

В.Н. Коваленко**Ж.М. Высоцкая****Н.С. Поленова**Институт кардиологии
им. Н.Д. Стражеско
АМН Украины

ФОРМИРОВАНИЕ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ключевые слова:постинфарктный
кардиосклероз, митральный
клапан, митральная
регургитация.**Резюме.** Изучали механизмы митральной регургитации. Установлено, что основной причиной формирования митральной регургитации у больных с постинфарктным кардиосклерозом является изменение формы левого желудочка (ЛЖ) в результате его ремоделирования, а остальные факторы — размер полости ЛЖ, дилатация митрального кольца и дисфункция папиллярных мышц — способствуют ее прогрессированию.

Известно, что прогноз развития ишемической болезни сердца (ИБС) зависит от многих факторов, включающих степень дисфункции левого желудочка (ЛЖ), наличие ишемии, жизнеспособности миокарда и степени повреждения коронарных артерий. В последнее время увеличивается количество сообщений о роли митральной регургитации (МР) в ухудшении кратковременного и отдаленного прогноза больных ИБС, особенно после острого инфаркта миокарда (ОИМ) (Grigioni F. et al., 2001; Lancelotti P. et al., 2003; Zamorano J. et al., 2005).

Физиологически незначимую МР часто выявляют у здоровой популяции, но при этом существует тенденция к большей распространенности и повышению ее степени с возрастом. Чаще причиной этому служит дегенеративное поражение митрального клапана (МК), кальцификация митрального кольца, пролапс МК, а в ряде случаев — разрыв хорды (Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.Ч., 2000; Gatti G. et al., 2003).

У 15–64% больных ИБС митральная регургитация является сопутствующим состоянием, чаще ее выявляют после ОИМ (Pellizzon G.G. et al., 2004). Степень тяжести МР определяют многими такими факторами, как дисфункция папиллярных мышц и дилатация митрального кольца, а также ремоделирование ЛЖ со смещением расположения папиллярных мышц в его полости. Это приводит к неполноценному прикрытию створок МК и их избыточному натяжению с последующей потерей эффективного систолического сокращения митрального кольца (Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.Ч., 2000). Жизнеспособность сохраненного миокарда в инфарктной зоне уменьшает влияние инфаркта на ремоделирование желудочка, что предупреждает развитие МР. Результаты исследования G. Golia и соавторов (2001) свидетельствуют, что у 58,6% пациентов после неосложненного инфаркта миокарда (ИМ) отмечали МР, а у 13,6% — более выраженную и ассоциированную с возрастом больных, снижением региональной сократительности ЛЖ, степенью тяжести ИБС и выявляли чаще при переднем/заднем ОИМ.

С помощью аускультативных методов исследования не всегда можно выявить шум в связи с недостаточной турбулентностью потока, поэтому для верификации диагноза этих состояний це-

лесообразно проводить эхокардиографическое исследование (Мареев В.Ю., Даниелян М.А., 1999; Слюсар И.Б. и соавт., 2000). Регургитационный объем ≥ 30 мл или эффективное регургитационное отверстие ≥ 2 мм² являются признаками наличия МР и высокого риска негативного последствия у этих больных (Фейгенбаум Х., 1999; Messika-Zeitoun D. et al. 2003).

Поэтому очевидна важность коррекции МР в условиях значительной дилатации ЛЖ с целью улучшения состояния больных и отдаленного прогноза (Seipelt R.G. et al., 2001). Вместе с тем важным является не только наличие, но и степень выраженности МР, особенно при решении вопроса о хирургическом лечении этих пациентов (Tavakoli R. et al., 2002). При этом J. Zamorano и соавторы (2005) обращают внимание на прогностическую важность существующей ранее органической МР, что отмечали до развития ОИМ. Однако до настоящего времени точных данных по этому вопросу не представлено.

МЕХАНИЗМЫ МР

Несмотря на широкую распространенность МР, этиология и механизм ее развития остаются недостаточно изученными. За последние 50 лет было предложено несколько теорий, каждая из которых объясняла механизм МР. G.E. Burch и соавторы (1968) полагают, что на формирование МР оказывают влияние прежде всего дисфункция папиллярных мышц и каждый из компонентов ремоделирования ЛЖ. Под ремоделированием ЛЖ детерминантами этого процесса считают увеличение полости ЛЖ и сферичности полости ЛЖ, дилатацию митрального кольца и нарушение сегментарной сократительной способности стенок ЛЖ, прилежащих к папиллярным мышцам (Ascione L. et al., 2002).

Расширение полости ЛЖ. Дилатация ЛЖ у больных, перенесших ИМ, включает изменение формы ЛЖ, увеличение его размеров, дилатацию митрального кольца, удлинение сухожильных хорд и дисфункцию папиллярных мышц. При увеличении полости ЛЖ за счет сокращения смещенных папиллярных мышц по отношению к митральному кольцу и натяжения створок МК сухожильными хордами в процессе сокращения не происходит полного смы-

кания створок МК (Perloff J.K., Roberts W.C., 2004). Развитие дилатации ЛЖ, происходящей в результате перенесенного ИМ, часто сопровождается множественным повреждением сократительного аппарата МК, обуславливающего МР (рисунок).

Таким образом установлена взаимосвязь между дилатацией ЛЖ и выраженностью МР. В то же время в ряде исследований выявлено, что отсутствие или наличие МР у пациентов со вторичной сердечной недостаточностью (СН), обусловленной ИБС и дилатационной кардиомиопатией, не зависело от величины конечно-систолического и конечно-диастолического объемов (Боев С.С., 1999). Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение полости ЛЖ не является единственной причиной формирования МР.

Дисфункция папиллярных мышц. В нормальном физиологическом состоянии надлежащая функция папиллярных мышц заключается в синхронном сокращении всех компонентов аппарата МК. Клиническое подтверждение взаимосвязи между дисфункцией папиллярных мышц и МР широко распространено, несмотря на недостаток объективных данных (Burch G.E. et al., 1968). Однако в исследовании Hani N. Sabbah и соавторов (1992) у собак с хронической СН не выявлено взаимосвязи между фиброзом папиллярных мышц и наличием или степенью выраженности МР. Эти данные свидетельствуют о том, что потеря сократительной способности папиллярных мышц самостоятельно не является причиной развития МР. Это заключение подтверждается данными других исследований. Так, R.W. Godley и соавторы (1981) считают, что МР развивается только в случае повреждений прилежащей стенки ЛЖ и папиллярных мышц одновременно. Авторы установили, что у пациентов, перенесших ИМ с клинически установленной дисфункцией папиллярных мышц, МР выявлялись только у больных с наличием дискинезии стенок ЛЖ, прилежащих к одной или обоим папиллярным мышцам. Эти данные еще раз подтверждают концепцию о том, что изолированную дисфункцию папиллярных мышц нельзя рассматривать как основной критерий развития МР.

Нарушение регионарной сократимости ЛЖ.

Нарушение регионарной сократимости ЛЖ, особенно характер локализации участков гипокинезии ЛЖ, как мы отмечали ранее, рассматривают как основу

формирования МР (Абдулаев Р.Я., 2002). Hani N. Sabbah и соавторы (1991) проводили селективную эмболизацию огибающей ветви левой коронарной артерии для возникновения острой ишемии миокарда у собак. Установлено, что МР развилась у всех собак через 30 мин после эмболизации коронарной артерии и сохранялась в течение 3 нед. Ни у одной собаки остро не развились пролапс МК, дилатация фиброзного кольца. Однако у всех собак выявлен гипокинез сегментов ЛЖ, прилежащих к папиллярным мышцам. Через 3 нед МР полностью сформировалась, а сократительная способность папиллярных мышц нормализовалась. Эти данные свидетельствуют о том, что для развития острой МР достаточно нарушения регионарной сократимости ЛЖ в виде гипокинеза сегментов, прилежащих к папиллярным мышцам.

Дилатация митрального кольца. Традиционно считают, что дилатация атриовентрикулярного кольца обуславливает нарушение надлежащего смыкания створок МК. По результатам эхокардиограммы С.М. Voltwood и соавторы (1983) отметили значительно большее увеличение площади митрального кольца у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и аускультативно озвученной МР по сравнению с пациентами без МР. В то же время в исследованиях Р.А. Chandraratna и W.S. Aronow (1981) такая зависимость не выявлена. Используя эхокардиографию, авторы установили, что первичная МР не связана с дилатацией МК, поскольку увеличение площади митрального кольца происходит через 3 мес после исходной МР. Эти данные свидетельствуют, что дилатация митрального кольца не является причиной развития МР, а имеет значение дилатация митрального кольца, обуславливающая несостоятельность створок МК (Kono T. et al., 1992).

Форма ЛЖ. У больных, перенесших ИМ, полость ЛЖ может изменяться от типично эллипсоидной до приближенной к сферической. J.K. Perloff и W.S. Roberts (2004) полагают, что это очень важно для развития МР. В ряде исследований с участием пациентов с хронической СН получены объективные данные, подтверждающие эту концепцию (Kono T. et al., 1992). Аналогичные данные получены в эксперименте на собаках (Sabbah H.N. et al., 1992). Установлена взаимосвязь между наличием МР и увеличением сферичности ЛЖ. Отсутствие

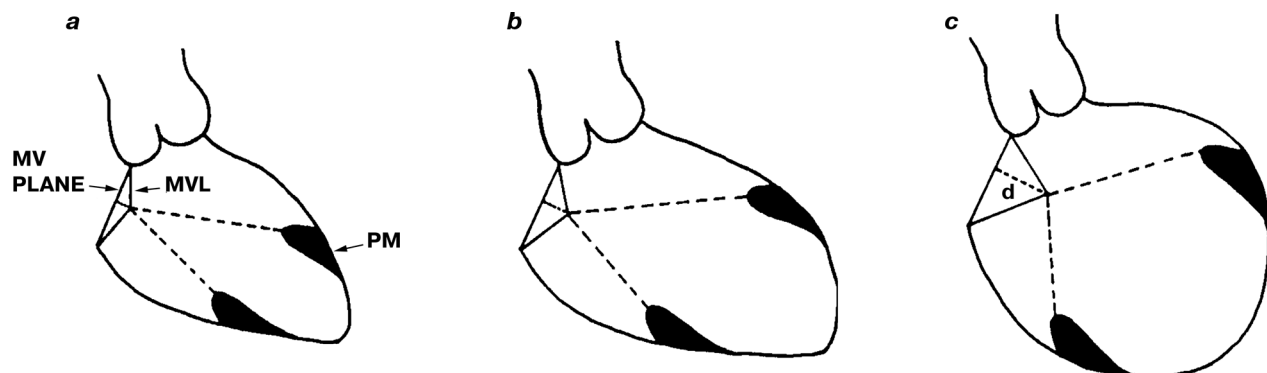


Рисунок. Расположение папиллярных мышц в полости ЛЖ относительно митрального кольца: (а) в нормальном ЛЖ эллипсоидной формы; (в) в увеличенном ЛЖ эллипсоидной формы; (с) в увеличенном ЛЖ сферической формы

или наличие МР у этих пациентов не зависело от размера полости ЛЖ, фракции выброса или нарушения регионарной сократимости.

Точный механизм развития МР при увеличении сферичности ЛЖ не изучен. Однако существуют данные, свидетельствующие о том, что в ЛЖ, имеющем эллипсоидную форму, папиллярные мышцы расположены таким образом, что их сокращение напрягает хорды с вертикальной силой. Во время изоволюметрического сокращения эта сила обуславливает одновременное смыкание створок и ограничивает их движение в период изгнания. При сферической форме ЛЖ папиллярные мышцы могут передвигаться более латерально и располагаться по отношению к митральному кольцу так, что сила движения створок при этом становится более горизонтальной, чем вертикальной, приводя к недостаточности МК (Perloff J.K., Roberts W.C., 2004).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что митральная регургитация зависит не только от размера полости ЛЖ, дилатации митрального кольца и дисфункции папиллярных мышц. Основной причиной формирования митральной регургитации является изменение формы в результате ремоделирования ЛЖ, а остальные факторы способствуют ее прогрессированию.

ЛИТЕРАТУРА

- Абдулаев Р.Я.** (2002) Взаимосвязь между сегментарной сократимостью и дисфункцией левого желудочка у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Лік. справа, 3–4: 45–48.
- Боев С.С.** (1999) Некоторые показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Лік. справа, 5: 35–37.
- Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.Ч.** (2000) Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение. Гэотар, Медицина, с. 280–298.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.А.** (1999) Недостаточность митрального клапана в практике терапевта. РМЖ, 7: 11.
- Слюсар И.Б., Берестень Н.Ф., Будко А.А.** (2000) К вопросу эхокардиографической диагностики особенностей строения митрального клапана сердца. Воен.-мед. журн., 231(4): 61.
- Фейгенбаум Х.** (1999) Эхокардиография. Москва, Видар, с. 201–236.
- Ascione L., Antonini-Canterin F., Macor F. et al.** (2002) Relation between early mitral regurgitation and left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. Heart, 88: 131–136.
- Boltwood C.M., Tei C., Wong M., Shah P.M.** (1983) Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. Circulation, 68: 498–508.
- Burch G.E., Depasquale N.P., Phillips J.H.** (1968) The syndrome of papillary muscle dysfunction. Am. Heart J., 75: 399–415.
- Chandraratna P.A., Aronow W.S.** (1981) Mitral valve ring in normal vs dilated left ventricle. Cross-sectional echocardiographic study. Chest, 79: 151–154.
- Gatti G., Cardu G., Pugliese P.** (2003) Mitral valve surgery for mitral regurgitation in patients with advanced dilated cardiomyopathy. Ital. Heart J., 4: 29–34.
- Godley R.W., Warm L.S., Rogers E.W., Feigenbaum H., Weyman A.E.** (1981) Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction. Circulation, 63: 565–571.
- Golia G., Anselmi M., Rossi A. et al.** (2001) Relationship between mitral regurgitation and myocardial viability after acute myocardial infarction: their impact on prognosis. Int. J. Cardiol., 78: 81–90.

Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr K.J. et al. (2001) Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. Circulation, 103: 1759–1764.

Kono T., Sabbah H.N., Rosman H., Alam M., Jafri S., Stein P.D., Goldstein S. (1992) Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 20: 1594–1598.

Lancelotti P., Troisfontaines P., Toussaint A.C. et al. (2003) Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. Circulation, 108: 1713–1717.

Messika-Zeitoun D., Yiu S.F., Grigioni et al. (2003) Determinants and prognosis of ischemic mitral regurgitation. Ann. Cardiol. Angiol., 52: 86–90.

Pellizzon G.G., Grines C.L., Cox D.A. et al. (2004) Importance of mitral regurgitation in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. J. Am. Coll. Cardiol., 43: 1368–1374.

Perloff J.K., Roberts W.C. (2004) The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. Circulation, 46: 227–239.

Sabbah H., Stein P.D., Kono T., Gheorghide M., Levine T.B., Jafri S., Hawkins E.T., Goldstein S. (1991) A canine model of chronic heart failure produced by multiple sequential coronary microembolizations. Am. J. Physiol., 260:H 1379–H1384.

Sabbah H.N., Kono T., Rosman H., Jafri S., Stein P.D., Goldstein S. (1992) Left ventricular shape: a factor in the etiology of functional mitral regurgitation in heart failure. Am. Heart J., 123: 961–966.

Seipelt R.G., Schoendube F.A., Vazquez-Jimenez J.F. et al. (2001) Combined mitral valve and coronary artery surgery: ischemic versus non-ischemic mitral valve disease. Eur. J. Cardiothorac Surg., 20: 270–275.

Tavakoli R., Weber A., Brunner-La Rocca H. et al. (2002) Results of surgery for irreversible moderate to severe mitral valve regurgitation secondary to myocardial infarction. Eur. J. Cardiovasc Surg., 21: 818–824.

Zamorano J., Perez de Isla L., Oliveros L., Almeria C., Rodrigo J.L., Aubele A., Banchs J., Macaya C. (2005) Prognostic influence of mitral regurgitation prior to a first myocardial infarction. Cur. Heart J., 26: 343–349.

ФОРМУВАННЯ МІТРАЛЬНОЇ РЕГУРГІТАЦІЇ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

В.М. Коваленко, Ж.М. Висоцька, Н.С. Поленова

Резюме. Вивчали механізми митральної регургітації. Встановили, що основною причиною формування митральної регургітації у хворих з постінфарктним кардіосклерозом є зміна форми лівого шлуночка (ЛШ) у результаті його ремоделювання, а інші фактори — розмір порожнини ЛШ, дилатація митрального кільця й дисфункція папілярних м'язів — сприяють її прогресуванню.

Ключові слова: постінфарктний кардіосклероз, митральний клапан, митральна регургітація.

THE MITRAL REGURGITATION FORMATION IN PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

V.N. Kovalenko, Zh.M. Vysotska, N.S. Polenova

Resume. There were investigated the mitral regurgitation' mechanisms. It was determined

that the main cause of mitral regurgitation development in postinfarctive patients is the change of left ventricle (LV) form as a result of its remodelling, whereas the other factors including the LV volume, mitral ring dilation and papillary muscles' dysfunction, are responsible for its progression.

Key words: postinfarctive cardiosclerosis, mitral valve, mitral regurgitation.

Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич
03680, ГСП, Київ, ул. Народного ополчення, 5
Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско
АМН Украины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Зв'язок між поліморфізмом гена манозозв'язувального лектину (МЗЛ) і плазмовими концентраціями МЗЛ з характеристиками та прогресією системного червоного вовчачка

Takahashi R., Tsutsumi A., Ohtani K., Muraki Y., Goto D., Matsumoto I., Wakamiya N., Sumida T. (2005)

Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 64: 311–314.

Мета. Визначити зв'язок між поліморфізмом гена манозозв'язувального лектину (МЗЛ) та плазмовою концентрацією МЗЛ і виникненням, характеристиками, прогресією системного червоного вовчачка (СЧВ).

Методи. У 147 пацієнтів із СЧВ та у 160 осіб (здоровий контроль) поліморфізм кодона 54 гена МЗЛ визначали методом полімеразноланцюгової реакції — поліморфізмом обмеження довжини фрагмента. Плазмові концентрації МЗЛ визначали за допомогою імуноферментного методу. Рівні плазмового МЗЛ було проаналізовано відповідно до активності та характеристик захворювання.

Результати. У 6% (9/147) пацієнтів з СЧВ було визначено частоту гомозигот за алелем кодоном 54 — 6%, достовірно вище, ніж у контролі ($p=0,0294$, за тестом Фішера). У пацієнтів з СЧВ не виявляли достовірного зв'язку між поліморфізмом гена МЗЛ та характеристиками захворювання та імунологічними фенотипами. Пацієнти-гомозиготи за алелем В мали схильність до більш високого ризику інфекцій протягом лікування. Рівні С3 та СН50 були незначно, проте достовірно пов'язані з плазмовою концентрацією МЗЛ у пацієнтів-гомозигот із СЧВ за більшістю алелів. Протягом перебігу СЧВ плазмові концентрації МЗЛ зростали у 6/14 пацієнтів і знижувались у 7 після початку імуносупресивної терапії.

Висновки. Поліморфізм гена МЗЛ впливає на сприйняття до СЧВ, але не має прямого впливу на характеристики захворювання. Рівні плазмової концентрації МЗЛ — нестійкі протягом перебігу захворювання у пацієнтів із СЧВ. Генотипування за МЗЛ може бути корисним для оцінки ризику розвитку інфекцій протягом лікування пацієнтів із СЧВ.

Лікування при ранньому серопозитивному ревматоїдному артриті: доксицикліном у комбінації з метотрексатом і метотрексатом

O'dell J.R., Elliott J.R., Mallek J.A. et al. (2006)
Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis:

Doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. J. Rheumatol., 54(2): 621–627.

Мета. Порівняння ефективності доксицикліну в комбінації з метотрексатом та монотерапії метотрексатом у лікуванні пацієнтів із раннім серопозитивним ревматоїдним артритом і для вивчення антибактеріальної, антиметалопротеазної активності доксицикліну.

Методи. Було проведено 2-річне двобічне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 66 пацієнтів із серопозитивним РА (тривалість захворювання <1 року), які не отримували раніше терапії препаратами, що модифікують перебіг хвороби (ХМП). Учасників дослідження поділили на 3 групи: 1-ша (високодозовий доксициклін) отримувала 100 мг доксицикліну з метотрексатом 2 рази на добу; 2-га — 20 мг доксицикліну з метотрексатом 2 рази на добу (низькодозовий доксициклін) та плацебо-контрольована група — метотрексат. Лікування починали з дози метотрексату 7,5 мг/тиж, що титрувалася кожні 3 міс, поки не було досягнуто стійкої ремісії (максимальна доза — 17,5 мг/тиж). Через 2 роки відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів відзначено 50% відповідь (ACR50) на проведене лікування.

Результати. ACR50 виявили у 41,6% пацієнтів із групи високодозового доксицикліну, у 38,9% пацієнтів із групи низькодозового доксицикліну та у 12,5% пацієнтів із плацебо-контрольованої групи. Результати метааналізу ACR50 у пацієнтів із високодозовим доксицикліном та у плацебо-контрольованої групи хворих суттєво відрізнялися ($p=0,02$). Відзначали тенденцію достовірної різниці між ACR20 та ACR50 у двох групах ($p=0,04$ та $p=0,03$ ретроспективно). Доза метотрексату через 2 роки суттєво не відрізнялась в усіх групах. 4 пацієнти з групи високодозового доксицикліну, 2 пацієнти з групи низькодозового доксицикліну та 2 пацієнти з плацебо-групи були виключені з дослідження через виражені побічні ефекти.

Висновки. У пацієнтів з раннім серопозитивним ревматоїдним артритом виявлено кращий терапевтичний ефект при лікуванні метотрексатом у поєднанні з доксицикліном або монотерапії метотрексатом. Відзначено майже однаковий терапевтичний ефект на лікування високодозовим та низькодозовим доксицикліном, що може свідчити про антиметалопротеазну активність доксицикліну. Планується провести докладніші дослідження з метою виявлення механізмів антиметалопротеазної дії тетрациклінів.