

УДК 616.132-007.271-089.168.1:616.127:61.001.57

*Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева***ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ: РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И НЕГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым предиктором сердечнососудистых событий. Многие десятилетия регресс гипертрофии миокарда и уменьшение размера полостей сердца у пациентов с клапанной патологией сердца рассматривались исключительно с позиций эффективности хирургического лечения. Считалось, что протезирование клапана сердца решает практически все проблемы обратного ремоделирования миокарда. Изучение молекулярных механизмов гипертрофии миокарда изменило представление о стратегических задачах до- и послеоперационного ведения больного с аортальным стенозом (АС). Известно, что процессы гипертрофии кардиомиоцитов тесно связаны с изменением стромального компонента сердца, состояние которого определяется процессами синтеза и деградации коллагена. Метаболизм внеклеточного матрикса происходит с участием протеолитических ферментов - матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (TIMP) [1]. Диагностическое значение определения уровня ММР и TIMP в сыворотке крови у больных с перегрузкой давлением изучено недостаточно.

В настоящем исследовании представлены результаты изучения факторов, влияющих на процесс послеоперационного ремоделирования миокарда у больных с АС.

Материалы и методы. Обследовано 34 пациента (табл. 1) с изолированным неревматическим АС (табл. 2) до операции. 24 пациента обследованы повторно через 6 мес после протезирования аортального клапана (ПАК). Этиология порока была верифицирована с помощью гистологического исследования клапана.

Эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате VINGMED, System Five (GE, США) по стандартному протоколу с расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux [2]. Концентрацию ММР-9 и TIMP-1 в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом в парных пробах с помощью стандартного набора «Quantikine®» (R&D Systems, США) для ММР-9 и «BioSource» (Бельгия) для TIMP-1. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли ультрачувствительным латексным методом (TINA-QUANT, Roche, США). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне $p=0,05$ (5 %). Корреляционные связи

между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический ранговый критерий Спирмена. Определение достоверности различий в парных выборках осуществлялось с помощью t-теста.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с изолированным аортальным стенозом

Показатель	M±m (n=34)
Возраст, лет	60,6±9,7
Женщины: мужчины	12:22
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 ± 0,7
Курение, %	23,5
Фибрилляция предсердий, %	20,6
Наличие артериальной гипертензии, %	73,5
ХСН II ф. к., %	35,2
ХСН III ф. к., %	58,8
ХСН IV ф. к., %	5,9

Таблица 2

Эхокардиографическая характеристика пациентов с аортальным стенозом до и после протезирования аортального клапана

Показатель	До операции M± m (n=34)	После операции M ± m (n=24)
Левое предсердие, мм	43,9 ± 5,1	42,5 ± 4,5
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	50,7 ± 4,9	50,7 ± 5,1
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	34,2 ± 6,2	34,4 ± 5,0
Межжелудочковая перегородка, мм	14,4 ± 2,4	12,2 ± 1,7*
Задняя стенка ЛЖ, мм	12,9 ± 1,6	11,6 ± 1,5*
Фракция выброса, %	63,1 ± 12,3	64,4 ± 9,1
Градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	110 ± 26,4	23,7 ± 7,5*
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31,2 ± 13,0	21,8 ± 9,8*
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	194,5±51,1	152,2±33,6*
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,56±0,09	0,46±0,06*

* Достоверность различий до и после операции p<0,01.

Результаты исследования. Среди больных преобладали пациенты с дегенеративным кальцинозом аортального клапана (64,7 %). Остальные 35,3 % составляли пациенты с врожденным пороком сердца: двустворчатый аортальный клапаном с кальцинозом.

У 92 % пациентов выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда (ИММ) 194,5±51,1г/м²; ОТС ЛЖ 0,56±0,09) (см. табл. 2). Степень гипертрофии миокарда зависела от градиента давления на аортальном клапане ($r = 0,37$; $p = 0,03$) и наличия сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) (ИММ 300,7±28,8 г/м² против 372,8±15,3 г/м² у больных без АГ; $p = 0,03$). Увеличение ИММ ЛЖ у обследованных больных сопровождалось снижением фракции выброса (ФВ) ($r = -0,35$; $p = 0,03$).

У всех пациентов концентрация ММР-9 в сыворотке крови была в пределах референтной нормы (259,1±124,9 нг/мл; норма 169-705 нг/мл) (табл. 3). Однако до операции выявлена прямая корреляция между индексом ММЛЖ и уровнем ММР-9 ($r=0,55$; $p=0,003$). Содержание ТИМР-1 в сыворотке крови значительно превышало норму (586,8±123,5 нг/мл; норма 92-116 нг/мл) и было ассоциировано со снижением фракции выброса ($r=0,51$; $p=0,01$). За счет преобладания ТИМР-1 соотношение ММР-9/ТИМР-1 было снижено (0,45±0,21). Отмечена прямая корреляция уровня СРБ и тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) до операции (2,2±0,3 г/л при II ф. к.; 3,9±0,5 г/л при III ф. к.; 7,7±4,5 г/л при IV ф. к.; $p=0,02$).

Таблица 3

Содержание ММР-9, ТИМР-1 и С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с изолированным аортальным стенозом до и после протезирования аортального клапана

Показатель	До операции M ± m (n=34)	После операции M ± m (n=24)
СРБ, г/л	3,6±2,7	4,1±2,2
ММР-9, нг/мл	259,1±124,9	219,3±135,4
ТИМР-1, нг/мл	586,8±123,5	445,1±151,5*
Соотношение ММР-9/ ТИМР-1	0,45±0,21	0,48±0,21

* Достоверность различий до и после операции p<0,01.

Через 6 мес после операции отмечено уменьшение индекса ММЛЖ (152,2±33,6 против 194,5±51,1 г/м² до операции; $p=0,03$). Степень регресса гипертрофии миокарда не зависела от размера протеза. Основное влияние на процесс обратного ремоделирования миокарда оказывала степень исходной гипертрофии ($p<0,01$) и наличие сопутствующей артериальной гипертензии после операции (169,2±5,8 против 141,7±10,2 г/м² без гипертензии; $p=0,03$). Отсутствие значимого регресса ГЛЖ после операции сочеталось со снижением фракции выброса ($r = -0,49$; $p=0,01$). Тяжесть ХСН в послеоперационном периоде зависела от ММЛЖ (253,6±19,4 при I ф. к. и 307,8±8,7 г при II ф. к.; $p=0,03$). После ПАК концентрация ТИМР-1 в сыворотке крови снизилась (445,1±151,5 против 586,8±123,5 нг/мл до операции; $p=0,002$). Высокий уровень ТИМР-1 до операции был ассоциирован

с повышенной ММЛЖ после ПАК ($r=0,45$; $p=0,04$). В послеоперационном периоде отмечена обратная корреляционная зависимость уровня СРБ и регресса ММЛЖ ($r=-0,47$; $p=0,01$). Возрастно-половые различия не оказывали влияния на исследуемые показатели.

До операции у пациентов с дегенеративным кальцинозом аортального клапана содержание ММР-9 ($328,7 \pm 38,7$ нг/мл) и соотношение ММР-9/ТИМР-1 ($0,59 \pm 0,069$) было более высоким по сравнению с больными с двустворчатым аортальным клапаном ($224,8 \pm 25,6$ нг/мл; $p=0,04$ и $0,036 \pm 0,038$; $p=0,04$). После операции выявленная закономерность сохранялась для ММР-9 ($307,0 \pm 55,4$ нг/мл при кальцинозе аортального клапана и $154,5 \pm 19,1$ нг/мл при двустворчатом клапане; $p=0,03$). Также отмечен и более высокий уровень ТИМР-1 у пациентов с дегенеративным кальцинозом аортального клапана ($546,4 \pm 27,4$ и $393,2 \pm 41,4$ нг/мл соответственно; $p=0,002$).

Обсуждение. Течение АС долгое время остается бессимптомным. Однако с появлением ангинозного синдрома, синкопов или признаков ХСН средняя продолжительность жизни сокращается на 2-3 года и значительно возрастает риск внезапной смерти [4].

Появление симптомов не всегда коррелирует со степенью АС. У пациентов с бессимптомным гемодинамически значимым АС в 50 % случаев жалобы появляются в течение 5 лет [4]. Площадь отверстия аортального клапана и степень ГЛЖ являются единственными эхокардиографическими предикторами появления клиники у пациентов с асимптомным АС [5]. В настоящем исследовании не выявлено связи между градиентом давления на аортальном клапане и тяжестью клинических проявлений ХСН.

При АС увеличивается систолическое напряжение стенки ЛЖ, в результате чего развивается концентрическая гипертрофия миокарда. Согласно закону Лапласа, ГЛЖ рассматривается как естественная адаптивная реакция, которая направлена на нормализацию напряжения стенки ЛЖ и поддержание адекватного выброса [6]. Однако в экспериментах с перегрузкой давлением на генетически-модифицированных животных с блокадой развития гипертрофии миокарда было доказано, что отсутствие достаточной ГЛЖ и нормализации напряжения стенки миокарда не приводит к ухудшению функции ЛЖ [6, 7]. Проведенное нами исследование подтверждает, что увеличение индекса ММЛЖ сопровождается снижением глобальной сократительной способности миокарда и нарастанием тяжести ХСН. Аналогичные данные получены в работе М. Kipari с соавт. (2005), в которой на примере 137 пациентов с АС показано, что основным предиктором систолической дисфункции и развития ХСН является увеличение индекса ММЛЖ. По данным R.G. Fuster с соавт. (2005), индекс ММЛЖ был наиболее значимым предиктором смертности у пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 50 %. Таким образом, экспериментальные и клинические наблюдения подвергают сомнению парадигму о необходимости компенсаторной ГЛЖ при АС и позволяют сделать вывод о том, что гипертрофия миокарда носит дезадаптивный характер [8].

Развитие декомпенсации обусловлено фенотипической трансформацией кардиомиоцитов, развитием апоптоза и сердечного фиброза [9]. У пациентов с АС фиброз является ранним морфологическим изменением миокарда ЛЖ, который считается главной детерминантой развития диастолической и систолической дисфункции миокарда ЛЖ, а также одним из структурных субстратов аритмогенеза, что играет большую роль в развитии внезапной смерти и прогрессировании ХСН. Строма миокарда связывает кардиомиоциты между собой и другими клетками, помогает синхронизировать сокращение и расслабление во время систолы и диастолы [1, 9]. В результате разрушения трехмерной сети внеклеточного матрикса изменяется геометрия ЛЖ, нарушаются клеточные контакты кардиомиоцитов, развивается дилатация ЛЖ и прогрессирует ХСН [1].

Состояние стромы миокарда регулируется системой ММР/ТИМР. В нормальном миокарде содержание ММР/ТИМР крайне низкое, тогда как у пациентов с АС степень фиброза миокарда ЛЖ прямо пропорциональна уровням ТИМР-1 и ТИМР-2, а уровень ММР остается на уровне здоровых контролей и не имеет прямой связи с депозицией коллагена [10]. В проведенном нами исследовании баланс ММР/ТИМР смещен в сторону блокады ММР, что свидетельствует о потере контроля над избыточным образованием стромы. С увеличением доли фиброза и дегенерацией кардиомиоцитов нарастает конечное диастолическое давление и снижается фракция выброса ЛЖ [11]. Эти морфологические изменения можно рассматривать в рамках так называемой «апоптотической кардиомиопатии» при хронической перегрузке давлением [12]. Внезапное появление симптомов может отражать тот момент, когда гибель кардиомиоцитов достигает своей критической величины. С помощью гипотезы «апоптотической кардиомиопатии» можно объяснить, почему у части пациентов с аортальным стенозом ПАК не может существенно улучшить самочувствие и предотвратить дальнейшее нарастание ХСН [12]. В настоящей работе повышение содержания ТИМР-1 в сыворотке крови имело обратную корреляцию с сократительной способностью ЛЖ. Более того, высокий уровень ТИМР-1 до операции был ассоциирован с большим индексом ММЛЖ у пациентов после коррекции порока. Снижение сократимости ЛЖ и плохой регресс гипертрофии, вероятно, обусловлен большой долей фиброза в миокарде.

У пациентов с АС максимальное обратное ремоделирование миокарда ЛЖ происходит в течение первых 6 мес после протезирования [13]. В настоящей работе установлено, что на регресс гипертрофии миокарда оказывает влияние не размер имплантированного протеза, а исходная степень ГЛЖ и наличие некоррегированной АГ после операции, что согласуется с данными других исследований [14, 15]. По данным М. Kipari с соавт. (2005), через 3 мес после ПАК у пациентов с большой ММЛЖ происходит уменьшение ГЛЖ, тогда как у пациентов без ГЛЖ эхокардиографические данные существенно не изменяются. В нашем исследовании наибольший регресс гипертрофии миокарда отмечен у пациентов с исходно большей ММЛЖ.

Известно, что повышенный уровень СРБ ассоциирован с увеличением сердечнососудистых событий и неблагоприятным прогнозом у больных с ХСН [16, 17]. В проведенном нами исследовании тяжесть ХСН и недостаточная степень регресса гипертрофии миокарда после ПАК также были связаны с повышением уровня СРБ.

Несмотря на большое количество международных гайдлайнов по ведению пациентов с АС, медикаментозная терапия для этих больных до сих пор не определена. Рекомендации ограничиваются симптоматическими средствами коррекции артериальной гипертензии и нарушений ритма. При этом не учитываются многие уже стандартные патофизиологические пути формирования ГЛЖ и прогрессирования ХСН. В настоящее время известно несколько пилотных исследований с небольшим числом пациентов с АС, которые продемонстрировали хорошую переносимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [18, 19]. Уменьшение одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке и выживаемости пациентов на фоне терапии данной группой лекарственных препаратов, вероятно, связано с их влиянием на процессы воспаления, синтеза и деградации соединительной ткани. Таким образом, применение ингибиторов АПФ и недавно созданных ингибиторов ММР, наряду с

традиционными в-адреноблокаторами, может быть идеальным дополнением к хирургическим методам лечения для достижения максимального регресса гипертрофии миокарда у больных с АС [18, 19].

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что на процесс послеоперационного ремоделирования ЛЖ у больных с АС основное влияние оказывает степень исходной гипертрофии миокарда и наличие сопутствующей артериальной гипертензии. Этот факт подчеркивает важность адекватной коррекции артериального давления у больных с ПАК. Кроме того, для характеристики типа ремоделирования миокарда, а также для прогнозирования перехода компенсаторной гипертрофии миокарда в стадию декомпенсации с развитием ХСН большое значение имеет определение сыровоточного уровня MMP и TIMP.

Summary

Goncharova N.S., Moiseeva O.M. Postoperative heart remodeling in patients with aortic stenosis: the significance of hemodynamic and nonhemodynamic factors.

The factors influencing postoperative heart remodeling in patients with aortic stenosis were investigated. It was revealed that the initial heart hypertrophy and concomitant arterial hypertension are the most powerful predictors of left ventricle mass regression after heart valve replacement. Exuberant matrix accumulation due to the serum TIMP-1 abundance is a reason of heart failure deterioration and failure of the heart hypertrophy regression. Serum TIMP-1 could be used as a marker of maladaptive LV hypertrophy in patients with aortic stenosis. C-reactive protein is associated with heart failure severity and left ventricle remodeling.

Key words: aortic stenosis, heart remodeling, matrix metalloproteinase.

Литература

1. Nagamoto Y., Carabello B.A., Coker M.L. et al. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000. Vol. 278. P. 151-161.
2. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method // Circulation 1977. Vol. 55 № 4. P. 613-618.
3. Freeman R.V., Crittenden G., Otto C. Acquired aortic stenosis // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2004. Vol. 2. № 1. P. 107-116.
4. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48. P. 1-148.
5. Pellikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R.A. et al. Outcome of 622 Adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 3290-3295.
6. Lips D.I.J. de, Windt L.J. van, Kraaij D.J.W., Doevendans P.A. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy // Eur. Heart J. 2002. Vol. 24. № 10. P. 883-896.
7. Buermans H. P.J., Paulus F.J. Iconoclasts topple adaptive myocardial hypertrophy in aortic stenosis // Ibid. 2005. Vol. 26. № 17. P. 1697-1699.
8. Kupari M., Turto H., Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? // Ibid. P. 1790-1796.
9. Fuster R.G., Argudo J.A., Albarova O.G. et al. Left ventricular mass index as a prognostic factor in patients with severe aortic stenosis and ventricular dysfunction // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2005. № 4. P. 260-266.
10. Heymans S., Schroen B., Vermeersch P. et al. Increased Cardiac Expression of Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 1136-1144.
11. Hein S., Arnon E., Kostin S. et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart structural deterioration and compensatory mechanisms // Ibid. 2003. Vol. 107. P. 984-991.
12. Anselmi A., Lotrionte M., Biondi-Zoccai G.L. et al. Left ventricular hypertrophy, apoptosis, and progression to heart failure in severe aortic stenosis // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 24. P. 2747.
13. Sharma U.C., Barenburg P., Pokharel S. et al. Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis // Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 78. P. 90-95.
14. Sensky P.R., Loubani M., Keal R.P. et al. Does the type of prosthesis influence early left ventricular mass regression after aortic valve replacement? Assessment with magneticresonance imaging // Amer. Heart J. 2003. Vol. 146. P. 746.
15. Imanaka K., Kohmoto O., Nishimura S. et al. Impact of postoperative blood pressure control on regression of left ventricular mass following valve replacement for aortic stenosis // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2005. Vol. 27. P. 994-999.
16. Opie L.H. Cellular basis for therapeutic choices in heart failure // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 2559-2561.
17. Walter T., Schubert A., Falk V. et al. Regression of left ventricular hypertrophy after surgical therapy for aortic stenosis is associated with changes in extracellular matrix gene expression // Ibid. 2001. Vol. 104. P. 1-54.
18. Chockalingam A., Venkatesan S., Subramaniam T. et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS) // Amer. Heart J. 2004. Vol. 147. P. E19.
19. Ahmed A., Centor R.M., Weaver M.T., Perry G.J. A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications // Ibid. 2005. Vol. 149. P. 737-743.

Статья принята к печати 21 февраля 2007 г.

