В. Яновский "Диастолическое наполнение ЛЖ в зависимости от его гипертрофии у больных с ИБС".Кардиология 1991'6