

На правах рукописи

**МАЛЕВ
ЭДУАРД ГЕННАДИЕВИЧ**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт–Петербург – 2014

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Научный консультант –
доктор медицинских наук профессор

Земцовский Эдуард Вениаминович

Официальные оппоненты:

Новиков Владимир Игоревич – доктор медицинских наук профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра функциональной диагностики, заведующий

Обрезан Андрей Григорьевич – доктор медицинских наук профессор, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, заведующий

Подлесов Александр Михайлович – доктор медицинских наук профессор, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», кардиологическое отделение №1, заведующий

Ведущая организация – ФГБВОУ ВПО «Военно–медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится 20 октября 2014 г. в 13:15 на заседании диссертационного совета Д 208.054.01, на базе ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан «___» ____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор

Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

За полвека, прошедших с тех пор, как J. R. Barlow с соавт. (1963) продемонстрировали при вентрикулографии митральную регургитацию, вызванную пролапсом митрального клапана (ПМК), представления об этом заболевании существенно изменились. Эти изменения связаны с повсеместным внедрением в клиническую практику эхокардиографии, с успехами кардиохирургии и генетики, позволившей обнаружить генные локусы, ответственные за развитие ПМК (Земцовский Э.В., 2010). В настоящее время ПМК является наиболее частой причиной тяжелой неишемической митральной недостаточности (МН) и основной причиной хирургического вмешательства на митральном клапане (Hayek E. et al., 2005).

Основным методом диагностики ПМК является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при систолическом смещении створок митрального клапана за линию его кольца в паракстернальной продольной позиции. Однако, до сих пор отсутствует единое мнение о глубине выбухания створок в полость ЛП, необходимого для диагностики ПМК (Bonow R.O. et al., 2011). Также не определены эхокардиографические критерии диагностики различных патоморфологических форм пролапса митрального клапана (болезни Барлоу и фибропластиновой недостаточности).

По данным Фремингемского исследования частота ПМК составляет 2,4% (Freed L.A. et al., 2002). Совершенно иные данные о распространенности ПМК имеются для Российской Федерации, которая доходит до 22–37% (Краснопольская Н.С. и др., 2008; Потапова М.В. и др., 2009). Можно предположить, что речь идет о гипердиагностике, обусловленной несоблюдением международных и национальных рекомендаций по диагностике ПМК (Bonow R.O. et al., 2008; Земцовский Э.В. и др., 2009, 2013). В связи с чем, оценка реальной распространенности ПМК в российской популяции требует уточнения.

В литературе недостаточно данных о длительном проспективном наблюдении за естественным течением ПМК с оценкой как твердых, так и суррогатных конечных точек – эхокардиографической динамики пролапса, прогрессирования митральной недостаточности, толерантности к физической нагрузке, нарушений ритма, качества жизни.

Хирургическое лечение остается единственным методом устранения основного осложнения ПМК – митральной недостаточности. Выбор времени вмешательства при тяжелой МН остается одной из наиболее сложных задач кардиологии. Соблюдение рекомендаций АНА/ACC сопровождается достоверно худшей выживаемостью в сравнении с более ранним вмешательством, причиной чего является систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), сохраняющаяся даже после успешной операции (Tribouilloy C. et al., 2009; 2011). Поэтому идет активный поиск показателей для своевременного выявления кандидатов для

хирургической коррекции тяжелой МН при ПМК. Не исключается, что оценка более чувствительной двухмерной деформации миокарда, позволит выявить у пациентов с ПМК и тяжелой МН ранние признаки систолической дисфункции ЛЖ и даст возможность прогнозировать ее восстановление после оперативного вмешательства на митральном клапане (МК).

С другой стороны, снижение систолической функции ЛЖ было показано недавно при других наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ), в частности, при синдроме Марфана (Alpendurada F. et al., 2010). Это дает основание предположить наличие нарушений сократимости миокарда и при первичном пролапсе митрального клапана без значимой митральной регургитации.

Причиной развития подобных изменений при ПМК может быть повышение активности TGF- β (трансформирующий фактор роста- β) сигнального пути, приводящее к деградации экстрацеллюлярного матрикса (Jones J.A. et al., 2009). Кроме того, известно, что TGF- β , наряду с другими профибротическими цитокинами, стимулирует продукцию белков экстрацеллюлярного матрикса, чрезмерная экспрессия которых приводит к развитию фиброза миокарда (Khan R. et al., 2006).

Изменение активности TGF- β сигнального пути связано с развитием некоторых ННСТ, однако его роль в патогенезе ПМК изучена мало. Имеются лишь единичные данные о его активности в миксоматозно измененных створках МК (Geirsson A. et al., 2012). Также ранее у пациентов с ПМК не изучалось влияние TGF- β на снижение сократительной способности ЛЖ.

В экспериментальных работах было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (РА II) могут снижать экспрессию TGF- β и препятствовать его основным эффектам (Agarwal R. et al., 2002; El-Agroudy A.E. et al., 2003). Однако, при наличии таких теоретических предпосылок, влияние медикаментозной терапии на миксоматозные изменения митрального клапана и функцию ЛЖ у пациентов с ПМК ранее не изучалось.

Все вышесказанное определяет актуальность настоящего исследования, цель которого: оценить распространенность, уточнить критерии диагностики, патогенетические механизмы формирования и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность пролапса митрального клапана.
2. Уточнить эхокардиографические критерии диагностики пролапса митрального клапана.
3. Провести эхокардиографическо–патоморфологическое сопоставление строения митрального клапана при разных формах пролапса митрального клапана (болезнь Барлоу и фиброэластиновая недостаточность).

4. Выявить изменения систолической функции левого желудочка при пролапсе митрального клапана.
5. Разработать критерии ранней диагностики дисфункции левого желудочка у пациентов с ПМК, осложненным тяжелой митральной недостаточностью, и критерии восстановления функции левого желудочка после оперативного вмешательства на митральном клапане.
6. Изучить роль трансформирующего фактора роста-β и профибротических цитокинов в патогенезе пролапса митрального клапана и ухудшении функции миокарда левого желудочка.
7. В ходе проспективного наблюдения проследить естественное течение пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста.
8. Оценить влияние терапии ингибиторами АПФ / блокаторами РА II на морфологию митрального клапана и функцию левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана.

Научная новизна работы

Впервые, на большой группе обследованных, с использованием современных диагностических критериев, оценена встречаемость пролапса митрального клапана в России.

Впервые, при эхокардиографическо-патоморфологическом сопоставлении строения створок митрального клапана, определены критерии диагностики разных форм пролапса митрального клапана – болезни Барлоу и фиброэластиновой недостаточности.

Впервые выявлено нарушение функции левого желудочка у молодых пациентов с пролапсом митрального клапана.

Впервые показана связь морфологической формы пролапса митрального клапана и сократительной функции левого желудочка.

Показана роль трансформирующего фактора роста-β в патогенезе пролапса митрального клапана и нарушении функции миокарда левого желудочка при данной патологии.

Определены факторы, определяющие прогрессирование миксоматоза при пролапсе митрального клапана у лиц молодого возраста.

Показана возможность регулирования активности и кардиальных эффектов трансформирующего фактора роста-β при терапии ингибиторами АПФ и блокаторами РА II.

Практическая значимость работы

Уточнены эхокардиографические критерии диагностики пролапса митрального клапана.

Показана возможность эхокардиографического разграничения двух патоморфологических форм пролапса митрального клапана (болезни Барлоу и

фиброза эластиновой недостаточности) у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью.

Разработаны нормативы длины и толщины створок митрального клапана и деформации миокарда левого желудочка.

Определены пороговые значения деформации миокарда для выявления локальной дисфункции левого желудочка у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана.

Разработаны критерии раннего выявления дисфункции левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана, осложненным тяжелой митральной недостаточностью, и критерии восстановления функции левого желудочка после реконструктивной операции на митральном клапане.

Определен пороговый уровень концентрации трансформирующего фактора роста- β в сыворотке крови, приводящий к прогрессированию пролапса митрального клапана.

Продемонстрирован положительный эффект терапии ингибиторами АПФ или блокаторами РА II у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью на миксоматоз створок митрального клапана, ремоделирование и функцию левого желудочка.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность пролапса митрального клапана, при использовании критерия ≥ 3 мм, составляет 1,3%.
2. Трансторакальная эхокардиография обладает высокой предсказательной ценностью в определении морфологии митрального клапана по сравнению с данными гистологического исследования и интраоперационной оценки.
3. У пациентов с пролапсом митрального клапана наблюдается глобальная или локальная систолическая дисфункция левого желудочка, которая может быть обусловлена поражением экстрацеллюлярного матрикса.
4. Снижение продольной деформации миокарда меньше $-14,1\%$ и/или $-0,98 \text{ см}^{-1}$ является ранним признаком систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью и предиктором худшего обратного ремоделирования и восстановления систолической функции левого желудочка после реконструктивной операции.
5. Повышение концентрации трансформирующего фактора роста- β приводит формированию и прогрессированию миксоматозных изменений митрального клапана, расширению аорты, ухудшению функции левого желудочка.
6. Естественное течение пролапса митрального клапана сопровождается увеличением глубины пролабирования створок, утолщением задней створки, приростом митральной регургитации и ухудшением качества жизни.
7. У пациентов с пролапсом митрального клапана, получающих терапию ингибиторами АПФ или блокаторами РА II, по данным эхокардиографического

и патоморфологического исследования менее выражен миксоматоз створок, ремоделирование и дисфункция левого желудочка.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы были представлены на I Всероссийском симпозиуме по проблеме диагностики и лечения диспластического сердца в рамках VIII Международного славянского Конгресса по электростимуляции и клинической физиологии сердца «Кардиостим» (Санкт–Петербург, 2008), Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов» (Санкт–Петербург, 2008, 2009), II Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт–Петербург, 2008), заседании Санкт–Петербургского эхокардиографического клуба (Санкт–Петербург, 2008), Российской научно–практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека» (Санкт–Петербург, 2008), заседаниях Санкт–Петербургского терапевтического научного общества им. С.П. Боткина (2009, 2011, 2013), III Всероссийской научно–практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии: дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2009), II международном Конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт–Петербург, 2009), заседаниях Санкт–Петербургского кардиологического научного общества им. Г.Ф. Ланга (2008, 2009, 2011), IX и X Международном Славянском Конгрессе по электростимуляции и электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт–Петербург, 2010, 2012), Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «От фундаментальных исследований – к инновационным медицинским технологиям» (Санкт–Петербург, 2010), XI Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (Великий Новгород, 2010), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2010), Российском национальном конгрессе педиатров (Москва, 2010), EUROECHO 2010 (Копенгаген, 2010), Heart Failure Congress 2011 (Гетеборг, 2011), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010, 2011), XIV Конгрессе Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии (ISHNE 2011) и XII Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (Москва, 2011), SA Heart Congress 2011 (Лондон, 2011), Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Алмазовские чтения 2011» (Санкт–Петербург, 2011), 16th World Congress on Heart Disease (Ванкувер, 2011), III Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт–Петербург, 2011), 9th International Congress on Coronary Artery Disease (Венеция, 2011), 16th Council for Basic Cardiovascular

Science of the European Society of Cardiology Meeting (Ницца, 2011), NEUROCARD 2011 (Белград, 2011), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011), 8th Echo Hong-Kong Conference (Гонконг, 2011), EUROECHO 2011 (Будапешт, 2011), Heart Failure 2012 Congress (Белград, 2012), World Congress of Cardiology 2012 (Дубай, 2012), 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Лондон, 2012), Fourth Annual Joint Scientific Session of the Heart Valve Society of America and Society for Heart Valve Disease: Valves in the Heart of the Big Apple VII: Evaluation & Management of Valvular Heart Diseases 2012 (Нью-Йорк, 2012), VIII Международной научно–практической конференции «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике» (Санкт–Петербург, 2012), American Society of Echocardiography 23rd Annual Scientific Session (Вашингтон, 2012), ESC Heart Failure 2012 (Белград, 2012), 16th Annual Scientific meeting of the Heart Failure Society of America (Сиэтл, 2012), 17th World Congress on Heart Disease (Торонто, 2012), ESC Congress 2012 (Мюнхен, 2012), AHA's 2012 Scientific Sessions (Лос–Анжелес, 2012), 3rd. World Heart Failure Congress (Стамбул, 2012), EUROECHO & other Imaging Modalities 2012 (Афины, 2012), 62 Annual Scientific Session of American College of Cardiology (Сан–Франциско, 2013), 23nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Милан, 2013), XV Конгрессе Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии (ISHNE 2013) (Тимишоара, 2013), EHRA EUROPACE 2013 (Афины, 2013), 18th World Congress on Heart Disease (Ванкувер, 2013), ESC Congress 2013 (Амстердам, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт–Петербург, 2013), научно–практической конференции «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» (Санкт–Петербург, 2013), EUROECHO & other Imaging Modalities 2013 (Стамбул, 2013), XI Международном Конгрессе «Кардиостим» (Санкт–Петербург, 2014), EuroPRevent 2014 (Амстердам, 2014).

Результаты исследования внедрены в лечебно–диагностический и учебный процесс ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным ГБОУ ВПО «Санкт–Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, использованы при разработке национальных рекомендаций по наследственным нарушениям соединительной ткани.

По результатам исследования опубликовано 49 печатных работ, в том числе 2 монографии, 3 статьи в англоязычных рецензируемых научных журналах, 16 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертация изложена на 337 страницах машинописного текста, содержит 69 таблиц, 85 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения и списка литературы, который содержит 54 русскоязычных и 380 англоязычных источников.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Учитывая разнообразие поставленных задач, наличие нескольких эхокардиографических и морфологических форм ПМК, разную тяжесть заболевания в зависимости от наличия или отсутствия митральной регургитации, в исследование было включено несколько групп пациентов.

Наибольшую группу составили 16185 пациентов, обследованных по различным клиническим причинам в консультативно–диагностическом центре ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Ретроспективный анализ их эхокардиограмм, выполненных в 2008–2011 годах, позволил впервые оценить встречаемость ПМК на большой когорте обследованных из городской российской популяции. Средний возраст обследованных составил $51,6 \pm 18,9$ лет.

Для оценки распространённости ПМК у лиц молодого возраста, которым, по литературным данным, свойственны наибольшие значения встречаемости ПМК, мы предприняли исследование РЕПЛИКА (Распространённость Пролапса митрального Клапана среди лиц молодого возраста). В него последовательно вошло 234 студента III курса Санкт–Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (средний возраст $20,1 \pm 1,6$ лет).

233 пациента (средний возраст $53,8 \pm 12,9$ лет) составили группу обследованных, которым во ФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2009 по 2011 годы была выполнена пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР вследствие пролапса или отрыва хорд МК. Пациенты отбирались по результатам патоморфологического исследования резецированных створок митрального клапана, которое позволяло подтвердить наличие типичных для ПМК морфологических изменений. У этих пациентов проводился ретроспективный анализ историй болезни для оценки показаний к операции, медикаментозной терапии и типа хирургического вмешательства. Анализ показаний к хирургическому лечению согласно рекомендациям АНА/ACC выявил, что 73 пациенты (31%) были симптомны (I класс показаний), 132 пациента (57%) не имели симптомов, но фракция выброса (ФВ) была ниже 60% или конечно–диастолический диаметр был больше 40 мм (I класс показаний), а оставшиеся 28 пациентов (12%) имели легочную гипертензию больше 50 мм рт.ст. (II класс показаний).

Пластика МК (квадри– или триангулярная резекция пролабирующего сегмента, пластика кольца, использование искусственных хорд) была выполнена у 196 (84%) пациентов. 37 пациентам (16%) проводилось протезирование МК с сохранением хорdalного аппарата, включая 5 пациентов (2%), у которых первичная пластика оказалась неэффективной. У всех больных проводился анализ дооперационных эхокардиограмм с оценкой морфологии створок, тяжести митральной недостаточности и функции левого желудочка.

Контрольное послеоперационное эхокардиографическое исследование для оценки эффективности коррекции митральной недостаточности и динамики размеров и функции ЛЖ проводилось через 4 – 15 (в среднем $6,1 \pm 3,5$) месяцев после операции.

Пациенты с ревматическим поражением МК (по данным патоморфологического исследования) и ишемической болезнью сердца (по данным предоперационной коронарографии) исключались из исследования.

В контрольную группу для оценки функции ЛЖ вошли 25 здоровых лиц сопоставимого возраста ($55,9 \pm 7,0$ лет), без значимой (умеренной или тяжелой) митральной недостаточности.

В группу проспективного наблюдения за естественным течением пролапса митрального клапана вошло 78 молодых пациента с ПМК, без умеренной или тяжелой митральной недостаточности. Средний возраст составил $19,7 \pm 1,6$ лет. 72% обследованных были юноши, 28% – девушки. Критериями исключения для обследованных молодого возраста были наследственные нарушения соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса–Данло), патология дыхательной, эндокринной систем.

Исследование продолжалось с ноября 2006 по май 2013 года. Максимальная продолжительность наблюдения составила 6,5 лет, минимальная 3,4 года, средняя $5,1 \pm 0,7$ года. Оценивались твердые конечные точки, характерные для данной патологии: развитие сердечной недостаточности, инфекционный эндокардит, церебральная или периферическая тромбэмболия, хирургическое вмешательство на митральном клапане (протезирование или пластика). В качестве суррогатных конечных точек использована показатели эхокардиографической динамики ПМК и МН, динамика толерантности к физической нагрузке, нарушений ритма, качества жизни.

За период наблюдения проводилось от двух до четырех эхокардиографических исследований (в среднем $2,3 \pm 0,4$), но для сравнения были выбраны лишь исходное и конечное. В начале и в конце периода наблюдения выполнялось фенотипическое обследование, проба с физической нагрузкой (ЭКГ–проба или стресс–эхокардиография, при наличии нарушений реполяризации), суточное мониторирование ЭКГ и АД, оценка качества жизни по опроснику SF–36.

Контрольную группу составили 80 человек без пролапса митрального клапана, сопоставимых по полу и возрасту, отобранных из 224 здоровых обследованных из исследования РЕПЛИКА для попарного сравнения с основной группой. Их средний возраст составил $19,9 \pm 1,5$ лет. 63% обследованных были юноши, 37% – девушки.

Для оценки связи трансформирующего фактора роста– β (TGF– β) с изменениями морфологии митрального клапана и функции ЛЖ были сформированы группы сравнения из пациентов с синдромом Марфана (семь пациентов, средний возраст – $27,9 \pm 9,2$ лет) и 54 обследованных с систолическим прогибом створок МК 1–2 мм (средний возраст – $21,1 \pm 2,9$ лет). Кроме того, была сформирована группа из детей прооперированных пациентов с ПМК и тяжелой

митральной недостаточностью. В эту группу вошло 11 человек (средний возраст $32,5 \pm 11,3$ лет, 64% – мужчины), потомков первого поколения десяти прооперированных пациентов.

Общий осмотр, специальный осмотр отдельных частей тела были направлены на максимальное выявление внешних фенотипических признаков изменений костной системы, суставов, кожи, характерных для ННСТ в целом, и для пролапса митрального клапана в частности, и проводился согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ННСТ (Земцовский Э.В., 2009, 2013).

Всем обследуемым выполнялась стандартная ЭКГ в 12 отведенииах на аппарате MAC 1200ST (GE Medical Systems) для оценки изменений реполяризации. Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и АД проводилось на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-04-АД-3/8/4000» (ЗАО "ИНКАРТ").

Трансторакальная эхокардиография была выполнена всем обследованным с помощью эхокардиографов Vivid 7 Dim (GE Healthcare), оснащенных матричными фазированными датчиками 3,5 МГц.

ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок за линию кольца митрального клапана более чем на 2 мм в паракстернальном продольном сечении. «Молотящая створка» (flail leaflet) выявлялась при наличии высокомобильного кончика створки, прорудирирующего в полость ЛП, часто с видимой оторванной хордой. Посегментная локализация пораженного участка проводилась согласно номенклатуре Карпентье.

Измерение толщины створок производилось в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении. При толщине створки 5 мм и более ПМК расценивался как классический, при толщине менее 5 мм – как неклассический (Freed L.A. et al., 2002; Bonow R.O. et al., 2008).

Степень митральной регургитации оценивалась в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации по клапанной недостаточности (Lancellotti P. et al., 2010). Определялась *vena contracta* струи регургитации, а также объем и величина отверстия регургитации исходя из площади проксимальной изоскоростной поверхности.

Измерения размеров и объемов камер сердца, а также ФВ ЛЖ проводились в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ, ФВ ЛЖ определяли, используя модифицированную формулу Симпсона из верхушечного четырех- и двухкамерного сечений (Lang R.M. et al., 2006). Локальная сократимость стенок ЛЖ оценивалась по сегментам. Для этого применялась схема деления на 16 сегментов, рекомендуемая Американским эхокардиографическим обществом (Lang R.M. et al., 2006).

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась при трансмитральной и тканевой допплерографии в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации (Nagueh S.F. et al., 2009).

Оценка деформации миокарда с помощью методики speckle tracking проводилась на эхокардиографе Vivid 7 Dimension (GE Healthcare) при частоте кадров серошкольного изображения 50–55/сек. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare). В случаях плохого качества визуализации, реверберации, неправильном трекинге, сегменты исключались из анализа.

Систолическая скорость деформации (СД) определялось как максимальное отрицательное (для продольной и циркумферентной) или положительное (для радиальной) значение в фазу выброса, а пиковая систолическая деформация – на момент закрытия аортального клапана. Оценка продольной деформации миокарда ЛЖ проводилась посегментно, в каждом из 18 сегментов ЛЖ, в трех сечениях (по три сегмента в каждой из шести стенок, на базальном, срединном и верхушечном уровнях). Оценка радиальной и циркумферентной деформации миокарда ЛЖ проводилась посегментно, в каждом из 16 сегментов ЛЖ, на трех уровнях (по шесть сегментов на базальном и срединном, четыре на верхушечном). Для удобства восприятия все сегменты отображались на одном рисунке (bull-eye), где во внешнем круге располагаются сегменты базального уровня, в среднем – срединного, во внутреннем – верхушечного уровня ЛЖ.

Нагрузочная проба проводилась молодым пациентам с ПМК для оценки толерантности к физической нагрузке, с использованием аппарата Т-2100 (GE Healthcare), в соответствии с рекомендациями ACC/AHA по проведению проб с физической нагрузкой (Gibbons R.J. et al., 2002). Был использован ступенчатый нарастающий протокол Bruce. Продолжительность каждой ступени составила 3 минуты. Стress-эхокардиографическое исследование с физической нагрузкой проводилось молодым пациентам с ПМК при наличии исходных нарушений реполяризации и для оценки динамики нарушений сократимости. Методика стресс-эхокардиографии соответствовала рекомендациям ACC/AHA, Американского эхокардиографического общества, Европейской эхокардиографической ассоциации (Pellikka P.A. et al., 2007; Sicari R. et al., 2008; Douglas P.S. et al., 2011).

Анализировались результаты патоморфологического исследования участков митрального клапана, удаленных при хирургическом вмешательстве у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточности. Гистологическое исследование срезов толщиной 5 μm проводилось при окрашивании гематоксилин–эозином и по ван Гизон с эластикой. Оценивался миксоматоз спонгиозного слоя, с отрогами в другие слои створок, фрагментация и лизис коллагеновых и эластических волокон, лизис субэндотелиальной эластической мембранны (Митрофанова Л.Б., 2007). Макроскопическими признаками болезни Барлоу считалось диффузное или неравномерное утолщение створок до 3 мм, студневидная консистенция, наличие межхордальных капюшонов, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд. При фиброзистиновой недостаточности, напротив, створки были истончены, блестящие, хорды – удлинены и истончены (Митрофанова Л.Б., 2007).

Результаты патоморфологического исследования при дифференциации двух вариантов поражения МК были дополнены данными интраоперационного описания из протоколов операции (визуальное утолщение створок, расширение кольца, наличие оторванных или удлиненных хорд).

Забор периферической венозной крови проводился у пациентов с ПМК обеих возрастных групп и групп сравнения при первом визите. Сыворотка крови отделялась при центрифугировании при 1000–1200 об/мин, замораживалась и хранилась при температуре –70°.

Содержание TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест–системы Human TGF- β_1 Platinum ELISA и Human TGF- β_2 Platinum ELISA («Bender MedSystems», Австрия). Исследования выполнялись на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ELx 800» («BioTek Instruments», США). Чувствительность (минимальный уровень детекции) определения TGF- β_1 и TGF- β_2 составила 5 пг/мл.

Содержание IL-6, IL-10, IL-17, IL-18 и моноцитарного хемотаксического протеина–1 (MCP-1) в сыворотке крови определялся с помощью реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа диагностических тест–систем («Вектор–Бест–Балтика», Россия). Чувствительность определения IL-6 составляла 0,5 пг/мл, IL-10 – 1 пг/мл, ИЛ-18 – 2 пг/мл, ИЛ-17 – 0,1 пг/мл, MCP-1 – 1 пг/мл.

Исследования содержания магния в волосах осуществлялось методом атомно–эмиссионного спектрального анализа на кварцевом спектрографе. Концентрация магния в анализируемом биосубстрате выражалась в $\mu\text{г}/\text{мг}$.

Оценка качества жизни проводилась с помощью болезнь–неспецифического опросника качества жизни – The Medical Outcomes Study 36–Item Short Form Health Survey (SF-36) при первичном и последнем визите проспективного наблюдения. Методика проведения опроса с помощью SF-36 включала предварительную беседу с пациентом о целях проведения опроса, его инструктирование, контроль полноты заполнения пациентом всех пунктов опросника. Выбор варианта ответа на вопросы делался пациентом самостоятельно.

Статистический анализ данных. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t–критерия Стьюдента, между малыми выборками и качественными признаками определялась при помощи непараметрических методов (критерий Манна–Уитни, $p<0,05$). Сравнение более чем двух независимых выборок проводилось с помощью Н-теста Крускала–Уоллиса. Различия между группами по частоте изучаемого признака определялась по двустороннему точному критерию χ^2 ($p<0,05$). Различия между повторными исследованиями оценивались с помощью Wilcoxon matched pairs test. Сила эффекта (effect size) определялась с помощью Cohen's d и оценивалась при значении $d \geq 0,20$ как низкая, $d \geq 0,50$ – средняя, $d \geq 0,80$ – значительная. Линейная взаимосвязь двух количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, качественных переменных – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Нормальность распределения анализируемых признаков оценивалась по критерию Колмогорова–Смирнова. Для расчета нормативов количественных показателей применялось гауссово определение интервала нормы (среднее $\pm 1,96$ стандартных отклонения). Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность оценивались по общепринятым формулам.

Определение пограничного значения (cut-off) показателя и его чувствительности и специфичности проводилось по площади под кривой ROC (receiver operating characteristic) (Sá J.P., 2003). Внутрикласовый коэффициент корреляции (intraclass correlation coefficient) применялся в качестве меры взаимосвязи в том случае, когда обе переменные имели приблизительно одинаковый уровень значений. Коэффициент воспроизводимости (coefficient of repeatability) рассчитывался как произведение 1,96 и стандартного отклонения

$$CR = 1.96 \times \sqrt{\frac{\sum (d_2 - d_1)^2}{n - 1}} \quad (\text{Bland J.M., Altman D.G., 1999})$$

Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc., США) и MedCalc 12.5 (MedCalc Software bvba, Бельгия).

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки распространенности ПМК в российской популяции ретроспективно было проанализировано 16185 эхокардиограмм, выполненных по различным клиническим причинам в консультативно–диагностическом центре ФМИЦ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2011 годы. Из 16185 пациентов пролапс митрального клапана был выявлен у 213 человек (рисунок 1).

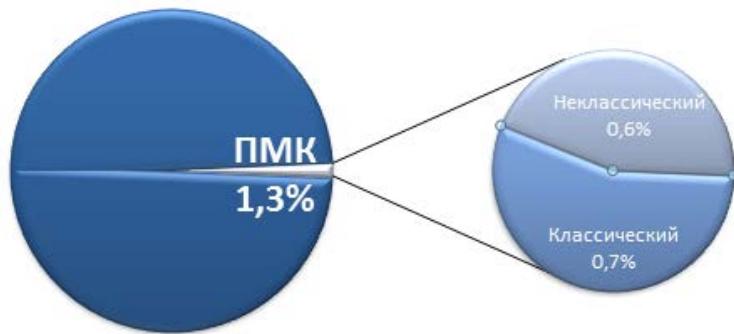


Рисунок 1 – Распространенность пролапса митрального клапана и его эхокардиографических форм

Распространенность ПМК по данным эхокардиографии составила 1,3%. У 118 (0,7%) обследованных был выявлен классический, у 95 (0,6%) – неклассический пролапс, что позволяет нам говорить о том же уровне

распространенности этой патологии среди наших пациентов, что и во Фремингемском исследовании. Следует подчеркнуть, что проведенное нами исследование не является эпидемиологическим, поскольку оценивает встречаемость ПМК у лиц, которым была выполнена эхокардиография в лечебном учреждении, по тем или иным клиническим причинам. Однако, оно позволяет получить представление о доле ПМК среди другой кардиальной патологии и о встречаемости ПМК по обращаемости в РФ.

Принимая во внимание чрезвычайную гипердиагностику ПМК у молодых людей в РФ, в том числе при обследовании лиц призывного возраста, было предпринято скрининговое исследование, в ходе которого было последовательно обследовано 234 практически здоровых лиц молодого возраста (средний возраст $20,1 \pm 1,6$ лет). При трансторакальной эхокардиографии ПМК был выявлен у 10 человек (4,3%), что значимо не отличается от результатов Фремингемского исследования ($\chi^2=3,24$; $p=0,07$). Также не подтвердилось устоявшееся мнение, что ПМК чаще встречается у молодых женщин (м/ж: 40/60% против 32/68%; $p=0,29$).

Классический ПМК был выявлен у 1,3% обследованных лиц молодого возраста что соответствует результатам Фремингемского исследования (1,3%, $p=1,0$). Эти подтверждают данные, что распространенность миксоматозного ПМК, который является генетически обусловленной патологией, не зависит от пола и возраста обследуемых.

Неклассический ПМК, напротив, встречался в 3% случаев, т.е. значимо чаще чем во Фремингемском исследовании (1,1%, $p<0,01$). Мы проанализировали несколько возможных причин столь большой распространенности неклассического ПМК у лиц молодого возраста.

Несмотря на то, что имеется целый ряд исследований, свидетельствующих о возможной роли дефицита магния в развитии ПМК, нами не было выявлено взаимосвязи между концентрацией магния в тканях и формированием неклассического пролапса митрального клапана. У обследованных с неклассическим ПМК и в контрольной группе концентрация магния не различалась ($35,8 \pm 13,9$ $\mu\text{г}/\text{мг}$ и $34,8 \pm 12,4$ $\mu\text{г}/\text{мг}$, соответственно; $p=0,82$). По данным непараметрического корреляционного анализа концентрация магния не была связана с глубиной пролапса МК ($r_s=0,28$; $p=0,15$), митральной регургитацией ($r_s=0,02$; $p=0,92$). Показатели вегетативной функции в свою очередь не были взаимосвязаны с содержанием магния в тканях: SDNN ($r=0,13$; $p=0,53$), ЧСС ($r=-0,28$; $p=0,16$), АДс ($r=-0,24$; $p=0,20$), АДд ($r=0,12$; $p=0,52$). Регрессионный анализ также не выявил связи концентрации магния с наличием ПМК ($dF=2,2$; $p=0,98$).

Еще одной причиной развития прогиба немиксоматозных створок МК может быть вторичный ПМК при состояниях, сопровождающихся уменьшение размеров ЛЖ и кольца МК. Молодым обследованным с большей деформацией грудной клетки, выделенным в ходе кластерного анализа, был свойственен значимо меньший диаметр кольца МК ($26,8 \pm 2,5$ мм против $31,0 \pm 3,2$ мм; $p=0,02$), что при той же длине створок (передняя: $25,0 \pm 3,2$ мм против $24,4 \pm 2,8$ мм; $p=0,37$; задняя: $14,0 \pm 2,9$ мм против $13,2 \pm 2,2$ мм; $p=0,88$) приводит к большей глубине пролапса

митрального клапана ($3,5 \pm 0,5$ мм против $3,0 \pm 0,0$ мм; $p=0,03$). Для них характерно соотношение суммарной длины створок и диаметра кольца МК $\geq 1,5$.

Множественный регрессионный анализ подтвердил связь воронкообразной деформации грудной клетки, сколиоза, астенической конституции с глубиной ПМК ($dF=12,2$; $p=0,008$) и соотношением суммарной длины створок и диаметра кольца МК ($dF=15,0$; $p=0,0001$).

Следовательно, деформация грудной клетки может вносить значимый вклад в формирование ПМК. Такой механизм формирования ПМК позволяет отнести его к категории вторичного. Исключение из анализа обследованных с деформацией грудной клетки и вторичным ПМК, вносит корректизы в данные о распространённости неклассического первичного ПМК у лиц молодого возраста – 1,7%, что соответствует данным Фремингемского исследования (1,1%; $\chi^2=0,41$, $p=0,52$) и результатам нашего исследования по оценке встречаемости ПМК по данным регистра ФМИЦ (0,7%; $\chi^2=0,43$, $p=0,51$).

С целью определения диагностически значимой глубины пролабирования створок митрального клапана мы сравнили пациентов с пролапсом митрального клапана ≥ 3 мм (4,3%), обследованных с прогибом створок МК 2 мм (9,8%) и с прогибом 1мм (13,2%) (рисунок 2).

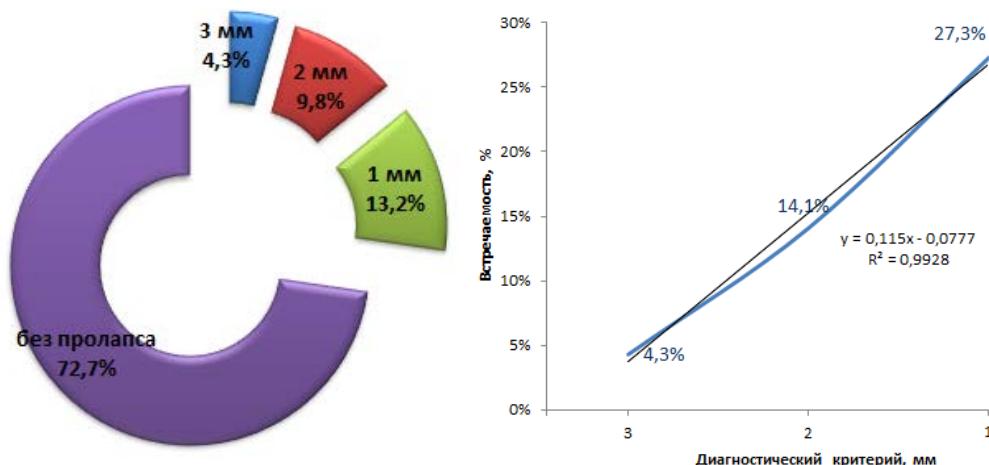


Рисунок 2 – Распределение обследованных в зависимости от глубины пролабирования створок МК (слева) и линейная зависимость распространенности ПМК от диагностического порога (справа)

По мере уменьшения диагностического порога величины пролапса МК, число пациентов увеличивалось в арифметической прогрессии: при пороге 3 мм распространенность ПМК составляет 4,3%, при пороге 2 мм – уже 14,1%, а при минимально возможном пороге в 1 мм – повышается до 27,3%.

При этом только пациенты с глубиной пролабирования ≥ 3 мм существенно отличались от обследованных других групп по морфологии митрального клапана. Только у пациентов этой группы отмечалось достоверное удлинение передней ($>$

24 мм) и задней (>14 мм) створок МК. Толщина створок также значимо отличалась в большую сторону у пациентов с ПМК (таблица 1).

Таблица 1 – Морфология митрального клапана у обследованных с различной степенью систолического прогиба створок митрального клапана

Показатели	Глубина пролабирования			Контрольная группа n=170	p*
	≥ 3 мм n=78	2 мм n=23	1 мм n=31		
	n=78	n=23	n=31		
Длина передней створки МК, мм	25,8±3,2	21,6±2,9*	21,9±2,0*	21,8±2,3*	H=11,9 p=0,0001
Толщина передней створки МК, мм	3,6±1,1	2,7±0,62*	2,5±0,51*	2,5±0,6*	H=9,7 p=0,0006
Длина задней створки МК, мм	14,4±2,7	11,6±1,9*	11,3±2,1*	11,2±2,1*	H=8,6 p=0,001
Толщина задней створки МК, мм	3,6±1,1	3,1±0,8	2,9±0,55*	2,8±0,63*	H=4,1 p=0,01

Примечания: * – достоверные различия ($p>0,05$) с глубиной пролабирования ≥ 3 мм (t -тест Стьюдента); ** – H-тест Крускала–Уоллиса

Все пациенты с утолщением створок (≥ 5 мм), свидетельствующим об их миксоматозной дегенерации, оказались в группе с глубиной пролапса ≥ 3 мм, за исключением одного обследованного, глубина пролабирования у которого составила 2 мм. Как показал ROC-анализ, наличие ПМК ≥ 3 мм с высокой чувствительностью (0,83; 95% ДИ: 0,36–0,99) и специфичностью (0,97; 95% ДИ: 0,94–0,99) свидетельствует о миксоматозе митрального клапана. Отрицательная предсказательная ценность при этом оказалась очень высокой (0,99; 95% ДИ: 0,97–0,99), в отличии от положительной, которая составила 0,42 (95% ДИ: 0,16–0,71).

Пациенты с ПМК ≥ 3 мм отличались от пациентов с меньшей степенью систолического прогиба (2 или 1 мм) большими размерами (КДР: 47,5±4,9 мм против 44,8±5,3 мм и 44,6±4,0 мм, соответственно; $p<0,05$ для всех) и объемом ЛЖ (КСО: 35,3±11,1 мл против 29,4±10,8 мл и 31,8±8,9 мл, соответственно; $p<0,05$ для всех), худшей систолической (циркумферентная деформация: $-18,6\pm2,3\%$ против $-19,7\pm2,4\%$ и $-20,0\pm2,5\%$, соответственно; $p<0,05$ для всех) и диастолической (SRe: $1,51\pm0,26 \text{ c}^{-1}$ против $1,65\pm0,3 \text{ c}^{-1}$ и $1,63\pm0,27 \text{ c}^{-1}$, соответственно; $p<0,05$ для всех) функцией ЛЖ, большим размером аорты (29,2±2,8 мм против 27,1±3,2 мм и 27,1±2,9 мм, соответственно; $p<0,05$ для всех).

Следовательно, именно значение 3 мм может использоваться в качестве порогового для заключения о наличии пролапса МК. Случаи с глубиной пролабирования менее 3 мм должны исключаться из понятия пролапс митрального

клапана, поскольку данная категория пациентов не отличается от здоровых субъектов по строению митрального клапана и функции ЛЖ.

Для оценки возможности эхокардиографической дифференциации двух основных патоморфологических форм ПМК – болезни Барлоу (миксоматозный ПМК) и фибрэластиновой недостаточности – были сопоставлены результаты патоморфологического исследования 233 пациентов (средний возраст $53,8 \pm 12,9$ лет), которым в ФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2009 по 2011 годы была выполнена пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР вследствие пролапса или отрыва хорд МК, и результаты дооперационного эхокардиографического исследования митрального клапана и интраоперационного описания при ревизии МК кардиохирургом (визуальное утолщение створок, расширение кольца, наличие оторванных или удлиненных хорд).

При проведении трансторакальной эхокардиографии с высокой точностью идентифицировалась пораженная створка ($0,95$, ДИ: $0,87$ – $0,99$) и сегмент ($0,91$, ДИ: $0,74$ – $0,98$), определялось утолщение створок по сравнению с описаниями кардиохирургов ($0,81$, ДИ: $0,74$ – $0,91$) и патоморфологов ($0,87$, ДИ: $0,70$ – $0,95$). Однако, только в 76% случаев трансторакальная эхокардиография позволила выявить отрыв хорд.

Наличие утолщения створок митрального клапана, пролапса обеих створок и расширение фиброзного кольца имело высокую предсказательную ценность ($0,92$, ДИ: $0,83$ – $0,99$) для выявления болезни Барлоу при трансторакальной эхокардиографии. Напротив, типичными эхокардиографическими особенностями ФЭН были – отсутствие утолщения створок, изолированный пролапс срединного сегмента задней створки и отрыв хорд (положительная предсказательная ценность – $0,88$, ДИ: $0,70$ – $0,95$).

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что трансторакальная эхокардиография обладает высокой предсказательной ценностью в дифференциации двух патоморфологических форм пролапса митрального клапана и может с высокой точностью определять пораженный сегмент МК, что может внести существенный вклад в планирование реконструктивного вмешательства на МК, варианты которого зависят от морфологической формы пролапса.

На большой группе обследованных без ПМК были разработаны нормативы по длине и толщине створок митрального клапана. Полученные нормативы толщины створок (2–4 мм) совпадают с общепринятыми, согласно которым толщина створки в 5 и более мм считается ее утолщением и является одним из признаков ее миксоматозной дегенерации. Диапазон же допустимых колебаний длины передней створки МК составляет в норме 17–26 мм, а задней створки — 7–15 мм, что превышает данные литературы и Фремингемского исследования (Freed L.A. et al., 2002).

При анализе взаимосвязи ПМК и дилатации аорты у пациентов обеих возрастных групп, было выявлено, что вне зависимости от возраста, ПМК может сопровождаться расширением восходящей аорты: 20% в старшей возрастной группе с ПМК против 11% по данным регистра ФМИЦ ($\chi^2=19,6$; $p=0,00001$), у 5%

лиц молодого возраста с ПМК против 0% в контрольной группе ($\chi^2=11,6$; $p=0,0006$). Данное расширение у пациентов с ПМК может быть обусловлено повышением уровня TGF- β_2 ($r=0,57$; $p=0,021$) и, по данным множественного регрессионного анализа, связано с другими проявлениями активации TGF- β сигнального пути – наличием миксоматоза створок МК и изменениями со стороны костной системы.

При анализе особенностей систолической и диастолической функции ЛЖ у лиц, имеющих тяжелую митральную недостаточность, обусловленную пролапсом митрального клапана, исходя из данных дооперационного эхокардиографического исследования, группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия признаков систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 60\%$, КСР ≥ 40 мм), согласно рекомендациям АНА/ACC. Сравнение показателей функции ЛЖ в этих двух подгруппах, дает возможность утверждать, что стандартное определение ФВ и КСР ЛЖ не позволяет выделить пациентов с меньшим ударным объемом ($45,9\pm13,3$ мл против $42,6\pm10,1$ мл; $p=0,27$), худшей локальной сократимостью (ИЛС: $1,42\pm0,42$ % против $1,58\pm0,45$ %; $p=0,14$) и худшим функциональным классом СН (класс по NYHA: $2,1\pm1,1$ против $2,6\pm1,2$; $p=0,08$).

С целью поиска более чувствительных количественных показателей оценки функции ЛЖ у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью, в ходе ROC-анализа определялись пороговые значения (cut-off) глобальной продольной деформации и СД. Полученные пороговые показатели продольной деформации – $-14,1\%$ и СД $-0,98 \text{ c}^{-1}$ имели высокую чувствительность (86% и 81%) и специфичность (88% и 76%, соответственно), что позволяет их использовать для выявления систолической дисфункции у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью и сохранной фракцией выброса ЛЖ.

В отличии от традиционных критериев систолической дисфункции, предложенных в рекомендациях АНА/ACC (ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ и КСР ≥ 40 мм), при использовании данного пограничного значения глобальной деформации миокарда, большая часть пациентов (151 против 101 пациента; $\chi^2=21,6$, $p<0,00001$) имела снижение систолической функции ЛЖ – 1 группа. У 81 пациента были более высокие показатели продольной деформации (больше $-14,1\%$ и/или $-0,98 \text{ c}^{-1}$), но все же меньше чем в контрольной группе ($-16,0\pm2,9\%$ и $-1,05\pm0,16 \text{ c}^{-1}$; $p<0,001$ для обоих показателей) – 2 группа.

Значимое снижение продольной деформации и СД у симптомных пациентов первой группы (функциональный класс по NYHA – $2,9\pm1,1$) сопровождается снижением ФВ и эффективного УО, и может свидетельствовать о наличии выраженных изменений сократимости у этой группы пациентов (таблица 2).

Из таблицы видно, что группы достоверно не отличались по полу и возрасту, следовательно, эти показатели не могли повлиять на разницу значений глобальной деформации и СД. Напротив, различия по выраженности СН между пациентами с тяжелой МН проявились при разделении по величинам деформации, чего не было при попытке разделить группы по критериям АНА/ACC.

Таблица 2 – Клинические и эхокардиографические показатели у пациентов с ПМК и тяжелой МН в зависимости от величины деформации левого желудочка

Показатели	1 группа (n=151)	2 группа (n=81)	p*
Возраст, лет	54,9±7,4	52,4±7,9	0,79
Пол, мужчины, %	42%	48%	0,64
Класс по NYHA	2,9±1,1	1,3±1,2	0,00001
КДР, мм	63,4±4,8	51,2±5,5	0,00001
КСР, мм	42,1±7,3	37,5±7,1	0,01
КДО, мл	160,1±22,9	125,3±23,7	0,00001
КСО, мл	77,2±17,6	47,7±18,3	0,00001
УО (расчетный), мл	82,7±16,1	77,6±16,8	0,22
УО (эффективный), мл	39,5±10,7	46,2±11,6	0,02
ФВ ЛЖ, %	51,6±11,6	61,9±10,5	0,0004
ИЛС	1,78±0,39	1,24±0,37	0,00001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	197,6±40,1	142,5±31,8	0,00001
E, м/с	1,31±0,25	1,27±0,32	0,59
Ar–A, мс	41,7±8,8	35,6±7,9	0,005
ВИВР, мс	42,5±11,6	57,8±10,3	0,00001
ВИВР/T _{E-e'}	2,5±1,3	2,9±1,1	0,18
Объем регургитации, мл	65,9±23,7	67,7±24,6	0,77
Давление в ЛА, мм рт. ст.	55,2±8,4	37,9±6,5	0,00001

Примечания: * – достоверность различий между первой и второй группами (*t*-тест Стьюдента)

В целом, по результатам сравнения показателей функции ЛЖ у пациентов двух групп, можно утверждать, что глобальная продольная sistолическая деформация и СД оказались более чувствительными показателями сократительной функции ЛЖ у бессимптомных пациентов с тяжелой МН с еще сохранной ФВ.

Для определения роли нарушений структуры экстрацеллюлярного матрикса в развитии дисфункции миокарда, была оценена взаимосвязь этиологии ПМК (болезнь Барлоу или фиброзластиновая недостаточность) и степени дисфункции ЛЖ у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству из-за тяжелой МН. По результатам патоморфологического исследования резецированных сегментов МК пациенты были разделены на две группы. Болезнь Барлоу (ББ) была выявлена у 60 пациентов (25,8%), фиброзластиновая недостаточность (ФЭН) – у 173 пациентов (74,2%). У пациентов с ББ по сравнению с пациентами с ФЭН, несмотря на отсутствие различий по фракции выброса ЛЖ между группами (52,7±6,6% против 52,0±7,4%; p=0,53), было выявлено значимое снижение глобальной продольной, радиальной и циркумферентной деформации миокарда (таблица 3, рисунок 3).

Таблица 3 – Показатели деформации миокарда ЛЖ у пациентов с миксоматозом и фиброзэластиновой недостаточностью

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p*	d**
Продольная деформация, %	$-13,5 \pm 2,2 \ddagger$	$-15,6 \pm 2,3 \ddagger$	0,00001	0,93
Продольная СД, с^{-1}	$-0,89 \pm 0,15 \ddagger$	$-0,94 \pm 0,15 \ddagger$	0,03	0,33
Продольная ранняя диастолическая СД, с^{-1}	$1,04 \pm 0,2 \ddagger$	$1,14 \pm 0,18 \ddagger$	0,0004	0,53
Циркумферентная деформация, %	$-14,6 \pm 3,0 \ddagger$	$-15,9 \pm 2,8 \ddagger$	0,003	0,44
Циркумферентная СД, с^{-1}	$-1,02 \pm 0,25 \ddagger$	$-1,11 \pm 0,26 \ddagger$	0,02	0,35
Радиальная деформация, %	$29,7 \pm 9,3 \ddagger$	$33,6 \pm 10,2 \ddagger$	0,01	0,40
Радиальная СД, с^{-1}	$1,08 \pm 0,3 \ddagger$	$1,2 \pm 0,36 \ddagger$	0,02	0,36

Примечания: * – достоверность различий между группами (*t*-тест Стьюдента); ** – сила эффекта, определялась с помощью Cohen's *d* при сравнении ББ и ФЭН групп

Также у пациентов с ББ оказалась существенно более низкой ранне-диастолическая продольная скорость деформации, хотя при сравнении параметров тканевой допплерографии, таких как время изоволюмического расслабления (ВИВР) ($52,5 \pm 12,7$ мс против $49,6 \pm 10,7$ мс; $p=0,09$) и соотношение ВИВР к T_{E-e} ($2,8 \pm 0,9$ против $2,6 \pm 1,1$; $p=0,20$), различий между группами выявлено не было.

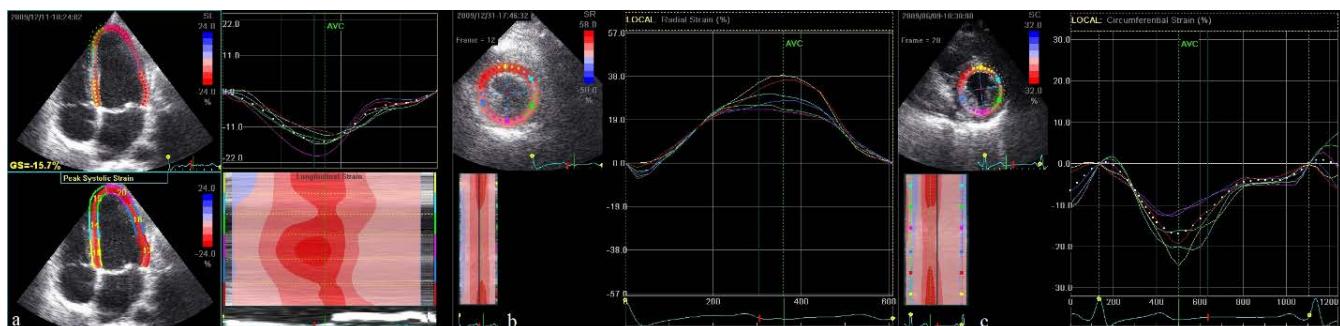


Рисунок 3 – Пример сниженной продольной (а), радиальной (б) и циркумферентной (с) деформации миокарда у пациента с ФЭН и тяжелой МН (методика speckle-tracking)

Однако, сила эффекта (effect size) при сопоставлении групп с выраженным миксоматозом и ФЭН была значительной только для продольной систолической деформации, средней для ранне-диастолической продольной скорости деформации. Для всех остальных показателей деформации она была низкой ($d \geq 0,20$).

Также при линейном регрессионном анализе была выявлена взаимосвязь максимальной глубины пролабирования створок ($p=0,01$), наличия миксоматоза ($p=0,001$) удаленных створок МК и величины продольной деформации миокарда ЛЖ.

Таким образом, помимо снижения деформации ЛЖ при тяжелой МН, выявлена значимая разница в предоперационной систолической и диастолической деформации миокарда между пациентами с различными формами пролапса МК. Так как соединительная ткань миокарда не изолирована, а представляет собой единый континуум с соединительной тканью створок МК, то эти различия могут быть обусловлены более выраженным поражением интрамиокардиального экстрацеллюлярного матрикса при миксоматозном ПМК. В классическом исследовании Morales et al. (1992), было показано, что локальные изменения в клапане при ПМК являются лишь одним из проявлений более общих миксоматозных изменений соединительной ткани сердца. При этом функция миокарда в значительной степени зависит от соединительной ткани, которая является не только сетью, определяющей пространственное расположение кардиомиоцитов, но и ограничивает их растяжение в диастолу, а также обеспечивает передачу усилия и сохранение энергии при сокращении в систолу (Pope A.J. et al., 2008).

Более низкая предоперационная систолическая функция ЛЖ у пациентов с ББ может сказываться на их послеоперационном средне- и долгосрочном прогнозе, поскольку низкая продольная деформация миокарда ЛЖ считается предиктором ухудшения ФВ ЛЖ у пациентов с тяжелой МН (De Agustín J.A. et al., 2010; Marciniaik A. et al., 2011).

После реконструктивной операции части больных (53 пациента) была выполнена послеоперационная эхокардиография, дополненная оценкой деформации миокарда. При сравнении результатов до- и послеоперационных исследований, наблюдалось достоверное снижение систолических ($39,4 \pm 7,5$ мм против $33,5 \pm 6,0$ мм; $p=0,0005$) и диастолических размеров ($58,8 \pm 7,6$ мм против $49,9 \pm 5,6$ мм; $p=0,00001$) и объемов ЛЖ ($156,6 \pm 32,1$ мл против $104,1 \pm 22,8$ мл; $p=0,00001$). Эти изменения вполне закономерны и ожидаются на фоне устранения объемной перегрузки ЛЖ – митральная регургитация достоверно снизилась у большинства пациентов ($3,5 \pm 0,5$ ст. против $1,1 \pm 0,79$ ст.; $p=0,00001$). При этом, не наблюдалось достоверной динамики фракция выброса ЛЖ ($63,8 \pm 12,8\%$ против $59,6 \pm 14,5\%$; $p=0,2$) и продольной деформации миокарда ($-13,8 \pm 2,5\%$ против $-14,6 \pm 2,7\%$; $p=0,2$) после выполнения реконструктивного вмешательства на МК. Однако, когда мы разделили пациентов по исходным значениям продольной систолической деформации и СД (больше пограничного значения систолической дисфункции $-14,1\%$ и/или $-0,98 \text{ c}^{-1}$), то выявили существенную разницу в динамике глобальной продольной деформации ($-14,9 \pm 1,8\%$ против $-16,2 \pm 1,8\%$; $p=0,0003$) и СД, как систолической ($-1,01 \pm 0,09 \text{ c}^{-1}$ против $-1,08 \pm 0,08 \text{ c}^{-1}$; $p=0,001$), так и диастолической ($1,21 \pm 0,13 \text{ c}^{-1}$ против $1,31 \pm 0,14 \text{ c}^{-1}$; $p=0,0002$). Напротив, у пациентов с исходными значениями хуже пороговых, глобальная продольная деформация ($-12,5 \pm 1,9\%$ против $-12,6 \pm 2,0\%$; $p=0,89$) и СД ($-0,83 \pm 0,11 \text{ c}^{-1}$ против $-0,86 \pm 0,1 \text{ c}^{-1}$; $p=0,43$) после реконструктивного вмешательства существенно не менялась.

Таким образом, большая продольная систолическая деформация ЛЖ (больше пограничных значений $-14,1\%$ и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$) оказалась значимым предиктором улучшения сократительной способности ЛЖ после коррекции МН (таблица 4).

Таблица 4 – Эхокардиографические показатели после реконструктивной операции у пациентов с исходными нормальными и сниженными значениями продольной деформации и СД

Показатели	Больше $-14,1\%$ и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$	Меньше $-14,1\%$ и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$	p*
КДР, мм	$48,9 \pm 5,2$	$51,1 \pm 5,0$	0,21
КСР, мм	$30,4 \pm 5,6$	$37,2 \pm 5,1$	0,02
КДО, мл	$98,6 \pm 14,7$	$104,6 \pm 15,5$	0,025
КСО, мл	$34,7 \pm 15,8$	$56,1 \pm 14,7$	0,0002
УО (расчетный), мл	$63,9 \pm 14,9$	$54,5 \pm 13,8$	0,06
УО (эффективный), мл	$58,9 \pm 11,7$	$51,2 \pm 10,6$	0,05
ФВ ЛЖ, %	$64,8 \pm 13,3$	$53,4 \pm 12,4$	0,014
Нарушение кинетики, %	21%	69%	0,004
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	$155,7 \pm 38,7$	$172,5 \pm 35,5$	0,03
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$53,8 \pm 22,7$	$80,9 \pm 18,9$	0,0006
Митральная регургитация, степень	$0,8 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,7$	0,002
Давление в ЛА, мм рт. ст.	$33,6 \pm 6,2$	$40,2 \pm 5,7$	0,003

Примечания: * – достоверность различий между группами (*t*-тест Стьюдента)

У пациентов же с исходно низкими значениями продольной деформации и СД миокарда ЛЖ после реконструктивной операции сохраняются достоверно худшие объемные и сократительные показатели ЛЖ, больший индекс массы миокарда ЛЖ и объем левого предсердия. Полученные результаты свидетельствуют о худшем обратном ремоделировании сердца после устранения объемной перегрузки и, возможно, о развитии необратимых фибротических изменений миокарда ЛЖ, препятствующих восстановлению систолической функции ЛЖ у этой группы пациентов с ПМК.

Для анализа особенностей ремоделирования и функции миокарда ЛЖ у молодых пациентов с ПМК, была обследована группа из 78 бессимптомных молодых пациента с ПМК. Средний возраст составил $19,7 \pm 1,6$ лет. 72% обследованных были юноши, 28% – девушки. Контрольную группу составили сопоставимые по полу и возрасту 80 здоровых обследованных без ПМК, случайным образом отобранных из контрольной группы, состоящей из 224 обследованных (средний возраст составил $19,9 \pm 1,5$ лет; 63% обследованных были юноши, 37% – девушки).

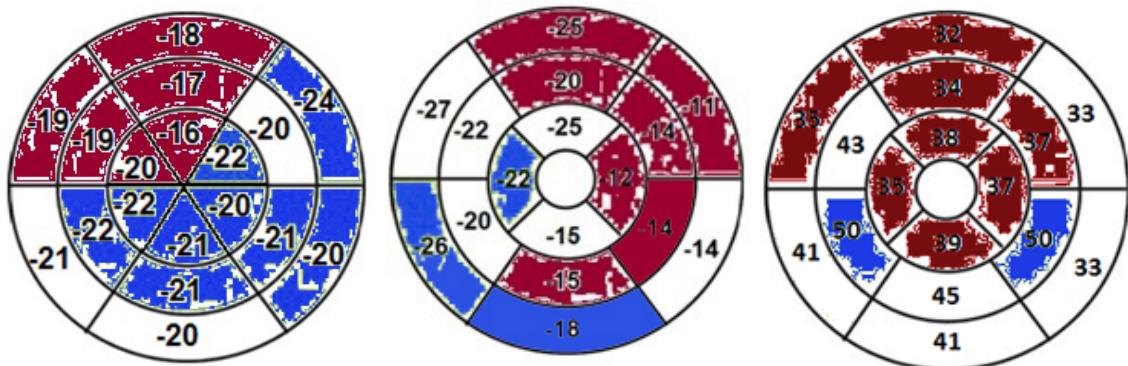
Между группами обследованных не было выявлено различий по большинству демографических и антропометрических данных, однако, пациенты с

ПМК были выше ($1,89 \pm 0,11$ м против $1,79 \pm 0,09$ м; $p=0,0003$) и, соответственно, имели большую площадь поверхности тела ($1,88 \pm 0,08$ м² против $1,78 \pm 0,16$ м²; $p=0,004$), чем здоровые субъекты, что характерно для молодых людей с подобной патологией.

Индекс массы миокарда ЛЖ у обследованных с ПМК не отличался от такового в контрольной группе ($84,2 \pm 20,4$ г/м² против $83,5 \pm 15,9$ г/м²; $p=0,80$), однако в группе с ПМК достоверно больше было лиц с концентрическим ремоделированием ($\chi^2=5,37$; $p=0,02$) и эксцентрической гипертрофией ЛЖ ($\chi^2=4,98$; $p=0,025$). При этом не было различий между пациентами с нормальной и измененной геометрией ЛЖ по величине АД ($115,4 \pm 7,1$ мм рт.ст. против $114,8 \pm 8,2$ мм рт.ст., $p>0,05$), а множественный регрессионный анализ не выявил связи уровня АД с ремоделированием ЛЖ ($F=2,9$; $p=0,23$).

Фракция выброса ЛЖ у пациентов с ПМК значимо не отличалась от таковой в контрольной группе ($61,4 \pm 6,3\%$ против $62,0 \pm 5,4\%$; $p=0,52$), но почти у четверти пациентов при визуальной оценке выявлялись нарушения локальной сократимости (индекс локальной сократимости: $1,46 \pm 0,4$ ед. против $1,0 \pm 0,0$ ед.; $p=0,002$). Преимущественно это была легкая или, реже, умеренная гипокинезия МЖП и верхушки. Учитывая это, была выполнена оценка систолической и диастолической функции ЛЖ, с использованием более тонких количественных методов – определения деформации миокарда с помощью методики speckle tracking – позволяющей дать объективную количественную оценку региональной и глобальной систолической и диастолической функции миокарда.

При этом были выявлены изменения всех составляющих деформации, СД (продольная, циркумферентная, радиальная) миокарда межжелудочковой перегородки и, частично, передней стенки и верхушки (рисунок 4).



Примечание: красный цвет – снижение по сравнению с контролем, синий – повышение, белый – без отличий

Рисунок 4 – Значения систолической продольной (слева), циркумферентной (в центре) и радиальной деформации (справа) сегментов ЛЖ у пациентов с ПМК

Такое снижение деформации при ПМК ранее не было описано. Однако, известно, что при генетических заболеваниях, протекающих с поражением

миокарда, региональная деформация снижается в первую очередь в нижнелатеральных сегментах по мере развития фиброза в данной области. Имеются данные о выявлении миокардиального фиброза у симптомных пациентов с ПМК при проведении магнитно–резонансной томографии (Han Y. et al., 2010). Также участки фиброза миокарда наблюдались у молодых субъектов (средний возраст 29,7 лет) с миксоматозным ПМК, умерших внезапной смертью. У этих же лиц выявлялось увеличенное содержание p–Smad2 в ядре, свидетельствующее о повышенной активности TGF– β сигнального пути в миокарде при миксоматозном ПМК (Basso C. et al., 2011).

У этих же молодых пациентов с ПМК наблюдается повышение продольной деформации и СД в боковой, задней и нижней стенках, циркумферентной деформации и СД в задней и нижней стенках, а также радиальной деформации в боковой и нижней стенках. Это обусловлено аномальной тракцией папиллярных мышц, крепящихся к боковой (переднелатеральная папиллярная мышца) и задней (заднемедиальная папиллярная мышца) стенкам ЛЖ, что наблюдается при ПМК, и не может не отразиться на функции подлежащих сегментов ЛЖ (Han Y. et al., 2010). При этом показатели глобальной деформации остаются в пределах нормы.

При обследовании контрольной группы нами получены референсные нормальные значения систолической продольной, радиальной и циркумферентной деформации и СД миокарда для здоровых лиц молодого возраста. У пациентов с ПМК были определены пороговые значения, которые позволяют выявлять снижение деформации. Для продольной деформации пороговое значение в области МЖП составило –17,8%, при чувствительности 76% и специфичности 88%, для продольной СД –1,05 с^{-1} , при чувствительности 82% и специфичности 79%.

При этом оценка деформации миокарда с помощью методики speckle tracking имеет высокую внутри– и межисследовательскую воспроизводимость как в норме, так и при ПМК. Коэффициент внутриклассовой корреляции для продольной деформации – 0,91 и 0,86, а коэффициент воспроизводимости – 1,2% и 1,4%, соответственно, что позволяет использовать ее для раннего выявления нарушений систолической и диастолической функции при ПМК.

Учитывая разнонаправленные изменения деформации в МЖП, передней стенке, верхушке (снижение) и боковой, задней, нижней стенках (повышение) у обследованной нами группы с ПМК, был выполнен кластерный анализ (метод k-means) с целью выделения подгрупп с наиболее выраженными ее изменениями.

Подгруппу пациентов с наименьшими значениями деформации составили 17 человек (28%), которые вошли в первый кластер 1. Оставшиеся молодые обследованные из группы с ПМК составили второй кластер (61 обследованный, 72%). В первом кластере наблюдалось значимое снижение деформации всех стенок ЛЖ и глобальной продольной деформации по сравнению с контрольной группой и со вторым кластером (рисунок 5).

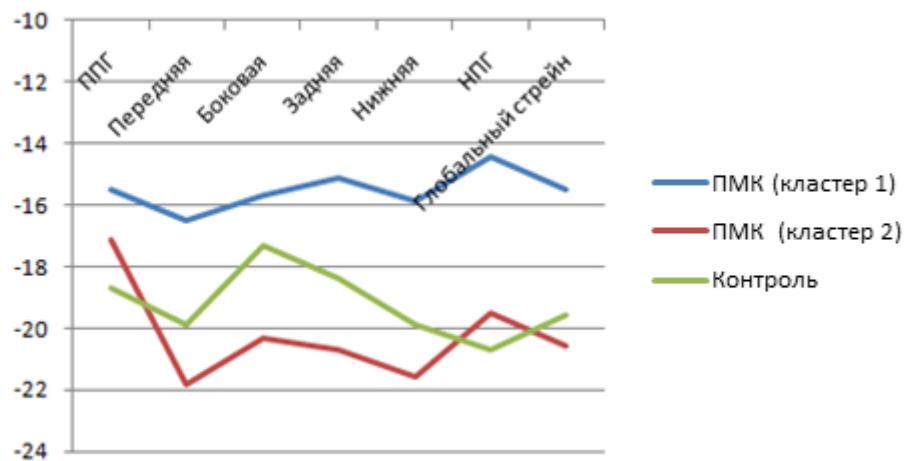


Рисунок 5 – Значения систолической продольной деформации у обследованных обоих кластеров и контрольной группы

Выделенные в ходе кластерного анализа подгруппы обследованных с ПМК не отличались по возрасту, половому составу, росту, весу и площади поверхности тела. Следовательно, изменения продольной деформации не могут быть обусловлены антропометрическими различиями. Однако, в подгруппе с низкими значениями продольной деформации соотношение пациентов с классическим и неклассическим пролапсом отличается от такового во втором кластере, с преобладанием пациентов с классическим ПМК (59% против 31%, $p=0,036$).

В первом кластере было большим количество обследованных (65%), у которых при визуальной оценке выявлялись нарушения локальной сократимости, прежде всего в области МЖП и верхушки, чем во втором кластере (11%; $\chi^2=21,2$; $p=0,00001$). Таким образом, визуальное выявление нарушений локальной сократимости достоверно соответствует низким значениям систолической деформации ЛЖ. Однако, визуальная оценка обладает невысокой чувствительностью (0,65) и положительной предсказательной ценностью (0,61) в выявлении снижения систолической деформации ЛЖ.

Кластеры различались также по таким эхокардиографическим параметрам, как конечный диастолический размер ЛЖ ($55,8\pm4,6$ мм и $46,9\pm5,0$ мм, $p=0,00001$), фракция выброса ЛЖ ($56,8\pm5,2\%$ и $62,7\pm6,6\%$, $p=0,001$), величина волны раннего диастолического расслабления при тканевой допплерографии ($14,5\pm1,1$ см/с и $15,2\pm1,2$ см/с, $p=0,01$) и индекс объема ЛП ($24,7\pm2,5$ мл/м² и $22,1\pm2,7$ мл/м², $p=0,03$).

Таким образом, среди молодых обследованных с ПМК можно выделить подгруппу пациентов (примерно четверть – 28%), преимущественно с миксоматозным пролапсом, у которых, при отсутствии значимой митральной регургитации, выявляется тенденция к снижению систолической функции ЛЖ, как по результатам двухмерной эхокардиографии по методу Симпсона, так и при оценке продольной деформации миокарда с использованием современных высокотехнологичных методов исследования – speckle tracking. Также у этой подгруппы (кластер 1) имелись признаки ухудшения диастолической функции ЛЖ по сравнению с контрольной группой – снижение амплитуды волны раннего

диастолического расслабления при тканевой допплерографии ($15,2 \pm 1,2$ см/с против $15,2 \pm 1,2$ см/с; $p=0,01$).

Снижение систолической и диастолической функции ЛЖ было показано и при другом ННСТ – синдроме Марфана (Marfan-related cardiomyopathy). Данных об ухудшении глобальной систолической и диастолической функции ЛЖ у молодых бессимптомных пациентов с ПМК ранее не публиковались. Такие изменения могут быть вторичными на фоне нарушения соединительной ткани при ПМК, поскольку известно, что строение и функция миокарда в большой степени зависит от экстрацеллюлярного матрикса. Молодым обследованным с низкими значениями продольной деформации миокарда ЛЖ (клuster 1) свойственно большее количество малых аномалий сердца, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с пациентами кластера 2. С помощью регрессионного анализа удалось выявить связь между средними значениями продольной деформации и количеством признаков системного вовлечения соединительной ткани ($F=4,05$, $p=0,02$), что позволяет соотнести ухудшение систолической функции при ПМК с выраженностью проявлений системной патологии соединительной ткани и подтверждает выдвинутое предположение о том, что изменения сократительной функции миокарда ЛЖ у молодых бессимптомных лиц могут быть вторичными на фоне нарушения соединительной ткани при ПМК.

У молодых лиц с нарушением систолической функции при ПМК также имелась тенденция к большей встречаемости пароксизмов наджелудочных тахикардий (18% против 5%, $p=0,08$) и большая встречаемость одиночных желудочных экстрасистол (59% против 26%, $p=0,01$) по сравнению с группой ПМК с сохранной систолической функцией ЛЖ, при достоверно большей частоте всех типов нарушений ритма по сравнению с контрольной группой. Изменения реполяризации в покое (инверсия или двухфазность зубца Т и/или косо-нисходящая депрессия сегмента ST >1 мм в двух любых смежных отведениях) наблюдались у 41% обследованных с ПМК и низкими значениями продольной деформации миокарда ЛЖ, что достоверно чаще чем при ПМК и нормальных значениях деформации (23%, $\chi^2=8,03$ $p=0,005$) и в контрольной группе (9%, $\chi^2=28,9$ $p=0,00001$).

Выявленные изменения систолической и диастолической функции ЛЖ, наличие нарушений ритма и изменений реполяризации позволяет заподозрить у этой небольшой группы пациентов с ПМК наличие вторичной кардиомиопатии, развившейся на фоне наследственного нарушения соединительной ткани, по аналогии со вторичной кардиомиопатией при синдроме Марфана. Изменения деформации, выявленные нами в МЖП и смежных областях, у большой группы молодых обследованных с ПМК, могут рассматриваться как ранний признак вторичной кардиомиопатии на фоне ННСТ.

Для оценки влияния растворимых активных форм TGF- β_1 и TGF- β_2 на прогрессирование миксоматозных изменений МЖП и формирование систолической и диастолической дисфункции ЛЖ было проанализировано несколько групп пациентов.

В группе пациентов, прооперированных по поводу ПМК, повышение TGF- β_1 ($< 14,75$ нг/мл) и/или TGF- β_2 ($< 2,0$ нг/мл) было выявлено в 65% случаев. У потомков прооперированных пациентов с ПМК повышение концентрации TGF- β_1 и/или TGF- β_2 в сыворотке крови определялось у 73% обследованных, причем средние значения концентрации TGF- β_2 .

Концентрация обеих изоформ TGF- β оказалась взаимосвязанной с послеоперационной морфологией МК. Так, повышение концентрации TGF- β_1 тесно коррелировало с толщиной задней створки МК ($r=0,67$; $p=0,016$), а концентрация TGF- β_2 с резидуальным прогибом створок МК ($r=0,68$; $p=0,014$). Уровень TGF- β_2 умеренно положительно коррелировал и с величиной резидуальной MP ($r=0,56$; $p=0,01$). В группе потомков концентрация TGF- β_1 также сильно коррелировала с толщиной задней створки ($r=0,77$; $p=0,01$) и тяжестью митральной регургитации ($r=0,69$; $p=0,018$).

Повышение концентрации хотя бы одной из изоформ TGF- β у прооперированных пациентов также отрицательно коррелировало с ударным объемом ЛЖ ($r=-0,47$; $p=0,04$). У лиц с нормальными значениями TGF- β он был существенно больше, чем у лиц с повышением одного из изучаемых цитокинов ($72,6\pm15,9$ мл и $57,0\pm14,1$ мл, соответственно; $p=0,03$). Множественный регрессионный анализ также выявил связь концентрации TGF- β_1 и фракции выброса ЛЖ ($\beta=0,93$; $p=0,04$). В подгруппе пациентов с высоким содержанием TGF- β_1 и/или TGF- β_2 в сыворотке крови, наблюдалось достоверное снижение продольной систолической деформации ($-13,5\pm2,2\%$ против $-16,6\pm2,3\%$; $p=0,008$) и диастолической СД миокарда ЛЖ ($1,14\pm0,20$ с^{-1} против $1,34\pm0,18$ с^{-1} ; $p=0,04$) по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения TGF- $\beta_{1/2}$. Зависимость повышенной концентрации TGF- β и показателей систолической и диастолической функции ЛЖ обусловлено, вероятно, его профибротическими свойствами.

Концентрация TGF- β_1 положительно коррелировала с массой миокарда ($r=0,55$, $p=0,035$), что можно объяснить стимуляцией экспрессии коллагена, хотя известно, что и гипертрофическое воздействие ангиотензина II на миокард также опосредовано активацией TGF- β сигнального пути.

У молодых пациентов с ПМК также наблюдалось повышение TGF- β_1 ($15,2\pm5,3$ нг/мл), не столь выраженное как у пациентов с синдромом Марфана ($44,6\pm17,3$ нг/мл; $p=0,00001$), но существенно большее, чем в группе пациентов с пограничным прогибом створок МК ($8,5\pm3,8$ нг/мл; $p=0,0002$). Уровень TGF- β_2 также имел тенденцию к повышению во всех трех сравниваемых группах ($2,8\pm1,7$; $2,5\pm1,2$ и $3,1\pm1,8$ нг/мл; $p>0,05$ для всех).

Повышение концентрации обеих изоформ TGF- β у молодых пациентов с ПМК оказалось взаимосвязанным с морфологией МК и корня аорты. Так, повышение TGF- β_1 коррелировало с толщиной передней створки МК ($r=0,57$; $p=0,03$), а концентрация TGF- β_2 – с толщиной задней створки МК ($r=0,67$; $p=0,033$) и с глубиной пролабирования створок МК ($r=0,32$; $p=0,05$). Также уровень TGF- β_2 положительно коррелировал с диаметром корня аорты ($r=0,56$; $p=0,001$), а уровень TGF- β_1 – с наличием аортальной регургитации ($r_s=0,68$; $p<0,05$). При этом у лиц с

нормальными значениями TGF- β диаметр аорты был достоверно меньше, чем у лиц с повышением одного из изучаемых цитокинов ($29,1\pm2,3$ мм и $33,1\pm4,7$ мм, соответственно; $p=0,01$). Кроме того, у пациентов с ПМК была выявлена положительная корреляция между диаметром аорты и глубиной пролабирования створок МК ($r=0,56$; $p=0,001$).

Из показателей ремоделирования ЛЖ уровень TGF- β_2 положительно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ ($r=0,42$; $p=0,001$) и с типом ремоделирования ЛЖ ($r_s=0,64$; $p=0,0001$), а из показателей диастолической функции – с амплитудой волны А трансмитрального кровотока ($r=0,60$; $p=0,001$). Уровень TGF- β_1 , напротив отрицательно коррелировал с амплитудой волны Е ($r=-0,62$; $p=0,001$). Также наблюдалась тесная взаимосвязь между концентрацией TGF- β_2 и глобальной продольной диастолической деформацией ЛЖ ($r=0,76$; $p=0,0001$). Множественный регрессионный анализ среди других факторов – возраст ($p=0,01$) и пол ($p=0,01$) – выявил связь концентрации TGF- β_2 с SRe ($\beta=1,95$; $p=0,01$). Таким образом, повышение концентрации TGF- β взаимосвязано не только с морфологией МК и корнем аорты, но и с ремоделированием и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Также было проанализировано влияние профибротических цитокинов на морфологию митрального клапана и функцию ЛЖ у молодых пациентов с ПМК. Сывороточные уровни IL-6 ($21,9\pm7,9$ пг/мл против $6,7\pm1,8$ пг/мл; $p<0,0001$), IL-17 ($20,3\pm9,3$ пг/мл против $6,7\pm1,8$ пг/мл; $p<0,0001$) и MCP-1 ($164,3\pm39,2$ пг/мл против $149,4\pm38,9$ пг/мл; $p=0,05$) были значимо выше у пациентов с ПМК. Концентрации других IL-10 ($20,3\pm9,3$ пг/мл против $6,7\pm1,8$ пг/мл; $p<0,0001$) и IL-18 ($20,3\pm9,3$ пг/мл против $6,7\pm1,8$ пг/мл; $p<0,0001$) достоверно не отличались от контрольной группы.

Повышение концентрации MCP-1 сильно коррелировало с глобальной продольной систолической деформацией ЛЖ ($r=0,73$, $p<0,0001$), что соответствует литературным данным о влиянии уровня циркулирующего моноцитарного хемотаксического протеина-1 на систолическую функцию у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и перенесенным инфарктом миокарда. Также концентрация хемокина MCP-1 положительно коррелировала с наличием парных желудочковых экстрасистол у пациентов с ПМК ($r=0,56$; $p=0,008$), что может быть обусловлено его профибротическим эффектом. Возможная роль MCP-1 в генезе желудочковых нарушений ритма была продемонстрирована для пациентов с дилатационной кардиомиопатией (Hirasawa Y. et al., 2009), но впервые была установлена у молодых пациентов с ПМК.

По данным множественного регрессионного анализа содержание MCP-1 оказывало существенное влияние ($p=0,0001$) и на диастолическую скорость деформации ЛЖ (SRe) у обследованных нами молодых пациентов с ПМК.

Повышение концентрации MCP-1 было связано и с глубиной пролабирования створок МК ($r=0,59$; $p=0,002$), длиной передней створки МК ($r=0,63$; $p=0,006$) и диаметром восходящей аорты ($r=0,58$; $p=0,002$). Причем, если связь моноцитарного хемотаксического протеина-1 с формированием расширения

аорты уже описана в экспериментах на животных (Fan J. et al., 2010; Moehle C.W. et al., 2011), то его влияние на морфологию митрального клапана показана нами впервые.

По данным множественного регрессионного анализа ($p=0,001$), интерлейкин-6, концентрация которого была значительно повышена у пациентов с ПМК, также, как и MCP-1, оказывал существенное влияние на диастолическую скорость деформации. Подобные взаимосвязи между концентрацией IL-6 и показателями диастолической функции уже были описаны для пациентов с ИБС (Kosmala W. et al., 2008), ХСН (Chrysanthou C. et al., 2009; Kalogeropoulos A. et al., 2010) и нарушением толерантности к глюкозе (Dinh W. et al., 2009), но впервые показано нами для молодых пациентов с ПМК.

Уровень другого цитокина – IL-17, концентрация которого была существенно повышена у пациентов с ПМК, оказался взаимосвязан с толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,52$; $p=0,004$). Известно, что утолщение стенок ЛЖ может быть обусловлено не только гипертрофией кардиомиоцитов, но и синтезом и чрезмерным накоплением компонентов ЭЦМ в миокарде.

У пациентов, прооперированных по поводу первичного ПМК, осложненного тяжелой митральной недостаточностью (35 пациентов, средний возраст $62,5 \pm 7,9$ лет), была выявлена связь концентрации циркулирующего MCP-1 ($r=0,48$; $p=0,009$) и IL-6 ($r=0,72$; $p=0,004$) с толщиной передней створки МК, а IL-6 – с наличием резидуального пролапса МК ($r=0,83$; $p=0,0003$), что еще раз подтверждает возможность воздействия цитокинов на морфологию МК через регулирование продукции ЭЦМ.

Таким образом, повышение уровня цитокинов и хемокинов (преимущественно моноцитарного хемотаксического протеина-1), наблюдаемое у пациентов с ПМК, тесно связано с морфологией МК, ремоделированием, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, что может быть обусловлено их воздействием на продукцию компонентов ЭЦМ кардиальными фибробластами.

С целью оценки динамики жалоб, изменения морфологии митрального клапана, функции левого желудочка было осуществлено проспективное наблюдение за естественным течением пролапса митрального клапана у молодых пациентов (средний возраст на момент включения составил $19,7 \pm 1,6$ лет). Исследование продолжалось с ноября 2006 по май 2013 года. Максимальная продолжительность наблюдения составила 6,5 лет, минимальная 3,4 года, средняя $5,1 \pm 0,7$ года.

За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая смерти или сердечно-сосудистого осложнения свойственного ПМК: развития сердечной недостаточности, инфекционного эндокардита, церебральной или периферической тромбэмболии, хирургического вмешательства на митральном клапане (протезирование или пластика), которые можно было бы трактовать в качестве твердых конечных точек. Поэтому в качестве суррогатных точек были использованы: динамика миксоматоза створок и глубины пролапса МК,

прогрессирование митральной недостаточности, изменения толерантности к физической нагрузке, нарушений ритма, качества жизни.

За время наблюдения достоверная динамика у молодых пациентов с ПМК отмечалась только по толщине и длине задней створки и максимальной глубине пролапса (таблица 5). Это можно объяснить прогрессированием миксоматозных изменений – согласно патоморфологическим исследованиям миксоматозные изменения наблюдаются изолировано именно в задней створке МК (Fornes P. et al., 1999; Pellerin D. et al., 2002; Anyanwu A.C., Adams D.H., 2007).

Таблица 5 – Динамика эхокардиографических характеристик митрального клапана у молодых пациентов с ПМК

	Исходное обследование	Конечное обследование	Δ , мм (%)	p*
Длина ПС, мм	26,8±3,5	27,3±2,4	+0,5 (1,9)	0,29
Толщина ПС, мм	3,5±1,4	3,7±1,9	+0,2 (5,7)	0,45
Длина ЗС, мм	14,9±2,7	16,4±3,4	+1,5 (10)	0,0027
Толщина ЗС, мм	3,9±1,4	4,4±1,5	+0,5 (12,8)	0,033
Глубина пролапса, мм (vena contracta, мм)	3,5±2,4	4,3±2,3	+0,8 (22,9)	0,035
Митральная регургитация (vena contracta, мм)	2,3±0,4	3,1±0,3	+0,8 (34,8)	0,00001

Примечание: * – Wilcoxon matched pairs test

Расчетный прирост толщины задней створки в ежегодном исчислении был невелик и составил всего лишь 0,1 мм/год, но, при сохранении данной скорости прироста, толщина задней створки может превысить 5 мм уже менее чем через 10 лет. Пророст глубины пролапса достиг 0,8 мм за 5 лет, что составило почти четверть от исходной глубины пролабирования и сопровождалось увеличением митральной регургитации на 35%.

По данным корреляционного анализа, прирост толщины задней створки был взаимосвязан с концентрацией TGF- β_1 в сыворотке крови ($r=0,76$; $p<0,0001$), а также с содержанием моноцитарного хемотаксического протеина-1 ($r=0,83$; $p=0,00004$) и IL-6 ($r=0,89$; $p<0,00001$). Множественный регрессионный анализ выявил зависимость прироста толщины задней створки МК от содержания TGF- β_1 ($p=0,003$) и MCP-1 ($p=0,008$), а также прироста глубины пролапса от концентрации TGF- β_1 ($p=0,0002$).

Имелась тенденция к увеличению ЛЖ и индекса массы миокарда, ухудшению диастолической функции ЛЖ. Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы достоверно увеличился за время наблюдения ($p=0,0001$), но данный прирост был небольшим – 2,1 мм за пять лет (0,42 мм/год). Он коррелировал с приростом глубины пролапса митрального клапана ($r=0,63$; $p<0,0001$) и концентрацией TGF- β_1 в сыворотке крови ($r=0,75$; $p<0,0001$).

При проведении ROC–анализа нам удалось определить пороговое значение TGF– β_1 , превышение которого сопровождается увеличением толщины задней створки МК, свидетельствующим о прогрессировании миксоматозных изменений (рисунок 6).

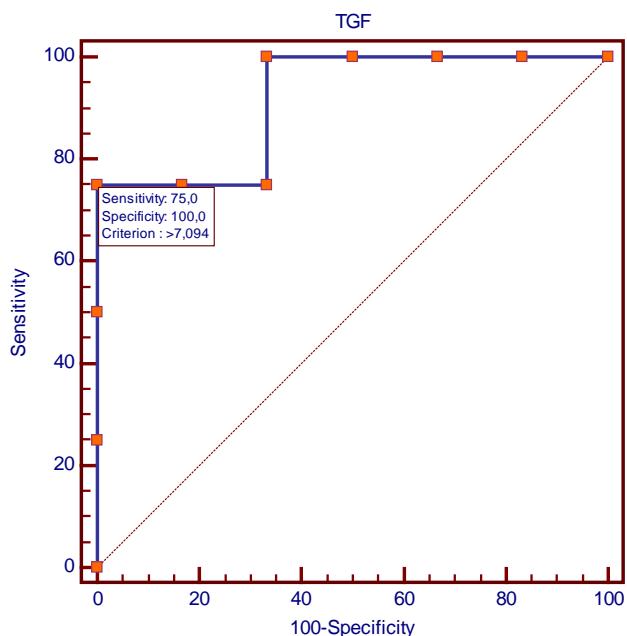


Рисунок 6 – ROC–кривая (receiver operating characteristic) определения чувствительности и специфичности (AUC – 0,92)

Значение концентрации TGF– β_1 в сыворотке крови более 7 нг/мл позволяет с чувствительностью 75% (95% ДИ: 59,4 – 99,4) и специфичностью 100% (95% ДИ: 74,1 – 100; $p<0,0001$) выделить молодых пациентов, у которых будет наблюдаться утолщение задней створки митрального клапана при естественном течении пролапса митрального клапана. Также пациенты с концентрацией TGF– β_1 в сыворотке крови более или менее 7 нг/мл значимо отличались по приросту глубины пролапса – $1,3\pm0,9$ мм против $0,5\pm0,7$ мм ($p<0,0001$) и диаметра аорты – $3,2\pm1,5$ мм против $1,3\pm1,7$ мм ($p<0,0001$).

Таким образом, у молодых пациентов с ПМК повышение концентрации TGF– β_1 в сыворотке крови более 7 нг/мл сочетается с прогрессированием пролапса и расширением аорты.

При сопоставлении результатов нагрузочной пробы за время проспективного наблюдения существенных различий по толерантности к физической нагрузке у молодых пациентов с ПМК не наблюдалось (MET: $11,3\pm2,3$ ед. против $11,4\pm2,8$ ед.; $p=0,81$). Однако была выявлена отрицательная динамика диастолического давления на пике нагрузки ($82,1\pm8,6$ мм рт.ст. против $86,7\pm4,3$ мм рт.ст.; $p=0,0001$), которая зависела от концентрации TGF– β_1 в сыворотке крови ($r=0,73$; $p<0,0001$).

У молодых пациентов с пролапсом митрального клапана оказались снижены такие показатели качества жизни как: жизнеспособность ($60\pm17,0$ против $68\pm18,0$; $p=0,0005$), физическое функционирование ($87\pm12,6$ против $95\pm22,0$; $p=0,002$, ролевое эмоциональное функционирование ($65\pm30,3$ против $78\pm36,7$; $p=0,009$) и

общее здоровье ($64\pm20,2$ против $70\pm19,4$; $p=0,047$), что обусловлено, преимущественно, следующими неспецифичными жалобами: перебои в работе сердца (ФФ: $r=-0,51$, $p<0.0001$; Ж: $r=-0,57$, $p<0.0001$), кардиалгии (Ж: $r=-0,63$, $p<0.0001$), мигренеподобные головные боли (ОЗ: $r=-0,46$, $p<0.0001$; Ж: $r=-0,44$, $p<0.0001$), боли в суставах (ФФ: $r=-0,45$, $p<0.0001$; Ж: $r=-0,55$, $p<0.0001$). При длительном наблюдении у пациентов с ПМК происходит ухудшение физического компонента здоровья ($54,2\pm7,8$ против $51,5\pm8,1$; $p=0,036$), которое заключается в увеличении ограничения социальной активности и способности заниматься повседневной деятельностью из-за жалоб, связанных с болью, и физического состояния.

Однако, в целом, отсутствие случаев смерти или сердечно–сосудистых осложнений за время пятилетнего наблюдения позволяет оценить прогноз пациентов с пролапсом митрального клапана как благоприятный.

Учитывая патогенетические взаимосвязи между ренин–ангиотензиновой системой и TGF– β сигнальным путем при ПМК, было проанализировано влияние ее блокады на морфологические характеристики митрального клапана и функцию ЛЖ. В данное ретроспективное исследование было включено 233 пациента, которым была выполнена пластика или протезирование МК. 189 пациентов (81,1%) из этой группы в до– и послеоперационном периоде принимали ингибиторы АПФ (периндоприл, эналаприл, лизиноприл или рамиприл) или блокаторы РА II (лозартан или телмисартан).

У пациентов, получавших ИАПФ/БРА, была существенно лучше систолическая (ФВ: $59,2\pm9,6\%$ против $47,5\pm10,6\%$; $p=0,00001$) и диастолическая функция ЛЖ (ВИВР/ $T_{E-e'}$: $2,2\pm0,7$ против $3,6\pm1,4$; $p=0,00001$), и были меньше выражены признаки ремоделирования ЛЖ – размеры (КДР: $49,3\pm6,4$ мм против $53,9\pm3,5$ мм; $p=0,00001$; КСР: $31,9\pm5,6$ мм против $41,0\pm11,3$ мм; $p=0,00001$) и индекс массы миокарда ЛЖ ($149,1\pm37,3$ г/м² против $209,5\pm41,2$ г/м²; $p=0,00001$). Меньше был объем левого предсердия ($49,4\pm8,4$ мл/м² против $60,4\pm19,6$ мл/м²; $p=0,00001$) и давление в легочной артерии ($37,1\pm7,6$ мм рт.ст. против $45,4\pm9,8$ мм рт.ст.; $p=0,00001$). Наличие терапии ИАПФ/БРА отрицательно коррелировало с размером ($r_s=-0,74$; $p<0,0001$) и объемом ($r_s=-0,69$; $p=0,0001$) левого предсердия, индексом массы миокарда ЛЖ ($r_s=-0,44$; $p=0,006$) и конечно–sistолическим размером ЛЖ ($r_s=-0,44$; $p=0,006$). Множественный регрессионный анализ выявил влияние терапии ИАПФ/БРА, на фракцию выброса ЛЖ ($p=0,001$), соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой допплерографии (E/e') ($p=0,02$).

Данных о положительном влиянии терапии ИАПФ/БРА на функцию ЛЖ при хронической митральной недостаточности, обусловленной ПМК, в литературе очень мало (Strauss C.E. et al., 2012). Ранее лишь в одном исследовании было показано уменьшение размеров ЛЖ и ЛП на фоне терапии эналаприлом при ПМК (Sampaio R.O. et al., 2005). В нашем исследовании впервые, на большом материале, была показана существенная разница не только ремоделирования, но и функции ЛЖ у пациентов с ПМК и тяжелой МН с блокадой и без блокады РААС.

У пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, створки митрального клапана оказались существенно тоньше (ПС: $3,5 \pm 1,4$ мм против $4,2 \pm 1,1$ мм; $p=0,002$; ЗС: $3,7 \pm 0,82$ мм против $5,0 \pm 1,3$ мм; $p<0,0001$), что свидетельствует о меньшей степени миксоматозной дегенерации. Это согласуется с экспериментальными данными, обнаружившим ингибицию блокаторами рецепторов ангиотензина II продукции экстрацеллюлярного матрикса в культуре интерстициальных клеток, полученных у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК (Geirsson A. et al., 2012).

Схожие данные были получены и при анализе патоморфологических данных о строении, удаленных в ходе хирургического вмешательства, участков створок митрального клапана – между группами была достоверная разница по частоте миксоматозного утолщения створок МК. В группе терапии ИАПФ/БРА признаки миксоматоза створок встречались достоверно реже, чем в группе без терапии ($\chi^2=8,62$, $p=0,003$; точный критерий Фишера $p=0,007$). Использование регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса позволило определить риск развития миксоматоза при приеме различных групп препаратов. Наименьшим он был при приеме БРА (0,85, ДИ: 0,61–1,17) и в объединенной группе терапии ИАПФ/БРА (0,76, ДИ: 0,54–1,23), но был близок к единице при приеме бета-блокаторов (1,03, ДИ: 0,84–1,58) и диуретиков (1,07, ДИ: 0,78–1,66) (рисунок 7).

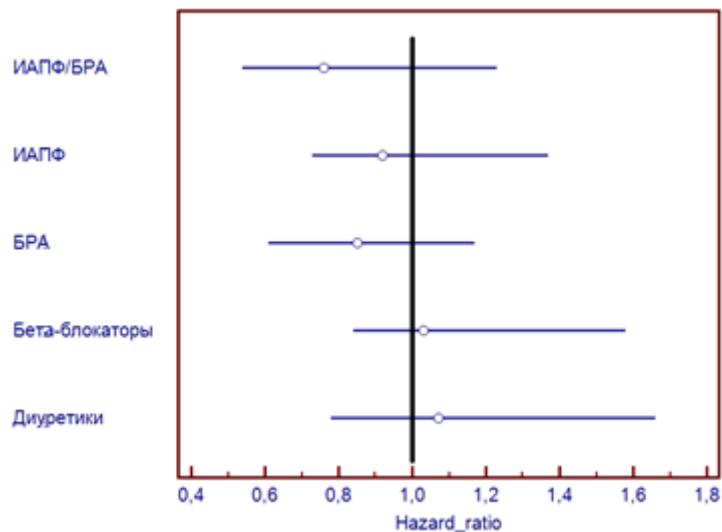


Рисунок 7 – Соотношение рисков развития миксоматоза створок митрального клапана в зависимости от медикаментозной терапии

Поскольку имеются данные о влиянии блокаторов РА II на активность TGF- β -сигнального пути у пациентов с миксоматозом створок митрального клапана (Geirsson A. et al., 2012), была проанализирована взаимосвязь между терапией ИАПФ/БРА и уровнем TGF- β у обследованных пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью.

Концентрация TGF- β_2 в сыворотке крови у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА была в три раза меньше, чем у пациентов без терапии ($2,2 \pm 1,5$ нг/мл

против $7,6 \pm 0,5$ нг/мл; $p < 0,00001$). Для TGF- β_1 наблюдалась такая же закономерность несмотря на больший разброс показателей ($16,1 \pm 32,9$ нг/мл против $55,9 \pm 70,7$ нг/мл; $p < 0,00001$). Эти результаты согласуются с данными, полученными у пациентов с синдромом Марфана, у которых концентрация TGF- β_1 была ниже при лечении лозартаном, чем у пациентов без терапии (Matt P. et al., 2009).

По данным множественного регрессионного анализа именно терапия ИАПФ/БРА, но не терапия бета-блокаторами или мочегонными, оказывала существенное влияние на уровень TGF- β_2 в сыворотке крови ($F=22,9$; $p=0,0002$).

Представленные результаты позволяют предполагать, что терапия ИАПФ/БРА оказывает существенное влияние на концентрацию TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови, действующих на морфологию МК и функцию миокарда ЛЖ у пациентов с ПМК.

Заключение

В исследовании были рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики и ведения пациентов с пролапсом митрального клапана – была оценена встречаемость ПМК в российской популяции, были уточнены эхокардиографические критерии диагностики пролапса митрального клапана, определены особенности строения и функции левого желудочка у пациентов с ПМК, связь морфологической формы пролапса митрального клапана и сократительной функции левого желудочка. Были определены критерии раннего выявления дисфункции левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана и тяжелой митральной недостаточностью, и критерии восстановления функции левого желудочка после реконструктивной операции на митральном клапане.

Была показана роль трансформирующего фактора роста- β в патогенезе пролапса МК, его влияние на функцию левого желудочка и возможность использования терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину II для уменьшения его активности и предотвращения прогрессирования миксоматоза створок, ремоделирования и дисфункции левого желудочка при тяжелой митральной недостаточности.

Выводы

- 1) Распространенность ПМК в России составляет 1,3%, что соответствует общемировым данным.
- 2) Неклассический пролапс митрального клапана у лиц молодого возраста не связан со снижением содержания магния в тканях и может быть гипердиагностирован за счет вторичного ПМК при наличии деформации грудной клетки.
- 3) Использование критерия прогиба створок МК ≥ 3 мм повышает специфичность диагностики пролапса митрального клапана, позволяет выделять пациентов с

наиболее выраженными изменениями строения митрального клапана и функции левого желудочка.

- 4) Трансторакальная эхокардиография обладает высокой точностью в дифференциации двух патоморфологических форм пролапса митрального клапана (болезнь Барлоу и фиброзластиновая недостаточность) и определении пораженного сегмента митрального клапана.
- 5) У молодых пациентов с пролапсом митрального клапана наблюдается снижение всех составляющих деформации, скорости деформации и ротации миокарда межжелудочковой перегородки, передней стенки и верхушки; и, обусловленное аномальной тракцией папиллярных мышц, повышение этих показателей в боковой, задней и нижней стенках левого желудочка.
- 6) Оценка деформации миокарда с помощью методики speckle tracking имеет высокую внутри- и межисследовательскую воспроизводимость и может использоваться для раннего выявления нарушений систолической и диастолической функции при ПМК.
- 7) У четверти молодых пациентов с ПМК, преимущественно с миксоматозом митрального клапана, при отсутствии значимой митральной регургитации, наблюдается дилатация левого желудочка, ухудшение его систолической и диастолической функции.
- 8) Сократительная функция левого желудочка зависит от этиологии пролапса митрального клапана (болезнь Барлоу и фиброзластиновая недостаточность).
- 9) У пациентов с пролапсом митрального клапана наблюдается повышение уровня трансформирующего фактора роста-β в сыворотке крови, которое приводит к прогрессированию миксоматоза митрального клапана и дисфункции левого желудочка.
- 10) Терапия ингибиторами АПФ или блокаторами РА II у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью оказывает влияние на миксоматоз створок митрального клапана, ремоделирование и функцию левого желудочка.

Практические рекомендации

- 1) При трансторакальной эхокардиографии для адекватной диагностики пролапса митрального клапана следует использовать парастернальное продольное сечение и критерий глубины пролапса ≥ 3 мм.
- 2) При выявлении неклассического ПМК у пациентов с деформацией грудной клетки необходимо исключать вторичный пролапс, обусловленный относительным уменьшением кольца МК.
- 3) Определение толщины створки наряду с локализацией пролапса и наличием отрыва хорд являются эхокардиографическими признаками, которые могут использоваться для разграничения патоморфологических форм ПМК – фиброзластиновой недостаточности и болезни Барлоу.
- 5) При пролапсе митрального клапана необходим посегментный анализ деформации миокарда левого желудочка. Пороговым для межжелудочковой

перегородки является снижение продольной деформации меньше $-17,8\%$, а скорости продольной деформации меньше $-1,05 \text{ с}^{-1}$.

- 6) Выявление показаний к оперативному вмешательству при тяжелой митральной недостаточности у пациентов с пролапсом митрального клапана, основанное только на стандартном определении фракции выброса ($\leq 60\%$) и конечно–систолического размера (≥ 40 мм) левого желудочка, не позволяет выделить пациентов со снижением ударного объема, худшей локальной сократимостью и диастолической дисфункцией левого желудочка, худшим функциональным классом СН.
- 7) Пороговые значения глобальной продольной систолической деформации ($-14,1\%$) и скорости деформации ($-0,98 \text{ с}^{-1}$) могут служить предикторами худшего обратного ремоделирования левого желудочка и худшего восстановления систолической функции левого желудочка после реконструктивной операции у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью.
- 8) Содержание TGF– β_1 в сыворотке крови более 7 нг/мл при естественном течении пролапса митрального клапана приводит к утолщению задней створки митрального клапана, приросту глубины пролапса и диаметра восходящей аорты.
- 9) Опросник SF–36 может использоваться для оценки динамики качества жизни у молодых пациентов с пролапсом митрального клапана.
- 10) Терапия ингибиторами АПФ или блокаторами РА II может использоваться для замедления прогрессирования миксоматоза створок, ремоделирования и дисфункции левого желудочка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Рекомендации Российской общества кардиологов

- 1) Национальные рекомендации по наследственным нарушениям соединительной ткани // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8 (6). – Приложение 5. – С.1–24.
- 2) Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №1 (99). – Приложение 1. – С. 1–32.

Монографии

- 3) Земцовский, Э.В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев. – СПб.: Изд–во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с. – ISBN 978–5–7320–1227–9.
- 4) Малев, Э.Г. Эхокардиография и другие методы лучевой диагностики / Э.Г. Малев // Пролапс митрального клапана / Э.В. Земцовский. – СПб.: Общество

«Знание» Санкт–Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с. – ISBN 978–5–7320–1198–2.

Статьи, опубликованные в англоязычных рецензируемых научных журналах

- 5) Malev, E. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse / E. Malev, S. Reeva, L. Vasina, E. Timofeev, A. Pshepiy, A. Korshunova, M. Prokudina, E. Zemtsovsky // Cardiol Young. – 2014. – V. 24. – № 4. – P. 694–701. – doi: 10.1017/S1047951113001042.
- 6) Malev, E. Preoperative left ventricular function in degenerative mitral valve disease / E. Malev, G. Kim, L. Mitrofanova, E. Zemtsovsky // J Cardiovasc Med. – 2014. – V. 15. – № 3. – P. 222–9. – doi: 10.2459/JCM.0b013e328362784f.
- 7) Malev, E. Evaluation of left ventricular systolic function in young adults with mitral valve prolapse / E. Malev, E. Zemtsovsky, A. Pshepiy, E. Timofeev, S. Reeva, M. Prokudina // Experimental and clinical cardiology. – 2012. – V. 17. – № 4. – P. 165–168.

*Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах,
рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ*

- 8) Малев, Э.Г. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана / Э.Г. Малев, А.Р. Пшепий, Л.В. Васина, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев, А.Л. Коршунова, Э. В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (100). – С. 12–17.
- 9) Реева, С.В. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфанидной внешностью / С.В. Реева, Э.Г. Малев, И.А. Панкова, Е.В. Тимофеев, Э. В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1 (99). – С. 23–27.
- 10) Малев, Э.Г. Функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана, осложненном тяжелой митральной недостаточностью / Э.Г. Малев, Г.И. Ким, Л.Б. Митрофанова, М.Ю. Омельченко, Э.В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1 (99). – С. 37–42.
- 11) Земцовский, Э.В. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, С.В. Реева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С. 38–44.
- 12) Малев, Э.Г. Роль трансформирующего β-фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана / М.Ю. Омельченко, Л.В. Васина, Э.В. Земцовский // Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 34–39.
- 13) Малев, Э.Г. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана / Э.Г. Малев, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2012. – № 1. – С. 26–31.

- 14) Земцовский, Э.В. Малые аномалии сердца / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, М.Ю. Лобанов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 77–81.
- 15) Малев, Э.Г. Пролапсы триkuspidального, аортального клапанов и клапана легочной артерии / Э.Г. Малев, Э.В. Земцовский // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 3. – С. 84–92.
- 16) Малев, Э.Г. Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана / Э.Г. Малев, Э.В. Земцовский, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев // Российский семейный врач. – 2011. – № 2. – С. 4–8.
- 17) Малев, Э.Г. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана / Э.Г. Малев, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев и др. // Вестник Санкт–Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – № 2. – С. 134–141.
- 18) Земцовский, Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, Е.Б. Лунева // Вестник аритмологии. – 2011. – № 63. – С. 61–65.
- 19) Земцовский, Э.В. Пролапс митрального клапана: «много шума из ничего» или реальная и нерешенная проблема? / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, С.В. Реева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 8. – С. 69–75.
- 20) Земцовский, Э.В. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфанOIDной внешностью / Э.В. Земцовский, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев, Э.Г. Малев и др. // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 47–52.
- 21) Козлов, П.С. Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда / П.С. Козлов, Э.Г. Малев, М.Н. Прокудина и др. // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 2. – С. 215–217.
- 22) Малев, Э.Г. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста / Э.Г. Малев, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 35–41.
- 23) Земцовский, Э.В. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации / Э.В. Земцовский, С.В. Реева, Э.Г. Малев и др. // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2. – С. 162–165.

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и сборниках

- 24) Malev, E. Inflammation, left ventricular remodeling and dysfunction in mitral valve prolapse / E. Malev, S. Reeva, L. Vasina et al. // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2013. – V.14 (suppl 2). – P. i186.
- 25) Malev, E. Transforming growth factor-beta dependant left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse / E. Malev, S. Reeva, E.

- Zemtsovsky // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2013. – V.14 (suppl 2). – P. i110–111.
- 26) Malev, E. Transforming growth factor–beta2 and thoracic aortic aneurysm / E. Malev, M. Omelchenko, L. Vasina, E. Luneva, E. Zemtsovsky // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2013. – V.14 (suppl 2). – P. i89.
 - 27) Малев, Э.Г. Оценка нарушений локальной сократимости левого желудочка у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана / Э.Г. Малев, И.А. Панкова, С.В. Реева, Н.В. Цай, Э.В. Земцовский // Здоровье, демография, экология финно–угорских народов. – 2013. – №2. – С. 41–43.
 - 28) Malev, E. Echocardiographic and biochemical predictors of ventricular arrhythmias in young patients with mitral valve prolapse / E. Malev, S. Reeva, E. Timofeev, A. Pshepiy, A. Korshunova, E. Zemtsovsky // European Heart Journal. – 2013. – V. 34 (suppl. 1). – P. 857.
 - 29) Zemtsovsky, E. Systemic involvement of connective tissue as predictor of cardiomyopathy in mitral valve prolapse and marfanoid habitus / E. Zemtsovsky, A. Korshunova, E. Malev, E. Luneva, M. Prokudina // Cardiology. – 2013. – V. 125 (suppl. 2). – P. 58.
 - 30) Malev, E. Ventricular arrhythmias and systolic function in young patients with mitral valve prolapse / E. Malev, S. Reeva, L. Vasina, A. Pshepiy, E. Zemtsovsky // Europace. – 2013. – V. 15 (suppl. 2). – P. ii164.
 - 31) Malev, E. Effect of transforming growth factor–beta on blood pressure and left ventricular remodeling in young adults with mitral valve prolapse / E. Malev, S. Reeva, E. Zemtsovsky // Journal of Hypertension. – 2013. – V. 31 (suppl. A). – P. e544–545.
 - 32) Malev, E. Inflammation, left ventricular remodeling and dysfunction in young adults with mitral valve prolapse / E. Malev, S. Reeva, A. Korshunova, A. Pshepiy, E. Zemtsovsky // Journal of Hypertension. – 2013. – V. 31 (suppl. A). – P. e313.
 - 33) Prokudina, M. Preoperative left ventricular systolic function depends on etiology of degenerative mitral valve disease / M. Prokudina, E. Malev, G. Kim, L. Mitrofanova, E. Zemtsovsky // J Am Coll Cardiol. – 2013. – V. 61 (10_S). – P. E2009.
 - 34) Malev, E. Mitral Valve Prolapse–Related Cardiomyopathy / E. Malev, E. Zemtsovsky, S. Reeva, A. Pshepiy, A. Korshunova // Circulation. – 2012. – V. 126. – № 21 (suppl. 1). – P. A9459.
 - 35) Malev, E. Impact of transforming growth factor–beta on myxomatous degeneration after reconstructive surgery in mitral valve prolapse / E. Malev, E. Zemtsovsky, L. Vasina, M. Omelchenko // European Heart Journal. – 2012. – V. 33 (suppl. 1). – P. 106–107.
 - 36) Malev, E. Understanding of the etiology of degenerative mitral valve disease by echocardiography, surgeon and pathologist / E. Malev, G. Kim, L. Mitrofanova, M. Gordeev, E. Zemtsovsky // European Heart Journal. – 2012. – V. 33 (suppl. 1). – P. 103.

- 37) Malev, E. Preoperative Left Ventricular Function in Degenerative Mitral Valve Disease / E. Malev, G. Kim, M. Omelchenko, L. Mitrofanova, E. Zemtsovsky // Journal of Cardiac Failure. – 2012. – V. 18. – № 8. – P. S81.
- 38) Malev, E. Cardiomyopathy in Mitral Valve Prolapse / E. Malev, E. Zemtsovsky, A. Pshepiy, L. Vasina // Journal of Cardiac Failure. – 2012. – V. 18. – № 8. – P. S30.
- 39) Malev, E. Impact of TGF–beta on left ventricular function in young adults with mitral valve prolapse / E. Malev, E. Zemtsovsky, E. Timofeev, A. Pshepiy, A. Korshunova, S. Reeva // European Journal of Heart Failure. –2012. – V. 11 (suppl. 1). – P. S82–83.
- 40) Malev, E. Mitral valve prolapse cardiomyopathy / E. Malev, E. Zemtsovsky, S. Reeva, A. Pshepiy, A. Korshunova // Circulation. – 2012. – V. 125. – № 19. – P. e722–e723.
- 41) Malev, E. Prevalence of mitral valve prolapse in Russian population / E. Malev, E. Zemtsovsky, T. Zhelninova, M. Rudakov et al. // Circulation. – 2012. – V. 125. – № 19. – P. e889.
- 42) Malev, E. Left ventricular function in young adults with mitral valve prolapse / E. Malev, E. Zemtsovsky, A. Pshepiy, E. Timofeev, S. Reeva // Circulation. – 2012. – V. 125. – № 19. – P. e743.
- 43) Малев, Э.Г. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции / Э.Г. Малев, Т.А. Желнинова, В.В. Пулит и др. // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 5. – С.113–118.
- 44) Земцовский, Э.В. Малые аномалии сердца: попытка ревизии рабочей классификации с позиций кардиолога–клинициста / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 4. – С. 67–73.
- 45) Malev, E. Left ventricular function impairment in young adults with mitral valve prolapse / E. Malev, E. Zemtsovsky, S. Reeva et al. // SA Heart Journal. – 2011. – V. 8. – № 4. – P. 243.
- 46) Земцовский, Э.В. Пролапс митрального клапана: современный взгляд на проблему / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 3. – С. 25–30.
- 47) Malev, E. Radial and circumferential strain and strain rate in healthy young adults / E. Malev, E. Zemtsovsky, S. Reeva et al. // Eur J Echocardiogr. – 2010. – № 11 (suppl. 2). – P. ii33.
- 48) Земцовский, Э.В. Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, Н.Н. Парфенова и др. // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 1. Приложение №2. – С. 18–23.
- 49) Земцовский, Э.В. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани / Э.В. Земцовский, Н.Н. Парфенова, С.В. Реева, Э.Г. Малев и др. // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 2. Приложение №2. – С. 63–68.

Список сокращений

АПФ – ангиотензин–превращающий фермент
 ББ – болезнь Барлоу
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ВИВР – время изоволюметрического расслабления
 ДИ – доверительный интервал
 Е – величина волны раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока при импульсной допплерографии
 e' – волна раннего диастолического расслабления при тканевой допплерографии
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензин–превращающего фермента
 ИЛС – индекс локальной сократимости
 КДО – конечный диастолический объем
 КДР – конечный диастолический размер
 КСО – конечный систолический объем
 КСР – конечный систолический размер
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 МК – митральный клапан
 МН – митральная недостаточность
 МР – митральная регургитация
 ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани
 ПМК – пролапс митрального клапана
 РА II – receptor ангиотензина II
 СД – скорость деформации
 СМ – синдром Марфана
 СН – сердечная недостаточность
 ФВ – фракция выброса
 ФЭН – фиброзластиновая недостаточность
 ЭЦМ – экстракеллюлярный матрикс
 АНА/ACC – Американская ассоциация сердца/Американская коллегия кардиологов
 Ar–A – разница между продолжительностью волны A трансмитрального кровотока и кровотока в легочных венах
 IL – интерлейкин
 MCP–1 – моноцитарный хемотаксический протеин–1
 ROC – receiver operating characteristic
 SRe – скорость ранней диастолической продольной деформации
 SDNN – стандартное отклонение NN интервалов
 $T_{E-e'}$ – разница между временем от начала комплекса QRS до начала волн Е и e'
 TGF–β – трансформирующий фактор роста–β