

5. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ // Русский врач. – 2006. – №12. – С. 3–8.
6. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // Br. Med. J. – 1996. – Vol. 313. – P. 711–775.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца // Клиническая медицина. – 2005. – №6. – С. 72–77.
8. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №6 (4). – С. 1–40.
10. Zagotta W.N., Olivier N.B., Black K.D. et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels // Nature. – 2003. – Vol. 425. – P. 200–205.

Поступила 01.04.2010

УДК: 616.127-005.4:616.124.2-089.844-089.168.1

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В.А. Казаков^{1, 2}, И.В. Суходоло², В.М. Шипулин¹, О.Н. Огуркова¹, А.М. Гусакова¹,
С.С. Гутор², А.А. Лежнев¹, Т.В. Ватолина¹

¹ Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

² ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Томск

E-mail: vkazakov@cardio.tsu.ru

SEARCH OF MOLECULAR MARKERS OF POSTOPERATIVE REMODELING OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

V.A. Kazakov^{1, 2}, I.V. Sukhodolo², V.M. Shipulin¹, O.N. Ogurkova¹, A.M. Gusakova¹,
S.S. Gutor², A.A. Lezhnev¹, T.V. Vatolina¹

¹ Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

² Siberian State Medical University, Tomsk

Исследовано содержание матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase – MMP-1, 3, 9), тканевого ингибитора MMP-1 (TIMP-1), предсердного натрийуретического пептида (pro-ANP) и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методами твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке и плазме крови 53 больных ишемической кардиомиопатией и у 17 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту. В группе больных ишемической кардиомиопатией у 37 пациентов проведено определение циркулирующих антител к миокарду в сыворотке крови методом, основанным на реакции непрямой иммунофлуоресценции. Через 1 год после оперативного лечения обследовано 27 пациентов (49,1%), у 6 из которых отмечена отрицательная динамика отдаленного послеоперационного периода. Статистический анализ полученных данных показал, что концентрация MMP-3 и MMP-9 в сыворотке крови пациентов с послеоперационным ремоделированием статистически значимо выше, чем у больных с положительным результатом хирургического лечения ($p=0,03$), что позволяет рассматривать MMP-3 и MMP-9 в качестве молекулярных маркеров послеоперационного ремоделирования левого желудочка.

Ключевые слова: ишемическое ремоделирование левого желудочка, молекулярные маркеры, матриксные металлопротеиназы, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды.

The concentration of matrix metalloproteinase (MMP-1, 3, 9), tissue inhibitor MMP-1 (TIMP-1), atrial (proANP) and brain NT-(proBNP) natriuretic peptide have been studied by the method of enzyme-linked immunosorbent assay in blood serum and plasma in 53 patients with ischemic cardiomyopathy and in 17 healthy volunteers. The groups were of the comparable age. In 37 patients from the group with ischemic cardiomyopathy there was performed identification of circulating antibodies to myocardium in blood serum by the method based on the reaction of indirect immune fluorescence. In one year after surgical treatment 27 patients (50,9%) were examined, in 6 of them there was noticed negative dynamics of the late postoperative period. Statistical analysis of the obtained data showed that concentration of MMP-3 and MMP-9 in blood serum of the patients with postoperative remodeling was significantly higher than that in patients with favourable late postoperative period ($p=0,03$); this fact allows MMP-3 and MMP-9 identification as molecular markers of postoperative remodeling of left ventricle.

Key words: ischemic remodeling of left ventricle, molecular markers, matrix metalloproteinase, atrial and brain natriuretic peptide.

Введение

Постинфарктное ремоделирование левого желудочка – актуальная проблема современной кардиологии и кардиохирургии. Процесс ремоделирования сердца представляет собой совокупность изменений формы, объема полостей и массы миокарда постинфарктного сердца в ответ на выраженные неадекватные гемодинамические условия его функционирования. Различные варианты реконструкции левого желудочка, направленные на механическое изменение размеров сердечных полостей, в сочетании с аортокоронарным шунтированием занимают ведущее место в комплексном лечении этой патологии.

Однако их результаты показывают, что у 15–40% оперированных пациентов происходит повторное «ремоделирование» сердца и прогрессирование сердечной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде, т.е. возвращение к исходным (дооперационным) показателям размеров и функциональной способности органа. Безусловно, в основе негативной динамики отдаленного послеоперационного периода лежит необратимость далеко зашедших патологических процессов в миокарде.

Ранее нами был показан вклад клеточно-стромальных механизмов в процесс послеоперационного ремоделирования левого желудочка, определены морфологические факторы, связанные с неблагоприятной динамикой послеоперационного периода и предложен способ прогнозирования повторного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией (патент Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам №2310372 от 20.11.2007) [1, 2].

Вместе с тем вопрос о дооперационном прогнозировании отдаленных результатов оперативного лечения до сих пор открыт, поскольку применение до- и интраоперационной морфологической диагностики степени обратимости патологических процессов в ишемизированном миокарде на практике существенно лимитируется по причине того, что взятие биопсий стенок сердца всегда сопряжено с определенного рода опасностью и зачастую становится причиной отказа от таковой. В этом свете одним из перспективных направлений научного поиска представляется обнаружение молекулярных предикторов послеоперационного ремоделирования сердца в крови больных наряду с тканевыми и клеточными аспектами данного явления.

Тщательный отбор пациентов, основанный на комплексном клинико-морфологическом и лабораторном анализе прогнозирования результатов оперативного лечения, позволит увеличить эффективность стандартной процедуры хирургического восстановления нормальной геометрии левого желудочка за счет отказа от таковой заведомо бесперспективным больным в пользу первичной трансплантации сердца.

Целью нашей работы стало выявление неинвазивных молекулярных маркеров послеоперационного ремоделирования левого желудочка в крови больных с обширным постинфарктным кардиосклерозом.

Материал и методы

В исследование включены 53 больных ишемической болезнью сердца мужского пола с множественными инфарктами миокарда в анамнезе, перенесшие хирургическую реконструкцию левого желудочка по Дору в сочетании с аортокоронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения. Клиническими критериями отбора пациентов, включенных в настоящую работу, были следующие параметры: конечно-диастолический индекс левого желудочка (КДИ ЛЖ) >100 мл/м² поверхности тела, конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ >80 мл/м² поверхности тела, конечно-диастолическое давление ЛЖ >30 мм рт.ст., фракция выброса (ФВ) ЛЖ $<40\%$, наличие участков а- и дискинеза левого желудочка, стенокардия II–IV функционального класса по классификации Канадского общества кардиологов (CCS), недостаточность кровообращения (НК) II–IV функционального класса по NYHA (Нью-Йоркская Ассоциация сердца), длительность течения ишемической болезни сердца от 1 года до 10 лет, поражение коронарных артерий – стеноз более 75% передней нисходящей артерии или ствола, или стеноз, превышающий 75% не менее чем в двух коронарных артериях. Отсутствие органического поражения клапанов сердца также входило в клинические критерии отбора пациентов.

Контрольную группу составили 17 практически здоровых добровольцев. Группы пациентов и здоровых добровольцев были сопоставимы по возрасту (от 42 до 65 лет).

Определение содержания в плазме и сыворотке крови натрийуретических пептидов и матриксных металлопротеиназ, а также тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, соответственно, проводили иммуноферментным методом наборами следующих фирм: pro-ANP и NT-proBNP – «Biomedica» (Австрия); матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase – MMP) pro-MMP-1 и MMP-9 – «R&D» (США); MMP-3 и TIMP-1 – «Biosource» (США). Определение циркулирующих антител к миокарду в сыворотке крови проводили у 37 больных ишемической кардиомиопатией методом, основанным на реакции непрямой иммунофлуоресценции (набор «IMMCO Diagnostics», США): учитывали наличие антифибрилярных, антисарколемных и антинуклеарных антител по локализации флюорохрома на гистологических препаратах методом флуоресцентной микроскопии. Концентрацию антител выражали в титре. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SSPS 11.5 for Windows. Нормальность закона распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Вилка: закон распределения считали достоверно не отличающимся от нормального при $p < 0,05$. Для проверки статистических гипотез использовали t-критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий Манна–Уитни (в случае ненормального закона распределения). В обоих случаях различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью среднего (Mean) и стандартного отклонения (Std.Dev.); не подчиняющиеся нормальному зако-

ну распределения – с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_{25} – Q_{75}).

Результаты

Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды – члены семейства гормонов, секретируемых кардиомиоцитами предсердий и желудочков. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) секретируется в кардиомиоцитах желудочков сердца, и его уровень более точно отражает напряжение миокарда в стенке левого желудочка. Предсердный натрийуретический пептид (ANP) секретируется в ответ на растяжение предсердий. Анализ полученных нами данных показал, что в группе больных ишемической кардиомиопатией содержание pro-ANP и NT-proBNP в плазме крови существенно выше по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,001$) (табл. 1).

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в физиологических и патологических процессах, включая эмбриогенез, тканевое ремоделирование, заживление ран и т.д. Исследование содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови показало, что между группой больных с ишемической кардиомиопатией и группой здоровых добровольцев нет различий в содержании матриксных металлопротеиназ типов 1, 3, 9 и тканевого ингибитора MMP-1 (TIMP-1). При этом нормальному закону распределения подчиняется только содержание MMP-9 в сыворотке крови (табл. 1).

При оценке частоты выявления антител разной специфичности было установлено, что в группе здоровых добровольцев в 53% случаев аутоантител к ткани сердца обнаружено не было, у 47% определялись антитела к фибриллярным структурам. При этом у 6% фибриллярные аутоантитела присутствовали в титре 40, у остальных – в титре 20. В группе пациентов с ишемической кардиомиопатией распределение титров антител к фибриллярным структурам было следующим: у 24,3% антитела определялись в титре 20, у 43,2% – в титре 40, у 16,2% – в титре 80, у 5,4% титр достигал 160, и лишь у 10,8% пациентов аутоантитела выявлены не были (рис. 1а).

При определении антител к сарколеммным структурам выявлено, что в 53% случаев у здоровых доноров данные антитела отсутствовали. У 46% пациентов антитела к сарколеммным структурам определялись в титре 20, у 24,3% – в титре 40, у 21,6% – в титре 80, у 2,7% – титре 160 (рис. 1б).

Максимальная частота выявления антител к структурам ядра в группе контроля составила 11,8%. В группе пациентов наивысший титр, в котором встречались ядерные антитела, оказался равным 80 (2,7%), у 5,4% пациентов антитела к структурам ядра выявлены в титре 40, у 32,4% – в титре 20, у 59,5% аутоантитела данной специфичности отсутствовали (рис. 1в).

Через 1 год после оперативного лечения обследованы 27 пациентов из 53 (50,9%), включенных в настоящее исследование. В качестве метода оценки размеров полостей сердца и вычисления индексированных показателей применялась эхокардиография. Несмотря на очевидные преимущества данного метода исследования, он обладает низкой воспроизводимостью результатов, которая колеблется в пределах 20% от полученных величин [3]. Для оценки изменения КСИ по сравнению с дооперационными значениями был использован интервал в 20%. Изменения, превышающие 20% в положительную или отрицательную сторону, считались достаточными для того, чтобы признать эти изменения истинными.

Пациенты, у которых КСИ составлял менее 80% от дооперационных значений, были отнесены к I группе. Процесс ремоделирования левого желудочка был остановлен и повернут вспять хирургическим вмешательством – «реверсивный тип ремоделирования». При этом рассчитанный показатель Δ КСИ был меньше –20%.

Пациенты, у которых КСИ был больше 80% от дооперационных значений, были отнесены ко II группе. Прогноз течения сердечной недостаточности в результате комплексного хирургического лечения ишемической кардиомиопатии оказался неизменным. Процесс ремоделирования либо оказался резистентным к воздействию, либо продолжил прогрессировать после оперативного лечения – «прогрессирующий тип ремоделирования». При этом рассчитанный показатель Δ КСИ был больше –20%.

Таблица 1

Содержание натрийуретических пептидов и матриксных металлопротеиназ в плазме и сыворотке крови у больных ишемической кардиомиопатией и здоровых добровольцев

Показатель	Нормальность закона распределения		Достоверность отличия групп		Группа контроля			Группа больных ишемической кардиомиопатией		
	Shapiro-Wilk	p	Mann-Whitney t-Test		17 человек			53 человека		
Ненормальный закон распределения			U	p	Q_{25}	Me	Q_{75}	Q_{25}	Me	Q_{75}
pro-ANP (нмоль/л)	0,912	<0,001	110	<0,001*	1,78	2,41	2,77	3,93	6,53	8,94
NT-proBNP (фмоль/л)	0,733	<0,001	49	<0,001*	4,45	6,12	8,25	23,05	39,35	71,26
MMP-3 (нг/мл)	0,613	<0,001	392	0,42	5,71	6,09	7,82	5,16	6,17	7,08
pro-MMP-1 (нг/мл)	0,938	0,002	393	0,43	2,66	4,25	9,55	3,75	5,29	8,54
TIMP-1 (нг/мл)	0,884	<0,001	435	0,83	437,2	469,8	508,6	438,2	457,2	503,6
Нормальный закон распределения			t	P	Mean		Std. Dev.	Mean		Std. Dev.
MMP-9 (нг/мл)	0,968	0,069*	-1,931	0,06	84,22		21,29	71,38		24,58

Примечание: * – статистически значимые различия.

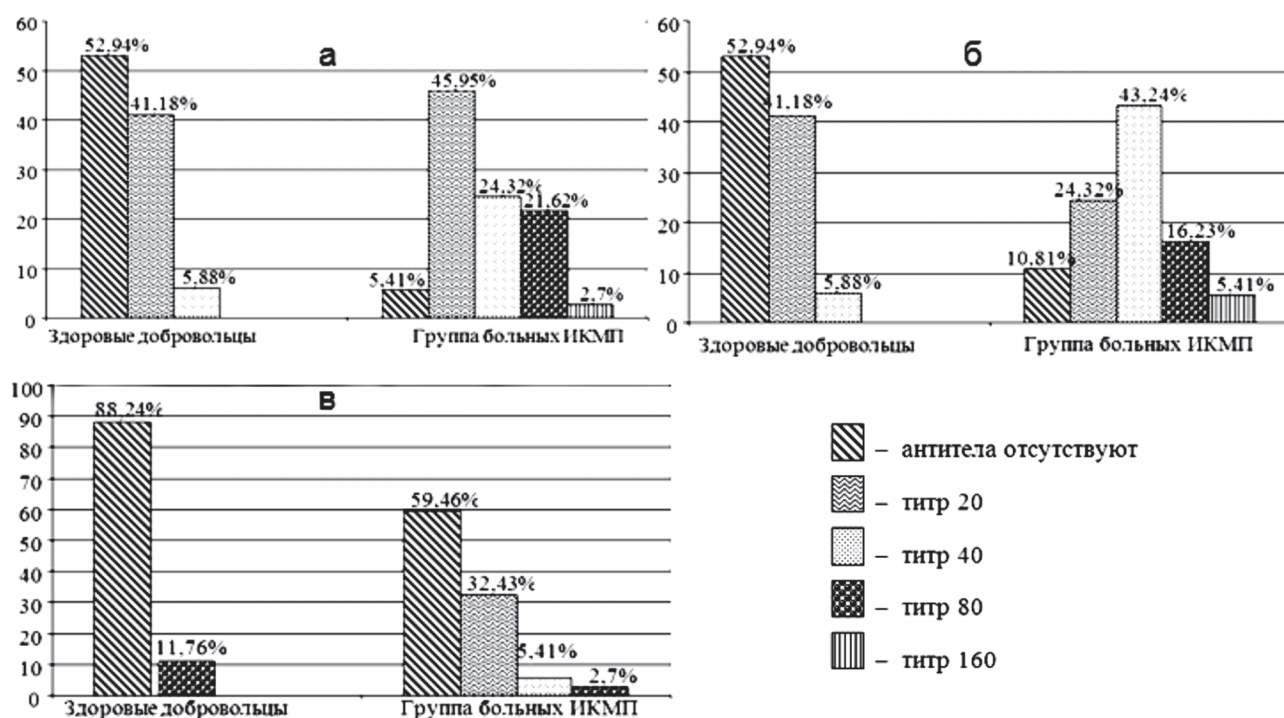


Рис. 1. Частота выявления титров антител к фибриллярным (а), сарколеммным (б) и ядерным (в) структурам миокарда у здоровых доноров и у пациентов с ишемической кардиомиопатией

Согласно приведенному выше алгоритму оценки отдаленного послеоперационного периода, в I группу был включен 21 пациент (с положительной динамикой отдаленного послеоперационного периода), во II – 6 больных (с отрицательной динамикой отдаленного послеоперационного периода). Показатели уровня pro-ANP, NT-proBNP и pro-MMP-1, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 в плазме и сыворотке крови, соответственно, у больных ишемической кардиомиопатией с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода представлены в таблице 2.

Из 37 больных, чья кровь исследовалась на антимиокардиальные антитела, отдаленный послеоперационный

период удалось проследить у 22 пациентов (59,5%). При этом послеоперационное ремоделирование левого желудочка произошло только у 3 пациентов, что не позволяет однозначно связать активность воспалительного ответа в миокарде с послеоперационной функцией сердца. Определение «критического» титра антител к структурам миокарда, безусловно, станет предметом нашего дальнейшего научного поиска.

Обсуждение

Таким образом, оценка содержания MMP-3 и MMP-9 в сыворотке крови на дооперационном этапе позволяет

Таблица 2

Содержание натрийуретических пептидов и матричных металлопротеиназ в плазме и сыворотке крови у больных ишемической кардиомиопатией с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода

Показатель	Нормальность закона распределения		Достоверность отличия групп		Группа I			Группа II		
	Shapiro-Wilk	p	Mann-Whitney t-TEST		21 человек			6 человек		
Ненормальный закон распределения			U	p	Q ₂₅	Me	Q ₇₅	Q ₂₅	Me	Q ₇₅
pro-ANP (нмоль/л)	0,917	0,03	57	0,73	3,69	6,34	8,59	3,31	5,30	7,78
NT-proBNP (фмоль/л)	0,729	<0,01	59	0,82	12,30	38,45	58,42	19,48	39,93	90,37
MMP-3 (нг/мл)	0,861	0,002	25	0,03*	5,16	5,70	7,05	6,25	7,11	8,49
TIMP-1 (нг/мл)	0,838	0,001	46	0,32	426,0	455,8	502,6	447,4	480,8	512,4
Нормальный закон распределения			t	P	Mean		Std. Dev.	Mean		Std. Dev.
MMP-9 (нг/мл)	0,954	0,26*	-2,255	0,03*	64,51		24,23	90,64		27,97
pro-MMP-1 (нг/мл)	0,948	0,19*	-0,651	0,52	6,10		3,72	7,25		4,28

Примечание: * – статистически значимые различия.

«предвидеть» исход возможного оперативного лечения, поскольку их содержание значимо выше в группе больных с послеоперационным ремоделированием сердца. Безусловно, определение точного порогового значения указанных выше маркеров, а также оценка их чувствительности и специфичности требуют анализа гораздо большего клинического материала. Что касается антител к структурам миокарда, то их титр существенно выше у больных с ишемической кардиомиопатией, что подтверждает выдвинутую нами гипотезу о миокардите как ключевом факторе неблагоприятных результатов оперативного лечения [1, 2]. Очевидно, что исследование крови у больных с обширным постинфарктным кардиосклерозом на дооперационном этапе с целью прогнозирования отдаленного послеоперационного периода уже сегодня не просто перспективно, а целесообразно.

Работа поддержана Советом по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддер-

жки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-4348.2010.7), грантами РФФИ №09-04-99095-р_о-фи и №09-04-92424-КЭ_а.

Литература

1. Казаков В.А. Морфологические аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией // Артериальная гипертензия. – 2009. – №3 (15). – С. 376–383.
2. Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Кривошеков Е.В. и др. Морфофункциональная характеристика миокарда пациентов с постинфарктным ремоделированием как возможная причина неблагоприятных результатов оперативного лечения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – №5. – С. 37–41.
3. Left ventricular reverse remodeling after undersized mitral ring annuloplasty in patients with ischemic regurgitation / S. Gelsomino et al // Ann Thorac Surg. – 2008. – Vol. 85. – P. 1319–1330.

Поступила 12.04.2010

УДК 616.125.2

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ МИТРАЛЬНОМ ПОРОКЕ СЕРДЦА

А.Н. Стасев

Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск
E-mail: astasev@gmail.com

COMBINATION THERAPY OF ATRIAL FIBRILLATION ALONG WITH MITRAL VALVE DISEASE

A.N. Stasev

Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

В статье представлены результаты применения комбинированного лечения фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде у пациентов с пороком митрального клапана. В исследование включено 34 пациента. Всем пациентам было выполнено оперативное лечение порока митрального клапана и радиочастотная процедура изоляции предсердий по типу «Лабиринт». В основной группе исследуемых оперативное лечение порока митрального клапана было дополнено шовной пластикой левого предсердия по собственноразработанной методике. В срок 1 год после операции средний размер левого предсердия в группе с атриопластикой составил $44,3 \pm 4,4$ мм, объем левого предсердия – $118,39 \pm 22,4$ мл, в группе без атриопластики – $46,7 \pm 2,7$ мм и $152,6 \pm 34,2$ мл соответственно, результаты между группами достоверно отличались друг от друга. Полный контроль ритма в послеоперационном периоде и проведение при необходимости кардиоверсий в срок 6–12 месяцев позволяют повысить частоту синусового ритма у этих пациентов до 85% на фоне применения антиаритмической терапии. Хирургическое уменьшение полости левого предсердия совместно с устранением гемодинамических (протезирование митрального клапана) и электрофизиологических причин (процедура РЧА «Лабиринт») развития фибрилляции предсердий значительно увеличивает частоту послеоперационного восстановления и сохранения синусового ритма, тем самым улучшая отдаленный прогноз этих пациентов.

Ключевые слова: митральный клапан, левое предсердие, фибрилляция предсердий, атриомегалия.

The article reveals the results of the usage of combination therapy of atrial fibrillation in the early postsurgical period in patients with mitral valve abnormality. The study included 34 patients. All patients were operated with mitral valve abnormality and underwent a procedure of radiofrequency atrial isolation «labyrinth». The initial group of patients along with operational treatment of mitral valve abnormality underwent sutural plastics of left atrium by self-developed procedure. One year after the surgery, medium size of left atrium in the group with atrium plastics was $44,3 \pm 4,4$ mm, left atrial volume – $118,39 \pm 22,4$ ml, and in the group without atrial plastics – $46,7 \pm 2,7$ mm and $152,6 \pm 34,2$ ml respectively; the results between the groups authentically differed from each other. Absolute rhythm control in postsurgical period and conducting, if necessary, cardioversion at the time of 6–12 months with underlying antiarrhythmic therapy allows to increase