

Параметры ремоделирования миокарда у пациентов с поздними внутривенными коронарными рестенозами

Салухов В.В., д.м.н., начальник 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Кадин С.В., к.м.н., преподаватель 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Аглиуллин А.Ф., ординатор терапевтического отделения филиала №3 ФГКУ «422 ВГ» Министерства Обороны РФ

Мамаева О.П., к.м.н., ассистент 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», заведующая отделением функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»

Аннотация: с целью оценки влияния патологического ремоделирования сердца на формирование внутри стентовых коронарных рестенозов выполнено исследование эхокардиографических показателей у группы пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам с последующим рестенозированием, подтвержденным ангиографически. Для сравнения использованы аналогичные данные группы больных без рестенозов в установленных ранее стентах. Получены результаты, свидетельствующие о преобладании концентрического ремоделирования и эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с внутривенными коронарными рестенозами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, внутривенный рестеноз, ремоделирование миокарда.

Myocardial remodelling parameters in patients with late coronary in-stent restenosis

Prof. V.V. Salukhov, The head of the 1st Chair of Therapy for postgraduate education, Medico-military academy named after S.M. Kirov.

PhD S.V. Kadin, lecturer of the 1st Chair of Therapy for postgraduate education, Medico-military academy named after S.M. Kirov.

A.F. Agliullin, resident of Therapy unit of 442 Military Hospital 3d branch.

PhD O.P. Mamaeva, assistant of the 1st Chair of Therapy for postgraduate education, Medico-military academy named after S.M. Kirov; head of functional diagnostics unit of SPb State Hospital №40.

Abstract: to assess the influence of pathological remodeling of the heart to the generation in-stent coronary restenosis was studied the echocardiographic parameters in groups of patients exposed to percutaneous coronary interventions with subsequent in-stent restenosis formation, confirmed by angiography. As a comparison used similar groups of patients without restenosis in the previously installed stents. The results obtained which indicate the prevalence of concentric remodeling and eccentric hypertrophy of the left ventricular myocardium at the patients with in-stent coronary restenosis.

Key words: coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, in-stent restenosis, myocardial remodeling.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на стойкую тенденцию к уменьшению распространенности за период 2010-2016 гг., остаются ведущей причиной смертности населения РФ (вклад в общую смертность составляет 47,8 %). Только в 2016 году от ССЗ умерли более 904,1 тысяч человек, в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) – 481,8 тысяч и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) – 279,8 тысяч [1]. Показатели смертности от ССЗ в России являются одними из самых высоких в мире. Коэффициент смертности (число умерших на 100 000 населения соответствующего пола) от болезней системы кровообращения в 2016 году в РФ составил 616 случаев, тогда как в экономически развитых европейских

странах он ниже практически в 3 раза. Согласно данным официальной статистики около 40% людей в России умирают в активном возрасте (25–64 года). Смертность мужчин трудоспособного возраста от ИБС в России выше, чем во Франции, более чем в 10 раз [2]. ССЗ – наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ.

Исходя из вышесказанного, проблема борьбы с ИБС остается одной из наиболее приоритетных задач отечественного здравоохранения. Эндovasкулярные вмешательства открыли новый этап в кардиологии, значительно расширив возможности интервенционного лечения ИБС. По интенсивности развития коронарное стентирование опережает все другие

технологии коронарной реваскуляризации. В течение последних трех десятилетий, по мере увеличения частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием, всё больше внимания акцентируется на решении проблем, связанных с так называемым поздним рестенозом внутри стентов, регистрирующиеся через 4-6 месяцев. Рестеноз внутри стента (PBC, in-stent restenosis, ISR) – результат заживления повреждённого сосуда после стентирования, выявляют приблизительно у 10–40% пациентов с простым металлическим стентом [3] и в 3-5% случаев применения стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием (СЛП) [4].

Основными патогенетическими механизмами развития PBC являются пристеночное тромбообразование и гиперплазия неоинтимы, приводящие к патологическому ремоделированию стенки сосудов [5]. Повреждение эндотелия сосудов в ходе ЧКВ, задержка эндотелизации стента и дисфункция образующегося вновь эндотелия оказывают значительное влияние на формирование PBC. В качестве пускового момента рассматривается механическое повреждение интимы и меди артерий [6], а также гиперчувствительность к материалам стента [7]. Воспалительный процесс, развивающийся в ответ на повреждение интимы и разрушение атеросклеротической бляшки, инициирует адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, миграцию моноцитов и нейтрофилов [8]. Локальные воспалительные инфильтраты, содержащие моноциты, лимфоциты, эозинофилы и гистиоциты стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток неоинтимы [9]. Все эти процессы являются физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Однако в ряде случаев они приобретают патологический характер и приводят к возникновению избыточной гиперплазии неоинтимы и, как результат, к развитию рестеноза.

Наряду с пролиферацией ГМК, восстановление стенки артерии сопровождается пролиферацией эндотелиальных клеток. Полное покрытие неоинтимы эндотелиальными клетками происходит не ранее, чем через три месяца после имплантации стента [10]. Имплантация стентов с лекарственным покрытием увеличивает сроки восстановления эндотелия, что может являться причиной возникновения позднего тромбоза стента [11]. Доказана также роль генетического полиморфизма факторов клеточной пролиферации и адгезии, функции эндотелия, системного воспаления в развитии рестеноза после ЧКВ [12].

Поиск возможных обстоятельств, предрасполагающих к развитию рестеноза, в настоящее время активно продолжается. В результате целого ряда исследований, в основном, установить связь с анатомо-хирургическими параметрами, такими, как диаметр артерии и длина стента, что касается факторов сердечно-сосудистого риска, но достоверная связь увеличения частоты рестенозирования установлена только в отношении сахарного диабета и дислипидемии [13].

Тем временем, не прекращаются попытки разработать как конструкцию, так и покрытие стента, которые

могли бы обеспечить гарантированную профилактику рестеноза. Исследуются ген-элюирующие покрытия, содержащие генетические детерминанты, способные повлиять на ростовые факторы гладкомышечных клеток и эндотелия [14]. Впечатляющую перспективу открывает использование нанотехнологии: предлагается регулировать процесс высвобождения компонентов лекарственного покрытия электромагнитными или ультразвуковыми воздействиями в зависимости от клинической ситуации [14].

Общей проблемой разрабатываемых инновационных методов профилактики PBC является их сложность и дороговизна, в то время как известно, что имеющиеся СЛП уже обеспечили как минимум многократное снижение частоты поздних PBC по сравнению с простыми металлическими стентами.

В связи с этим возрастает актуальность формирования комплекса экономически необременительных методов оценки риска развития PBC, которые позволили бы сделать профилактику рестенозирования более целенаправленной.

Целью выполненного исследования явилось установление возможной взаимосвязи эхокардиографических показателей патологического ремоделирования миокарда с развитием поздних PBC у больных ИБС, подвергшихся ЧКВ со стентированием.

Материал и методы

В рамках проведенной работы было обследовано 92 пациента мужского и женского пола в возрасте $56,5 \pm 10,8$ лет. 61 страдали ишемической болезнью сердца и подвергались ЧКВ. Остальные 31 человек с артериальной гипертензией, не страдающих коронарной патологией, составили группу контроля. Было сформировано 3 группы: I – 29 лиц мужского и женского пола, которым провели стентирование коронарных артерий без ассоциированных с ним осложнений, II – 32 человека мужского и женского пола, у которых спустя 1–3 года после стентирования ангиографически был выявлен внутривентрикулярный рестеноз; III группу (контроль) составили 31 пациент мужского и женского пола без ИБС. Общая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Эхокардиографическое исследование включало оценку структурно-морфологических и геометрических параметров, объемные и индексированные показатели в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006). Обследование пациентов было проведено на эхокардиографе «Vivid E9» («General Electric») эхоимпульсным методом в одно- и двухмерном режиме, датчиком M5sc. При изучении бланков заключений эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) определяли: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ, мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, мм), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗС ЛЖ, мм). Данные показатели измерялись согласно рекомендациям Американского эхокардиографического

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Без рестеноза	Рестеноз	Контроль
N	29	32	31
Пол, М/Ж	18/11	27/5	18/13
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,29±5,09	29,5±5	32,0±8,64
АД среднее мм рт. ст. (M±SD) • Систолическое • Диастолическое	129,5±10,6 77,4±7,02	126,2±11,1 83,2±6,1	119,3±10,6 77,4±6,7
АД макс. мм рт. ст. (M±SD) • Систолическое • Диастолическое	185,52±14,99 101,55±8,21	199,19±19,75 97,10±8,24	180,81±21,18 95,0±7,3
Курение (%)	11 (37,9 %)	16 (50 %)	7 (22,58 %)
Заболевания (n, %) • ГБ II стадии • ГБ III стадии • Инфаркт миокарда в анамнезе • Ожирение • Дислипидемия • Сахарный диабет 2 типа	11 (37,93%) 18 (62,07%) 14 (48,27 %) 7 (24,14 %) 7 (24,14%) 5 (17,24 %)	8 (25%) 24 (75%) 25 (78%) 5 (15,62 %) 5 (15,62%) 7 (21,87%)	20 (64,51%) 7 (22,58%) 0 (0%) 9 (29,03%) 6 (19,35%) 4 (12,90%)

общества. Рассчитывали также фракцию выброса ЛЖ (%) по Тейхольцу (ФВ) и индекс массы миокарда (ИММ, г/м³), определявший как масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) отнесенная к площади поверхности тела, за уровень гипертрофии ЛЖ был принят критерий ИММЛЖ, превышающий 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин. ММЛЖ рассчитывали по формуле Devereux и соавт. согласно принятой в Пенсильванском соглашении (PennConvention, 1997 г.): $ММЛЖ = 1,04 * [(ТМЖП + ТЗС ЛЖ + КДР ЛЖ) * 3 - КДР ЛЖЗ] - 13,6$ – где 1,04 – плотность миокарда (в г/см³) и 13,6 – фактор исправления на граммы. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ, усл. ед.) рассчитывали как отношение суммы ТЗСЛЖ и ТМЖП к КДРЛЖ. С учетом значений этих показателей у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия левого желудочка – при ИММЛЖ ≤ 125 г/м², ОТС ≤ 0,45; концентрическое ремоделирование левого желудочка – при ИММЛЖ ≤ 125 г/м², ОТС более 0,45. У пациентов с превышающим нормальные значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Концентрическая гипертрофия левого желудочка – при ИММЛЖ > 125 г/м², ОТС > 0,45; эксцентрическая гипертрофия левого желудочка – при ИММЛЖ > 125 г/м², ОТС < 0,45.

Результаты

Оценка эхокардиографических показателей. В таблице 2 отражены сведения, касающиеся структурно-функционального состояния сердца у пациентов по данным ультразвукового исследования. При анализе полученных результатов было установлено, что статистически значимое различие в группах относительно контроля наблюдалось при оценке ИММЛЖ. При анализе остальных показателей (КДР, КСР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТСЛЖ) также отмечается тенденция к преувеличению величины данных показателей в обеих

Таблица 2. Показатели эхокардиографии у обследованных лиц

Показатели	Без рестеноза	Рестеноз	Контроль
	M±SD	M±SD	M±SD
КДР, мм	51,17±4,88	50,97±4,73	49,00±6,27
КСР, мм	33,90±5,38	34,13±6,91	32,68±6,09
ТМЖП, мм	13,05±1,92	12,12±1,19	11,39±2,87
ТЗСЛЖ, мм	12,21±1,14*	11,59±1,30	10,94±2,13
ОТСЛЖ	0,51±0,11#	0,47±0,07*#	0,45±0,10
ИММЛЖ, г/м ²	128,28±16,78*	120,03±17,72*	102,16±14,56
ФВ ЛЖ, %	57,31±9,04	60,23±9,34	61,71±9,59

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля; # – достоверность различий ($p < 0,05$) между исследуемыми группами.

группах пациентов с коронарными стентами, по отношению к контрольной группе, однако статистически недостоверная.

Не было обнаружено также достоверных различий фракции выброса левого желудочка ни между основными группами, ни по отношению к данным в группе контроля.

В группах обследованных лиц статистически значимое увеличение ТЗСЛЖ и ОТСЛЖ отмечено в группе пациентов с рестенозом, по сравнению с контрольной группой. Между группами пациентов с ИБС достоверных различий в ИММЛЖ не обнаружено, однако относительная толщина стенок была достоверно увеличена в группе больных с рестенозом. Остальные параметры оказались сопоставимы ($p > 0,05$) и также не демонстрировали существенных различий.

Оценка расчетных показателей, определяющих тип ремоделирования миокарда. При изучении распределения пациентов по соответствующим типам или паттернам ремоделирования, в группе РВС выявились значимые различия в группе больных с рестенозом относительно группы сравнения и группы контроля (табл 3).

Выявлено, что КР ЛЖ встречалось достоверно чаще в группе пациентов с РВС, ЭГ ЛЖ демонстри-

Таблица 3. Выраженность гипертрофии и тип ремоделирования миокарда

Показатели	Без рестеноза	Рестеноз	Контроль
N	29	32	31
НГ	3 (10,34%)*	5 (15,62%)*	15 (48,38%)
КР	12 (41,37%)#	15 (46,87%)#*	9 (29,03%)
КГ	10 (34,48%)#	3 (9,37%)#	6 (19,35%)
ЭГ	3 (10,34)	8 (25,0%)*	1 (3,22%)
Всего (n, %)	29 (100%)	32 (100%)	31 (100%)

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля; # – достоверность различий ($p < 0,05$) между исследуемыми группами.

ровало сходную тенденцию, однако статистическая значимость ее оказалась недостаточной. В группе стентированных пациентов без рестеноза значимо преобладали пациенты с КГ ЛЖ. Таким образом, соотношение частоты встречаемости разных типов патологического ремоделирования миокарда существенно отличается у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия склонности к рестенозированию.

Обсуждение

В нашем исследовании вывод о наличии КР делался на основании соотношения ОТСЛЖ и ИММЛЖ. В ходе исследования выявлено, что данный вид ремоделирования сердца наблюдался значимо чаще в группе пациентов с РВС.

Литература

1. Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. Москва, 2017; 171с.
2. Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2011; 18: P.627-634.
3. Van der Hoeven B. L., Schaliij M. J., van der Wall EE. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel disease. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005; 149 (51): P.2837–2840.
4. Козлов К.Л., Пальцева Е.М., Полякова В.О. и соавт. Артериальный рестеноз. Молекулярно-биомедицинские аспекты. *Эко-Вектор*. 2017: 271с.
5. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 6 (98): С.91-95.
6. Lemos P.A., Saia F., Lighthart J.M. et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation*. 2003; 108(3): P.257–60.
7. Svedman C., Ekqvist S., Moller H. et al. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries. *Contact Dermatitis*. 2009; 60: P.158–64.
8. Neumann F, Gawaz M, Pucher G, et al. Neutrophil and platelet activation at balloon-injured coronary artery plaque in patients undergoing angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: P.819-24.
9. Klomp M, Beijk MA, Tijssen JG, de Winter R.J. One year clinical outcome in an unselected patient population treated with the genous endothelial progenitor cell capturing stent/Catheter Cardiovasc Interv. 2011 May; 77 (6): P.809-17.
10. Grewe P.H., Deneke T., Machraoui A. et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(1): 157–63.
11. Finn A.V., Nakazawa G., Joner M. et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: P.1500–510.
12. Ломоносова А.А., Григорова С.Ю., Афанасьев Ю.И. Проблема рестеноза после чрескожных внутрикоронарных вмешательств и перспективы его профилактики с помощью генотерапевтических воздействий. *Научные ведомости*. 2010; 4 (75): P.5-10.
13. Robert A Byrne, M. Joner, A. Kastrati. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going. *European Heart Journal*. 2015; 36(47): P.3320-31.
14. Lekshmi M.K., Hui-Lian Che et al. Drug- and Gene-eluting Stents for Preventing Coronary Restenosis. *Chonnam Med J*. 2017; 53: P.14-27.
15. Буховец И.Л., Ворожцова И.Н., Лавров И.Г. и соавт. Эхокардиографические аспекты ремоделирования левого желудочка у больных ИБС до и после корригирующих операций на сердце. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013. N4 С. 109-116.

Считается доказанным, что типы ремоделирования миокарда левого желудочка представляют собой также одновременно стадии одного и того же процесса у конкретного пациента. Ряд авторов рассценивает концентрический тип гипертрофии как состояние компенсации, а эксцентрический тип – как состояние декомпенсации в ремоделировании ЛЖ, при этом во всех случаях ремоделирования сердце больного адаптируется таким образом, что ММЛЖ компенсирует прирост объема полости ЛЖ [15]. Концентрическое ремоделирование возможно рассматривать как самую начальную ступень данного континуума. Поэтому одним из возможных объяснений повышенной склонности к формированию коронарных рестенозов именно на данной стадии ремоделирования может быть особенность выработки, распределения и накопления ростовых факторов в миокарде, ассоциированная с гиперплазией неоинтимы поврежденных в процессе стентирования коронарных артерий.

Выводы

Полученные результаты исследования показали, что у пациентов с концентрическим ремоделированием миокарда после постановки коронарных стентов достоверно чаще развивается РВС. Таким образом, следует предположить, что определенная геометрия миокарда может представлять собой предиктор развития рестеноза.

Дальнейшее изучение влияния факторов, участвующих в ремоделировании сердечной мышцы на разных стадиях, позволит сформировать клинко-инструментальный «портрет» коронарного рестеноза и, таким образом, предопределил новые возможности в разработке перспективных методов его профилактики.