

ANKSTYVIEJI KAIRIOJO SKILVELIO ILGOSIOS AŠIES FUNKCIJOS POKYČIAI BEI PROGNOZINĖ REIKŠMĖ SERGANTIEMS BESIMPTOMIU LĒTINIU AORTOS VOŽTUVO NESANDARUMU SU IŠLIKUSIA GERA KAIRIOJO SKILVELIO IŠVARYMO FRAKCIJA

Raimonda Verseckaitė, Jūratė Petrauskaitė, Jūratė Drazdauskaitė, Jolanta Laukaitienė,
Vaida Mizarienė, Renaldas Jurkevičius

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Medicinos akademijos Kardiologijos klinika

Raktažodžiai: aortos vožtuvo nesandarumas, dviburio vožtuvo žiedo judesys, kairiojo skilvelio ilgosios ašies funkcija, sistolinė funkcija, diastolinė funkcija.

Santrauka

Įvadas. Sergantieji lėtiniu aortos vožtuvo nesandarumu (AVN) ilgus metus nejaučia simptomų, nors miokarde vystosi struktūriniai pokyčiai, ilgainiui lemiantys kairiojo skilvelio (KS) funkcijos blogėjimą. Įprastinis echokardiografinis KS sistolinės funkcijos rodiklis, kaip išvarymo frakcija (IF), dėl lėtinės AVN ydos hemodinaminių ypatybių ilgai išlieka normalus, nors vystosi ankstyvoji ikiklinikinė KS disfunkcija. Darbo tikslas. Nustatyti ankstyvuosius ikiklinikinius KS ilgosios ašies disfunkcijos rodiklius bei jų prognozinę reikšmę sergantiesiems lėtiniu AVN su normalia KS IF. Metodika. Prospektyviniame tyrime dalyvavo besimptomiai pacientai, sergantys lėtiniu vidutiniu ir dideliu AVN su normalia KS IF ir kontrolinė grupė. KS ilgosios ašies funkcija vertinta, atliekant M-režimo ir audinių Doplerio (AD) echokardiografiją (echoKG), išmatuojant dviburio vožtuvo žiedo judesio (DVŽJ) greičius sistolėje ir diastolėje bei DVŽJ amplitudę. Rezultatai. Sergantiems besimptomiu dideliu AVN bendrieji DVŽJ sistoliniai M-režimo ir AD greičiai bei DVŽJ amplitudė buvo statistiškai reikšmingai sumažėję, lyginant su kontroline grupe ($4,8 \pm 0,86$ cm/s vs. $5,47 \pm 1,0$ cm/s; $7,81 \pm 1,73$ vs. $9,19 \pm 1,9$ cm/s; $1,39 \pm 0,19$ vs. $1,53 \pm 0,18$ cm, $p < 0,05$). Bendrieji ankstyvieji M-režimo ir AD diastoliniai greičiai reikšmingai buvo sumažėję sergantiems vidutiniu ir sunkiu AVN, lyginant su sveikaisiais (vidutinio AVN grupė: $6,79 \pm 2,18$ vs. $7,76 \pm 1,89$ cm/s, $9,89 \pm 3,30$ vs. $11,15 \pm 2,29$ cm/s, $p < 0,05$; didelio AVN grupė: $5,57 \pm$ vs. $7,76 \pm 1,89$ cm/s, $8,14 \pm 2,96$ vs. $11,15 \pm 2,29$ cm/s, $p < 0,05$). KS ilgosios ašies ankstyvieji diastoliniai greičiai reikšmingai prognozavo simptomų atsiradimą sergantiems lėtiniu besimptomiu

AVN. Išvados. Sergantiems besimptomiu lėtiniu dideliu AVN, nepaisant išlikusios normalios KS IF, ilgosios ašies funkcijos rodikliai buvo sumažėję ir rodo ikiklinikinę KS disfunkciją bei turi prognozinę reikšmę simptomams atsirasti.

Įvadas

Lėtinis hemodinamiškai reikšmingas AVN sąlygoja KS reikšmingą perkrovą tūriu ir spaudimu, vystosi KS tūrinė ir ekscentrinė hipertrofinė remodeliacija, kuri ilgą laiką užtikrina normalią KS IF. Todėl sergantieji lėtiniu AVN ilgus metus nejaučia simptomų, nors miokarde vyksta struktūriniai žalingi pokyčiai [1, 2]. Įprastiniu echoKG KS sistolinės funkcijos vertinimo parametru yra KS IF. Tačiau šis parametras nėra jautrus nustatant ankstyvąją KS disfunkciją [3]. Ketvirtadaliui pacientų su dideliu AVN ir normalia KS IF per vienerius metus atsiranda reikšminga KS disfunkcija anksčiau nei pastebimi klinikiniai simptomai [4]. Jiems staigios mirties rizika yra 0,2 proc. per metus, tačiau atsiradus simptomams, dažniau išsivysto stazinis širdies nepakankamumas (ŠN) bei mirtingumo tikimybė padidėja iki 10 proc., o vidutinis išgyvenamumas yra mažiau nei 2 metai [4]. Ankstyvos KS disfunkcijos nustatymas ir nepavėluotas chirurginis gydymas sąlygoja geresnes baigtis, mažina mirštumą ir gerina gyvenimo kokybę po operacinio aortos vožtuvo gydymo. Vienas ankstyviausių KS disfunkcijos požymių yra sutrikusi KS ilgosios ašies funkcija, kuri gali būti vertinama M režimo, AD, taškelių žymėjimo bei trimate echoKG [5, 6]. M režimo ir AD echoKG leidžia išmatuoti dviburio vožtuvo žiedo (DVŽ) judesio greičius sistolėje ir diastolėje, ir taip įvertinti KS ilgosios ašies segmentinę ir bendrąją funkciją. Anksčiausi KS ilgosios ašies disfunkcijos požymiai gali būti užfiksuoti būtent DVŽ judesio analize [7].

Darbo tikslas: nustatyti ankstyvuosius ikiklinikinius KS ilgosios ašies disfunkcijos rodiklius bei jų prognozinę reikšmę sergantiesiems lėtiniu vidutiniu ir dideliu AVN su išlikusia normalia KS IF.

Tyrimo objektas ir metodika

Prospektyviniame atvejo-kontrolės klinikiniam tyrimo dalyvavo suaugusieji, gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Kardiologijos klinikoje nuo 2009 iki 2016 m., sergantys izoliuotu vidutiniu ir dideliu AVN su išlikusia normalia KS IF (>50 proc.) be šalutinių sunkių širdies ir kraujagyslių ligų. Visi pacientai, sergantys AVN, apklausti, surinkti anamnezės duomenys ir pagal Niujorko širdies asociacijos (NŠA) (angl. *NYHA*) širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinio pajėgumo klasių klasifikaciją įvertinta tiriamųjų pacientų funkcinė būklė [8]. Tyrimo dalyvavo tik besimptomiai, atitinkantys ne didesnę nei I NŠA funkcinę klasę, pacientai su lėtiniu AVN. Sergantiesiems su lėtiniu AVN po 4,6±2,4 m. pakartotinai įvertinta jų NŠA funkcinė būklė simptomų prognozei vertinti.

Aortos vožtuvo nesandarumo sunkumas vertintas pagal Europos echokardiografijos vaizdinių tyrimų asociacijos 2013 m. natyvinių vožtuvų nesandarumo vertinimo rekomendacijas [9]. Įprastiniai echoKG rodiklių matavimai (KS dydžiai, tūriai diastolėje ir sistolėje, KS IF) [10], kraujotakos greičiai pro dviburį vožtuvą pulsinės tėkmės Dopleriu ankstyvojoje

1 lentelė. Kairiojo skilvelio morfometrinių ir funkcinių echokardiografinių parametų palyginimas

KSGDd – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis; *KSGDT* – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; *KSGSd* – kairiojo skilvelio galinis sistolinis dydis; *KSGST* – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; *MMI* – miokardo masės indeksas.

* $P < 0,05$ lyginant su kontroline grupe

§ $P < 0,05$ lyginant su vidutinio AVN grupe

Parametrai	Vidutinio AVN grupė (n=41)	Didelio AVN grupė (n=36)	Kontrolinė grupė (n=60)
KSGDd (mm)	53,6 ± 4,8*	56,1 ± 5,6*§	47,6 ± 3,8
KSGDT (ml)	131 ± 39*	148 ± 43*	84 ± 20
KSGSd (mm)	35,6 ± 4,9*	38,6 ± 4,5*§	31,7 ± 4,1
KSGST (ml)	56 ± 19*	64 ± 21*	34 ± 8
KS IF (%)	58 ± 4*	57 ± 4*	60 ± 4
MMI (g/m ²)	112,3 ± 17,9*	134,2 ± 22,2*§	77,9 ± 13,3

2 lentelė. Kairiojo skilvelio ilgosios ašies sistolinės funkcijos parametų palyginimas

* $P < 0,05$ lyginant su kontroline grupe

Parametrai	Vidutinio AVN grupė (n=41)	Didelio AVN grupė (n=36)	Kontrolinė grupė (n=60)
Sm (cm/s)	5,15 ± 0,91	4,85 ± 0,86*	5,47 ± 1,0
DVŽJA (cm)	1,46 ± 0,22	1,39 ± 0,19*	1,53 ± 0,18
S' (cm/s)	7,84 ± 1,55*	7,81 ± 1,73*	9,19 ± 1,9

diastolėje (E banga) ir prieširdžių kontrakcijos metu (A banga) [11] buvo analizuojami programa *EchoPac* (*GE Healthcare*). M-režimo, AD echoKG vaizdų analizė atlikta DVŽ judesio analizės kompiuterine programa. Analizės metu vertinti KS skirtingų sienelių (priekinės, šoninės, apatinės, užpakalinės, tarpškilvelinės pertvaros) ilgosios ašies funkcijos parametrai: sistoliniai DVŽJ greičiai, diastoliniai ankstyvasis ir prieširdinis greičiai M-režimu ir AD, DVŽJ amplitudės dydis M-režimu, apskaičiuoti šių rodiklių bendrieji vidurkiai, apskaičiuotas E bangos ir AD ankstyvojo diastolinio greičio santykis, leidžiantis įvertinti netiesiogiai KS prisipildymo spaudimą. Į tyrimą įtraukta kontrolinė grupė – tai sveiki suaugę asmenys, atitinkantys tiriamąją sergančiųjų grupę pagal amžių ir lytį.

Leidimą tyrimui išdavė Kauno regioninis biomedicininis tyrimų Etikos komitetas (Nr. BE-2-57).

Rezultatai

Iš viso tyrimo dalyvavo 137 asmenys: iš jų 77 tiriamieji, sergantys besimptomiu AVN su normalia KS IF (46 ± 16 m. amžiaus, iš jų 56 vyrai (73%) ir 21 moteris (27%) ir 60 sveikų asmenų (46 ± 15 m. amžiaus, iš jų 42 vyrai (70%) ir 18 moterų (30%). Sergantieji AVN suskirstyti pagal AVN sunkumą į dvi grupes – tiriamieji su vidutiniu AVN (n=41) ir tiriamieji su dideliu AVN (n=36).

Sergantiesiems vidutiniu ir dideliu AVN KS sistoliniai ir diastoliniai dydžiai, tūriai bei miokardo masės indeksas (MMI) buvo reikšmingai didesni, lyginant su kontroline grupe (1 len-

3 lentelė. Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos parametų palyginimas

DT – E bangos deceleracijos trukmė; *Em* – M-režimo DVŽJ greitis ankstyvoje diastolėje; *Am* – M-režimo DVŽJ prieširdinis greitis; *e'* – AD DVŽJ greitis ankstyvoje diastolėje; *a'* – AD DVŽJ prieširdinis greitis.

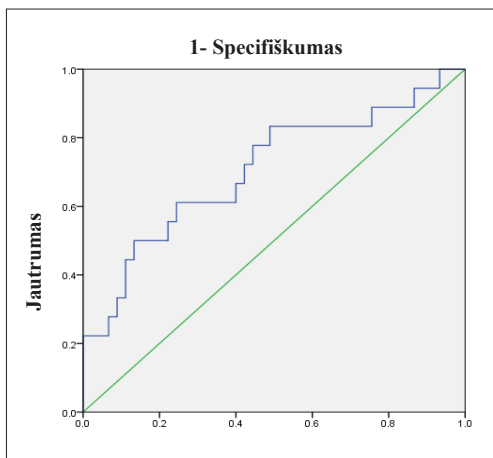
* $P < 0,05$ lyginant su kontrole;

§ $P < 0,05$ lyginant su vidutinio AVN grupe.

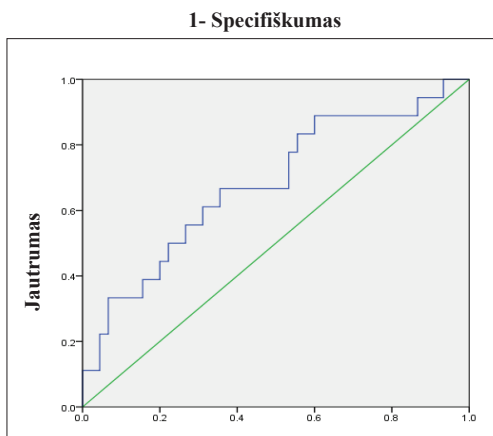
Parametrai	Vidutinis AVN (n=41)	Didelis AVN (n=36)	Kontrolė (n=60)
E banga (cm/s)	65 ± 17	63 ± 18*	70 ± 12
A banga (cm/s)	58 ± 17	58 ± 14	56 ± 11
Et (ms)	270 ± 50*	250 ± 40*	23 ± 30
At (ms)	170 ± 50*	150 ± 20*	140 ± 20
DT (ms)	180 ± 40*	170 ± 20*	160 ± 30
Em (cm/s)	6,79 ± 2,18*	5,57 ± 2,0*§	7,76 ± 1,89
Am (cm/s)	5,61 ± 1,05*	5,69 ± 1,18*	6,44 ± 1,18
e' (cm/s)	9,89 ± 3,30*	8,14 ± 2,96*§	11,15 ± 2,98
a' (cm/s)	8,69 ± 1,79	8,41 ± 2,05*	9,38 ± 2,16
E/e'	6,8 ± 2,5	8,0 ± 2,8*	6,72 ± 1,85

telė). Dideliu AVN sergantys pacientai turėjo reikšmingai didesnius KS dydžius diastolėje ir sistolėje bei MMI lyginant su sergančiais vidutiniu AVN, bet KS tūriai reikšmingai nesiskyrė. Pacientų su vidutiniu ir dideliu AVN KS IF buvo išlikusi normali (> 50 proc.).

Pacientų su dideliu AVN bendrasis KS sistolinis greitis (Sm) bei bendroji DVŽJ amplitudė (DVŽJA), vertinant M-režimu, buvo reikšmingai sumažėję, lyginant su kontroline grupe (2 lentelė). Abiejose sergančiųjų AVN grupėse AD bendrasis sistolinis DVŽJ greitis (S') buvo reikšmingai mažesnis nei sveikųjų grupėje. Sergančiųjų vidutiniu AVN grupėje M-režimo bendrasis sistolinis DVŽJ greitis bei bendroji DVŽJA buvo sumažėję,



1 pav. ROC kreivė rodo AD bendrojo ankstyvojo diastolinio greičio e' reikšmę simptomų atsiradimui sergantiems lėtiniu AVN su normalia KS IF (AUC=0,71 (CI 0,56-0,86), $p=0.01$)



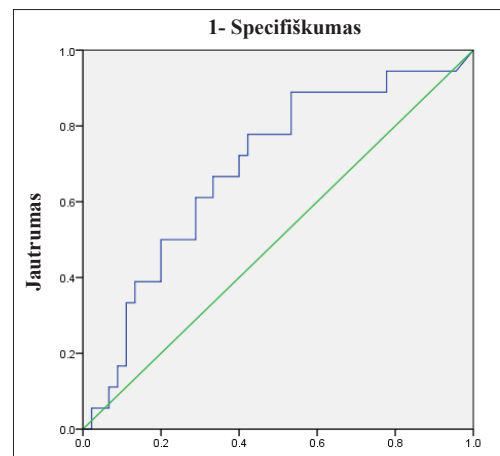
2 pav. ROC kreivė rodo M-režimo bendrojo ankstyvojo diastolinio E_m greičio reikšmę simptomų atsiradimui sergantiems lėtiniu AVN su normalia KS IF (AUC=0,68 (CI 0,53-0,83), $p<0.05$)

tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikųjų. Sistoliniai KS ilgosios ašies M-režimo ir AD parametrai tarp sergančiųjų AVN grupių reikšmingai nesiskyrė (2 lentelė).

Vertinant kraujotakos pro dviburį vožtuvą parametrus diastolėje, ankstyvasis diastolinis greitis (E banga) sergantiems dideliu AVN buvo reikšmingai sumažėjęs, bet vidutinio AVN grupėje išliko panašus, lyginant su kontrole. Vėlyvasis arba prieširdinis diastolinis greitis (A banga) tarp tiriamųjų grupių reikšmingai nepakito. Sergantiems vidutiniu ir dideliu AVN ankstyvojo diastolinio (E_t) ir prieširdinio (A_t) greičių trukmės bei ankstyvojo diastolinio greičio deceleracijos trukmė (DT) reikšmingai prailgėjo, lyginant su kontrole (3 lentelė).

Bendrieji DVŽJ greičiai, vertinami M-režimu ir AD echoKG, ankstyvoje diastolėje (E_m ir e' atitinkamai) abiejose sergančiųjų AVN grupėse buvo statistiškai reikšmingai sumažėję nei kontrolinėje grupėje, o sergantiems dideliu AVN reikšmingai mažesni nei sergantiems vidutiniu AVN (3 lentelė). M-režimo bendrasis prieširdinis DVŽJ diastolinis greitis (A_m) buvo reikšmingai mažesnis abiejose sergančiųjų AVN grupėse, lyginant su sveikųjų grupe. Tačiau bendrasis AD prieširdinis DVŽJ greitis (a') reikšmingai sumažėjęs tik pacientams su dideliu AVN, lyginant su kontrole. KS prisipildymo spaudimas, vertinamas pagal apskaičiuotą E/e' santykį, reikšmingai buvo padidėjęs tik pacientams sergantiems dideliu AVN, lyginant su kontroline grupe.

Po $4,6 \pm 2,4$ metų 66 pacientams su lėtiniu AVN (93 proc.) pakartotinai įvertinta NŠA funkcinė klasė, iš kurių 18 (28 proc.) tapo simptominiiais t.y. buvo II ir didesnės NŠA funkcinės klasės. Statistine ROC (angl. *Receiver operating characteristic*) analize nustatyta, jog statistiškai reikšmingai simptomus prognozavo bendrieji ankstyvieji diastoliniai AD ir M-režimo DVŽJ greičiai (1 ir 2 pav.) bei E/e' santykis (3 pav.).



3 pav. ROC kreivė rodo KS prisipildymo spaudimo parametro E/e' santykio reikšmę simptomų atsiradimui sergantiems lėtiniu AVN su normalia KS IF (AUC=0,69, CI (0,55-0,83), $p=0.02$)

Išvados

1. Sergantiems besimptomiu dideliu AVN bendrieji DVŽJ sistoliniai AD ir M-režimo greičiai bei DVŽJ amplitudė reikšmingai sumažėję, nepaisant išlikusios normalios KS IF, ir rodo ankstyvąją ikiklinikinę KS ilgiosios ašies sistolinę disfunkciją.
2. Diastoliniai DVŽJ bendrieji parametrai, vertinami AD ir M-režimo echokardiografija, reikšmingai sumažėję sergantiems besimptomiu dideliu AVN su išlikusia normalia KS IF ir rodo ankstyvąją ikiklinikinę KS ilgiosios ašies diastolinę disfunkciją.
3. Besimptomiams lėtinu AVN sergantiems pacientams su normalia KS IF diastolinių KS ilgiosios ašies parametru, kaip bendrųjų ankstyvųjų AD ir M-režimo DVŽJ greičių mažėjimas, o E/e' santykio didėjimas, laiko atžvilgiu leidžia prognozuoti simptomų atsiradimą.

Literatūra

1. Carabello BA. Aortic regurgitation. A lesion with similarities to both aortic stenosis and mitral regurgitation. *Circulation* 1990;82:1051-3.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.82.3.1051>
2. Galli E, Lancellotti P, Sengupta PP, Donal E. LV mechanics in Mitral and Aortic valve disease. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014;11:1151-1166.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.015>
3. Park SH, Yang YA. et al. Left ventricular strain as predictor of chronic aortic regurgitation. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015;23(2):78-85.
<https://doi.org/10.4250/jcu.2015.23.2.78>
4. Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-1243.
[https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00201-X)
5. Stanley S Wang, MD, South AH. et al. Aortic Regurgitation Clinical Presentation Updated 2017 Feb; 24.
6. Hayashi SY, Lind BI, Seeberger A, do Nascimento MM, Lindholm BJ, Brodin LA. Analysis of mitral annulus motion measurements derived from M-mode, anatomic M-mode, tissue Doppler displacement, and 2-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1092-101.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.04.014>
7. Nikitin NP, Loh PH, Silva R, Ghosh J, Khaleva OY, Goode K. et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006;92:775-9.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2005.067140>
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn309>
9. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A. et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2013; 14:611-644.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jet105>
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
<https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014>
11. Nagueh Sh. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2016; 17:1321-1360.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jew082>

EARLY LEFT VENTRICULAR LONG AXIS CONTRACTION DYSFUNCTION AS PREDICTOR OF SYMPTOMS IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC AORTIC REGURGITATION

R. Verseckaitė, J. Petrauskaitė, J. Drazdauskaitė, J. Laukaitienė, V. Mizarienė, R. Jurkevičius

Key words: aortic regurgitation, mitral annular motion, left ventricular long axis contraction, systolic function, diastolic function.

Summary

Background. Chronic severe aortic regurgitation (AR) imposes significant volume and pressure overload on the left ventricle (LV), in compensatory but eventually detrimental structure changes in the myocardium. The development of LV systolic dysfunction precedes symptoms onset in more than one-fourth of patients with this condition. The LV ejection fraction (EF) has limitations in predicting early LV dysfunction. Therefore, more sensitive parameters of LV function evaluation are needed. The purpose of this study was to identify variables to diagnose subclinical LV long axis contraction dysfunction in asymptomatic patients with chronic AR with preserved LVEF and their predictive value in the development of symptoms. Methods. The asymptomatic (New York Heart Association (NYHA) functional class < II) patients with chronic moderate and severe AR with normal LVEF and healthy controls were prospectively enrolled in the study. LV long axis contraction was studied using tissue Doppler (TD) and M mode echocardiography in all patients and controls. Results. The peak systolic velocities of mitral annular motion (MAM), measured by M mode and TD, and the excursion of MAM were significantly decreased in patients with severe AR compared to the controls (4,8±0,86 cm/s vs. 5,47±1,0cm/s; 7,81±1,73 vs. 9,19±1,9 cm/s; 1,39±0,19 vs. 1,53±0,18 cm respectively, p<0,05). The peak early diastolic M mode (Em) and TD (e') velocities of MAM continued to decrease significantly depending on the severity of AR compared to controls (moderate AR group: 6,79±2,18 vs. 7,76±1,89cm/s, 9,89±3,30 vs. 11,15±2,29cm/s, resp., p<0,05; severe AR group: 5,57± vs. 7,76±1,89cm/s, 8,14±2,96 vs. 11,15±2,29cm/s, resp., p<0,05) and were the best indicators of symptoms in AR patients. Conclusion. Markers of reduced long axis contraction may provide simple and reliable indices of subclinical left ventricular dysfunction and significantly predict the development of symptoms in asymptomatic severe AR patients with preserved LVEF.

Correspondence to: raimonda.verseckaitė@ismuni.lt