

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАЛЕВ ЭДУАРД ГЕННАДИЕВИЧ

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант –
доктор медицинских наук профессор Э.В. Земцовский

Санкт–Петербург – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	14
1.1 Наследственные нарушения соединительной ткани и пролапс митрального клапана.....	14
1.2 Современные подходы к классификации пролапса митрального клапана.....	20
1.3 Этиопатогенез первичного пролапса митрального клапана.....	23
1.3.1 Генетические основы первичного пролапса митрального клапана..	23
1.3.2 Роль трансформирующего фактора роста- β в развитии пролапса митрального клапана.....	25
1.3.3 Возможная роль профибротических цитокинов в патогенезе пролапса митрального клапана.....	36
1.4 Строение и функция митрального клапана в норме и при пролапсе митрального клапана.....	41
1.5 Диагностика пролапса митрального клапана.....	48
1.6 Распространенность пролапса митрального клапана.....	52
1.7 Функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана и тяжелой митральной недостаточности.....	55
1.8 Расширение аорты при пролапсе митрального клапана.....	61
1.9 Качество жизни, связанное со здоровьем при пролапсе митрального клапана.....	63
Глава 2. Материалы и методы	66
2.1 Общая характеристика обследованных групп и дизайн исследования	66
2.2 Антропометрическое и фенотипическое обследование.....	70
2.3 Электрокардиография.....	72
2.4 Суточное мониторирование ЭКГ.....	72
2.5 Трансторакальная эхокардиография.....	73
2.6 Нагрузочная проба и стресс-эхокардиография.....	79

2.7 Патоморфологическое исследование.....	81
2.8 Иммуноферментный анализ.....	83
2.9 Определение тканевого содержания магния.....	84
2.10 Оценка качества жизни.....	84
2.11 Статистический анализ данных.....	86
Глава 3. Оценка распространенности и уточнение эхокардиографических критериев пролапса митрального клапана..	88
3.1 Оценка распространенности пролапса митрального клапана.....	88
3.1.1 Оценка распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста.....	91
3.2 Уточнение эхокардиографических критериев диагностики пролапса митрального клапана.....	98
3.3 Оценка строения митрального клапана в норме и при пролапсе митрального клапана.....	107
3.3.1 Эхокардиографическо–патоморфологическое сопоставление строения митрального клапана при разных формах пролапса.....	107
3.3.2 Уточнение нормативов длины и толщины створок митрального клапана.....	109
3.4 Пролапс митрального клапана и дилатация восходящего отдела грудной аорты.....	113
Глава 4. Строение и функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана.....	118
4.1 Строение и функция левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана и тяжелой митральной недостаточностью.....	118
4.1.1 Определение критериев начальной дисфункции левого желудочка при пролапсе митрального клапана и тяжелой митральной недостаточности.....	124
4.1.2 Миксоматоз митрального клапана и функция левого желудочка.....	132

4.1.3	Строение и функция левого желудочка после оперативного вмешательства на митральном клапане.....	139
4.2	Строение и функция левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана без значимой митральной регургитации.....	153
4.2.1	Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана без значимой митральной регургитации.....	156
4.2.2	Определение пороговых значений деформации левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана, без значимой митральной регургитации.....	177
4.2.3	Кардиомиопатия при пролапсе митрального клапана.....	183
	Глава 5. Роль трансформирующего фактора роста-β в патогенезе пролапса митрального клапана.....	210
5.1	Роль цитокинов в патогенезе пролапса митрального клапана.....	220
	Глава 6. Ведение пациентов с пролапсом митрального клапана.....	227
6.1	Проспективное наблюдение естественного течения пролапса митрального клапана.....	227
6.2	Влияние терапии ингибиторами АПФ и блокаторами РА II на миксоматоз митрального клапана и функцию миокарда левого желудочка.....	244
	Заключение.....	255
	Список сокращений.....	287
	Список литературы.....	289

ВВЕДЕНИЕ

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 (ЭхоКГ), 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 из-за МН в Западной Европе и США (Hayek E. et al., 2005).

Основным методом диагностики ПМК является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции. Однако, при этом, 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 фиброэластиновой недостаточности).

Частота ПМК по данным эхокардиографии во Фремингемском исследовании составляет в 2,4% случаев (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 выраженной гипердиагностике, обусловленной несоблюдением международных и национальных рекомендаций по диагностике ПМК (Bonow R.O. et al., 2008; Земцовский Э.В. и др., 2009, 2013). Таким образом, оценка реальной распространенности ПМК в российской популяции требует уточнения.

Также 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, динамики 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/АСС сопровождается достоверно худшей выживаемостью в сравнении с более ранним вмешательством, причиной чего является систолическая дисфункция 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. Мы надеемся, 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 МК.

С другой стороны, снижение систолической функции ЛЖ, даже при отсутствии значимых регургитаций, 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, не сопровождающемся значимой митральной регургитацией. Однако эти предположения остаются до настоящего времени не подтвержденными.

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 экспрес-

сия 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 и имеются лишь единичные данные о его активности в миксоматозно измененных створках МК (Geirsson A. et al., 2012). Также ранее не изучалось влияние TGF- β на снижение сократительной способности ЛЖ у пациентов с ПМК.

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, влияние терапии ингибиторами АПФ или блокаторами РА II на миксоматозные изменения митрального клапана и функцию ЛЖ у пациентов с ПМК ранее не изучалось, хотя теоретические предпосылки к этому имеются.

Все вышесказанное делает актуальным исследование распространенности, эхокардиографических и патоморфологических критериев пролапса, функции ЛЖ, роли TGF- β в патогенезе ПМК и возможностей медикаментозной терапии при данной патологии.

Цель исследования

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 фиброэластиновой 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 $-0,98 \text{ с}^{-1}$ 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 к 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 и внедрение результатов работы

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), 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), EUROESHO 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 Symposium (Белград, 2011), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011), 8th Echo Hong–Kong Conference (Гонконг, 2011), EUROESHO 2011 (Будапешт, 2011), Heart Failure 2012 Congress (Белград, 2012), World Congress of Cardiology 2012 (Дубаи, 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 Международная научно–практическая конференция «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), EUROЕCHO & 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), EUROЕCHO & other Imaging Modalities 2013 (Стамбул, 2013), XI Международном Конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2014), EuroPRevent 2014 (Амстердам, 2014).

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.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический и учебный процесс ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ», кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», использованы при разработке национальных рекомендаций по наследственным нарушениям соединительной ткани.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Наследственные нарушения соединительной ткани и пролапс митрального клапана

В группу наследственных нарушений соединительной ткани (heritable disorders of connective tissue) включают генерализованные заболевания, обусловленные дефектом генов, кодирующих один из составных элементов соединительной ткани (McKusick V.A., 2002).

Впервые монография известного американского ученого–генетика Виктора МакКьюсика, посвященная данному вопросу, вышла еще в 1956 (McKusick V.A., 1956). Поскольку ННСТ являются весьма неоднородной группой и долгое время имелись проблемы, связанные с разграничением синдромов, их номенклатурой и классификацией, группа экспертов, в рамках проводившегося в Берлине, VII Международного конгресса по генетике человека в 1986 году, разработали международную нозологию наследственных расстройств соединительной ткани (Beighton P. et al., 1988).

В настоящее время к ННСТ относят большое количество заболеваний: несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данло, *cutis laxa* (синдром вялой кожи), *pseudoxanthoma elasticum* (эластическая псевдоксантома), синдром Марфана и другие фибриллинопатии (синдромы Льюиса–Дитца, Шпринцена–Голдберга, Вейля–Маркезани, семейной аневризмы грудной аорты, врожденная контрактурная арахнодактилия), гомоцистинурия, буллезный эпидермолиз, болезнь Менкеса и многие другие (Royce P.M., Steinmann B., 2002).

Обусловлены они мутациями генов, кодирующих различные типы коллагена, фибриллина, некоторых ферментов, транспортных и регуляторных белков (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Основные наследственные нарушения соединительной ткани

ННСТ	Формы	Тип наследования	Ген	Наличие ПМК
Синдром Марфана		АД	FBN1, FBN2	+
Синдром Льюиса–Дитца		АД	TGFBR1/2	+
Синдром Шпринцена–Голдберга		АД	FBN1, SKI	
Врожденная контрактурная арахнодактилия		АД	FBN2	+
Синдром Вейлля–Маркезани		АД	FBN1	+
		АР	ADAMTS10	
Синдром семейной аневризмы грудной аорты		АД	TGFBR1/2, ACTA2	+/-
Несовершенный остеогенез	I–V	АД (реже АР)	COL1A1, COL1A2	+
	VI	АР	FKBP10	
	VII	АР	CRTAP	
	VIII	АР	LEPRE1	
	IX	АР	PPIB	
	X	АР	SERPINH2	
	XI	АР	SP7	
	XII	АР	SERPINF1	
Синдром Элерса–Данло	классический	АД	COLV	+
	гипермобильный	АР	TNX	
	сосудистый	АД	COL3A1	
	кифосколиотический	АР	PLOD1	
	артрохалазия	АД	COL1A1 и A2	
	дерматоспараксис	АР	ADAMTS2	
	V, VIII–XI	АД, X, АР	?	
Эластическая псевдоксантома		АР	ABCC6	+
Cutis laxa	IA	АР	FBLN5	+/-
	IIA	АР	ATP6V0A2	
	IB	АР	EFEMP2	
	IIВ	АР	PYCR1	
	АД тип	АД	ELN	
	IIA	АР	ALDH18A1	

Примечания: Д – аутосомно–доминантный тип наследования, АР – аутосомно–рецессивный тип наследования

При большинстве ННСТ наблюдается поражение сердечно–сосудистой системы различной степени выраженности, обусловленное наличием экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в эндокардиальном слое, в интерстициальном пространстве между кардиомиоцитами (рисунок 1.1), клапанах сердца, аорте и легочной артерии.

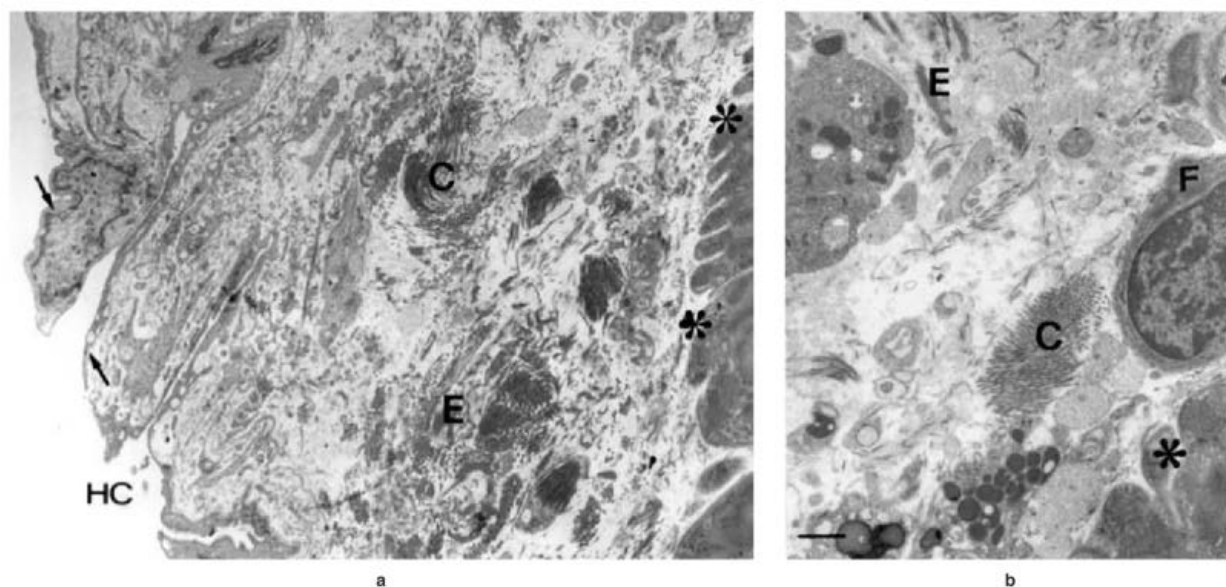


Рисунок 1.1 – Организация экстрацеллюлярного матрикса в эндокарде (а) и миокарде (b). Эндокард состоит из слоя соединительной ткани, ограниченного от полости сердца слоем эндокардиальных клеток (стрелки) и проникающего между миоцитами (*), организован пучками коллагена (С) и волокнами эластина (Е), протеогликанами и гликопротеидами. Соединительная ткань в миокарде представлена небольшим количеством коллагеновых (С) и эластиновых (Е) волокон, фибробластов (F). Электронная микроскопия: 1 μ м (Roysce P.M., Steinmann B., 2002)

Пролабирование митрального клапана, обусловленное генетическим дефектом соединительной ткани, наблюдается при синдромах Марфана (Weyman A.E. et al., 2004; Ng C.M. et al., 2004; De Backer J. 2009; Taub C.C. et al., 2009; Rybczynski M. et al., 2010), Льюиса–Дитца (Attias D. et al., 2009), Элерса–Данло (Mcdonnell N.B. et al., 2006; Atzinger C.L. et al., 2011), эластической псевдоксантоме (Rubegni P. et

al., 2000; Combrinck M. et al., 2011), врожденной контрактурной арахнодактилии (Callewaert B.L. et al., 2009), несовершенном остеогенезе (Grau J.V. et al., 2007), синдроме Стиклера (Ahmad N. et al., 2003) и, преимущественно, объясняется нарушением опорной функции фиброзного слоя МК. Пролабирование МК является хоть и частым (в особенности при СМ), но не специфичным проявлением большинства ННСТ. Так ПМК, как один из признаков, оценивается лишь в один балл при определении степени системного вовлечения соединительной ткани при синдроме Марфана (Loeys B.L. et al., 2010).

Также следует подчеркнуть, что лишь 1–2% пациентов с ПМК имеют одно из описанных наследственных нарушений СТ (Grau J.V. et al., 2007). Такой же вывод можно сделать при сопоставлении распространенности ННСТ, которые встречаются очень редко – 1:3.000–75.000, и ПМК, распространенность которого оценивается в 2,4% от общей популяции (Royce P.M., Steinmann B., 2002; Freed L.A. et al., 2002; Judge D.P. et al., 2011). Таким образом, большинство случаев ПМК не связаны с другими ННСТ и имеют самостоятельную этиологию. При этом неоднократно предпринимаемые попытки связать формирование ПМК с дефектом одного из фибриллярных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, не увенчались успехом (Henney A.M. et al., 1998; Chou H.T. et al., 2004; Grau J.V. et al., 2007; Kühne K. et al., 2012).

Изменения экстрацеллюлярного матрикса в миокарде при ННСТ также могут сопровождаться нарушениями его сократимости и релаксации, приводя к снижению ФВ ЛЖ и ухудшению показателей раннего диастолического наполнения. Подобные изменения были многократно описаны для синдрома Марфана (De Backer J.F. et al., 2006; Alpendurada F. et al., 2010; De Witte P. et al., 2011). Однако, лишь единичные исследования указывают на наличие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у части пациентов с классическим и гипермобильным типом СЭД (McDonnell N.B. et al., 2006), синдромом Льюиса–Дитца (Eckman P.M. et al., 2009), нарушение диастолической функции при несовершенном остеогенезе (Migliaccio S. et al., 2009) и эластической псевдоксантоме (Nguyen L.D. et al., 2006). Патогенез

этих изменений до конца не ясен. Также ранее не описывались нарушения функции миокарда ЛЖ при пролапсе митрального клапана.

При пролапсе митрального клапана, как и при других ННСТ, имеются системные проявления дефекта соединительной ткани. Так при ПМК достоверно чаще встречается деформация грудной клетки – воронковидная (Creswick H.A. et al., 2006; Huang P.M. et al., 2008; Kelly R.E. et al., 2008, 2010) и килевидная (Яковлев В.М. и др., 1990; Akçali Y. et al., 1999; Robicsek F. et al., 2010), сколиоз (Olmez D. et al., 2009; Liu Y.T. et al., 2011), синдром прямой спины (Stübgen J.P., 2008), долихостеномелия и арахнодактилия (Murphy–Ryan M. et al., 2010), гипермобильность суставов (Gulpek D. et al., 2004; Cavenaghi S. et al., 2009), изменения кожи (Romanelli P. et al., 2008).

Таким образом, в тех случаях, когда не удастся выявить другие моногенные ННСТ, первичный ПМК следует расценивать в качестве одного из наследственных нарушений СТ, имеющего как кардиальные, так и экстракардиальные проявления, могущие оказать существенное влияние на клинику и прогноз данного заболевания.

Помимо наследственных синдромов выделяют ряд диспластических фенотипов, объединенных на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующихся более доброкачественным течением:

1. MASS–подобный фенотип
2. Марфаноидная внешность
3. Элерсоподобный фенотип
4. Доброкачественная гипермобильность суставов
5. Неклассифицируемый фенотип.

При исключении первичного ПМК, пролабирование створок, без их утолщения и значимой митральной регургитации может сопровождать эти диспластические фенотипы, подобно тому, как миксоматозный ПМК сопровождает наследственные нарушения СТ (Земцовский Э.В., 2013).

Существует также подход, в рамках которого пролапс митрального клапана рассматривается в качестве лишь одной из малых аномалий сердца (Ягода А.В., Гладких Н.Н., 2005). Сам термин «малые аномалии сердца» сегодня не имеет согласованного определения. К группе МАС одни исследователи причисляют любые аномалии, выявляемые при морфологическом исследовании (Трисветова Е.Л., Юдина О.А., 2006), другие рассматривают ее как клинико–эхокардиографическое понятие, включающее именно те аномалии, которые удастся выявить прижизненно в процессе эхокардиографического исследования (Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., 1997).

В англоязычной литературе термин МАС не используется как единое понятие, позволяющее объединить все гемодинамически малозначимые аномалии соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца. Под терминами “cardiac abnormalities”, “structural heart anomalies”, “cardiac anomalies”, “morphological abnormalities” и “structural cardiac abnormalities”, как правило, объединены аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, удлиненный евстахиев клапан, сеть Киари, вторичный дефект межпредсердной перегородки и пролапс митрального клапана (Mügge A. et al., 1995; Mattioli A.V. et al., 2003; Ghosh S. et al., 2007; Schwedt T.J., 2009; Davison P. et al., 2010).

Также некоторые авторы рассматривают первичный ПМК в качестве одного из многих проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани – совокупности всех признаков, свойственных наследственным нарушениям соединительной ткани (Клеменов А.В., 2005), или т.н. «диспластического сердца» (Нечаева Г.И., Викторова И.А., 2007). Вместе с чрезвычайной гипердиагностикой, имеющей место в нашей стране (Краснопольская Н.С. и др., 2008; Потапова М.В. и др., 2009), это привело к недооценке значимости и распространенному мнению о ПМК как «эхокардиографической болезни».

1.2 Современные подходы к классификации пролапса митрального клапана

В настоящее время существует несколько классификаций пролапса митрального клапана. В большинстве из них имеется разделение на первичный и вторичный (Bonow R.O. et al., 2008, 2011; Otto C. M. et al., 2009).

Первичный ПМК является самостоятельным генетически детерминированным заболеванием и подразделяется в свою очередь, согласно рекомендациям ACC/AHA, на семейный и несемейный (Bonow R.O. et al., 2008).

Вторичный пролапс створок МК наблюдается при ИБС (ишемическая дисфункция папиллярных мышц), острой ревматической лихорадке (типичный пролапс МК с диффузными дегенеративными изменениями был описан при остром ревматическом вальвулите в регионах, где ревматическая лихорадка является эндемическим заболеванием), при заболеваниях и состояниях сопровождающихся уменьшением размеров ЛЖ и кольца митрального клапана (гипертрофическая кардиомиопатия, легочная гипертензия, дефект МПП, дегидратация, синдром прямой спины и воронкообразная деформация грудной клетки) (Schneider A. et al., 2000; Shah P.M., 2010). Существуют разногласия относительно включения пролапса при других ННСТ (синдромах Марфана, Луиса–Дитца и Элерса–Данло) в понятие первичного или вторичного ПМК (Bonow R.O. et al., 2008; Otto C. M. et al., 2011).

В англоязычной литературе пролапс митрального клапана, наряду с отрывом хорд МК и такими понятиями, как «billowing mitral leaflet» и «floppy mitral valve» относят к дегенеративным заболеваниям митрального клапана (degenerative mitral valve disease) (Pellerin D. et al., 2002). Его основными патоморфологическими формами являются болезнь Барлоу (ББ), проявлением которой является миксоматоз створок, и фиброэластиновая недостаточность (ФЭН). ФЭН характеризуется недостатком фибриллярных структур (коллагена и эластина) и протеогликанов в митральном клапанном комплексе, которое приводит к отрыву истонченных и удлиненных хорд, чаще всего, срединного гребня задней створки (Anyanwu A.C. et al., 2007; Adams D.H. et al., 2010; Shah P.M. et al., 2010; Guy T.S. et al., 2012).

Эхокардиографически различают классический (при толщине створок 5 мм и более) и неклассический (толщина створок менее 5 мм) пролапс митрального клапана (Freed L.A. et al., 2002; Bonow R.O. et al., 2008) (рисунок 1.2).



Примечание: стрелкой помечено удлинение (20 мм) и утолщение (7 мм) задней створки МК при классическом ПМК

Рисунок 1.2 – Классический (справа) и неклассический (слева) ПМК (парастеральное продольное сечение)

Термин «классический ПМК» отражает наличие миксоматозной дегенерации створок и используется в качестве синонима первичного и миксоматозного ПМК (болезни Барлоу) (Shah P.M. et al., 2010). Отсутствие утолщения створок (неклассический ПМК) позволяет делать вывод об отсутствии признаков миксоматозной дегенерации.

Использование нескольких общепризнанных классификаций (этиологической, патоморфологической и эхокардиографической) для более полного описания патологического состояния и разграничения групп пациентов с различными формами заболевания позволяет точнее определить прогноз и выбрать правильную тактику лечения в каждом отдельном случае.

Попытка их синтеза была предпринята в первом пересмотре российских рекомендаций по диагностике и лечению ННСТ, в котором предложено различать несколько вариантов ПМК (Земцовский Э.В. и соавт., 2013):

1) Плейотропное проявление некоторых классифицируемых ННСТ (синдромы Марфана, Элерса — Данло и др.).

2) Самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром: первичный семейный ПМК (familial mitral valve prolapse — МММ 157700), первичный миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse — МММ 607829 или 610840) — при отсутствии признаков одного из моногенных ННСТ, в случае выявления у лиц молодого возраста ПМК с гемодинамически значимой митральной регургитацией и/или миксоматозной дегенерацией створок.

3) Малая аномалия сердца, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы. При исключении синдрома ПМК, пограничное пролабирование створок, без их утолщения и значимой митральной регургитации может быть расценено как один из вариантов малых аномалий сердца.

Еще один пример синтеза эхокардиографического и морфологического подходов к диагностике ПМК был предпринят Griffin В.Р. (2009) в руководстве по клапанным порокам сердца (Otto С.М., Vonow R.О., 2009) в виде схемы, представленной на рисунке 1.3.

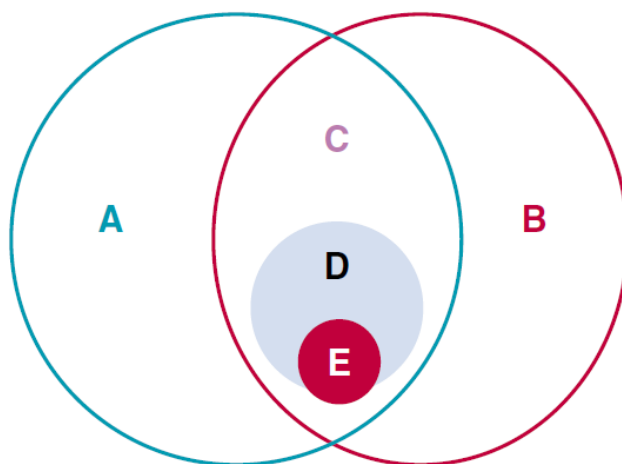


Рисунок 1.3 – Соотношение миксоматоза (А) и эхокардиографически диагностированного пролапса митрального клапана (В) (Griffin В.Р., 2009)

На рисунке 1.3 представлено соотношение миксоматоза (А) и пролапса митрального клапана (В). Зона пересечения кругов (С) – это миксоматозный пролапс митрального клапана. Зона В – немиксоматозный (неклассический) пролапс митрального клапана, а зона А – более редкое состояние, доклиническая стадия миксоматоза, до формирования пролапса. Область D описывает пациентов высокого риска, с большей вероятностью развития осложнений, таких как – тяжелая митральная недостаточность, требующая хирургического вмешательства (область E).

В настоящее исследование были включены все эти категории пациентов, что позволило наиболее полно изучить распространенность, особенности морфологии МК, функции ЛЖ и патогенеза при различных формах пролапса митрального клапана.

1.3 Этиопатогенез первичного пролапса митрального клапана

1.3.1 Генетические основы первичного пролапса митрального клапана

В последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании генетических основ развития ПМК. Описаны три генных локуса на 16, 11 и 13 соматических хромосомах, с аутосомно–доминантным типом наследования, сниженной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью (Freed L.A. et al., 2003; Nesta F. et al., 2005; Grau J.B. et al., 2007; Levine R.A. et al., 2007; Slaugenhaupt S. A. et al., 2008). Связанная с X–хромосомой рецессивная форма ПМК была описана еще в 1969 году в качестве миксоматозной дистрофии клапанов сердца (Monteleone P.L. et al., 1969), однако лишь недавно были выявлены три мутации гена филамина А (*FLNA*), ответственных за данную патологию – p.Gly288Arg, p.Val711Asp и 1944–bp делеция экзонов 16–19 (Kyndt F. et al., 2007; Lardeux A. et al., 2011).

Филамин А, гомо–или гетеродимерный Y–образный белок цитоскелета, который обеспечивает ортогональное ветвление актиновых волокон и связывает нити актина и мембранные гликопротеины. Он служит якорем для крепления различных трансмембранных белков к актиновому цитоскелету и каркасом для широкого

спектра цитоплазматических сигнальных белков (UniProtKB/Swiss-Prot, 2013). Мутации в гене *FLNA* (их известно более 30) ранее были описаны в качестве причин перивентрикулярной узловой гетеротопии (OMIM 300049) и широкого спектра врожденных пороков развития: ото–палато–дигитального синдрома (OMIM 311300 и 304120), фронтометафизеальной дисплазии (OMIM 305620), и синдрома Melnick–Needles (OMIM 309350) (Robertson SP. et al., 2003), сопровождающихся, среди прочего, и кардиальными аномалиями. ПМК выявляется при фронтометафизеальной дисплазии и перивентрикулярной узловой гетеротопии (Sheen VL. et al., 2005; Kyndt F. et al., 2007). Однако, описанные случаи семейного ПМК, обусловленные мутацией *FLNA*, не сопровождались экстракардиальными проявлениями (Kyndt F. et al., 2007; Aalberts J.J. et al., 2013). Пока не понятны механизмы, ведущие к различным фенотипическим проявлениям при одной и той же мутации *FLNA*. Известно, что филамин А экспрессируется эндокардиальными и мезенхимальными клетками атриовентрикулярных подушечек и подушечек выносящего тракта, формирование которых является начальной стадией вальвулогенеза (Norris R.A. et al., 2010). Филамин А также может способствовать развитию миксоматозных изменений митрального и аортального клапана, регулируя активность TGF- β сигнального пути через взаимодействие с внутриклеточными белками Smads, приводя к активации Smad2 (Kyndt F. et al., 2007). Кроме того, филамин А является важным регулятором компановки коллагена за счет напряжения коллагеновых волокон, что приводит к активной реконструкции окружающего ЭЦМ (Gehler S. et al., 2009).

В октябре 2013 года на конференции Американского общества генетики человека были представлены результаты многоцентрового исследования, в ходе которого определен еще один ген, ответственный за развитие ПМК – *DCHS1* (Durst R. et al., 2013). Это ген локализуется на 11 хромосоме и кодирует экспрессируемый фибробластами белок кадгерин–19, один из многочисленного семейства кадгеринов – белков кальцийзависимой клеточной адгезии. Известные мутации в этом гене (OMIM: 601390) приводят к развитию церебро–фацио–артикулярного синдрома van Maldergem–Wetzburger–Verloes, также сопровождающегося признаками пери-

вентрикулярной узловой гетеротопии при МРТ головного мозга. Однако, описанные четыре случая семейного ПМК, обусловленные мутацией *DCHS1*, не сопровождались экстракардиальными проявлениями (Durst R. et al., 2013). Исследования на мышах с отключенным (knockout) геном *DCHS1* также показали наличие «ПМК–специфичной вальвулопатии» с характерным миксоматозным фенотипом – удлинением и утолщением створок МК. Также известно, что TGF- β является основным фактором, модулирующим экспрессию фибробластами молекул клеточной адгезии из семейства кадгеринов (Ogata S. et al., 2007; Wecker T. et al., 2013).

Выявление первых двух генов дает надежду на скорую идентификацию других генетических дефектов, поскольку различные гены при одном и том же заболевании могут являться участниками единого патофизиологического каскада, именуемого общим конечным путем (final common pathway). Например, ремоделирование митрального клапана могло быть вызвано дефектами белков экстрацеллюлярного матрикса, а также сигнальных путей, которые опосредуют передачу сигнала между белками внеклеточного матрикса и цитоскелета (Kyndt F. et al., 2007).

С учетом отсутствия разработанных методик оценки мутаций, приводящих к формированию ПМК, мы сочли особенно важным сосредоточить свое внимание на оценке основных патогенетических механизмов его формирования (этапах общего конечного пути), в частности, TGF- β сигнальном пути, участвующем в регулировании формирования МК на эмбриональном этапе, в обмене соединительной ткани, фиброгенезе и в т.ч. в регуляции экспрессии генов *FLNA* и *DCHS1*.

1.3.2 Роль трансформирующего фактора роста- β в развитии пролапса митрального клапана

Суперсемейство трансформирующих ростовых факторов- β включает в себя по меньшей мере 40 членов, среди которых семейство собственно TGF- β , белки морфогенеза костной ткани (bone morphogenetic proteins, BMPs), факторы роста и дифференциации (growth differentiation factors, GDFs), антимюллеровский гормон (ингибирующее вещество Мюллера, AMH/MIS, Anti-Mullerian Hormone/Mullerian-

Inhibitory Substance), активины и ингибины (Ramos–Mondragón R. et al., 2008; Santibañez J.F. et al., 2011). Эти факторы регулируют разнообразные клеточные процессы, в том числе развитие тканей и их репарацию. Изменения в активности TGF- β играет роль в пролиферации и дифференциации клеток, апоптозе, продукции экстрацеллюлярного матрикса, фиброзе тканей, патогенезе ряда сердечно–сосудистых заболеваний (Agrotis A. et al., 2005; Doetschman T. et al., 2012).

Собственно семейство TGF- β включает группу гомологичных гетеродимерных белков TGF- β 1, 2 и 3 (4, 5 и 6 изоформы не встречаются у млекопитающих), которые были так названы, исходно, по их способности активировать рост фибробластов, стимулируя клеточную трансформацию (de Larco J.E. et al., 1978). TGF- β экспрессируется в миофибробластах, гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальных клетках и макрофагах.

TGF- β синтезируются в виде препропептида, от которого в результате процессинга отщепляется сигнальный пептид и продомен с образованием зрелого белка. Он представляет собой биологически неактивную, латентную форму (large latent complex, LLC), в виде которой TGF- β хранится в экстрацеллюлярном матриксе, в связи с фибриллином, посредством TGF- β –связывающего протеина. Активация TGF- β происходит путем отщепления пропептида LAP с участием таких факторов, как протеазы, интегрин, активные формы кислорода и др. (Бабышкина Н.Н. и соавт., 2010; Santibañez J.F. et al., 2011).

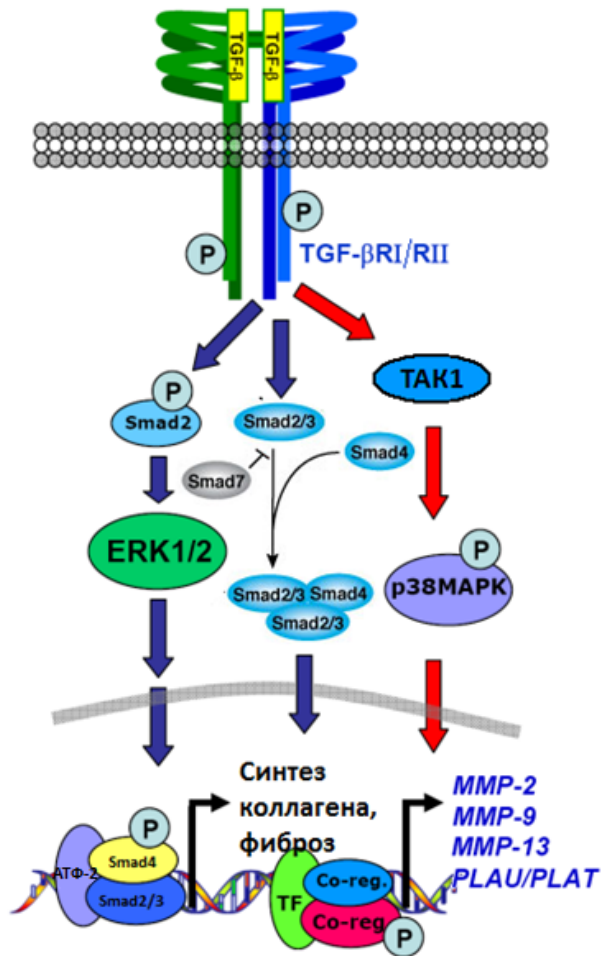
Влияние TGF- β на клетку обеспечивается благодаря TGF- β сигнальному пути, включающему специфичные мембранные рецепторы и внутриклеточные медиаторы. Рецепторы – мембранные серин/треонин киназы I и II типов (TBR1 и TBR2, соответственно) – формируют гетеромерные комплексы в присутствии димеризованного TGF- β (лиганда). Связывание растворимого лиганда с внеклеточным доменом активного TBR2 приводит к взаимодействию его с рецептом I типа, его фосфорилированию и формированию активного лиганд–рецепторного комплекса. Рецептор III типа (TBR3, ко–рецепторы эндоглин и бетагликан) способствует этому процессу. Внутриклеточный TGF- β сигнальный путь (рисунок 1.4)

опосредован белками семейства Smad, включающего три группы: R-Smads (рецептор-ассоциированные Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 и Smad8), Co-Smads (кооперирующий Smad4) и I-Smads (ингибиторные Smad6 и Smad7) (Ross S. et al., 2008; Huminiński L. et al., 2009).

Классический TGF- β сигнальный каскад включает фосфорилирование рецептором TBR1 C-терминального домена ингибирование Smad2 и Smad3, их гетеромеризацию с участием Smad4. Проникновение гетеромерного комплекса внутрь ядра приводит к активации транскрипции целевых генов (Бабышкина Н.Н. и соавт., 2010; Santibañez J.F. et al., 2011). Smads белки участвуют в процессе транскрипции двумя способами: либо непосредственно связываясь с SB-элементами (Smad binding element) промотерных участков генов-мишеней с участием своего MH1 домена, либо взаимодействуя с другими факторами транскрипции через свой MH2 домен (Ross S. et al., 2008).

Исследования последних лет показали, что TGF- β может активировать не только канонический каскад Smad белков, но и другие альтернативные сигнальные пути. Описана TGF- β -зависимая активация митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), экстрацеллюлярной сигнал-регулируемая киназы 1 и 2 (ERK1/2), TGF- β -активируемой киназы-1 (ТАК1), а также фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и гипоксия-индуцибельного фактора-1 (HIF-1) (Moustakas A. et al., 2009; Zhang Y.E., 2009). Таким образом, существует возможность интеграции нескольких сигнальных путей, непосредственно и опосредованно активируемых TGF- β (Бабышкина Н.Н. и соавт., 2010) (рисунок 1.4).

TGF- β сигнальный путь является важным медиатором регулирования структуры и состава экстрацеллюлярного матрикса, состоящего в миокарде из коллагена I типа (80%), III типа (10%). Оставшиеся 10% приходятся на коллаген V и VI типов, ламин, эластин, гликозаминогликаны и протеоглики. Эта коллагеновая сеть обеспечивает механическую поддержку миокарда, организует мышечное сокращение, в качестве паракринного и аутокринного органа синтезирует и высвобождает факторы роста (Карур N.К., 2011).



Примечания: TGF-βRI/RII – рецептор I и II типа; P – фосфорилирование; TAK1 – TGF-β-активируемая киназа-1; MARK – митоген-активируемая протеинкиназа; ERK1/2 – экстрацеллюлярная сигнал-регулируемая киназа 1 и 2; ATF-2 – активируемый фактор транскрипции-2; MMP – матриксная металлопротеиназа; PLAU/PLAT – урокиназный и тканевой активаторы плазминогена; TF – фактор транскрипции

Рисунок 1.4 – Компоненты классического и альтернативного TGF-β сигнального пути, регулирующие синтез ЭЦМ и его деградацию (Khan R. et al., 2006; Jones J.A. et al., 2009; Santibañez J.F. et al., 2011)

Ранние исследования по изучению биологических эффектов TGF-β показали повышение продукции коллагена I и III типов (Varga J. et al., 1987). Последующие

исследования показали, что указанные изменения являются результатом повышенной экспрессии генов этих типов коллагена (Verrecchia F. et al., 2004). Также TGF- β может оказывать влияние на формирование ЭЦМ за счет активации других профибротических факторов – эндотелина и фактора роста соединительной ткани (CTGF), индуцирующего пролиферацию, миграцию, адгезию фибробластов и продукцию ими белков ЭЦМ (Moussad E.E. et al., 2000).

С другой стороны, показана роль TGF- β в ингибировании деградации матрикса двумя независимыми механизмами. Во-первых, было показано, что TGF- β может индуцировать эндогенные ингибиторы протеаз. Экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и эндогенных ингибиторов активатора плазминогена (uPA и tPA), известных в качестве активаторов матричных металлопротеиназ (ММП), как было установлено, происходит под воздействием TGF- β (Lijnen H.R., 2001). Кроме того, TGF- β индуцирует несколько видов тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP), которые действуют в качестве прямых ингибиторов активности ММП (García-Alvarez et al., 2006). Во-вторых, некоторые виды ММП (1, 7 и 13) имеют промотер-связующие регионы (т.н. TGF- β -ингибиторные элементы) для транскрипционных факторов, которые опосредуют прямое подавление экспрессии гена ММП (Yan C. et al., 2007). Кроме того, Kerr L.D. et al. (1990) продемонстрировали TGF- β -индуцированное подавление MMP-3, опосредованное частично с-Fos-содержащими белковыми комплексами. Также Edwards DR. et al. (1987) показали, что TGF- β_1 может опосредовать подавление экспрессии гена коллагеназы, и в то же время, синергически усиливать экспрессию TIMP. Таким образом, TGF- β регулирует деградацию ЭЦМ путем ингибирования матрикс-деградирующих ферментов (либо непосредственно, либо, блокируя их активацию), а также путем подавления их транскрипции (Jones J.A. et al., 2009) (таблица 1.2).

TGF- β сигнальный путь также причастен к повышению деградации ЭЦМ и продукции различных типов ММП. Так в культурах фибробластов кожи, TGF- β индуцировал производство активатора плазминогена. В клетках рака молочной железы, TGF- β быстро активировал p38MAPK, что приводит к производству и выработке ММП-2 и ММП-9 (Kim E.S. et al., 2004).

Таблица 1.2 – Влияние классического сигнального пути TGF- β на формирование экстрацеллюлярного матрикса (Jones J.A. et al., 2009)

Медиатор	Результат (вовлеченные гены)
Синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса	
Коллаген	Увеличение экспрессии и синтеза коллагена (COL1A1, COL1A2, COL3A1)
Фактор роста соединительной ткани	Повышение экспрессии (CTGF)
Эластин	Увеличение экспрессии эластина (ELN), увеличения времени жизни мРНК тропоэластина
Дегградация компонентов экстрацеллюлярного матрикса	
Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1)	Увеличение экспрессии PAI-1, ингибирование активации uPA and tPA, активаторов ММП (PLAU and PLAT, соответственно)
Тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP)	Индукция экспрессии TIMP-1, -3, прямых ингибиторов активности ММП (TIMP-1, -3)
Матричные металлопротеиназы (MMPs)	Прямое подавление экспрессии ММП, опосредованное TGF- β -ингибиторными элементами (TIE) в пределах промотерного участка ММП (MMP -1, -7, -13); подавление ММП-3, опосредованное c-Fos-комплексами

В культурах остеобластов, TGF- β стимулирует экспрессию ММП-13, которая зависит от Smad2, p38MAPK и ERK1/2 сигнальных путей (Selvamurugan N. et al., 2004). Прерывание TGF- β сигнального пути повышенной экспрессией киназы-дефицитных рецепторов I типа приводит к снижению ММП-9. Перечисленные данные свидетельствуют о том, что не-Smad TGF- β сигнальные пути зависят от рецепторов TGF- β RI, и часто в сочетании с Smad-опосредованной сигнализацией, может стимулировать протеолитическую деструкцию ЭЦМ (рисунок 1.4) (Jones J.A. et al., 2009).

Таким образом, наличие многих уровней и различных механизмов регулирования формирования и дегградации ЭЦМ, делают TGF- β сигнальный путь, как классический, так и альтернативные, ключевым звеном, влияющим на его строение.

Изменения активности различных компонентов TGF- β сигнального пути связано с рядом ННСТ. При синдроме Марфана, из-за нарушения функции фибриллина, обусловленного различными дефектами гена *FBN1*, нарушается секвестрация латентного TGF- β комплекса, что делает его более доступным для активации и ведет к повышению его концентрации. Считается, что целый ряд проявлений СМ, в частности аневризма аорты, обусловлены именно повышением активности TGF- β сигнального пути (Dietz H.C. et al., 2005), а концентрация TGF- β в сыворотке крови оказывает существенно влияние на прогноз пациентов с СМ (Franken R. et al., 2013; Agg V. et al., 2014).

Синдром Льюиса–Дитца 1 и 2 типа, выделенный недавно из синдрома Марфана, вызван мутациями в обеих субъединицах рецептора к TGF- β (TBR1 и TBR2, соответственно). И хотя мутантные TGF- β рецепторы не в состоянии передавать сигналы внутрь клетки, неизмененные рецепторы (они также экспрессируются у гетерозиготных пациентов) чрезмерно активно реагируют на TGF- β , что фактически выражается в повышенной активности TGF- β сигнального пути (Loeys V.L. et al., 2005). Миксоматозные изменения в митральном клапане, приводящие к его недостаточности при этом наблюдаются преимущественно при мутации гена *FBN1*, но не TBR2 (Attias D. et al., 2009). Повышение концентрации TGF- β также наблюдается при сосудистом типе синдрома Элерса–Данло, что может быть обусловлено попыткой компенсировать отсутствие коллагена III типа у этих пациентов (Jones J.A. et al., 2009).

Влияние TGF- β сигнального пути на формирование пролапса митрального клапана изучено мало. Имеются данные о его активности в миксоматозно измененных створках при синдроме Марфана, на *FBN1*^{C1039G/+} и *FBN1*^{C1039G/C1039G} мутантных мышцах (Ng C.M. et al., 2004). В клапанах мутантных мышей выявлено увеличение TGF- β активности и сигнализации, но не повышенная экспрессия LAP- β_1 , что свидетельствует о повышенной активности TGF- β , но не его повышенной продукции.

Также, у трансгенных мышей с повышенной экспрессией ММП–2, наблюдается формирование миксоматоза митрального клапана, обусловленного выраженной дезорганизацией коллагеновых волокон в пределах фиброзного слоя

(Mahimkar R. et al., 2009). У собак, при иммуногистохимическом анализе в миксоматозно измененном МК было выявлено повышение экспрессии TBR1 и II, а при иммуноблоттинге – повышение содержания латентного TGF- β_1 и фосфорилированной ERK1/2 (внутриклеточного медиатора TGF- β) (Disatian S., Orton E.C., 2009).

Похожие данные были получены при исследовании активности внутриклеточного TGF- β сигнального пути в створках митрального клапана, участки которых были резецированы в ходе реконструктивной операции при первичном ПМК. По данным Rizzo S. et al. (2008) при обследовании 15 миксоматозных МК была выявлена большая плотность окрашивания ядра по фосфорилированной активной форме Smad2 (38% по сравнению с контролем – 12%, $p < 0,0001$) и нарушенная экспрессия TGF- β -связанных генов (по данным ПЦР) в миофибробластах, что свидетельствует о повышенной активации TGF- β сигнального пути в клетках миксоматозно измененных створок. Также в миксоматозных створках, по данным Obayashi K. et al. (2011), выявляется повышенная экспрессия TGF- β_3 и TBR2. В недавней работе Geirsson A. et al. (2012) на культуре интерстициальных клеток, полученных у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК, была показана гиперпродукция экстрацеллюлярного матрикса под влиянием экзогенного TGF- β , обусловленная SMAD2/3 и p38 MAPK, и ее серологическое ингибирование специфическими антителами.

Кроме того, изменения МК могут наблюдаться и при нарушении функционирования внутриклеточных медиаторов TGF- β сигнального пути. По данным Glavin K.M. et al., (2000) у мышей с недостатком ингибиторного Smad6 наблюдается гиперплазия митрального клапана. С другой стороны, в исследовании Chou H.T. et al. (2002) в китайской популяции не было выявлено связи между ПМК и полиморфизмом гена TGF- β_1 (C-509T и T869C), приводящего к повышению его концентрации в плазме крови.

В отечественной литературе также имеется ряд указаний на повышение концентрации TGF- β в сыворотке крови при ПМК (Ягода В.В. и соавт., 2008; Рудой А.С., 2010). Так в работе Ягода А.В. и соавт. (2008) показано достоверное повышение уровня TGF- β_1 у 220 молодых пациентов с ПМК ($4,4 \pm 0,5$ нг/мл) по сравнению

с контролем ($0,5 \pm 0,2$ нг/мл, $p < 0,05$). Повышение сывороточной концентрации TGF- β закономерно приводит к активации TGF- β сигнального пути и усилению деградации ЭЦМ (рисунок 1.4). И напротив, показано достоверное снижение концентрации TGF- β_1 ($18,67$ $\mu\text{g}/\text{л}$) в плазме у пациентов с клапанной патологией (миксоматозная дегенерация и пролапс митрального клапана) по сравнению с контролем (Doetschman T. et al., 2012).

Особо следует сказать о связи TGF- β и генов, приводящих к формированию пролапса МК. Мутация *FLNA* является пока единственной установленной генетической причиной развития ПМК. Известно, что филамин А, белок цитоскелета, экспрессируется эндокардиальными и мезенхимальными клетками атриовентрикулярных подушечек, формирование которых является начальной стадией вальвулопатии (Norris R.A. et al., 2010). Он может способствовать развитию миксоматозных изменений митрального клапана, регулируя активность TGF- β сигнального пути через его взаимодействие со Smads, приводя к активации Smad2 и, следовательно, служит положительным регулятором TGF- β сигнального пути (Derynck R. et al., 2003). Таким образом, можно предположить, что TGF- β сигнальный путь вместе с генами, ответственными за развитие ПМК, является частью патофизиологического каскада, именуемого общим конечным путем (final common pathway).

Кроме того, TGF- β является профибротическим цитокином, который стимулирует продукцию белков экстрацеллюлярного матрикса в различных органах и системах, и, чрезмерная экспрессия которого приводит к развитию фиброза тканей и нарушению функции органов (Khan R. et al., 2006; Leask A. et al., 2010; Meyer A. et al., 2012). Так, повышенная экспрессия TGF- β_1 , помимо утолщения створок и их дисфункции (Walker G.A. et al., 2004), приводит к формированию кардиального фиброза (Rosenkranz S. et al., 2002; Schultz Jel J. et al., 2002). TGF- β_1 приводит к повышению экспрессии составляющих ЭЦМ (фибриллярного коллагена, фибронектина и протеогликанов) кардиальными фибробластами, самостоятельно усиливает собственную продукцию как кардиомиоцитами, так и фибробластами, стимулирует пролиферацию фибробластов и их фенотипическое преобразование в миофибробласты (Ramos-Mondragón R. et al., 2008). Увеличение содержания белков

ЭЦМ в миокарде приводит к появлению его систолической и диастолической дисфункции (Wu Y. et al., 2004; Klein G. et al., 2005; Meyer A. et al., 2012). Так повышение содержания коллагена сопровождается ухудшением податливости ЛЖ, так как эластичность коллагена I типа в 30 раз меньше, чем у кардиомиоцитов (MacKenna D.A. et al., 1997). Что касается систолической функции, то у пациентов с дилатацией и снижением сократимости ЛЖ содержание TGF- β_1 в плазме крови в два раза выше, чем у лиц с нормальной сократимостью (Sanderson J.E. et al., 2001). Также выраженность сердечной недостаточности связана с Leu \rightarrow Pro полиморфизмом гена TGF- β_1 , приводящим к повышению концентрации циркулирующего TGF- β_1 (Holweg C.T. et al., 2001).

TGF- β_1 -ассоциированный фиброз сопровождается нарушением анизотропии и линейности проведения электрического импульса в миокарде, что ведет к развитию аритмий (Verheule S. et al., 2004). Эти эффекты объясняются повышением содержания Ca²⁺ в саркоплазматическом ретикулуме и частоты спонтанных колебаний его концентрации в клетке, из-за повышенной экспрессии Na⁺/Ca²⁺ насоса. В последние годы появилось множество данных о взаимосвязи активности TGF- β сигнального пути, фиброза миокарда и нарушений ритма, преимущественно фибрилляции предсердий (Kim S.K. et al., 2011; Tsai C.T. et al., 2011; Tan A.Y. et al., 2011). Мутация TGF- β_3 была описана в качестве причины аритмогенной дисплазии правого желудочка (14q24.3; OMIM: 107970) (Beffagna G. et al., 2005; Ackerman M.J. et al., 2011).

Механизмом индукции кардиального фиброза является TGF- β -активируемая киназа (TAK1), которая фосфорилирует активируемый фактор транскрипции-2 (АТФ-2), формирующий вместе с белками Smad2, 3 и 4 транскрипционные комплексы, приводящие к повышенной транскрипции генов, кодирующих белки ЭЦМ, прежде всего коллагена 1 типа (рисунок 1.4).

Именно TGF- β -индуцированным фиброзом миокарда объясняется ухудшение систолической и диастолической функции при синдроме Марфана, описываемое в качестве кардиомиопатии (Alpendurada F. et al. 2010). Эти изменения оцени-

вались не только традиционными методами, такими как фракция выброса и тканевая доплерография, но и при использовании высокотехнологичной методики speckle tracking, которая выявила снижение продольной деформации ($-18,9 \pm 2,3\%$ против $-20,1 \pm 1,9\%$, $p < 0,01$), радиальной деформации ЛЖ и продольной деформации ПЖ, что подтверждает наличие бивентрикулярной дисфункции миокарда у пациентов с СМ (Kiotsekoglou A. et al., 2011; Scherptong R.W. et al., 2011). Изменение систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у молодых лиц с ПМК, зависимое от концентрации $TGF-\beta_1$ и $TGF-\beta_2$ в сыворотке ранее не оценивалось.

Также в последнее время активно изучаются возможные механизмы воздействия на активность $TGF-\beta$ сигнального пути. В ряде *in vitro* и *in vivo* исследований было показано усиление продукции $TGF-\beta_1$ миофибробластами и кардиальными фибробластами под влиянием ангиотензина II (Lee A.A. et al., 1995; Campbell S.E. et al., 1997; Rosenkranz S., 2004). Причем, как оказалось, профибротические свойства ангиотензина II обусловлены не прямой стимуляцией экспрессии коллагена, а опосредованы активацией $TGF-\beta$ сигнального пути за счет повышения продукции $TGF-\beta$ (рисунок 1.5) (Kupfahl C. et al., 2000; Kisseleva T. et al., 2008; Creemers E.E. et al., 2011).

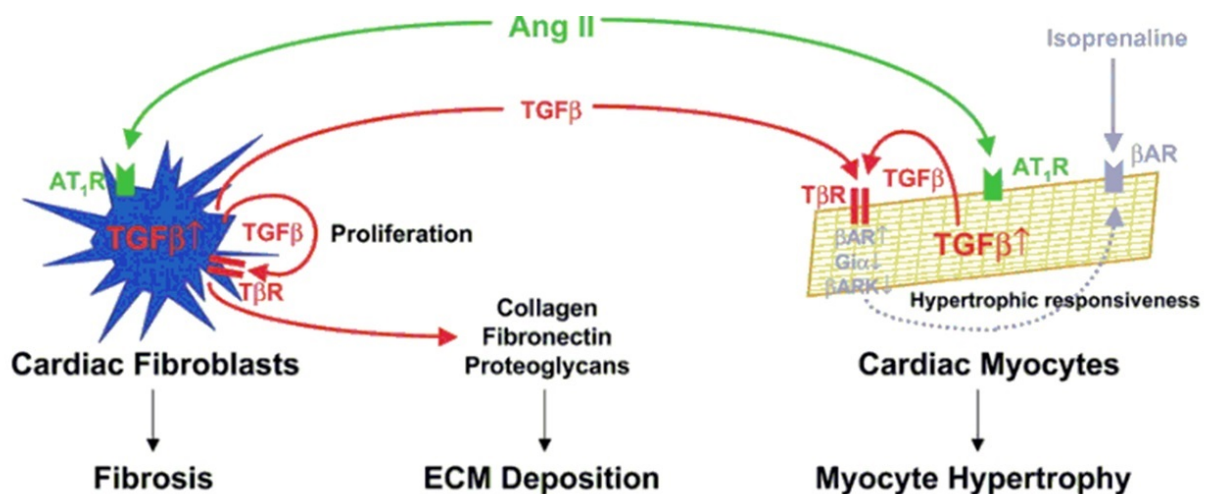


Рисунок 1.5 – Регуляция профибротической активности $TGF-\beta$ ангиотензином II (Rosenkranz S., 2004)

Соответственно, ингибиторы ангиотензин–превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), как было показано, могут снижать экспрессию TGF- β и препятствовать его основным эффектам (Agarwal R. et al., 2002; El-Agroudy A.E. et al., 2003).

И в самом деле, лозартан оказался эффективен в замедлении расширения аорты как на животных, так и на пациентах с синдромом Марфана (Moltzer E. et al., 2011; Groenink M. et al., 2013). Проводимые в настоящее время, крупные рандомизированные исследования Ghent Marfan Trial и COMPARE study (COzaar in Marfan PATients Reduces aortic Enlargement) прояснят степень эффективности БРА у пациентов с синдромом Марфана в соответствии с критериями доказательной медицины.

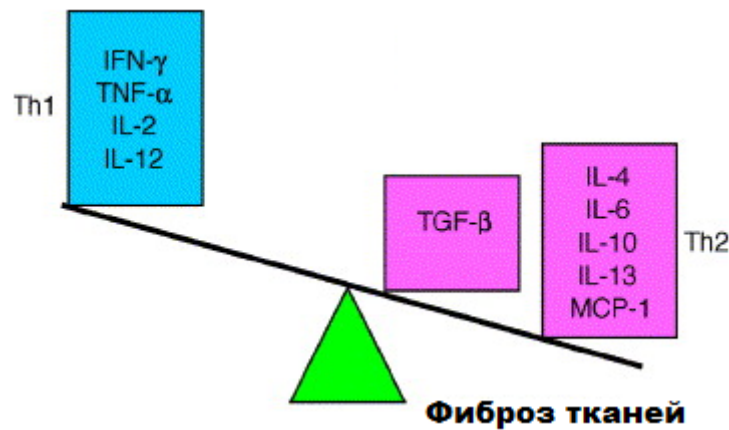
Терапия ингибиторами АПФ или БРА ранее не применялась у пациентов с ПМК, однако теоретические предпосылки к этому имеются. Так в недавней работе Geirsson A. et al. (2012) было показано ингибирование блокаторами рецепторов ангиотензина II продукции экстрацеллюлярного матрикса индуцированной TGF- β в культуре интерстициальных клеток, полученных у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК.

Следовательно, необходимо уточнение роли TGF- β в патогенезе пролапса митрального клапана – развитии миксоматоза створок, фиброза миокарда, и возможного эффекта терапии ингибиторами АПФ и блокаторами РА II у пациентов с различной выраженностью ПМК.

1.3.3 Возможная роль профибротических цитокинов в патогенезе пролапса митрального клапана

Помимо трансформирующего фактора роста- β еще ряд профибротических цитокинов принимают активное участие в регуляции продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса фибробластами. К основным профибротическим цитокинам и хемокинам относят IL-1 α , IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18 и мо-

ноцитарный хемотактический протеин–1 (MCP–1). Большинство из них продуцируется Th2 клетками, находятся в сложных взаимоотношениях, формируя сеть взаимодействий, регулирующих иммунный ответ в целом, и продукцию и распад ЭЦМ в частности. Так профибротические цитокины посредством TGF– β , а также напрямую стимулируют экспрессию компонентов ЭЦМ – прежде всего коллагена I типа, фибронектина и др. кардиальными фибробластами (рисунок 1.6) (Kim H.J. et al., 2010; Fix C. et al., 2011).



Примечания: Th1 – T helper 1 типа, Th2 – T helper 2 типа

Рисунок 1.6 – Дисбаланс профибротических (Th2) и провоспалительных (Th1) цитокинов, приводящий к развитию фиброза (Hasegawa M. et al., 2005)

Интерлейкин–6 – ключевой плейотропный цитокин, продуцируемый разными типами клеток: Th2, а также эндотелиоцитами, фибробластами и миоцитами. Помимо регуляции иммунного ответа, IL–6 повышает экспрессию коллагена фибробластами, активации TGF– β сигнального пути (Zheng G.H. et al., 2012; O'Reilly S. et al., 2014). Эпидемиологические исследования показали, что он связан с рядом сердечно–сосудистых заболеваний (Cesari M. et al., 2003). Так, была установлена связь между повышенным уровнем циркулирующего IL–6 и риском инфаркта миокарда у практически здоровых мужчин (Ridker P.M. et al., 2000). В исследовании Аникина В.В. и др. (2013) не было выявлено повышения сывороточной концентрации IL–6 у молодых пациентов с ПМК.

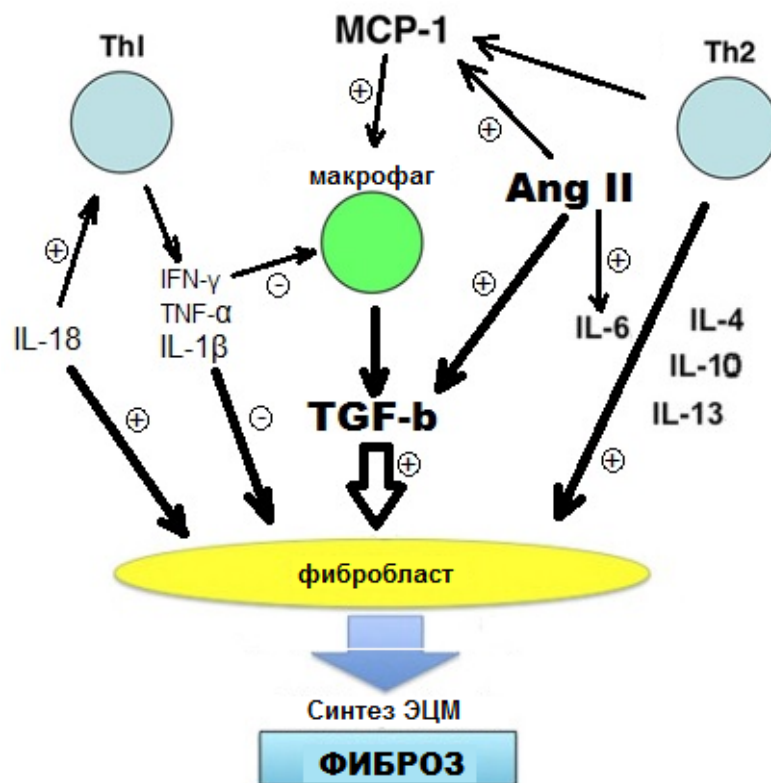
Моноцитарный хемотаксический протеин-1, помимо регуляции хемотаксиса и адгезии моноцитов, играет роль в модуляции фенотипа и функции фибробластов, приводящей к повышенной экспрессии коллагена и регуляции синтеза ММП (Dobaczewski M. et al., 2009). Эти его функции опосредованы ассоциированными с TGF- β p38MAPK и Rho-ассоциированным протеинкиназными внутриклеточными каскадами. Взаимодействия между MCP-1 и TGF- β сложны. С одной стороны, имеются данные, что MCP-1 является одним из регуляторов экспрессии TGF- β (Wolf G. et al., 2002). С другой стороны TGF- β 1 приводит к значимому повышению экспрессии гена MCP-1, но также существует механизм отрицательной обратной связи (Wolf G. et al., 2002; Szardening-Kirchner C. et al., 2009). Ангиотензин II также индуцирует продукцию MCP-1 моноцитами (Dai Q. et al., 2009). MCP-1, в свою очередь, стимулирует синтез моноцитами IL-1 и IL-6.

Интерлейкин-17, продуцируемый недавно описанными лимфоцитами Th17 (T helper 17 типа), индуцирует экспрессию коллагена I и III типов кардиальными фибробластами, что может приводить к развитию фиброза миокарда (Su Z.L., 2012; Schiffrin E.L., 2013) Эффекты IL-17 на фибробласты опосредованы протеинкиназой-C β (PKC β), экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназой 1 и 2 (ERK1/2) и транскрипционным фактором NF- κ B (Liu Y. et al., 2012). TGF- β , вместе с IL-6 способствует развитию Th17 лимфоцитов из Th1 и Th2 (Qin H. et al., 2009). Провоспалительные Th1 цитокины IFN γ , IL-2, напротив, подавляют развитие Th17 лимфоцитов (Laurence A. et al., 2007). Показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца может проявлять избыток циркулирующих лимфоцитов Th17 (Harrison D.G. et al., 2011). Также сывороточные уровни IL-17 по данным Madhur M.S. et al. (2010) были значительно увеличены у пациентов с гипертонией по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением.

Интерлейкин-18, член семейства IL-1, был первоначально идентифицирован как IFN- γ -индуцирующий фактор. Однако недавние исследования продемонстрировали, что IL-18 приводит к профибротической реакции кардиальных фибробластов за счет быстрой активации c-Jun N-терминального киназного (JNK) и фосфо-

инозитид-3-киназного (PI3K) путей (Fix C. et al., 2011). В экспериментах с животными показано увеличение массы миокарда ЛЖ и существенно повышение содержания коллагена в миокарде в ответ на введение IL-18 (Platis A. et al., 2008; Yu Q. et al., 2009). Показана также прямая корреляция между уровнем IL-18 и тяжестью систолической дисфункции миокарда (Venkatachalam K. et al., 2009; Welsh P. et al., 2010). IL-18 представляет собой ключевой регуляторный цитокин с мощной Th1-стимулирующей активностью, что способствует продукции IFN- γ , TNF- α (Dinarello C.A., 1999). IL-18 также усиливает выработку противовоспалительных Th2 цитокинов, таких как IL-4, IL-10 и IL-13 (Nakanishi K. et al., 2001).

Взаимное влияние цитокинов, хемокинов, TGF- β и ангиотензина II, а также их влияние на продукцию ЭЦМ представлено на рисунке 1.7.



Примечания: Th1 – T helper 1 типа, Th2 – T helper 2 типа, IFN- γ – интерферон- γ , TNF- α – фактор некроза опухоли- α , MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1, Ang II – ангиотензин II, \oplus – активация, \ominus – подавление

Рисунок 1.7 – Схема влияния цитокинов, хемокинов, TGF- β 1 и ангиотензина II на продукцию ЭЦМ кардиальными фибробластами

Поскольку повышение продукции ЭЦМ приводит к развитию как диастолической, так и систолической дисфункции миокарда, мы можем говорить о существенном влиянии профибротических цитокинов и хемокинов на функцию миокарда. Так уровень цитокинов и хемокинов в плазме крови прямо коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности (Gullestad L., et al., 2012). Также у пациентов с диастолической дисфункцией наблюдается повышение сывороточного уровня цитокинов (преимущественно IL-1 β и IL-6) (Dinh W. et al., 2011).

Однако, влияние цитокинов на функцию миокарда у пациентов с ПМК не изучалось. Лишь в одной работе констатируется большее количество наблюдений высокого уровня IL-1 β , умеренно высокого – IL-10 в группе пациентов с ПМК по сравнению с контролем (Ягода А.В., Гладких Н.Н., 2008). Также нет данных о влиянии цитокинов на морфологию и функцию митрального клапана при пролапсе. Лишь в одной работе, выполненной на собаках с миксоматозными изменениями МК, было показано влияние циркулирующих цитокинов на тяжесть митральной недостаточности и ХСН (Zois N.E. et al., 2012).

Тем не менее, идентификация молекул, которые могут негативно влиять на обмен коллагена может рассматриваться в качестве возможной цели терапевтического воздействия на фиброз. Имеется несколько исследований на животных моделях, в которых было показано противовоспалительное действие ангиотензин-превращающего фермента и β -блокаторов, хотя противовоспалительные эффекты этих препаратов при СН оказались довольно скромным. В то же время высокая доза эналаприла значительно снижает биологическую активность IL-6 при СН, что сопровождалось уменьшением толщины межжелудочковой перегородки, но не оказывала никакого влияния на другие провоспалительные цитокины (Gullestad L., et al., 2012).

В целом, мы надеемся, что выявление изменения цитокинового профиля у пациентов с ПМК позволит точнее понять механизмы изменения функции миокарда при данной патологии.

1.4 Строение и функция митрального клапана в норме и при пролапсе митрального клапана

Впервые термин «митральный» для описания левого атриовентрикулярного отверстия впервые использовал Андрей Везалий в трактате «О строении человеческого тела» (*De Humani Corporis Fabrica*, 1543), поскольку створки открытого клапана напомнили ему епископскую митру.

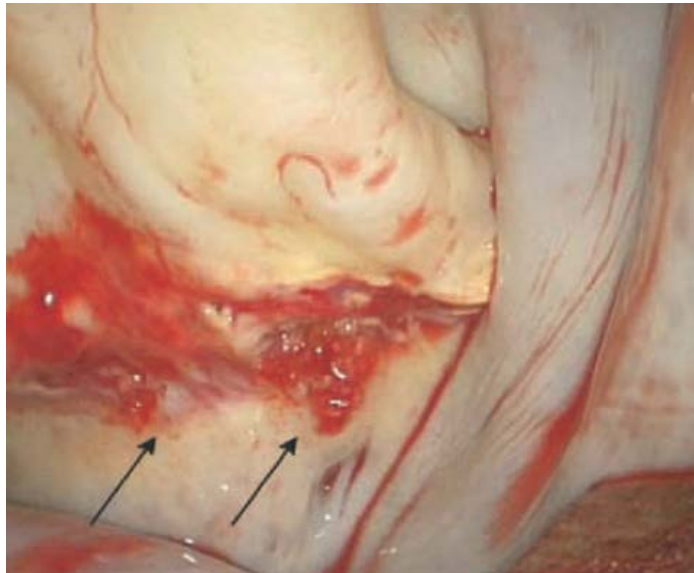
Клапанный комплекс митрального клапана включает: кольцо, створки, хорды и папиллярные мышцы. Также для его нормального функционирования важны: мускулатура левого предсердия, переходящая в створки МК, и мускулатура левого желудочка в которую внедряются папиллярные мышцы (Ho S.Y., 2002). Лишь полностью координированное взаимодействие этих структур обеспечивает нормальное функционирование МК, которое нарушается при ишемической МН, ревматическом митральном пороке и ПМК (Prunotto M. et al., 2010).

Левое предсердие

Миокард стенки левого предсердия, по гистологическим данным, в виде отдельных волокон проникает в кольцо и атриальную поверхность задней створки МК. Это может приводить к расширению кольца и смещению задней створки при дилатации ЛП и появлению, соответственно, митральной регургитации. Также при миксоматозном ПМК наблюдается смещение линии крепления задней створки от кольца МК в сторону левого предсердия (атриализация), что может сопровождаться нарушением ее целостности (фиссуры) и формированием тромбов или кальцинозом (Anyanwu A.C., Adams D.H., 2007) (рисунок 1.8).

Тромбэмболические осложнения являются одним из осложнений ПМК (Cerrato P. et al., 2004; Tiamkao S. et al., 2011; Zagorka J.B. et al., 2013) и, как считается, могут оказывать существенное влияние на долговременный прогноз у этой

группы пациентов (Avierinos J.F. et al., 2002). Длительное проспективное наблюдение за большой группой молодых пациентов с ПМК позволит оценить реальную опасность развития этого осложнения.



Примечание: стрелками показано место соединения между стенкой ЛП и задней створкой МК с микротромбами

Рисунок 1.8 – Атриализация основания задней створки МК
(Anyanwu A.C., Adams D.H., 2007)

Митральное кольцо

Кольцо МК в горизонтальной плоскости имеет форму, напоминающую латинскую букву D. В сагиттальной плоскости кольцо имеет седловидную форму. Соответственно, имеются более высоко и низко лежащие точки кольца митрального клапана, что важно для эхокардиографической диагностики ПМК, поскольку различные эхокардиографические сечения проходят через различные (высоко или низко лежащие) точки кольца.

Хотя термин «кольцо» подразумевает единую замкнутую фиброзную структуру, к которой крепятся створки, это далеко от действительности – выпуклая часть кольца МК в большинстве случаев прерывиста. По этой причине задняя выпуклая

часть вовлекается в процесс дилатации кольца при расширении ЛП и/или ЛЖ. Растяжение кольца МК по короткой оси приводит к отдалению створок друг от друга и, соответственно, нарушению их коаптации (Но S.Y., 2002).

Створки митрального клапана

Различают переднюю и заднюю створки митрального клапана, строение которых не одинаково. Передняя створка имеет округлый передний край и занимает приблизительно одну треть окружности кольца МК. Задняя створка, напротив, длинная и узкая, занимает большую часть кольца. Открытая передняя створка служит разделителем приносящего и выносящего трактов ЛЖ. В закрытом состоянии передняя створка визуальнo занимает большую часть МК, но в действительности обе створки приблизительно равны по площади.

Линия смыкания (коаптации) створок имеет арковидную форму (при взгляде из предсердия на закрытый клапан – напоминает улыбку). Крайние участки линии смыкания называются комиссурами. Различают передне–латеральную и задне–медиальную комиссуру. Поскольку линия смыкания не доходит до кольца митрального клапана приблизительно на 5 мм, то нет явной линии раздела между задней и передней створкой. Линия коаптации створок закрытого митрального клапана благодаря натяжению со стороны подклапанного аппарата находится ниже уровня атриовентрикулярного кольца в течение всей систолы, с наиболее низкими точками на периферии – в зоне комиссур, таким образом, что атриальная поверхность створок приобретает седловидную конфигурацию. Следует отметить, что иногда в норме створки могут легко прогибаться за линию кольца атриовентрикулярного клапана, но зона коаптации при этом остается ниже уровня кольца (Но S.Y., 2002).

Задняя створка, в отличие от передней подразделяется на три гребня (сегмента) – латеральный, срединный и медиальный, для краткости обозначаемые как P1, P2 и P3, соответственно. Гребни не равны по величине, как правило, большим

является срединный гребень (он же чаще всего и пролабирует при ПМК). Примыкающие к гребням задней створки сегменты единой передней створки обозначаются, соответственно, как А1, А2 и А3.

В норме створки МК тонкие, мягкие, полупрозрачные. Гистологически выделяют три слоя: фиброзный – плотная соединительнотканная основа, соединенная с хордами, представляющий собой вентрикулярную поверхность створок; спонгиозный – богатый протегликанами, клетками соединительной ткани и фиброэластиновым, формирующий атриальную поверхность створок.

Спектр изменений митрального клапана при ПМК варьирует от простого отрыва хорды, приводящего к пролапсу изолированного сегмента митрального клапана, сохраняющего в остальном нормальную форму (фиброэластиновая недостаточность), до пролапса нескольких сегментов с вовлечением одной или обеих створок при избыточности тканей клапана и расширении кольца (болезнь Барлоу) (рисунок 1.9).



Примечание: ФЭН – фиброэластиновая недостаточность

Рисунок 1.9 – Спектр изменений митрального клапана при ПМК (Adams D.H. et al., 2010), объяснения в тексте

Понятие фиброэластиновой недостаточности (fibroelastic dysplasia, fibroelastic deficiency) было использовано Аланом Карпентье и соавт. в 1980 для описания состояния недостатка фибриллярных структур в митральном клапанном комплексе, которое приводит к отрыву одной или более истонченных и удлинненных хорд, чаще всего, срединного гребня задней створки. В части случаев пролабирующие сегменты могут быть абсолютно нормальными при наличии изолированной истонченной хорды (рисунок 1.10).

В другом случае в пролабирующем сегменте развиваются миксоматозные изменения (накопление мукополисахаридов в спонгиозном слое), приводящие к его утолщению (второй пример на рисунке 1.9).

Заключение о наличии ФЭН делается по состоянию смежных с пролабирующим сегментов, которые обычно имеют нормальный размер и толщину или даже истончены, полупрозрачны на просвет. Гистологически повреждение коллагена характеризуется фрагментацией коллагеновых пучков в пределах фиброзного слоя. Наблюдается также фрагментация эластиновых волокон с формированием аморфных глыбок. Диаметр кольца МК при фиброэластиновой недостаточности не увеличен и составляет 28–32 мм. Пациенты с ФЭН, в качестве причины ПМК, чаще старше 60 лет на время обращения и имеют, как правило, короткий анамнез заболевания (Adams D.H. et al., 2010).

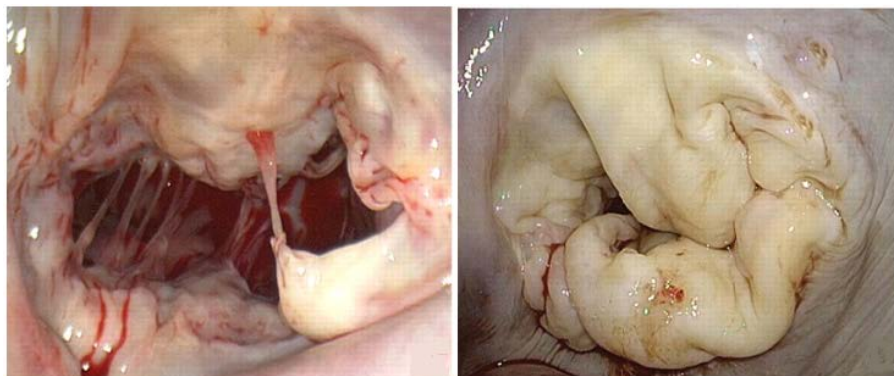
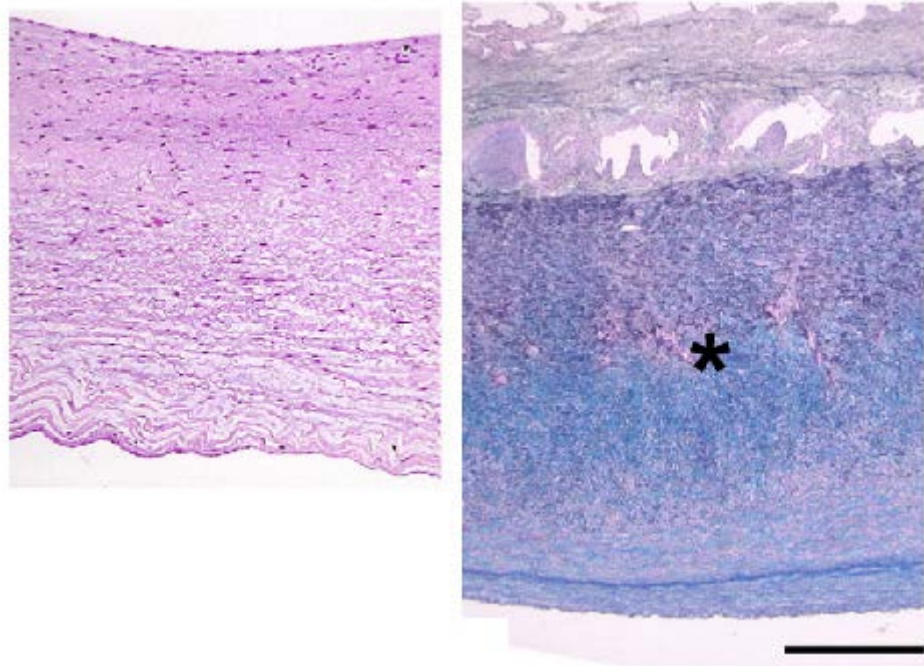


Рисунок 1.10 – Отрыв хорд сегмента P3 при ФЭН (слева), избыточность тканей, миксоматозная дегенерация и пролабирование всех сегментов митрального клапана при болезни Барлоу (справа) (Adams D.H. et al., 2010)

Для митрального клапана при болезни Барлоу (Barlow's disease) характерна избыточность тканей (Barlow J.V. et al., 1963; Anyanwu A.C. et al., 2007), размеры клапана в целом увеличены (диаметр кольца ≥ 36 мм), гребни створок миксоматозно изменены, удлинены, утолщены (floppy leaflets), хорды удлинены (рисунок 1.10).

Миксоматозная дегенерация обусловлена пролиферацией спонгиозного слоя с накоплением гликозаминогликанов. Спонгиозный слой выдается в фиброзный, выполняющий роль каркаса митральной створки, что приводит к снижению механической прочности створок. Утолщение створок при миксоматозной дегенерации может достигать двукратного по сравнению с нормой (рисунок 1.11).



*Примечания: * – утолщение створки, нарушение целостности фиброзного слоя и накопление протеогликанов в спонгиозном слое. Окраска: гематоксилин–эозин и альциановый синий. Масштаб: 100μм*

Рисунок 1.11 – Сравнение морфологии МК в норме (слева) и при миксоматозном ПМК (справа)

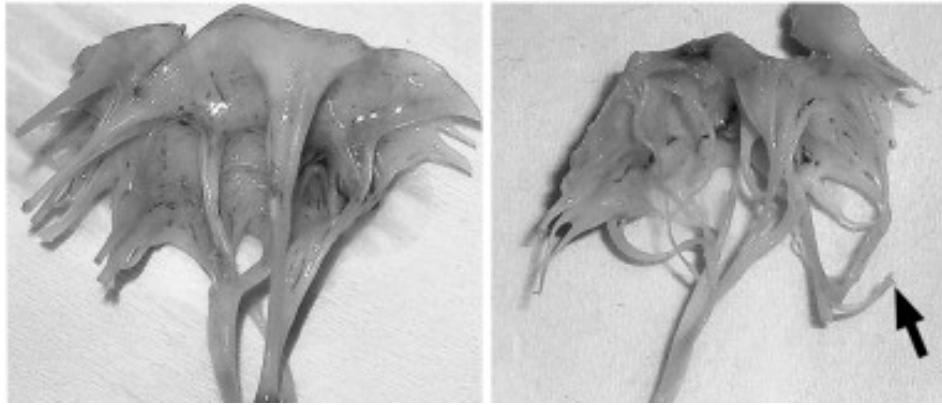
Иногда наблюдаются локальные капюшонообразные выбухания в левое предсердие между точками прикрепления хорд к створкам. В некоторых случаях может наблюдаться выраженная дилатация кольца, его кальциноз, фиброз и кальциноз подклапанных структур и папиллярных мышц (чаще передней) (Carpentier A.F. et al., 1996).

Пациенты с болезнью Барлоу в целом моложе, чем пациенты с ФЭН на момент обращения к кардиохирургу и имеют длительный анамнез (шумы при аускультации с детства или юности) (Adams D.H. et al., 2010).

Хорды митрального клапана

Хорды являются фиброзными струноподобными структурами, соединяющими вентрикулярную поверхность и свободный край створок с папиллярными мышцами или стенкой ЛЖ (Ho S.Y., 2002). Исследование хордального аппарата при ПМК выявляет выраженную дезорганизованность в делении хорд на ветви и их крепления к определенным зонам створок, что, наряду с изменениями самих створок, вносит свой вклад в его формирование. При первичном миксоматозном ПМК (болезни Барлоу) наблюдается удлинение, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд. При фиброэластической недостаточности хорды – удлинены и истончены, что может привести к их отрыву (рисунок 1.12) (Anyanwu A.C. et al., 2007; Adams D.H. et al., 2010; Shah P.M. et al., 2010; Guy T.S. et al., 2012).

Диагностика отрыва хорды при дооперационной эхокардиографии позволяет верно установить этиологию митральной недостаточности, а сегментарное определение локализации отрыва – обеспечить планирование реконструктивной операции. Точность трансторакальной эхокардиографии для этих целей оценивается исследователями противоречиво и требует уточнения (Gabbay U. et al., 2010; Wu W. et al., 2011).



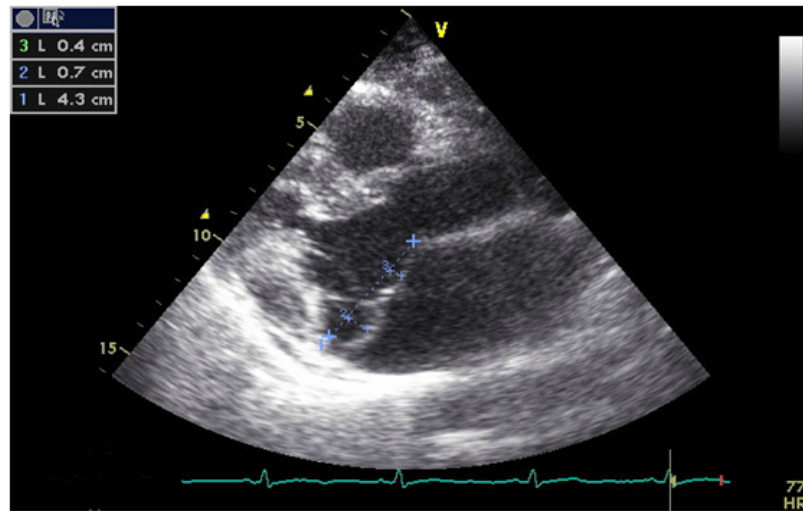
Примечание: стрелка указывает на локализацию отрыва хорды митрального клапана

Рисунок 1.12 – Утолщение хорд при миксоматозном ПМК (слева) и истончение при фиброэластиновой недостаточности (справа) (Icardo J.M. et al., 2012)

Удлинение хорд, помимо формирования МН, может приводить к аномальной тракции папиллярных мышц и дискордантному движению миокарда боковой и задней стенок ЛЖ (Han Y. et al., 2010; Rambihar S. et al., 2012). Однако, количественная оценка нарушений региональной сократимости, вследствие аномальной тракции папиллярных мышц, у пациентов с ПМК ранее не проводилась.

1.5 Диагностика пролапса митрального клапана

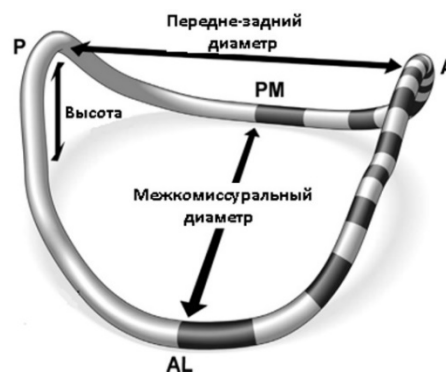
Основным методом диагностики пролапса митрального клапана в настоящее время является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастеральной продольной позиции более чем на 2 мм (Freed L.A. et al., 2002) (рисунок 1.13).



Примечание: пунктирной линией обозначено кольцо митрального клапана и смещение створок за линию кольца митрального клапана: передней створки на 4 мм, задней створки на 7 мм

Рисунок 1.13 – Пример эхокардиографической диагностики ПМК

Использование именно парастерального продольного сечения для диагностики ПМК обусловлено особенностями формы кольца митрального клапана (рисунок 1.14). В горизонтальной плоскости кольцо имеет D-образную или бобовидную форму. В сагиттальной же плоскости – седловидную. Соответственно имеются более высоко и низко лежащие точки кольца митрального клапана.



Примечания: A – передний край кольца, P – задний край кольца, PM – задне-медиальная комиссура, AL – передне-латеральная комиссура

Рисунок 1.14 – Седловидная форма кольца МК (Grewal J. et al., 2010)

При использовании для диагностики ПМК эхокардиографических сечений, плоскость которых проходит через низко лежащие точки кольца (рисунок 1.15Б), повышается вероятность ложноположительного заключения о наличии ПМК. Так, изолированное смещение передней створки за линию кольца митрального клапана видимое в четырехкамерной верхушечной позиции является основной причиной его гипердиагностики. Напротив, парастернальное продольное сечение проходит через высоко лежащие точки кольца митрального клапана, и использование данного сечения повышает специфичность диагностики ПМК (рисунок 1.15А).

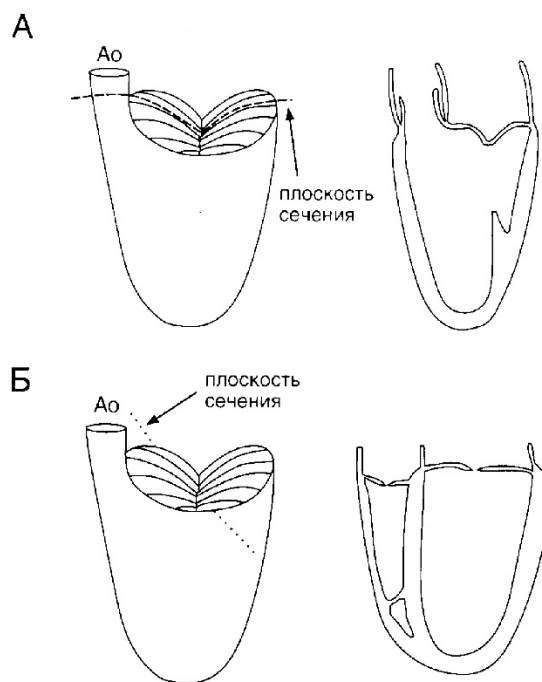


Рисунок 1.15 – Формирование парастернального продольного (А) и верхушечного четырехкамерного (Б) эхокардиографических сечений

В Российской Федерации, в большинстве случаев, как в повседневной практике, так и при проведении научных исследований, для диагностики ПМК продолжает использоваться четырехкамерное верхушечное сечение, что приводит к гипердиагностике пролапса передней створки МК (Филипенко П.С. и др., 2004; Спицына Е.М., Токарева Т.В., 2006; Татаркина Н.Д., Татаркин А.А., 2007; Сереженко Н.П., Болотова В.С., 2013).

До настоящего времени остаются не полностью согласованными критерии эхокардиографической диагностики ПМК. Нет единого мнения о глубине минимального выбухания створок в полость ЛП, необходимого для диагностики ПМК. Примером такой несогласованности являются рекомендации по ведению клапанных пороков сердца АСС/АНА, где в качестве критерия для диагностики ПМК приведено значение **2 мм и более** смещения створок за уровень кольца МК (Bonow R.O. et al., 2006). Однако в работе, на которую ссылаются авторы рекомендаций, в качестве критерия ПМК использовано смещение створок МК **более 2 мм** (Freed L.A. et al., 2008). Также, в руководстве Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (Bonow R.O. et al., 2011), в главе посвященной клапанной патологии авторы указаны разные эхокардиографические критерии ПМК – выбухание створок **более чем на 2 мм** (more than 2 mm) и **по крайней мере 2 мм** (at least 2 mm) (Otto C. M., Bonow R. O. Valvular Heart Disease. In: Bonow R.O. et al., 2011). Само собой разумеется, что уменьшение диагностического порога даже на 1 мм, и включение в группу ПМК всех лиц, у которых обнаружен систолический прогиб одной из створок на 2 мм, существенно увеличивает распространенность ПМК. Таким образом, диагностические критерии ПМК требуют уточнения.

Двухмерная эхокардиография позволяет также провести ряд необходимых для диагностики ПМК измерений, в первую очередь – измерение толщины створок митрального клапана. В зависимости от толщины створки различают классический ПМК – при толщине створок в диастолу более 5 мм (отражает наличие миксоматозной дегенерации створок) и неклассический ПМК – при толщине менее 5 мм (Freed L.A. et al., 2002; Bonow R.O. et al., 2008).

Эти измерения чрезвычайно важны, поскольку большинство пациентов с ПМК без утолщения створок могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом. Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции. При толщине же створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий, вероятность развития митральной недостаточности, разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма (Freed L.A. et al., 2002; Bonow R.O. et al., 2008).

1.6 Распространенность пролапса митрального клапана

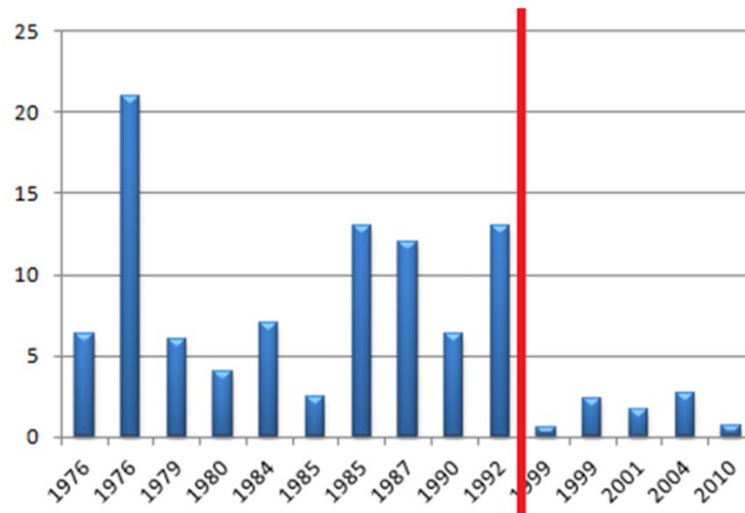
Долгое время считалось, что распространенность пролапса митрального клапана в большой степени зависит от этнической принадлежности, пола, возраста обследованной популяции. И в самом деле, если сопоставить наиболее крупные исследования, посвященные эпидемиологии ПМК, то может создаться впечатление, что она колеблется в очень широких пределах, достигая наибольших значений в группах молодых женщин, детей, жителей Азии (таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Результаты исследований по оценке распространенности ПМК

Исследование	Количество пациентов	Распространенность, %	Обследованная популяция
Procacci et al., 1976	1169	6,3	Молодые женщины (США)
Markiewicz et al., 1976	100	21	Молодые женщины (США)
Darsee et al., 1979	107	6	Молодые мужчины (США)
Hickey et al., 1980	200	4	Австралийцы
Bryhn et al., 1984	201	7–8	Шведы
Lee et al., 1985	200	2,5	Корейцы
Warth et al., 1985	193	13	Дети (США)
Noah et al., 1987	232	12	Женщины (Саудовская Аравия)
Zuppiroli et al., 1990	420	6,4	Итальянцы
Gupta et al., 1992	213	13,0	Дети (Индия)
Flack et al., 1999	4136	0,6	Молодые, многонациональная популяция
Freed et al., 1999	3491	2,4	Американцы (жители Фремिंगема)
Devereux et al., 2001	3340	1,7	Американские индейцы
Theal et al., 2004	972	2,7	Многонациональная популяция
Hepner et al., 2008	1742	0,9	Американцы (молодые спортсмены)
Sattur et al., 2010	2072	0,7	Молодые американцы

Однако, при детальном анализе можно заметить, что оценка распространенности пролапса к концу XX века существенно изменилась (рисунок 1.16).

Эти изменения объясняются существенным прогрессом в представлениях о трехмерной структуре кольца митрального клапана и подходах к эхокардиографической диагностике ПМК (Levine R.A. et al., 1989; Grewal J. et al., 2010).



Примечание: красной линией обозначено время перехода к современным критериям диагностики ПМК

Рисунок 1.16 – Изменение данных о распространенности ПМК в зависимости от года проведения исследования

Таким образом, мы можем полагаться лишь на исследования последнего десятилетия, которые оценивают распространенность ПМК с очень небольшим разбросом, в пределах 0,6–2,7%. Бóльшие значения, полученные в последние 25 лет XX века, являются следствием существенной гипердиагностики.

Результаты единственного большого эпидемиологического исследования – Framingham Heart Study, в ходе которого была оценена распространенность ПМК, также свидетельствуют о низкой распространенности данной патологии в общей популяции. В рамках Framingham Heart Study были проанализированы эхокардио-

граммы, выполненные в ходе пятого этапа обследования (с 1991 по 1995 годы) второго поколения участников исследования. Из 3736 обследованных только 3491 имели адекватные эхокардиограммы, пригодные для оценки митрального клапана. Лишь у 83 из них (2,4%) был выявлен пролапс митрального клапана: у 47 (1,3%) – классический, у 37 (1,1%) – неклассический (Freed L.A. et al., 2002).

Важно отметить, что в ходе Фремингемского исследования не было получено различий по полу и возрасту между группами лиц с ПМК и без него. Однако, в исследование принимали участие субъекты от 26 до 84 лет (средний возраст – $56,7 \pm 1,5$ лет), и, следовательно, оно не отражает распространенность ПМК в популяции лиц молодого возраста.

Что касается этнических различий в распространенности ПМК, то по данным исследования SHARE (Study of Health Assessment And Risk in Ethnic Groups), не было получено достоверных различий в распространенности ПМК между проживающими в Канаде лицами европейского (3,1%), китайского (2,2%) и южно-азиатского (2,7%) происхождения (Theal M. et al., 2004). Схожие данные по распространенности получены для американских индейцев по данным Strong Heart Study – 1,7% (Devereux R.B. et al., 2001), но более низкие для афроамериканцев по данным исследования CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) – 0,43% (Flack J.M. et al., 1999). Совершенно иные данные о распространенности ПМК публикуются для российской популяции. Так, встречаемость ПМК среди поступающих на службу в органы МВД в республике Татарстан в возрасте 20–30 лет, по данным Потаповой М.В. и соавт. (2009), составляет 22,1%. Среди же студентов Челябинской государственной медицинской академии в возрасте 20–24 лет (186 женщин и 86 мужчин), считающих себя практически здоровыми, ПМК выявляется в 36,8% случаев (Краснопольская Н.С. и др., 2008). Можно предположить, что в обеих представленных работах мы имеем дело со значительной гипердиагностикой, которая может быть объяснена только не соблюдением международных и национальных рекомендаций по диагностике ПМК (Bonow R.O. et al., 2006; Земцовский Э.В. и др., 2009, 2013).

Таким образом, результаты проведенных к настоящему времени исследований, позволяют утверждать, что распространенность первичного ПМК не зависит от пола, возраста и этнической принадлежности обследуемой группы. В настоящее время, однако, в РФ отсутствуют реальные данные о частоте ПМК, выявляемого с использованием современных эхокардиографических критериев.

1.7 Функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана и тяжелой митральной недостаточности

Изменение функции левого желудочка при ПМК также связывается преимущественно с развитием митральной недостаточности. Пролапс МК является основной причиной возникновения МР в развитых странах и одним из наиболее частых сердечно-сосудистых состояний требующих хирургического вмешательства (Pellerin D. et al., 2002). При этом, изолированная митральная регургитация обусловленная дегенеративными заболеваниями митрального клапана поражает около 2% популяции (Enriquez-Sarano M. et al., 2009). Основным механизмом формирования МР при пролапсе митрального клапана является нарушение коаптации створок МК при систолическом сокращении ЛЖ, обусловленное выраженным расширением кольца МК и удлинением первичных и вторичных хорд всех сегментов створок МК (при миксоматозном ПМК — болезни Барлоу) или отрывом хорд, чаще всего срединного сегмента задней створки (при фиброэластиновой недостаточности) (Anyanwu A.C. et al., 2007; Adams D.H. et al., 2010).

Если легкая или умеренная митральная регургитация не оказывает значимого влияния на систолическую или диастолическую функции ЛЖ, то тяжелая МН, приводит, на первом этапе, к компенсаторному увеличению сократительной способности и податливости (compliance) ЛЖ, за счет чего не происходит существенного прироста давления в левом предсердии и малом круге кровообращения (и, соответственно, отсутствует клиническая симптоматика) (Enriquez-Sarano M. et al., 2009). Однако, ремоделирование ЛЖ при тяжелой МН, приводящее к эксцентричной гипертрофии и повышению сферичности ЛЖ, также закономерно сопровождается

развитием фиброза миокарда и снижением сократительной функции ЛЖ и повышением его жесткости (stiffness).

Хирургическая коррекция является единственным методом лечения, которое препятствует развитию сердечной недостаточности у пациентов с тяжелой МН. Напротив, медикаментозная терапия сопровождается прогрессированием ремоделирования ЛЖ, нарастанием симптоматики и высокой смертностью. Так у пациентов старше 50 лет с умеренной митральной недостаточностью ежегодная смертность составляет 3%, у пациентов с тяжелой – 6% (Enriquez–Sarano M. et al., 2009). Однако, как было недавно показано, использование блокаторов β_1 -адренорецепторов (метопролола сукцинат), по данным МРТ и трехмерной эхокардиографии, приводит к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с тяжелой МН на фоне дегенеративного поражения МК (Ahmed M.I. et al., 2012).

В настоящее время существуют два основных метода хирургической коррекции МН – реконструктивная операция и протезирование митрального клапана (Adams D.H. et al., 2010).

Реконструктивное вмешательство имеет целый ряд преимуществ перед протезированием – сохранение нативного клапана, отсутствие необходимости постоянной антикоагулянтной терапии. Также реконструктивное вмешательство имеет лучшие исходы по сравнению с протезированием и приводит к уменьшению смертности у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью на 70%. Однако следует помнить, что наилучшие кратко- и долговременные результаты получены лишь в центрах с низкой операционной смертностью (<1%) и высокой результативностью реконструктивного вмешательства (≥ 80 –90%) (Enriquez–Sarano M. et al., 2009).

Коррекция МН существенно зависит от патоморфологической формы ПМК. При фиброэластической недостаточности, которая чаще поражает структуры задней створки, коррекция сводится к резекции патологически измененного участка, скользящей пластике, пликации сегментов створки и обязательной имплантации опорного кольца (Мухарямов М.Н. и соавт., 2011). Реконструкция митрального

клапана при пролапсе обеих створок при болезни Барлоу состоит из коррекции высоты и формы задней створки описанными выше методами, уменьшения длины и изменения формы пролабирующей передней створки. Одну из ключевых ролей в успешной пластике при миксоматозном ПМК играет правильный подбор диаметра опорного кольца, которое позволит придать соединительнотканной основе клапана правильную форму для расправления створок и достижения полной их кооптации. Само по себе использование опорного кольца является основным фактором, определяющим качество отдаленных результатов (Chen F. Y., Cohn L. H., 2008; Мухарьямов М.Н. и соавт., 2011).

В последние годы, использование роботизированных хирургических методик для минимально инвазивных вмешательств привело, как показывает опыт клиники Мауо, к существенному уменьшению травматичности реконструктивной операции на митральном клапане, укорочению времени госпитализации (Suri R.M. et al., 2011).

Протезирование МК, напротив, не является операцией выбора при ПМК осложненном тяжелой МН и выполняется, обычно, менее чем у 10% пациентов, преимущественно из-за сопутствующего кальциноза МК. Но даже в этих случаях необходимо сохранение створок и подклапанного аппарата, с подшитием створок к кольцу МК после удаления кальцинированных участков, что позволяет избежать прогрессирующего ремоделирования и дисфункции ЛЖ (Adams D.H. et al., 2010).

Показания к оперативному вмешательству на МК сформулированы в рекомендациях АНА/АСС и основаны, преимущественно, на оценке функции ЛЖ.

Оперативное вмешательство показано симптомным пациентам с тяжелой МН, а также бессимптомным пациентам, у которых имеются признаки дисфункции ЛЖ (Bonow R.O. et al., 2006; Nishimura R.A. et al., 2014). Однако при принятии клинического решения у подобных пациентов, помимо тяжести МР, функции ЛЖ и его размеров, необходимо учитывать последствия обратного систолического заброса крови – дилатацию ЛП, фибрилляцию предсердий, вторичную легочную гипертензию и возможный риск внезапной смерти (таблица 1.4) (Anders S. et al., 2007; Carabello V.A., 2008).

Таблица 1.4 – Показания к оперативному вмешательству АНА/АСС при хронической тяжелой митральной недостаточности

Показание	Класс	Уровень доказательности
Симптомные пациенты (II–IV функциональный класс по NYHA) без тяжелой дисфункции ЛЖ (ФВ > 30%) и/или КСО < 55 мм	I	B
Бессимптомные пациенты с легкой или умеренной дисфункцией ЛЖ (ФВ < 60%) и/или КСО > 40 мм	I	B
Бессимптомные пациенты с сохранной функцией ЛЖ и впервые появившейся фибрилляцией предсердий или легочной гипертензией (> 50 мм рт.ст. в покое или 60 мм рт.ст. при нагрузке)	IIa	C
Пациенты с первичной патологией митрального аппарата, III–IV функциональным классом по NYHA и тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ < 30% и/или КСО > 55 мм), у которых высока вероятность реконструкции МК	IIa	C

Выбор времени вмешательства при тяжелой МН является одной из наиболее сложных задач кардиохирургии. Однако, наиболее крупные исследования подтверждают, что скорейшее вмешательство (в пределах двух месяцев) после появления показаний, приведенных в рекомендациях АНА/АСС, ассоциируется с меньшей смертностью по сравнению с поздним вмешательством (Samad Z. et al., 2011, Suri R.M. et al., 2011). Даже соблюдение рекомендаций АНА/АСС сопровождается достоверно худшей выживаемостью в сравнении с более ранним вмешательством (рисунок 1.17) (Tribouilloy C. et al., 2009).

Наличие систолической дисфункции при тяжелой МН, обусловленной ПМК и оцененной традиционными методами, было показано в большом количестве исследований (Gaasch W.H. et al., 2008; Tribouilloy C. et al., 2009), и является одним из показаний I класса и уровнем доказательности A, для выполнения оперативного вмешательства на митральном клапане (Bonow R.O. et al., 2006; Nishimura R.A. et al., 2014).

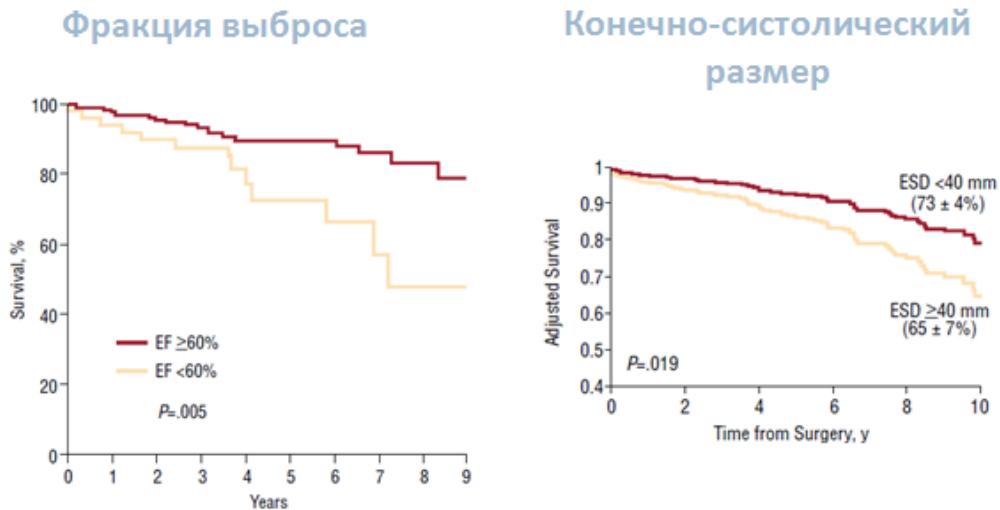


Рисунок 1.17 – Кривые выживаемости Каплана–Мейера групп пациентов со своевременным (по критериям АНА/АСС: фракция выброса < 60% или конечно–систолический размер \geq 40 мм) и ранним вмешательством при тяжелой митральной недостаточности (Tribouilloy C. et al., 2009)

Именно дисфункция ЛЖ является основной причиной поздней послеоперационной смертности при хирургическом вмешательстве на МК (Tribouilloy C. et al., 2011) и у части пациентов может сохраняться высокая вероятность тяжелых нежелательных кардиальных событий даже после успешной операции (Tribouilloy C. et al., 2009).

Таким образом, актуальным становится поиск ранних критериев систолической дисфункции ЛЖ. Для выявления дисфункции миокарда ЛЖ рекомендовано использовать такие показатели, как уменьшение фракции выброса и дилатация ЛЖ (Bonow R.O. et al., 2006; Nishimura R.A. et al., 2014), но эти стандартные параметры являются объем–зависимыми и недооценивают снижение сократимости ЛЖ при наличии тяжелой МН (Starling M.R. et al., 1993). В то же время, именно сниженная предоперационная функция ЛЖ является важным фактором ранней послеоперационной декомпенсации и плохого прогноза после пластики или протезирования МК (Lancellotti P. et al., 2008; Marciniak A. et al., 2011).

Кроме того, выраженный пролапс створок митрального клапана приводит к формированию т.н. «третьей камеры», локализованной между створками и кольцом митрального клапана (рисунок 1.18).

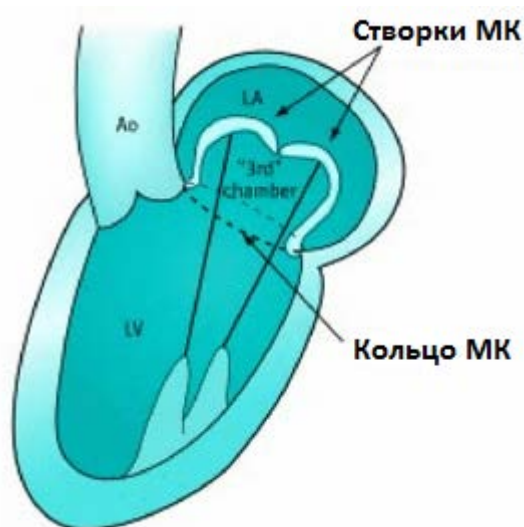


Рисунок 1.18 – Схематическое изображение «третьей камеры», локализованной между створками и кольцом митрального клапана (Boudoulas H, Wooley CF., 2001)

А так как, объем крови в «третьей камере» не участвует в выбросе, то он может вносить значимую ошибку в расчет фракции выброса ЛЖ традиционными методами (Boudoulas H, Wooley CF., 2001).

В последние годы распространенность получила новая методика оценки функции миокарда (Mor–Avi V. et al., 2011). Деформация и скорость деформации миокарда ЛЖ оцениваемая при анализе двухмерного эхокардиографического изображения с помощью технологии speckle tracking (покадровое отслеживание движения неоднородных «крапинок» в толще миокарда) позволяет выявлять ранние признаки дисфункции ЛЖ независимо от наличия его объемной перегрузки (Masclé S. et al., 2012).

В литературе уже имеются данные о снижении продольной деформации миокарда у пациентов с тяжелой МН, обусловленной пролапсом митрального клапана (Lancellotti P. et al., 2008; Marciniak A. et al., 2011; Masclé S. et al., 2012), однако мы

рассчитываем, что определение пограничных значений систолической деформации миокарда у пациентов с тяжелой митральной регургитацией позволит выявлять ранние признаки систолической дисфункции ЛЖ и определить наличие показаний для максимально раннего оперативного лечения тяжелой МН при ПМК.

Также не ясно насколько этиология ПМК (болезнь Барлоу или фиброэластинная недостаточность) оказывает влияние на дооперационную функцию ЛЖ у пациентов с дегенеративным поражением МК, подвергшимся хирургическому вмешательству из-за тяжелой МН.

Динамика функции ЛЖ после коррекции МН при ПМК изучена довольно хорошо (Suri R.M. et al., 2009; Stulak J.M. et al., 2011), но следует отметить, что в большинстве опубликованных работ используются традиционные методы оценки динамики систолической и диастолической функции ЛЖ, такие как ФВ ЛЖ (Gelfand E.V. et al., 2010; Tribouilloy C. et al., 2011), данные трансмитрального кровотока и тканевая доплерография (Nazli C. et al., 2003; Sokmen G. et al., 2007; Lisi M. et al., 2010). Оценка же деформации миокарда ЛЖ позволит нам дать точную количественную оценку динамике функции ЛЖ и после хирургического вмешательства на МК и устранения МР.

Помимо развития дисфункции миокарда на фоне тяжелой митральной недостаточности, в литературе имеются единичные указания на снижение сократительной способности ЛЖ при отсутствии значимой МР (Avila Vanzzini N. et al., 2007). Анализ большой группы молодых пациентов с ПМК с оценкой роли TGF- β , про-фибротическая активность которого хорошо описана, позволит нам оценить возможность развития вторичной дисфункции миокарда ЛЖ на фоне наследственного нарушения соединительной ткани.

1.8 Расширение аорты при пролапсе митрального клапана

Имеются данные о широкой распространенности расширения аорты в общей популяции. Так из 6345 пациентов, обследованных в ФМИЦ им. В.А. Алмазова, у

722 человек по данным эхокардиографического обследования выявлено расширение восходящего отдела аорты более 40 мм, что составило 11,4% (Иртюга О.Б. и др., 2011). При большинстве наиболее изученных ННСТ (синдромы Марфана, Люиса–Дитца, MASS, Элерса–Данло) имеется расширение восходящей аорты различной степени выраженности, которое может сочетаться с пролапсом митрального клапана (Yen J.L. et al., 2006; Loeys B.L. et al., 2010; Judge D.P. et al., 2011) и может рассматриваться в едином фенотипическом континууме (Glesby M.J., Pyeritz R.E., 1989; Земцовский Э.В., 2012).

Однако, существуют противоречивые данные о возможном увеличении размеров аорты у пациентов с первичным ПМК (Brown O.R. et al., 1975; Haikal M. et al., 1982; Roman M.J. et al., 1989; Seliem M.A. et al., 1992; Yazici M. et al., 2004). По данным Matos–Souza J.R. et al. (2010) ПМК является независимым предиктором большего размера аорты в общей популяции с неизменными в остальном эхокардиографическими показателями ($30,4 \pm 0,1$ против $29,5 \pm 0,1$ мм; $p < 0,0001$).

Известно, что существенную роль в формировании расширения аорты при ННСТ играет TGF- β , приводящий к деградации экстрацеллюлярного матрикса и ослаблению ее эластического каркаса (Jones J.A. et al., 2009; Matt P. et al., 2009; Voileau C. et al., 2012). Однако в литературе нет данных о влиянии повышения концентрации TGF- β в крови на расширение аорты у пациентов с пролапсом митрального клапана, в патогенезе которого он также может быть задействован.

Расширение кольца АК при дилатации аорты может сопровождаться появлением аортальной регургитации (АР), но по данным Sattur S. et al. (2010) у молодых обследованных с ПМК не было выявлено ни одного случая АР, в то время как среди 2072 здоровых обследованных, она встречалась в 0,1% случаев. По данным же Фремингемского исследования распространенность АР составляет 13% у мужчин и 8,5% у женщин (Singh J.P. et al., 1999).

В целом можно сказать, что помимо отсутствия данных о распространенности пограничного расширения аорты у пациентов с ПМК в российской популяции, не определена роль миксоматозных изменений в формировании расширения аорты.

1.9 Качество жизни, связанное со здоровьем, при пролапсе митрального клапана

Качество жизни связанное со здоровьем характеризует, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания или его лечения. Качество жизни можно рассматривать как самостоятельную характеристику самочувствия больного, дополняющую традиционный анализ объективных клинических и инструментальных данных (Недошивин А.О. и др., 2000; Хама–Мурад А. Х., 2004; Новик А.А. и др., 2007).

В настоящее время существует большое количество работ, в которых, с помощью различных опросников, оценивается качество жизни связанное со здоровьем у пациентов с сердечно–сосудистой патологией (Недошивин А.О. и др., 2000; Nouse D. et al., 2010; Rosenberger E.M. et al., 2012; Tully P.J., 2013). Это болезнь–специфические опросники, разработанные специально для оценки качества жизни пациентов с определенной патологией: Duke Activity Status Index, Seattle Angina Questionnaire, MN Living with Heart Failure Questionnaire; Heart–QOL; так и неспецифические опросники, использование которых не связано с какой–то определенной нозологией: Short Form Health Survey (SF–36), Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile (Tully P.J., 2013).

Для пролапса митрального клапана не разработано специфических опросников в связи с неспецифической клинической картиной и жалобами, которые преимущественно вторичны по отношению к соматоформной вегетативной дисфункции, характерной для молодых пациентов с ПМК, и ХСН на фоне тяжелой митральной регургитации. Болезнь–неспецифические опросники также редко применяются для оценки КЖ у этой группы пациентов. Имеется лишь несколько работ в англоязычной литературе посвященных оценке КЖ у различных категорий пациентов с ПМК (все они приводятся в данном обзоре).

Так снижение самооценки собственного здоровья и физической активности было выявлено у детей с ПМК в возрасте 8–18 лет по опроснику KIDSCREEN–27 (Janiec I. et al., 2011). Снижение КЖ согласно опроснику Euro–QOL–5D также было

выявлено в небольшой популяции (39 человек) тайваньских женщин (Hung HF. et al., 2007). Выраженное улучшение КЖ по опросникам Duke Activity Status Index, the Short Form–12 Item Health Survey Physical domain было показано недавно у пациентов с ПМК и тяжелой МН после пластики митрального клапана (традиционной, робот–ассистируемой минимально инвазивной и чрескожной с использованием системы MitraClip) (Suri R.M. et al., 2012; Ussia G.P. et al., 2012).

В отечественной литературе значительно больше работ посвящено оценке качества жизни при т.н. недифференцированной дисплазии соединительной ткани (Нечаева Г.И., Друк И.В., 2005; Дорохова Л.Н., 2010), но лишь небольшая часть из них описывает непосредственно пациентов с ПМК. Описано снижение КЖ при ПМК у мужчин с повышенным АД и женщин с пониженным АД (Аль–Хасан У.Х. и др., 2007). Также выявлено снижение качества жизни (психического компонента) у 340 детей и подростков с ПМК (Белозеров Ю.М. и др., 2011). Улучшение исходно сниженного КЖ по шкалам VAS (Visual Analog Scale) и DISS (Disability Scale) на фоне терапии алпразоломом и оротатом магния показано в работах Акатовой Е.В. и др. (2010, 2010). В послеоперационном периоде у пациентов с ПМК и тяжелой МН также показано улучшение качества жизни по параметрам физического функционирования опросника SF–36, но более выраженное у пациентов с сохранением подклапанных структур или их искусственной реконструкцией (Абдывасиев К.А., 2006) и статистически значимая умеренная положительная корреляция КЖ с размером митрального протеза по шкалам ролевого функционирования и боли того же опросника (Немченко Е.В., 2008).

Таким образом, хорошо изучена динамика качества жизни у пациентов после хирургической коррекции (реконструктивной и разных вариантов протезирования) тяжелой МН на фоне пролапса митрального клапана. Но нет данных о динамике качества жизни при длительном наблюдении за естественным течением ПМК у лиц молодого возраста с помощью опросника SF–36.

Опросник "SF–36 Health Status Survey" (SF–36) относится к неспецифическим опросникам для оценки КЖ, он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. Перевод на русский язык и

апробация методики была проведена «Институтом клинико–фармакологических исследований» (Санкт–Петербург).

Использование болезнь неспецифического опросника позволит нам определить динамику связанного со здоровьем качества жизни при длительном наблюдении за молодыми пациентами с ПМК, и избежать анализа большого количества неспецифических жалоб свойственных данной группе пациентов.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Общая характеристика обследованных групп и дизайн исследования

Учитывая разнообразие поставленных задач, наличие нескольких эхокардиографических и морфологических форм ПМК, разную тяжесть заболевания в зависимости от наличия или отсутствия митральной регургитации, мы включили в исследование 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 (рисунок 2.1.), позволил впервые оценить распространенность ПМК на столь большой когорте обследованных из городской российской популяции. Их средний возраст составил $51,6 \pm 18,9$ лет.



Рисунок 2.1 – Дизайн ретроспективного исследования
распространенности пролапса митрального клапана

Для оценки распространённости ПМК у лиц молодого возраста, для которых публикуются 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 универ-

ситета (средний возраст $20,1 \pm 1,6$ лет). Им проводилось фенотипическое обследование, трансторакальная эхокардиография, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД, нагрузочная проба.

Группу обследованных старшего возраста (средний возраст $53,8 \pm 12,9$ лет) составили 233 пациента, 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 (рисунок 2.2.). 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/АСС выявил, что 73 пациента (31%) были симптомны (I класс показаний), 132 пациента (57%) не имели симптомов, но 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. (IIa класс показаний).



Рисунок 2.2 – Дизайн ретроспективного исследования функции ЛЖ у пациентов с ПМК, осложненным тяжелой митральной недостаточностью, эхокардиографического и патоморфологического строения МК при разных формах ПМК и влияния терапии ИАПФ/БРА на морфологию МК и функцию ЛЖ

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 хордального аппарата, включая 5 пациентов (2%), у которых первичная пластика оказалась неэффективной. Также проводился анализ дооперационных эхокардиограмм с оценкой морфологии створок, тяжести митральной недостаточности и функции левого желудочка.

Далее пациенты приглашались на контрольную послеоперационную эхокардиографию для оценки эффективности коррекции митральной недостаточности и динамики размеров и функции ЛЖ. Срок повторной эхокардиографической оценки колебался от 4 до 15 месяцев после операции (средний $6,1 \pm 3,5$ месяцев).

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, нервной системы.

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: развитие сердечной недостаточности, инфекционный эндокардит, церебральная или периферическая тромбэмболия, хирургическое вмешательство на митральном клапане (протезирование или

пластика). Также мы исследовали суррогатные конечные точки – эхокардиографическую динамику, динамику толерантности к физической нагрузке, нарушений ритма, качества жизни.

За период наблюдения проводилось от двух до четырех эхокардиографических наблюдений (в среднем $2,3 \pm 0,4$), но для сравнения были выбраны лишь исходное и последнее исследование (рисунок 2.3.). 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.



Рисунок 2.3 – Дизайн проспективного исследования за естественным течением пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста

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

Для оценки влияния трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) на морфологию митрального клапана и функцию ЛЖ у пациентов с ПМК 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 группа

сформирована 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. У трех из них также был диагностирован пролапс МК (у одного – классический, у двух – неклассический), еще у двух – прогиб створок МК в пределах 1–2 мм, не достигающий диагностических критериев.

2.2 Антропометрическое и фенотипическое обследование

Общий физический 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).

Астенический тип конституции определялся визуально по величине реберного угла и форме грудной клетки. При величине реберного угла менее 90 градусов (острый угол) верифицировался астенический тип, при прямом угле – нормостенический, при тупом – гиперстенический тип конституции. Для выявления сколиотической деформации позвоночника осмотр проводился в положении стоя и сидя, в покое и при движении. Степень сколиоза оценивалась согласно клинико–рентгенологической классификации сколиоза по В. Д. Чаклину (Чаклин В.Д., 1973). Прямая спина определялась по отсутствию или уплощению физиологических изгибов позвоночника.

Килевидная деформация грудной клетки определялась по увеличению передне–заднего размера грудной клетки и резкому выступанию грудины вперед. Воронкообразная деформация грудной клетки определялась по наличию воронкообразного углубления нижней части грудной и верхней части брюшной стенки с кратерообразным дефектом грудины и реберных сочленений (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Деформация грудной клетки – килевидная (слева) и воронкообразная (справа)

Арахнодактилия определялась с помощью клинических тестов большого пальца и запястья. Положительный симптом запястья определяется, если дистальные фаланги 1 и 5 пальцев перекрещивались при обхвате запястья противоположной руки. Положительный симптом большого пальца – если дистальная фаланга 1 пальца смещалась за ульнарный край ладони (рисунок 2.5).

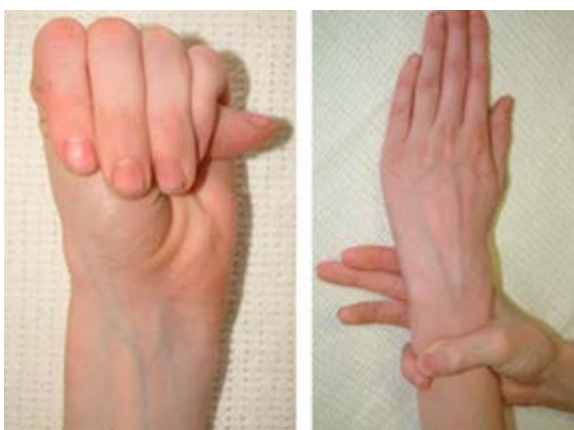


Рисунок 2.5 – Симптомы большого пальца (слева) и запястья (справа)

Плоскостопие определялось по уменьшению свода стопы (продольное плоскостопие) или/и наличию поперечного плоскостопия (Реева С.В., 2004).

Гипермобильность суставов оценивалась по девятибалльной шкале Beighton P. (ревизованные Брайтонские критерии) (Grahame R. et al., 2000). Повышенная растяжимость кожи определяется по безболезненному ее оттягиванию более чем на 3 см в области тыла кисти, над наружными концами ключиц (Beighton P. et al., 1998).

Системное вовлечение соединительной ткани оценивалось в баллах согласно пересмотренным Гентским критериям (Loeys B.L. et al., 2010).

2.3 Электрокардиография

Всем обследуемым выполнялась стандартная ЭКГ в 12 отведениях на аппарате MAC 1200ST (GE Medical Systems), для оценки изменений реполяризации. На термобумагу регистрировались по 6 отведений, в течение 3 секунд, со скоростью 50 мм/сек. Также дополнительно на вдохе регистрировались стандартные и усиленные отведения для оценки динамики изменений реполяризации. При выявлении нарушений ритма в процессе съемки, запись продолжалась до 10 секунд на скорости 25 мм/сек.

2.4 Суточное мониторирование ЭКГ и АД

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и АД проводилось на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-04-АД» (ИНКАРТ). Мониторировались 3 (V4, Y, V6) или 12 отведений (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6). Измерения АД осциллометрическим и аускультативным методом каждые полчаса в время бодрствования и каждый час во время сна. Общая продолжительность мониторирования составляла 22 – 25 часов. Мониторирование начиналось в утренние часы и проводилось в амбулаторных условиях.

Анализ записи проводился с помощью программ KTRresult и KTRresult2. Анализировались следующие показатели дневная и ночная средняя, максимальная и минимальная ЧСС, циркадный индекс (ЦИ – отношение средней дневной ЧСС к

средней ночной×100%). Анализировались нарушения ритма и проводимости, изменения реполяризации, динамика АД.

2.5 Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография была выполнена всем обследованным с помощью эхокардиографов Vivid 7 (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 парастернальном продольном сечении (рисунок 1.13). «Молотящая створка» (flail leaflet) выявлялась при наличии высококомобильного кончика створки, протрудирующего в полость ЛП, часто с видимой оторванной хордой. Посегментная локализация пораженного участка проводилась согласно номенклатуре Карпентье (Ben Zekry S. et al., 2011).

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 (рисунок 1.2) (Freed L.A. et al., 2002; Vonow R.O. et al., 2008).

Степень митральной регургитации оценивалась в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕЭА) по клапанной недостаточности (Lancellotti P. et al., 2010). Определялась *vena contracta* струи регургитации, а также объем и величина отверстия регургитации по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) (рисунок 2.6).

Измерения размеров и объемов камер сердца, а также ФВ ЛЖ проводились в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (АЭО). 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).

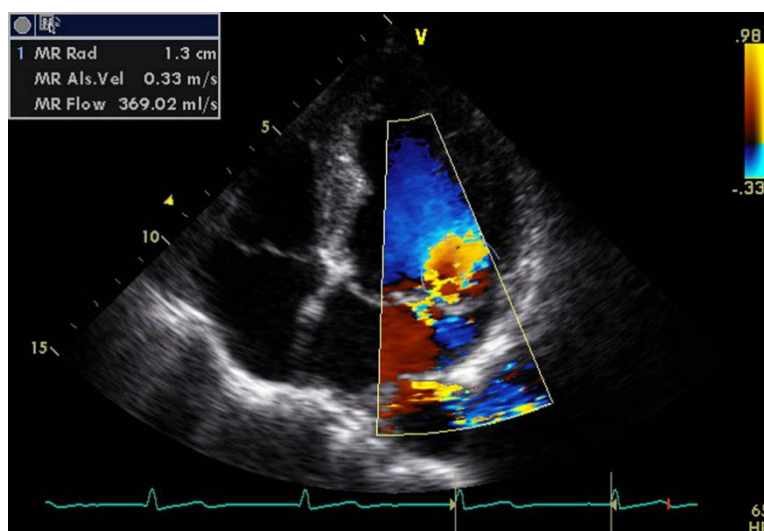


Рисунок 2.6 – Пример эхокардиографической оценки тяжести митральной регургитации по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) в четырехкамерном верхушечном сечении, цветной доплеровский режим

Аорта (корень и проксимальная часть восходящей аорты) измерялась в продольной парастернальной позиции В–режиме, поскольку исследование только в М–режиме приводит к занижению истинных размеров аорты в среднем на 2 мм. Для оценки увеличения корня аорты использовались номограммы, разработанные для трех групп обследуемых в зависимости от возраста (Roman M.J. et al, 1989; Lang R.M. et al., 2006). Также по разнице между измеренным и должным диаметром аорты с учетом возраста и ППТ пациента определялся Z–критерий (Земцовский Э.В. и др., 2013).

Масса миокарда ЛЖ определялась по формуле Devereux R.V. et al. (1986). Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ оценивалась по формуле $23С/КДР$, где 3С – толщина задней стенки, КДР – конечно–диастолический размер. Геометрия ЛЖ оценивалась как нормальная при индексе массы миокарда (ИММ) ЛЖ у мужчин (♂) ≤ 115 г/м², у женщин (♀) ≤ 95 г/м² и ОТС $< 0,42$. Концентрическое ремоделирование ЛЖ (относительное увеличение толщины миокарда к размеру полости, но без увеличения мышечной массы ЛЖ) диагностировалось при ИММ ♂ ≤ 115 г/м², ♀ ≤ 95 г/м² и ОТС $> 0,42$. Концентрическая гипертрофия (увеличение толщины стенки ЛЖ

без увеличения полости ЛЖ) при ИММ ♂ >115 г/м², ♀ >95 г/м² и ОТС >0,42. Экцентрическая гипертрофия ЛЖ (дилатация полости ЛЖ без существенного изменения толщины стенок) при ИММ ♂ >115 г/м², ♀ >95 г/м² и ОТС <0,42 (Lang R.M. et al., 2006).

С помощью двухмерной эхокардиографии производился поиск и оценка локальных нарушений сократимости в ЛЖ. Локальная сократимость стенок ЛЖ оценивалась по сегментам. Для этого применялась схема деления на 16 сегментов, рекомендуемая American Society of Echocardiography (Lang R.M. et al., 2006). В зависимости от систолической подвижности и степени утолщения сегмента, ему присваивался соответствующий балл по следующим критериям: 0 баллов – сегмент не удалось оценить; 1 балл – нормальные подвижность и утолщение; 2 балла – гипокинезия (смещение к центру уменьшено по сравнению с здоровым миокардом и (или) утолщение от 10 до 30%); 3 балла – акинезия (смещение отсутствует и (или) утолщение < 10%); 4 балла – дискинезия (смещение от центра и (или) систолическое истончение). По результатам сегментарной оценки рассчитывался индекс локальной сократимости (ИЛС): ИЛС = сумма подсчитанных баллов / число оцененных сегментов.

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась при трансмитральной и тканевой доплерографии в соответствии с рекомендациями ЕЭА (Nagueh S.F. et al., 2009).

Оценка деформации миокарда с помощью методики speckle tracking, в нашем исследовании проводилась на эхокардиографе Vivid 7 Dimension (GE Healthcare) при частоте кадров серошкального изображения 50–55/сек. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare).

Метод, делающий возможным определение деформации миокарда, основан на анализе двухмерного серошкального изображения, а именно на покадровом отслеживании движения неоднородных «вкраплений» (speckle tracking) в толще миокарда. Он валидизирован для определения глобальной и локальной функции миокарда ЛЖ при сопоставлении с магнитно–резонансной томографией и трехмерной эхокардиографией (Brown J. et al., 2009).

На рисунке 2.7 представлен пример отслеживания уникальных для данного участка миокарда «вкраплений» в течение одного цикла. Красным ограничен участок миокарда в диастолу, зеленым в систолу, желтые стрелки отражают направление движения.

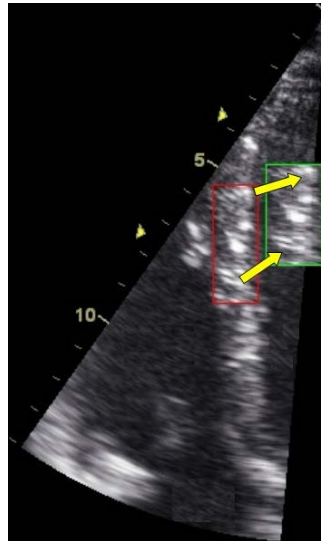


Рисунок 2.7 – Пример отслеживания (tracking) движения «вкраплений» (speckles) в срединном сегменте межжелудочковой перегородки

Деформация миокарда в систолу, обусловленная сокращением саркомеров, приводит к уменьшению объема полости левого желудочка и состоит из трех составляющих: продольного укорочения, циркуферентного укорочения и радиального утолщения.

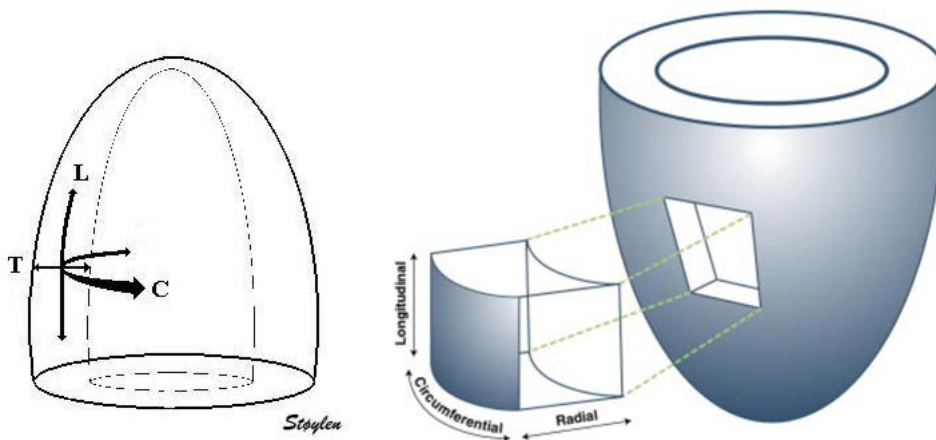
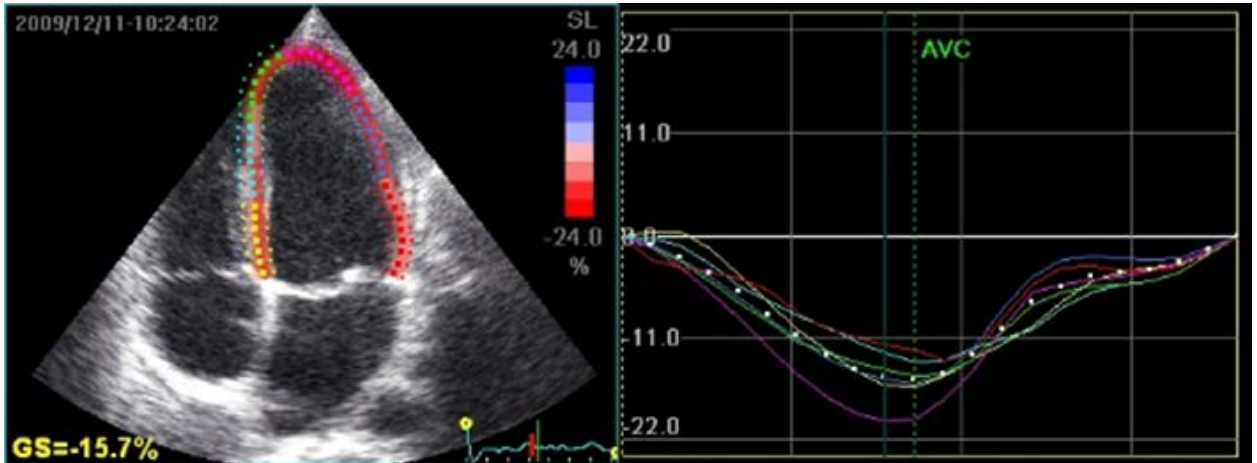


Рисунок 2.8 – Схематическое изображение трех компонентов деформации всего ЛЖ (слева) и одного сегмента ЛЖ (справа)

(Støylen A., 2013; Petersen J.W., 2011)

Систолическая СД определялось как максимальное отрицательное (для продольной и циркумферентной) или положительное (для радиальной) значение в фазу выброса (рисунок 4.17), а пиковая систолическая деформация – на момент закрытия аортального клапана (рисунок 2.9).



Примечания: AVC – момент закрытия аортального клапана (aortic valve closure), GS – значение глобальной деформации (global strain)

Рисунок 2.9 – Пример определения продольной деформации ЛЖ

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) (рисунок 2.10).

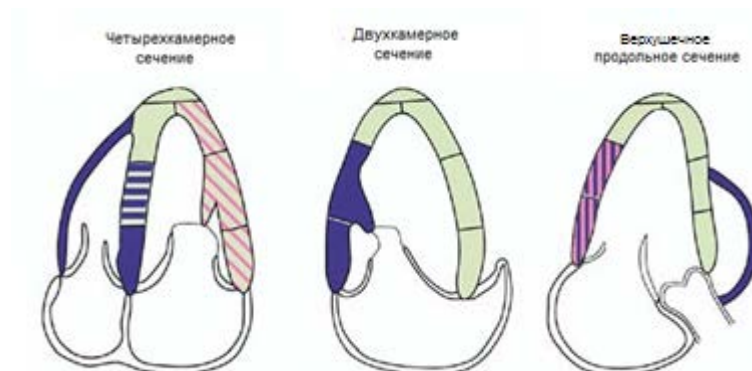


Рисунок 2.10 – Схематическое посегментное строение ЛЖ в трех верхушечных позициях

Систолическую составляющую деформации мы оценили для всех компонентов деформации, а диастолическую – для, наиболее валидизированной, продольной деформации.

Оценка радиальной и циркуферентной деформации миокарда ЛЖ проводилась посегментно, в каждом из 16 сегментов ЛЖ, на трех уровнях (по шесть сегментов на базальном и срединном, четыре на вершечном) (рисунок 2.11).



Рисунок 2.11 – Схематическое посегментное строение ЛЖ по короткой оси

Для удобства восприятия все сегменты отображались на одном рисунке, т.н. bull-eye, где во внешнем круге располагаются сегменты базального уровня, в среднем – срединного, во внутреннем – вершечного уровня ЛЖ (рисунок 4.12).

Усреднение значений проводилось по каждой из шести стенок ЛЖ для продольной деформации и по уровням (базальный, срединный и вершечный) для циркуферентной и радиальной деформации. Усреднение всех сегментов ЛЖ позволяло оценить глобальную деформацию (син.: глобальный стрейн) ЛЖ.

Еще один компонент деформации ЛЖ, который оценивался с помощью методики speckle tracking – ротация (rotation) – вращение каждого отдельного сегмента миокарда относительно длинной оси ЛЖ. Ротация выражалась в градусах и оценивалась на всех трех уровнях (базальный, срединный и вершечный) (рисунок 2.12).

Абсолютная разница в ротации вершины и базального уровня ЛЖ – скручивание (twist) – также измерялась в градусах.

Только в 71% из всех проанализированных сегментов визуализация была приемлемой и дала возможность провести определение деформации миокарда. В

случаях плохого качества визуализации, реверберации, неправильном трекинге, сегменты исключались из анализа.

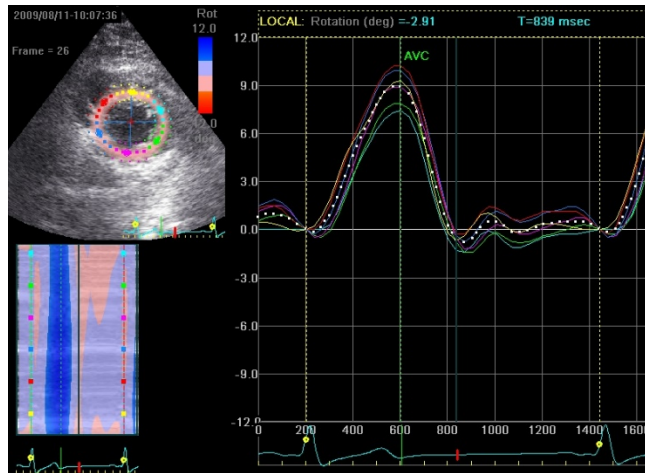


Рисунок 2.12 – Пример оценки ротации сегментов ЛЖ на верхушечном уровне

2.6 Нагрузочная проба и стресс-эхокардиография

Нагрузочная ЭКГ-проба проводилась молодым пациентам с ПМК для оценки толерантности к физической нагрузке, с использованием аппарата T-2100 General Electric 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 (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Стандартный протокол Bruce

Ступень	Скорость (км/ч)	Наклон (%)
1	2.74	10
2	4.02	12
3	5.47	14
4	6.76	16
5	8.05	18

Осуществлялся непрерывный мониторинг ЭКГ во всех двенадцати отведениях. ЧСС, АД и значение MET фиксировались в конце каждой ступени. Прекращение пробы с физической нагрузкой происходило в связи с достижением целевой субмаксимальной ЧСС (85–90% от максимальной ЧСС). На пике нагрузки фиксировались: продолжительность нагрузки (минуты), максимальная достигнутая ЧСС (ударов/мин), достигнутый процент от максимальной ЧСС (%), максимальное АД (САД/ДАД, мм рт.ст.), расчетное пиковое потребление кислорода (мл/мин/кг), процент от должного максимального потребления кислорода (%), кислородный пульс на пике нагрузки (мл/удар/мин), метаболические единицы (MET, ед.), динамика ST (в покое/на пике нагрузки, мм), время восстановления ЭКГ и АД (мин).

Стресс–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 EAE, ASE, ACC/ASE/ANA (Pellikka P.A. et al., 2007; Sicari R. et al., 2008; Douglas P.S. et al., 2011). Исходно, в состоянии покоя на эхокардиографе Vivid 7 Dimension (GE Healthcare) записывались четыре стандартных эхокардиографических сечения: верхушечное четырехкамерное, верхушечное двухкамерное, парастернальное продольное и парастернальное сечение по короткой оси на уровне папиллярных мышц. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу при максимально возможной частоте кадров серошкального изображения для последующей оценки деформации миокарда с помощью методики speckle tracking. Особое внимание в момент записи уделялось отсутствию реверберационных артефактов, которые затрудняют оценку срединных сегментов свободных стенок желудочков. Управляя дыханием пациента, добивались наибольшей стабильности изображения ЛЖ.

Для выполнения стресс–эхокардиографической нагрузочной пробы использовался тредмил T–2100 General Electric Healthcare, ступенчатый нарастающий протокол Bruce. После прекращения пробы пациент максимально быстро занимал по-

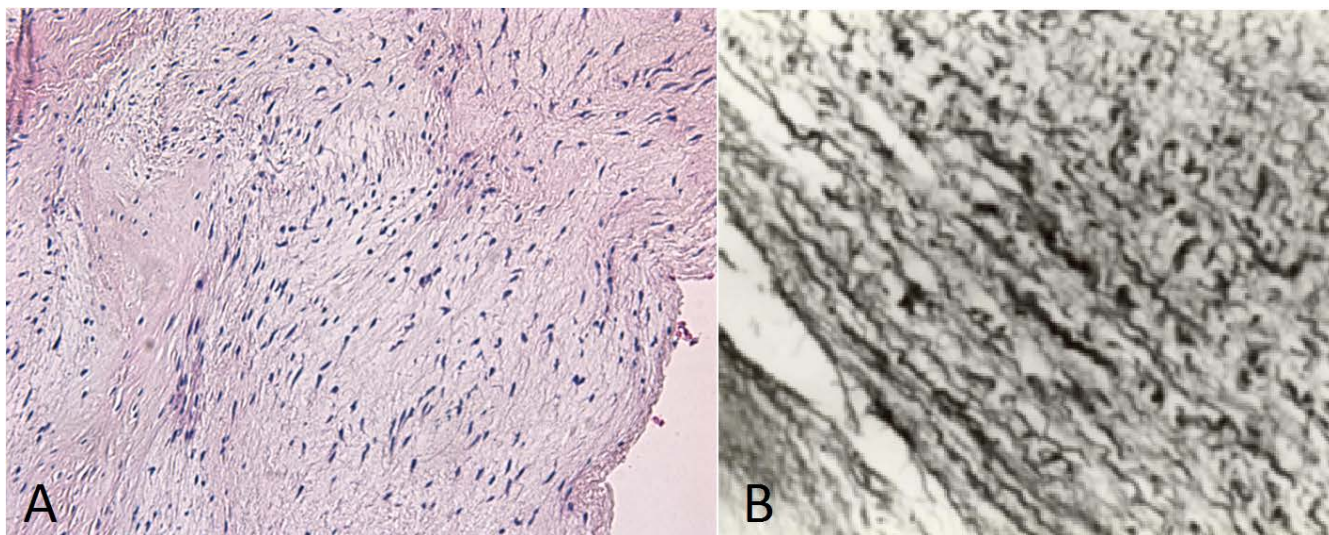
ложение лежа на левом боку. На фоне задержек дыхания записывались стандартные эхокардиографические сечения (в течение 30 – 40 секунд после остановки), аналогичные исходным позициям.

Оценка нарушений регионарной сократимости миокарда до и после нагрузки проводилось визуально качественно и полуколичественным методом с использованием стандартной пятибалльной шкалы. Сократимость каждого сегмента ЛЖ оценивалась в покое и сразу после нагрузки. Проводилось попарное сравнение каждого из визуализированных сечений: исходных и сразу после нагрузки с полной синхронизацией всех записанных кинопетель. Для деления стенок ЛЖ на сегменты использовалась 16–сегментная модель ЛЖ. Оценка глобальной систолической функции ЛЖ до и после нагрузки проводилась путем измерения фракции выброса биплановым методом Simpson.

Оценка деформации миокарда с помощью методики speckle tracking проводилась при последующем анализе на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare) (см. раздел 2.6.). Попарно сравнивались значения продольной деформации и скорости деформации для каждого из сегментов в четырехкамерном и двухкамерном верхушечных сечениях.

2.7 Патоморфологическое исследование

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 (рисунок 2.13А), фрагментация и лизис коллагеновых и эластических волокон (рисунок 2.13В), лизис субэндотелиальной эластической мембраны (Митрофанова Л.Б., 2007).

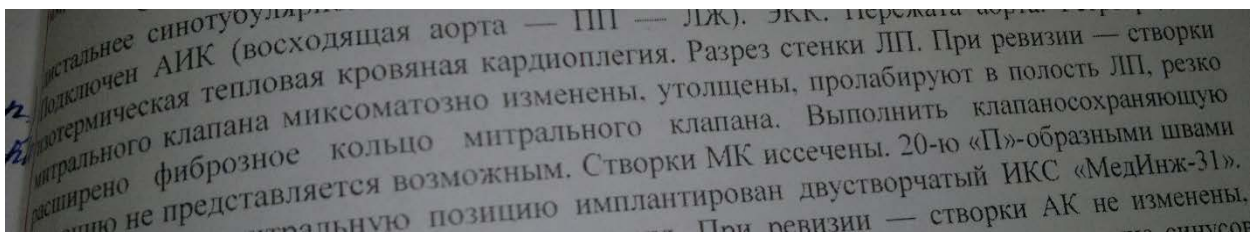
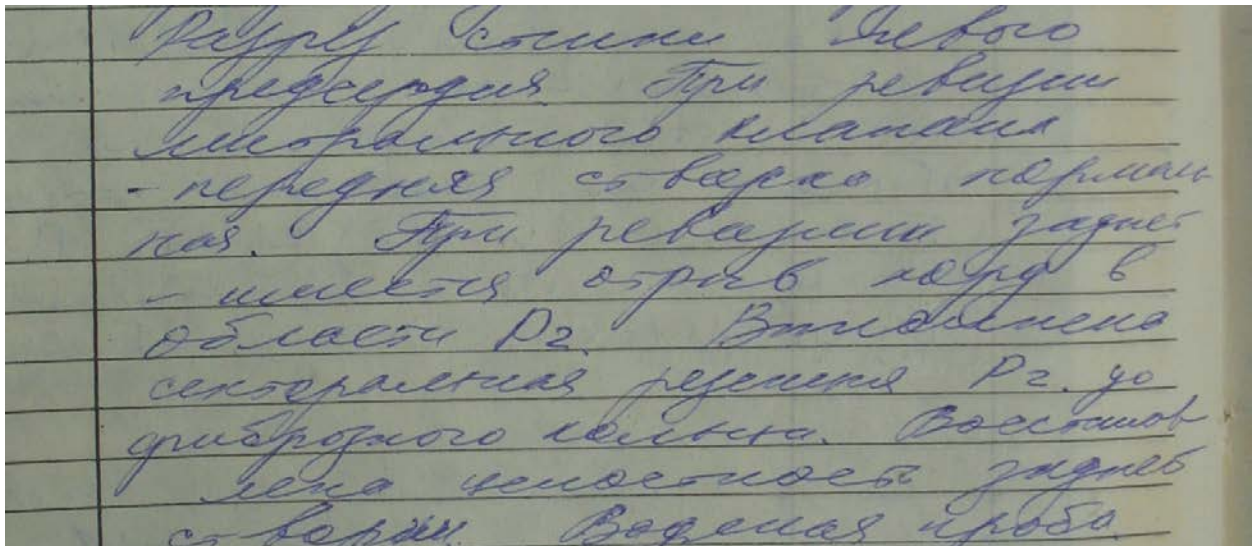


Примечания: А – признаки миксоматоза (окраска гематоксилин–эозин, x400). В – фрагментация и лизис коллагеновых и эластических волокон (окраска по ван Гизон с эластикой, x200)

Рисунок 2.13 – Гистологическое исследование удаленных участков створок митрального клапана

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 фиброэластиновой 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 хирургическим описанием из протоколов операции. Оценивалось визуальное утолщение и удлинение створок, расширение кольца, наличие оторванных или удлинённых хорд митрального клапана (рисунок 2.14).



Примечания: сверху: створки нормальные, имеется отрыв хорд в области P2, внизу: створки миксоматозно изменены, утолщены, резко расширено кольцо митрального клапана

Рисунок 2.14 – Пример хирургического описания митрального клапана из протоколов операций

2.8 Иммуноферментный анализ

Забор периферической венозной крови проводился у пациентов с ПМК обеих возрастных групп и групп сравнения на 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 цитокинов и хемокинов 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 с помощью диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест-Балтика», Россия. Чувствительность определения IL-6 составляла 0,5 пг/мл, IL-10 – 1 пг/мл, IL-18 – 2 пг/мл, IL-17 – 0,1 пг/мл, MCP-1 – 1 пг/мл.

2.9 Определение тканевого содержания магния

Исследования содержания магния в волосах проводилось методом атомно-эмиссионного спектрального анализа на кварцевом спектрографе. В результате расшифровки спектрограмм устанавливалось наличие аналитических линий магния ($\lambda = 279,5$ нм). На микрофотометре проводилось фотометрирование аналитических линий магния (Костючек Д.Ф. и др., 2006). Концентрация магния в анализируемом биосубстрате выражалась в $\mu\text{г}/\text{мг}$.

Забор чистых неокрашенных волос осуществляли на затылке из нескольких мест, волосы отстригались от корней. Длина отстригаемого пучка составляла 3–5 см, а общий объем пучка волос составлял, в среднем, 2–3 мм (Агаджанян Н.А. и др., 2011).

2.10 Оценка качества жизни

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.

Опросник состоит из 11 разделов (35 вопросов) и позволяет оценить субъективную удовлетворенность больного своим физическим и психологическим состоянием, социальным функционированием, а также отражает самооценку степени

выраженности болевого синдрома. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Величина каждой шкалы может варьировать от 0 до 100 баллов, где 100 представляет полное здоровье.

Оценивались и анализировались следующие шкалы: *физическое функционирование* (отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.; низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.), *ролевое физическое функционирование* (влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей); низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента), *боль* (оценивает интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома; низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента), *общее здоровье* (оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья), *жизнеспособность* (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным; низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности), *социальное функционирование* (определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния), *ролевое эмоциональное функционирование* (предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.); низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением

эмоционального состояния) и *психологическое здоровье* (характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций; низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии) (Недошивин А.О. и др., 2000; Инструкция компании Эвиденс, 2008).

Шкалы группировались в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Физический компонент здоровья (Physical health) включал следующие шкалы: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья. Психологический компонент здоровья (Mental Health) включал следующие шкалы: психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность.

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.

2.11 Статистический анализ данных

Все данные представлены как среднее±стандартное отклонение. 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 *H*-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 определялась по формуле: $\text{ИПЗ}/(\text{ИПЗ}+\text{ЛОЗ})\times 100\%$; специфичность: $\text{ИОЗ}/(\text{ИОЗ}+\text{ЛПЗ})\times 100\%$; положительная предсказательная ценность: $\text{ИПЗ}/(\text{ИПЗ}+\text{ЛПЗ})\times 100\%$; отрицательная предсказательная ценность: $\text{ИОЗ}/(\text{ИОЗ}+\text{ЛОЗ})\times 100\%$, где ИПЗ – истинно положительные заключения, ИОЗ – истинно отрицательные заключения, ЛПЗ – ложноположительные заключения, ЛОЗ – ложноотрицательные заключения.

Определение пограничного значения (cut-off) показателя и его чувствительности и специфичности проводилось по площади под ROC (receiver operating characteristic)–кривой (Sá J.P., 2003).

Внутриклассовый коэффициент корреляции (intraclass correlation coefficient) применялся в качестве меры взаимосвязи в том случае, когда обе переменные имели приблизительно одинаковый уровень значений. Интерпретация коэффициента внутриклассовой корреляции проводилась согласно Rosner В.А. (2006): $< 0,4$ – плохая, $0,4-0,75$ – хорошая, $> 0,75$ – отличная воспроизводимость.

Коэффициент воспроизводимости (coefficient of repeatability) рассчитывался как произведение $1,96$ и стандартного отклонения разницы между двумя измерениями (d_2 и d_1):

$$\text{CR} = 1,96 \times \sqrt{\frac{\sum (d_2 - d_1)^2}{n - 1}}$$

(Bland J.M., Altman D.G., 1999). Коэффициент воспроизводимости выражается в единицах измерения сравниваемых показателей.

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

Глава 3. Оценка распространенности и уточнение эхокардиографических критериев пролапса митрального клапана

3.1 Оценка распространенности пролапса митрального клапана

Для оценки распространенности ПМК в российской популяции нами было ретроспективно проанализировано 16185 эхокардиограмм, выполненных по различным клиническим причинам в консультативно–диагностическом центре ФМИЦ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2011 годы.

Из 16185 обследованных пролапс митрального клапана был выявлен у 213 человек. Таким образом, распространенность ПМК по данным эхокардиографии составила 1,3%. У 118 (0,7%) лиц с ПМК был выявлен классический, у 95 (0,6%) – неклассический пролапс (рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 – Распространенность пролапса митрального клапана и его различных эхокардиографических форм в российской популяции

Сопоставление нашего исследования с результатами крупнейшего эпидемиологического Фремингемского исследования и других работ, посвященных оценке встречаемости ПМК (таблица 1.3), позволяет нам говорить о том же уровне распространенности этой патологии среди наших пациентов. Следует подчеркнуть, что проведенное нами исследование не является эпидемиологическим, поскольку оценивает распространенность 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.

Различий по возрасту и гендерному составу групп пациентов с ПМК и без него не было. Средний возраст пациентов с ПМК составил $50,1 \pm 19,5$ лет, против $51,6 \pm 18,9$ лет в остальной обследованной популяции ($p=0,25$). В группе ПМК женщин было несколько больше, чем мужчин (122 женщины и 91 мужчина, 57% и 43%, соответственно), однако в общей обследованной группе пациентов это соотношение было схожим (52% и 48%, соответственно, $p=0,15$).

Размеры и объемы левого желудочка, его фракция выброса, параметры диастолической функции значимо не отличались у пациентов с и без ПМК (таблица 3.1). Степень митральной регургитации, как и следовало ожидать, была выше у пациентов с ПМК ($p<0,0001$).

Таблица 3.1 – Эхокардиографическая характеристика обследованных с пролапсом МК и без него

Параметры	ПМК	Без ПМК	p
КДР, мм	$46,9 \pm 5,7$	$45,6 \pm 4,5$	0,11
КСР, мм	$29,5 \pm 4,9$	$28,4 \pm 3,9$	0,12
КДО, мл	$92,6 \pm 22,9$	$89,3 \pm 19,2$	0,32
КСО, мл	$34,5 \pm 11,6$	$33,9 \pm 8,9$	0,72
ФВ ЛЖ, %	$62,7 \pm 6,6$	$62,0 \pm 5,4$	0,47
e', см/с	$15,2 \pm 1,2$	$15,4 \pm 1,4$	0,34
E/e'	$5,9 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,2$	0,67
Митральная регургитация			
Нет, %	11%	29%	<0,001
Легкая, %	66%	67%	0,95
Умеренно–тяжелая, %	23%	4%	<0,0001
Позднесистолическая, %	59%	26%	<0,0001

Также среди лиц с ПМК выше была встречаемость пролапсов трехстворчатого и аортального клапана ($p=0,005$). Бóльшая выявляемость пролапсов других клапанов у пациентов с ПМК, свидетельствует о системном характере данной патологии, протекающей часто с вовлечением всего соединительнотканного каркаса сердца (Земцовский Э.В., 2010; He Y. et al., 2011).

Сопоставление результатов работы врачей (рисунок 3.2), занимающихся эхокардиографией, свидетельствует о гиподиагностике ПМК докторами с меньшим опытом, что обусловлено, вероятно, худшей визуализацией ими створок МК.

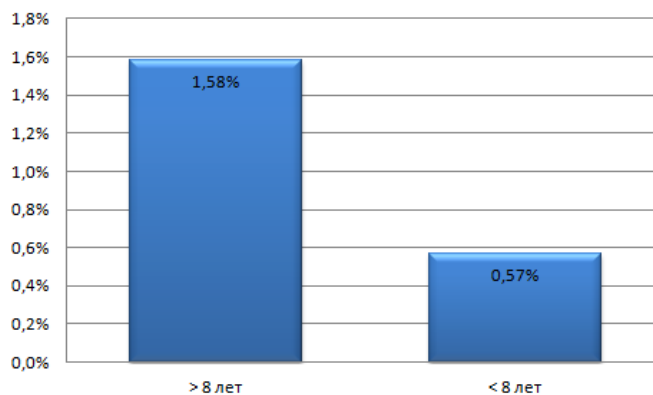


Рисунок 3.2 – Выявляемость ПМК в зависимости от стажа работы врача–эхокардиографиста

Таким образом, впервые в России была оценена распространенность ПМК на столь большой когорте пациентов с использованием современных эхокардиографических критериев диагностики. Более чем 20–кратная разница между нашими данными и результатами других скриннинговых исследований, выполненных ранее в России, еще раз подчеркивает необходимость, при эхокардиографической диагностике ПМК, строго придерживаться современных методологических принципов (использование парастернального продольного сечения), изложенных в международных и национальных рекомендациях, как в повседневной практике, так и при проведении научных исследований.

3.1.1 Оценка распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста

В ходе нашего и Фремингемского исследования не было получено различий по возрасту между группами лиц с ПМК и без него (Freed L.A. et al., 2002). Однако, в нем принимали участие субъекты от 26 до 84 лет (средний возраст – $56,7 \pm 1,5$ лет), и, следовательно, оно не отражает распространенность ПМК в популяции лиц молодого возраста. Кроме того, поскольку миксоматозная дегенерация и фиброэластиновая недостаточность – это патологические процессы развивающиеся и прогрессирующие с возрастом (Anyanwu A.C., Adams D.H., 2007), мы были бы вправе ожидать, что у лиц молодого возраста ПМК должен встречаться еще реже. Результаты исследования CARDIA (Flack J.M. et al., 1999) и исследования Sattur S. et al. (2010), которые выявили ПМК у лиц молодого возраста примерно в 1% случаев, подтверждают это суждение. Однако, принимая во внимание чрезвычайную гипердиагностику ПМК у молодых людей в РФ, в том числе при обследовании лиц призывного возраста (Краснопольская Н.С. и др., 2008; Потапова М.В. и др., 2009), мы сочли необходимым оценить истинную распространенность ПМК в данной возрастной группе.

В ходе скринингового исследования РЕПЛИКА (Распространенность Пролапса митрального Клапана у лиц молодого возраста) мы последовательно обследовали 234 практически здоровых лиц молодого возраста (средний возраст $20,1 \pm 1,6$ лет, 32% юношей и 68% девушек), студентов 3 курса Санкт–Петербургского педиатрического медицинского университета.

При трансторакальной эхокардиографии ПМК выявлялся у 10 из 234 человек (4,3%), что несколько больше, но достоверно не отличается от результатов Фремингемского исследования ($\chi^2=3,24$; $p=0,07$). Гендерное распределение в группе с ПМК (м/ж: 40/60%) также не отличалось от гендерного распределения всех обследованных (32/68%, $p=0,29$) и во Фремингемском исследовании (40/60%, $p=1,0$).

Классический ПМК (с утолщением створок 5 мм и более, свидетельствующим об их миксоматозной дегенерации) выявлен у трех обследованных лиц молодого возраста (1,3%), что соответствует результатам Фремингемского исследования (1,3%, $p=1,0$).

Неклассический ПМК (пролабирование 3 мм и более, без миксоматоза) встречался в обследованной нами молодой популяции достоверно чаще (7 человек, 3% случаев), чем в популяционном Фремингемском исследовании (1,1%, $p<0,01$). Из обследованных с неклассическим ПМК четверо были девушки и трое юноши, что соответствует половому распределению всей обследуемой группы ($p=0,54$) и результатам Фремингемского исследования ($p=0,88$).

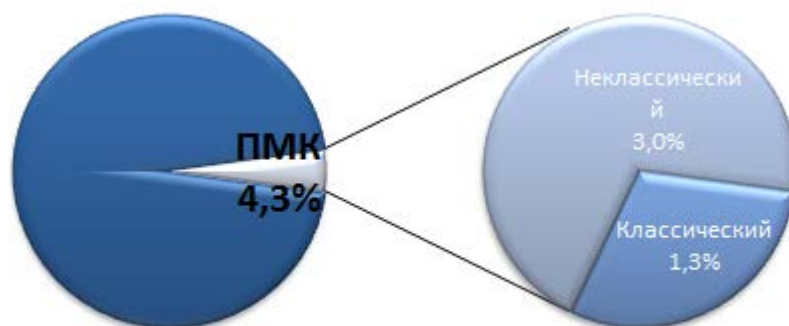


Рисунок 3.3 – Распространенность различных форм пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста

Таким образом, можно предположить, что встречаемость миксоматозного ПМК, который является генетически обусловленной патологией (Lardeux A. et al., 2011), не зависит от возраста обследуемых.

Немиксоматозный неклассический ПМК, напротив, достоверно чаще встречается у лиц молодого возраста. При этом не подтверждается общепринятый тезис о большей его распространенности среди лиц женского пола.

Существует несколько вероятных патогенетических механизмов, способных объяснить возникновение и большую распространенность неклассического ПМК. Имеется целый ряд исследований, свидетельствующих о возможной роли дефицита

магния в развитии ПМК (Kitliński M. et al., 2004; Bobkowski W. et al., 2005; Громова О.А., 2008; Автандилов А.Г. и др., 2010; Мубаракшина О.А. и др., 2012; Мартынов А.И. и др., 2011, 2012). Известно, что дефицит магния снижает активность магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена (Громова О.А., 2008) и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген (Клеменов А.В., 2005). Помимо прямого участия ионов магния в процессах коллагенообразования, обсуждается роль магния в функционировании вегетативной нервной системы, поскольку дефицит ионов магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови (Клеменов А.В., 2005), что может привести к изменению тонуса папиллярных мышц и формированию ПМК. При этом низкая концентрация магния в крови не отражает его содержание в тканях и может быть нормальной даже при умеренной гипомагниемии (Bobkowski W. et al., 2005).

Для оценки возможного вклада гипомагниемии в формирование неклассического ПМК, мы сравнили концентрацию магния в тканях (волосы, ногти) у обследованных лиц молодого возраста с неклассическим ПМК и контрольной группы.

При сравнении группы с неклассическим пролапсом и контрольной группы, различий между ними по концентрации магния в тканях выявлено не было. У обследованных с неклассическим ПМК концентрация магния составила $35,8 \pm 13,9$ $\mu\text{г}/\text{мг}$, в контрольной группе – $34,8 \pm 12,4$ $\mu\text{г}/\text{мг}$ ($p=0,82$) (рисунок 3.4).

По данным непараметрического корреляционного анализа (Spearman rank R) концентрация магния не была связана с глубиной пролапса МК ($r=0,28$; $p=0,15$), митральной регургитацией ($r_s=0,02$; $p=0,92$), наличием пролапса трикуспидального клапана ($r_s=0,22$; $p=0,25$), диаметром аорты ($r=0,04$; $p=0,83$). 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 ($r=0,12$; $p=0,52$).

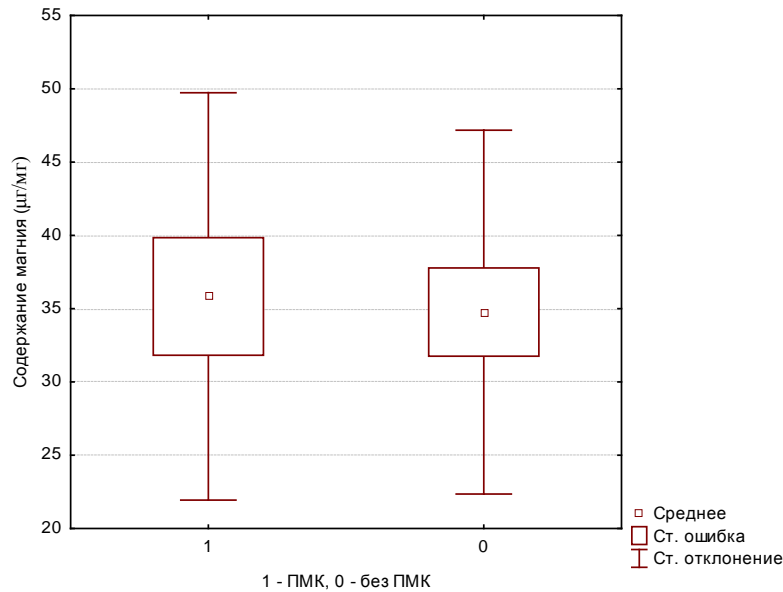


Рисунок 3.4 – Содержание магния в тканях (µг/мг) у обследованных с пролапсом митрального клапана и без него

Множественный регрессионный анализ также не выявил связи концентрации магния и вариабельности ритма сердца (SDNN) с формированием ПМК ($dF=2,2$; $p=0,98$).

Таким образом, нами не было выявлено взаимосвязи между концентрацией магния в тканях и формированием неклассического пролапса митрального клапана.

Еще одной причиной развития прогиба немиксоматозных створок МК может быть вторичный ПМК при состояниях сопровождающихся уменьшением размеров ЛЖ и кольца МК (Schneider A. et al., 2000; Shah P.M., 2010). Для лиц молодого возраста в качестве таковых может выступать синдром прямой спины и воронкообразная деформация грудной клетки (рисунок 3.5).

С целью исключения вторичного генеза пролапса мы оценили взаимоотношения между деформациями грудной клетки и морфологией митрального клапана у обследованных с неклассическим ПМК.

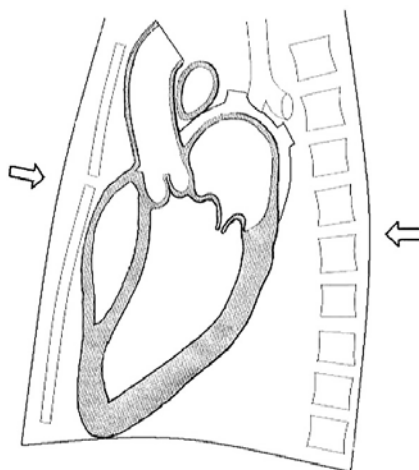
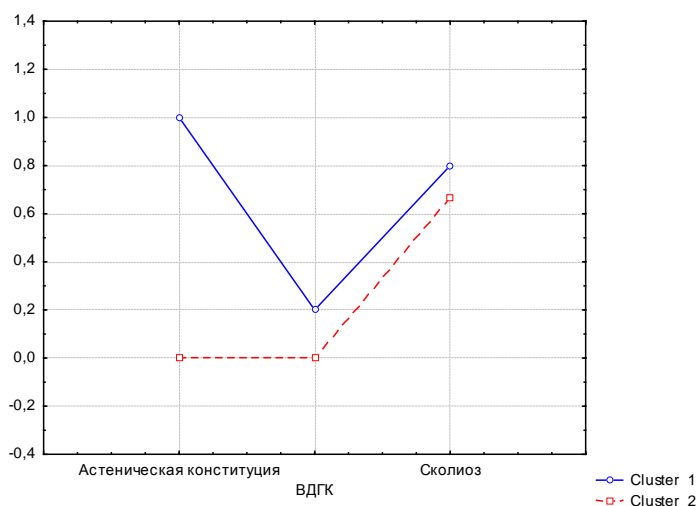


Рисунок 3.5 – Уменьшение передне–заднего размера грудной клетки приводит к сдавлению кольца МК и, за счет относительного удлинения створок МК, к формированию вторичного пролапса МК (Lin M.J. et al., 2011)

По данным внешнего осмотра и антропометрии лишь у 1 обследованного имелась воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГД), у пяти – астеническая конституция с эпигастральным углом менее 90° и у шести – сколиоз I/II степени. Применив кластерный анализ, мы выделили две подгруппы, с разной степенью деформации грудной клетки (рисунок 3.6).



Примечание: ВДГК – воронкообразная деформация грудной клетки

Рисунок 3.6 – Разделение пациентов с неклассическим ПМК на два кластера в зависимости от характеристик грудной клетки

Несмотря на небольшое количество обследованных в каждом из кластеров, при использовании непараметрических статистических методов были получены достоверные отличия по некоторым показателям морфологии МК (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Эхокардиографические показатели у обследованных
обоих кластеров

Показатели	1 кластер	2 кластер	p*
КДР, мм	44,7±5,1	46,0±4,1	0,79
Диаметр кольца МК, мм	26,8±2,5	31,0±3,2	0,02
Длина ПС, мм	25,0±3,2	24,4±2,8	0,37
Толщина ПС, мм	3,0±0,48	3,1±0,55	0,95
Длина ЗС, мм	14,0±2,9	13,2±2,2	0,88
Толщина ЗС, мм	3,0±0,52	3,2±0,45	0,76
МР, степень	0,83±0,29	0,75±0,42	0,89
Глубина пролапса, мм	3,5±0,5	3,0±0,0	0,03

*Примечание: * – тест Манна–Уитни*

Как видно из таблицы 3.2, пациенты с большей деформацией грудной клетки, при недостоверно меньшем конечно–диастолическом размере, имели достоверно меньший диаметр кольца МК, что при той же длине створок приводит к большей глубине пролапса митрального клапана. Так суммарная длина створок $25+14=39$ мм у обследованных 1 кластера (с большей деформацией грудной клетки) в 1,5 раза превосходила диаметр кольца ($39/26,8$ мм). У обследованных второго кластера эта разница составила лишь 1,2 раза ($24,4+13,2/31$ мм). Диаметр кольца МК отрицательно коррелировал с глубиной пролапса ($r_s=-0,42$, $p=0,002$). Множественный регрессионный анализ также подтвердил связь ВДГК, сколиоза, астенической конституции с глубиной ПМК ($dF=12,2$; $p=0,008$) и соотношением суммарной длины створок и диаметра кольца МК ($dF=15,0$; $p=0,0001$). Таким образом, деформация груд-

ной клетки может вносить значимый вклад в формирование ПМК, что соответствует литературным данным (Lin M.J. et al., 2011). Такой механизм формирования ПМК позволяет отнести его к категории вторичного (Schneider A. et al., 2000; Shah P.M., 2010).

Если исключить из анализа обследованных 1 кластера (с деформацией грудной клетки) со вторичным ПМК, мы получим новые данные по 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 обращаемости (0,7%; $\chi^2=0,43$, $p=0,51$).

Заключение

- 1) Распространённость ПМК в РФ составляет 1,3%, что существенно ниже опубликованных для РФ данных, но соответствует данным, полученным в большинстве крупных исследований, посвященных эпидемиологии ПМК
- 2) Высокая распространённость неклассического ПМК у лиц молодого возраста может быть обусловлена включением вторичного пролапса (относительное удлинение створок из-за уменьшения диаметра кольца МК, вызванного деформацией грудной клетки)
- 3) Тканевая концентрация магния не оказывает существенного влияния на формирование неклассического ПМК у лиц молодого возраста
- 4) Для исключения эхокардиографической гипердиагностики ПМК, необходимо строго придерживаться современных методологических принципов (использование парастернального продольного сечения), изложенных в международных и национальных рекомендациях
- 5) Критерием вторичного пролапса у пациентов с выраженной деформацией грудной клетки, обусловленного относительным уменьшением кольца МК, является соотношение суммарной длины створок и диаметра кольца МК $\geq 1,5$.
- 6)

3.2 Уточнение эхокардиографических критериев диагностики пролапса митрального клапана

С целью определения диагностически значимой глубины пролабирования створок митрального клапана мы проанализировали результаты скринингового исследования РЕПЛИКА (Распространенность Пролапса митрального Клапана у лиц молодого возраста), в ходе которого мы обследовали 234 практически здоровых лиц молодого возраста (средний возраст $20,1 \pm 1,6$ лет, 32% юношей и 68% девушек).

При трансторакальной эхокардиографии пролапс митрального клапана ≥ 3 мм выявлялся у 10 человек (4,3%), прогиб створок МК 2 мм – у 23 обследованных (9,8%), 1 мм – у 31 (13,2%). У остальных 170 обследованных не было выявлено признаков систолического прогиба створок МК в полость ЛП (рисунок 3.7).

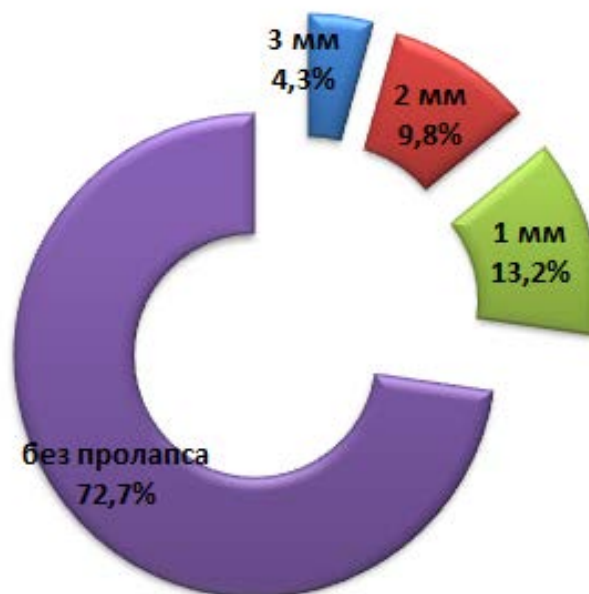


Рисунок 3.7 – Распределение обследованных в зависимости от глубины пролабирования створок митрального клапана

Закономерно, что по мере уменьшения диагностического порога ПМК, число пациентов увеличивается в арифметической прогрессии (рисунок 3.8). 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%.

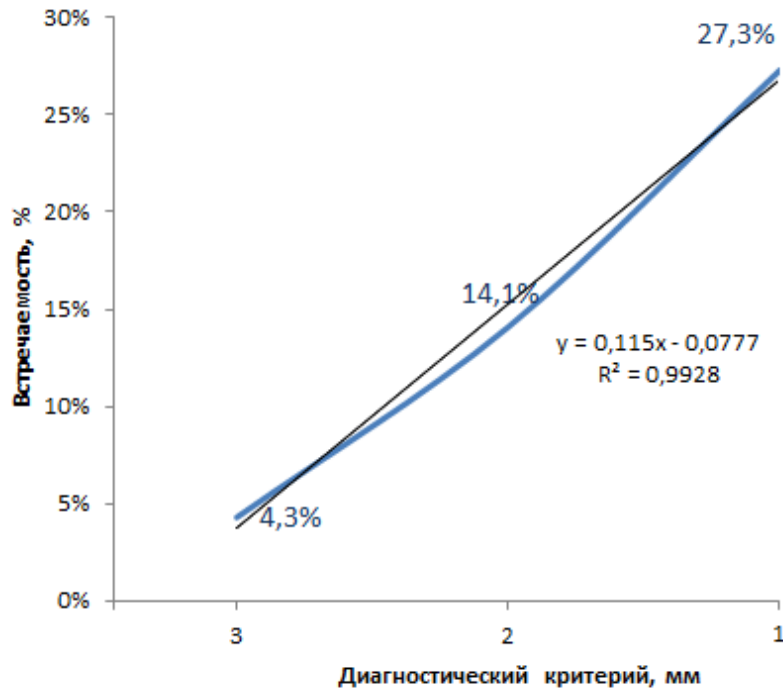


Рисунок 3.8 – Линейная зависимость распространенности ПМК от диагностического порога

Для оценки клинической значимости разных степеней пролабирования створок митрального клапана, мы провели сравнение трех групп пациентов: с глубиной пролабирования ≥ 3 мм, 2 мм, 1 мм и контрольной группы без систолического прогиба створок МК. Группу с глубиной пролабирования ≥ 3 мм мы дополнили пациентами молодого возраста с ПМК, проходившими наблюдение в клинико–диагностическом центре ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

В таблице 3.3 представлены клинические характеристики указанных групп.

Таблица 3.3 – Клиническая характеристика групп с различной степенью систолического прогиба створок МК

Показатели	Глубина пролабирования			Контроль- ная группа n=170	p**
	≥ 3 мм	2 мм	1 мм		
	n=78	n=23	n=31		
Пол, м (%)	56 (72%)	9 (39%)*	12(39%)*	51(30%)*	H=8,9 p=0,001
Возраст, лет	19,7±1,6	19,4±1,0	20,0±1,3	20,2±1,6*	H=5,8 p=0,003
Рост, см	189±11,5	170±8,3*	173±10,3*	169,3±8,5*	H=6,4 p=0,001
Вес, кг	61,6±7,9	63,0±10,3	63,1±11,0	60,1±8,9	H=0,94 p=0,55
ППТ, м ²	1,88±0,08	1,73±0,11*	1,75±0,13*	1,69±0,09*	H=7,3 p=0,001
ЧСС, уд/мин	76,8±14,3	77,1±12,3	75,1±17,4	77,3±14,5	H=0,80 p=0,69
Систолическое АД, мм рт.ст.	115,1±8,5	114,9±7,8	116,2±8,6	117,1±9,4	H=0,22 p=0,83
Диастолическое АД, мм рт.ст.	68,6±7,4	67,5±8,1	69,0±7,7	70,7±9,4	H=0,66 p=0,67

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

Как видно из таблицы 3.3, группы существенно различались по гендерному составу. В группе ПМК (≥ 3 мм) было достоверно больше мужчин, чем с остальных группах, где преобладали девушки. Это потребует нормирования по половому составу при формировании контрольной группы в ходе дальнейшего исследования. Гендерной асимметрией, по-видимому, объясняется и разница в росте и ППТ, которые были больше у пациентов с ПМК (≥ 3 мм).

Также пациенты с ПМК (≥ 3 мм) и обследованные с прогибом створок МК в 2 мм были моложе обследованных из контрольной группы. При этом, значимых

различий между группами по основным гемодинамическим показателям – давлению и ЧСС – не наблюдалось.

Пациенты с глубиной пролабирования ≥ 3 мм, напротив, достоверно отличались от обследованных других групп по морфологии митрального клапана и диаметру корня аорты (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Морфология митрального клапана и аорты у обследованных с различной степенью систолического прогиба створок МК

Показатели	ПМК (≥ 3 мм)	Прогиб 2 мм	Прогиб 1 мм	Контроль	p**
Длина передней створки МК, мм	25,8 \pm 3,2	21,6 \pm 2,9*	21,9 \pm 2,0*	21,8 \pm 2,3*	H=11,9 p=0,0001
Толщина передней створки МК, мм	3,6 \pm 1,1	2,7 \pm 0,62*	2,5 \pm 0,51*	2,5 \pm 0,6*	H=9,7 p=0,0006
Длина задней створки МК, мм	14,4 \pm 2,7	11,6 \pm 1,9*	11,3 \pm 2,1*	11,2 \pm 2,1*	H=8,6 p=0,001
Толщина задней створки МК, мм	3,6 \pm 1,1	3,1 \pm 0,8	2,9 \pm 0,55*	2,8 \pm 0,63*	H=4,1 p=0,01
МР, нет/легкая (%)	19(15%)/ 59(85%)	9(39%)/ 14(61%)	8(26%)/ 23(74%)	50(29%)/ 120(71%)	H=0,25 p=0,73
Позднесистолическая МР, %	49(63%)	8(35%)*	11(35%)*	38(23%)*	H=3,9 p=0,02
Корень аорты, мм	29,2 \pm 2,8	27,1 \pm 3,2*	27,1 \pm 2,9*	26,6 \pm 2,9*	H=3,9 p=0,02
Z-критерий, см/м ²	1,68 \pm 0,1	1,61 \pm 0,12*	1,64 \pm 0,14	1,59 \pm 0,17*	H=3,4 p=0,04

Примечание: * – достоверные различия ($p > 0,05$) с группой пациентов с глубиной пролабирования ≥ 3 мм (t-тест Стьюдента); ** – H-тест Крускала–Уоллиса; Z-критерий — отношение диаметра аорты к площади поверхности тела

Только у пациентов этой группы отмечалось достоверное удлинение передней (> 24 мм) и задней (>14 мм) створки МК. Толщина створок также достоверно отличалась в большую сторону у пациентов с ПМК. Лишь толщина задней створки у обследованных с глубиной пролабирования 2 мм было достоверно больше, чем в контрольной группе.

В целом, глубина пролапса хорошо коррелировала с толщиной обеих створок МК (рисунок 3.9).

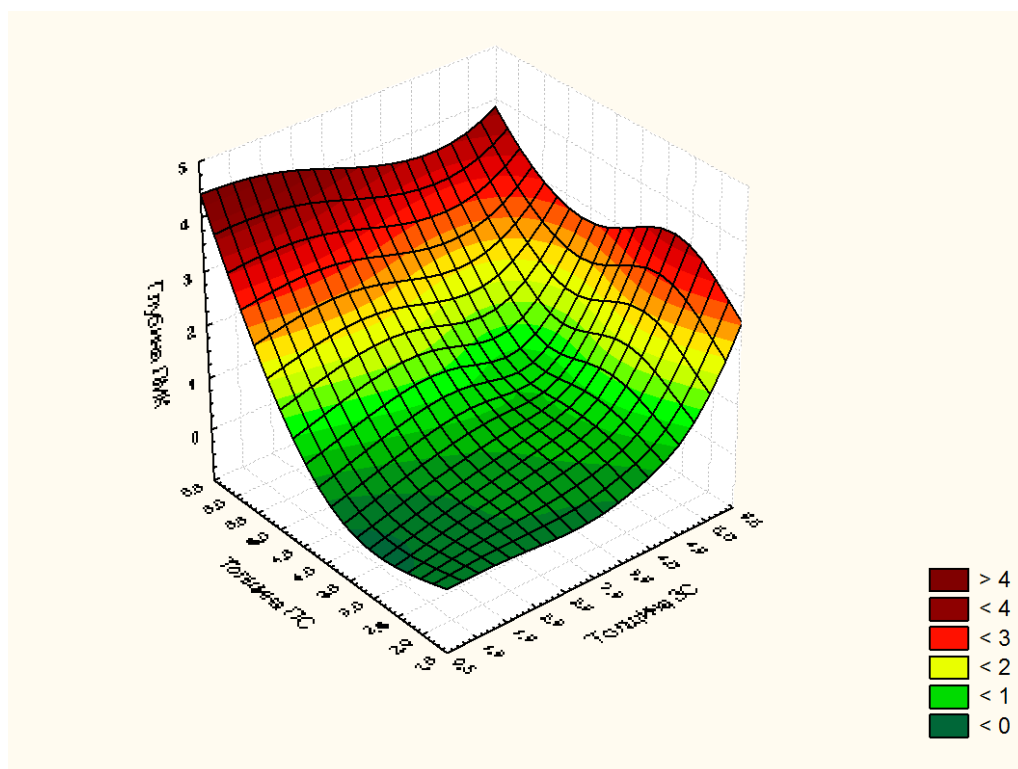


Рисунок 3.9 – Трехмерное изображение взаимной корреляции глубины пролабирования и толщины створок МК

Все пациенты с утолщением створок (≥ 5 мм), свидетельствующим об их миксоматозной дегенерации (Freed L.A. et al., 2002; Bonow R.O. et al., 2008), оказались в группе с глубиной пролапса ≥ 3 мм, за исключением 1 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 очень высока (0,99; 95% ДИ: 0,97–0,99), в отличие от положительной, которая составила (0,42; 95% ДИ:

0,16–0,71). Следовательно, именно значение 3 мм может использоваться в качестве порогового для выявления миксоматозного ПМК.

Также у пациентов с ПМК (≥ 3 мм) чаще встречалась специфичная для данного заболевания позднесистолическая митральная регургитация. Ее степень достоверно не различалась между группами, хотя имеются данные что глубина пролапса коррелирует ($r=0,66$; $p<0,05$) с площадью эффективного отверстия регургитации при умеренно–тяжелой МН (Sénéchal M. et al., 2012).

Большой размер аорты, который характерен для пациентов с ПМК (Matos–Souza J.R. et al., 2010) также наблюдается только у пациентов с глубиной пролапса ≥ 3 мм. Напротив, пациенты с систолическим прогибом створок МК в 1 и 2 мм значительно не отличались от пациентов контрольной группы по морфологии МК и аорты. Подобных различий не было выявлено и по показателям ремоделирования миокарда ЛЖ, диастолической функции ЛЖ (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Сравнение эхокардиографических показателей ЛЖ

Показатели	ПМК (≥ 3 мм)	Прогиб 2 мм	Прогиб 1 мм	Контроль	p**
КДР, мм	47,5 \pm 4,9	44,8 \pm 5,3*	44,6 \pm 4,0*	44,7 \pm 4,9*	H=4,7 p=0,009
КСР, мм	29,4 \pm 4,4	27,3 \pm 5,3	28,5 \pm 3,1	28,1 \pm 3,3*	H=3,5 p=0,025
КДО, мл	93,5 \pm 21,9	94,4 \pm 21,4	93,9 \pm 17,2	94,2 \pm 19,5	H=0,85 p=0,23
КСО, мл	35,3 \pm 11,1	29,4 \pm 10,8*	31,8 \pm 8,9	31,0 \pm 8,4*	H=4,2 p=0,01
ФВ ЛЖ, %	61,4 \pm 6,3	63,2 \pm 5,1	61,5 \pm 5,8	62,0 \pm 5,4	H=0,45 p=0,69
Е/А	1,7 \pm 0,4	1,76 \pm 0,49	1,88 \pm 0,43*	1,72 \pm 0,41	H=1,4 p=0,07
Е/е'	6,0 \pm 1,7	5,6 \pm 1,1	5,9 \pm 2,3	5,8 \pm 0,9	H=0,52 p=0,73
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	84,2 \pm 20,4	72,2 \pm 20,7*	75,1 \pm 16,9*	73,5 \pm 15,1 *	H=4,9 p=0,008

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

Только у пациентов с ПМК ≥ 3 мм отмечались изменения конечно–диастолического и – систолического размеров ЛЖ, конечно–систолического объема и индекса массы миокарда ЛЖ. Причем увеличение этих показателей наблюдалось не только по сравнению с контрольной группой, но и группами с прогибом створок МК 1 и 2 мм. Данное увеличение размеров и объема ЛЖ нельзя объяснить большей степенью митральной регургитации (см. таблицу 3.4), но в целом оно соответствует выявляемым при ПМК изменениям геометрии ЛЖ (Zia M.I. et al., 2012; Yiginer O. et al., 2012).

Существенных различий по систолической и диастолической функции ЛЖ, оцененными традиционными методами выявлено не было. Поэтому для более подробного анализа систолической и диастолической функции ЛЖ мы оценили продольную, радиальную и циркуферентную деформацию и скорость деформации ЛЖ с помощью методики speckle tracking (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Сравнение глобальной деформации миокарда ЛЖ

Показатели	ПМК (≥ 3 мм)	Прогиб 2 мм	Прогиб 1 мм	Контроль	p**
Продольная деформация, %	-20,6 \pm 3,8	-19,7 \pm 2,6	-19,8 \pm 2,3	-19,6 \pm 3,7	H=0,56 p=0,64
Скорость систолической продольной деформации, с ⁻¹	-1,32 \pm 0,16	-1,29 \pm 0,18	-1,26 \pm 0,12	- 1,22 \pm 0,19*	H=2,4 p=0,07
Скорость ранней диастолической продольной деформации, с ⁻¹	1,51 \pm 0,26	1,65 \pm 0,3*	1,63 \pm 0,27*	1,61 \pm 0,25*	H=2,8 p=0,05
Циркуферентная деформация, %	-18,6 \pm 2,3	-19,7 \pm 2,4*	-20,0 \pm 2,5*	-20,6 \pm 3,8*	H=4,4 p=0,011
Скорость циркуферентной деформации, с ⁻¹	-1,35 \pm 0,22	- 1,47 \pm 0,26*	- 1,45 \pm 0,25*	-1,44 \pm 0,3*	H=3,1 p=0,04
Радиальная деформация, %	38,9 \pm 10,2	41,6 \pm 20,7	42,3 \pm 11,9	41,6 \pm 13,6	H=0,92 p=0,67
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	1,53 \pm 0,36	1,71 \pm 0,35*	1,68 \pm 0,34*	1,64 \pm 0,42*	H=2,7 p=0,05

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

В отличие от традиционных методов оценки, с помощью методики speckle tracking нам удалось выявить существенные различия между группами в систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ. У пациентов с ПМК (≥ 3 мм) были достоверно ниже скорость радиальной деформации, циркумферентная деформация и СД (два из трех компонентов сократительной функции ЛЖ) по сравнению с контрольной группой и группами с прогибом створок МК 1 и 2 мм. Такие же различия были выявлены по скорости ранней диастолической продольной деформации (SRe). Достоверных различий между группами не наблюдалось по значениям продольной и радиальной деформации, а скорость систолической продольной деформации у пациентов с ПМК (≥ 3 мм) была даже больше, чем в контрольной группе (подробный анализ данному феномену приводится в разделе 4.2.1.).

Таким образом, из понятия пролапс митрального клапана должны исключаться случаи с глубиной пролабирования менее 3 мм, поскольку данная категория пациентов не отличается от здоровых субъектов по строению митрального клапана, аорты и функции ЛЖ.

Как показывают недавние результаты Фремингемского исследования, такое недиагностическое минимальное систолическое смещение створок митрального клапана распространено в общей популяции (Delling F.N. et al., 2014). Несмотря на используемый термин – вероятный ПМК (Flack J.M. et al., 1999), пролабирования менее 3 мм следует относить к категории малых аномалий сердца, сочетание которого с другими МАС ранее отмечалось многими авторами (Парфенова Н.Н., 2002; Ягода А.В., Гладких Н.Н., 2005; Тимофеев Е.В., 2010).

Заключение

- 1) Использование критерия ПМК ≥ 3 мм повышает специфичность диагностики данного заболевания, позволяет выделять пациентов с наиболее выраженными изменениями митрального клапана и с высокой отрицательной предсказательной ценностью (0,99; 95% ДИ: 0,97–0,99) выявлять пациентов с эхокардиографическими признаками миксоматоза митрального клапана

- 2) Пациенты с ПМК ≥ 3 мм отличаются от пациентов с меньшей степенью систолического прогиба (1 или 2 мм) большими размерами и объемом ЛЖ, худшей систолической и диастолической функцией ЛЖ, большим размером аорты.

3.3 Оценка строения митрального клапана в норме и при пролапсе митрального клапана

3.3.1 Эхокардиографическо–патоморфологическое сопоставление строения митрального клапана при разных формах пролапса

В англоязычной литературе выделяют две основные патоморфологические формы пролапса митрального клапана: болезнь Барлоу, соответствующую миксоматозному ПМК, и фиброэластиновую недостаточность (Adams D.H. et al., 2010).

Понятие фиброэластиновой недостаточности (fibroelastic dysplasia, fibroelastic deficiency) было использовано Аланом Карпентье в 1980 для описания состояния недостатка фибриллярных структур (коллагена и эластина) и протеогликанов в митральном клапанном комплексе, которое приводит к отрыву истонченных и удлинненных хорд, чаще всего, срединного сегмента задней створки. Пролабирующие сегменты имеют нормальный размер и толщину или даже истончены, полупрозрачны на просвет с сохраненной трехслойной архитектурой. Диаметр кольца МК при этом не увеличен (Carpentier A. et al., 1980; Fornes P. et al., 1999; Anyanwu A.C. et al., 2007; Adams D.H. et al., 2010).

Для митрального клапана при болезни Барлоу (Barlow's disease) характерна избыточность тканей. Размеры клапана увеличены, створки миксоматозно изменены с нарушением нормальной трехслойной архитектуры (истончение и прерывистость фиброзного слоя, утолщение спонгиозного), удлинены, утолщены, хорды удлинены (рисунки 1.10–1.12) (Barlow J.V. et al., 1963; Fornes P. et al., 1999; Anyanwu A.C. et al., 2007; Adams D.H. et al., 2010).

Однако возможность эхокардиографической дифференциации этих двух состояний ранее не оценивалась. Мы сопоставили 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, с результатами дооперационного эхокардиографического исследования митрального клапана и хирургическим описанием из протоколов операции (визуальное утолщение створок, расширение кольца, наличие оторванных или удлиненных хорд).

По результатам патоморфологического исследования резецированных сегментов МК пациенты были разделены на две группы. Болезнь Барлоу была выявлена у 60 пациентов (25,8%), фиброэластиновая недостаточность – у 173 пациентов (74,2%).

При оценке характеристик митрального клапана, наиболее частой эхокардиографической находкой у пациентов с ББ был изолированный пролапс задней створки (чаще – срединного сегмента). Молотящая задняя створка МК с отрывом хорд, напротив, чаще выявлялась у пациентов с ФЭН (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Характеристики МК и аорты у пациентов с миксоматозом и фиброэластиновой недостаточностью

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p
Пролапс передней створки	5 (8%)	2 (1%)	0,005
Пролапс задней створки	36 (60%)	24 (14%)	<0,0001
Пролапс обеих створок	7 (12%)	4 (2%)	0,003
Молотящая передняя створка	2 (3%)	21 (12%)	0,05
Молотящая задняя створка	10 (17%)	122 (71%)	<0,0001
Длина передней створки МК, мм	29,4±2,9	25,6±3,3	<0,0001
Толщина передней створки МК, мм	4,2±0,9	3,4±1,1	<0,0001
Длина задней створки МК, мм	16,1±2,3	14,2±2,8	<0,0001
Толщина задней створки МК, мм	5,1±0,8	3,5±1,2	<0,0001
Диаметр кольца МК, мм	37,1±3,5	31,3±3,7	<0,0001

Поражение передней или обеих створок МК выявлялось в обеих группах значительно реже. Естественно, длина и толщина створок, а также диаметр кольца МК у пациентов с ББ были значительно больше, чем у пациентов с ФЭН.

С высокой диагностической точностью при проведении эхокардиографии 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 хирургов (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 предсказательная 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).

Таким образом, можно 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. Использование трансторакальной эхокардиографии может внести существенный вклад в планирование реконструктивного вмешательства на МК, варианты которого зависят от патоморфологической формы пролапса.

3.3.2 Уточнение нормативов длины и толщины створок митрального клапана

По данным ряда анатомических и ЭхоКГ–исследований (Rusted I.E. et al., 1952; Chiechi M.A. et al., 1956; Jiang L. et al., 1987), нормальная длина передней створки МК составляет 21–24 мм, задней створки — 12–14 мм. Учитывая давность разработки этих нормативов, существенное повышение разрешающей способности

современной ЭхоКГ аппаратуры, необходимо иметь данные о пограничных значениях длины створок в современной популяции в различных возрастных подгруппах.

В таблице 3.8 представлена сравнительная характеристика морфологии створок МК (длина и толщина) у субъектов с классическим и неклассическим ПМК и без него по данным Фремингемского и нашего исследований.

Таблица 3.8 – Сравнение морфологии митрального клапана при эхокардиографии по результатам Фремингемского исследования и исследования РЕПЛИКА

Показатели	Фремингемское исследование			Исследование РЕПЛИКА		
	Клас– сическ ий ПМК	Неклас сическ ий ПМК	Без ПМК	Класси ческий ПМК	Неклас сическ ий ПМК	Без ПМК
Число обследованных	46	37	217	29	49	224
Длина ПС	23,9±2,7	22,2±3,0	19,3±2,95 *	26,8±3,3	24,6±3,1 **	21,8±2,3 */**
Толщина ПС	5,0±0,7	3,9±0,6	3,3±0,6	4,7±1,3	3,3±0,6 **	2,6±0,6 */**
Длина ЗС	15,0±1,4	14,0±1,8	18,6±1,5 *	15,0±2,5 **	14,2±23,8	11,3±2,0 *
Толщина ЗС	5,6±0,7	4,1±0,6	3,4±1,5	5,0±1,1 **	3,1±0,8 **	2,8±0,6 */**

*Примечания: * — достоверные различия между группой без ПМК и группами с классическим и неклассическим ПМК по данным Фремингемского исследования и исследования РЕПЛИКА; ** — достоверные различия между одинаковыми подгруппами обследованных в настоящем и Фремингемском исследованиях*

В нашем исследовании, так же как и во Фремингемском была выявлена достоверная разница в морфологии створок между обследованными с ПМК (как классическим и неклассическим) и без ПМК. Также у субъектов с классическим ПМК створки были достоверно длиннее и толще, чем у обследованных с неклассическим ПМК.

При сравнении результатов нашего исследования с Фремингемским выявлены достоверные различия в морфологии створок. В нашем исследовании у группы лиц без ПМК передняя створка достоверно длиннее и тоньше, чем во Фремингемском исследовании. То же касается и пациентов с неклассическим ПМК.

Длина задней створки достоверно различалась между исследованиями только у субъектов с классическим ПМК. Толщина створок, напротив, в нашем исследовании во всех группах была достоверно меньше, чем во Фремингемском исследовании.

Различия между результатами исследований можно объяснить разницей в разрешающей способности ЭхоКГ-аппаратов: Hewlett-Packard Sonos 1000 (1992 год выпуска) использовавшегося во Фремингемском исследовании и Vivid 7 Dimension (2006 год выпуска) — в нашем исследовании. Также различались и частотные характеристики датчиков — 2,5 МГц во Фремингемском исследовании, и 3,5 МГц в нашем исследовании. Это сравнение подтверждает тот факт, что использование приборов с большей разрешающей способностью позволяет визуализировать более мелкие структуры, точнее измерять толщину створок.

Для уточнения нормальных значений таких показателей морфологии створок, как длина и толщина, у группы обследованных без ПМК, после определения нормальности распределения (рисунок 3.10) нами было выполнено гауссово определение интервала нормы (среднее $\pm 1,96$ стандартных отклонения).

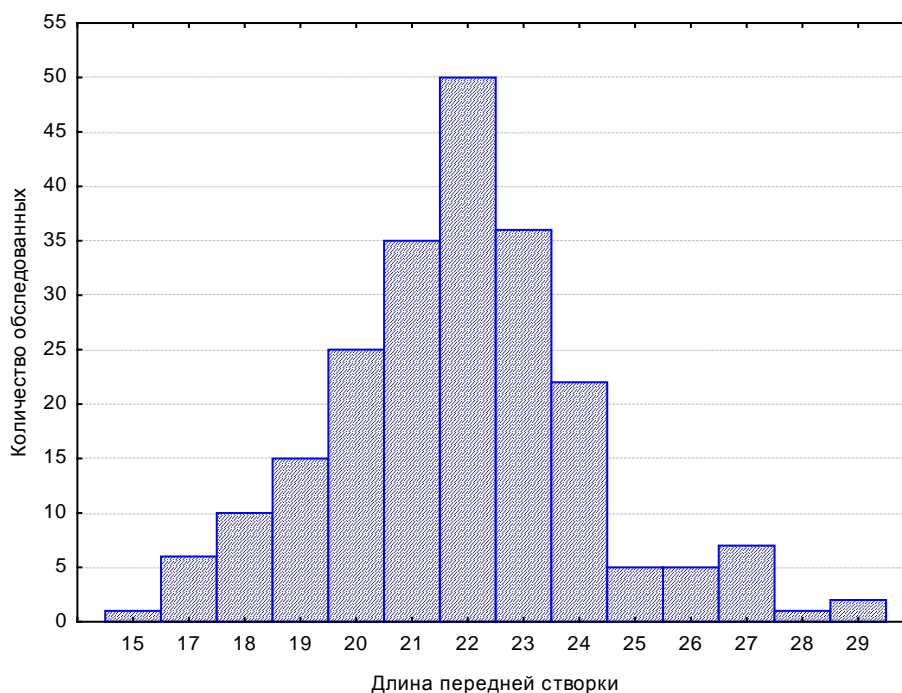


Рисунок 3.10 – Гистограмма распределения длины створок в контрольной группе

Полученные нами нормативы толщины створок (таблица 3.9) совпадают с общепринятыми, согласно которым толщина створки в 5 и более мм считается ее утолщением и является одним из признаков ее миксоматозной дегенерации (Freed L.A. et al., 2002; Bonow R.O. et al., 2008).

Таблица 3.9 – Границы нормы для длины и толщины створок МК

Показатели	Среднее Стандартное отклонение	KS	1,96 σ	Границы нормы	
				нижняя	верхняя
Длина ПС, мм	21,8±2,32	d=0,12; p<0,01	4,63	17	26
Толщина ПС, мм	2,6±0,56	d=0,32; p<0,01	1,13	2	4
Длина ЗС, мм	11,3±2,03	d=0,18; p<0,01	4,07	7	15
Толщина ЗС, мм	2,8±0,62	d=0,31; p<0,01	1,23	2	4

Примечание: KS – тест Колмогорова–Смирнова

При анализе длины створок МК нами получен диапазон допустимых колебаний длины передней створки МК составляет 17–26 мм, а диапазон колебаний задней створки — 7–15 мм, которые превышают данные литературы и Фремингемского исследования. При этом необходимо иметь в виду, что нормативы, получены нами на эхокардиографе экспертного класса Vivid 7 Dimension с матричным датчиком M4S (3,5 MHz), что позволяет более точно определять кончик створки и соответственно ее длину.

Заключение

- 1) Определение толщины створки наряду с локализацией пролапса и наличием отрыва хорд обладает высокой положительной предсказательной ценностью в разграничении двух патоморфологических форм ПМК – фиброэластиновой недостаточности (0,88, ДИ: 0,70–0,95) и болезни Барлоу (0,92, ДИ: 0,83–0,99)
- 2) При анализе репрезентативной контрольной группы обследованных без ПМК и использовании современного эхокардиографического оборудования экспертного класса, нами были разработаны нормативы длины (17–26 мм для передней, 7–15 мм для задней створки) и толщины (2–4 мм) створок митрального клапана.

3.4 Пролапс митрального клапана

и дилатация восходящего отдела грудной аорты

Для оценки распространенности дилатации аорты при пролапсе митрального клапана в российской популяции и возможных патогенетических механизмов данного расширения мы проанализировали несколько групп пациентов.

В общей популяции пациентов старших возрастных групп расширение аорты чрезвычайно распространено. Так среди 6345 пациентов (средний возраст $64,7 \pm 0,7$ лет), обратившихся за медицинской помощью в ФМИЦ им. В.А. Алмазова расширение восходящего отдела аорты более 40 мм, по данным эхокардиографического

обследования, выявлено у 722 человек, что составило 11,4% (Иртюга О.Б. и др., 2011). Из 164 человек (52 мужчины и 112 женщин) в возрасте от 40 до 86 лет (средний возраст $59,7 \pm 11,6$ лет), направленных на лечение в терапевтическое отделение СПб ГУЗ «Городская Мариинская больница» с различными соматическими заболеваниями, расширение аорты ($Z > 2$) наблюдалось в 6,7% случаев (11 человек). Причем почти все случаи расширения наблюдались у пациентов старше 65 лет – в данной подгруппе распространенность составляет 14% (Вютрих Е.В. и др., 2011; Luneva E. et al., 2012).

Напротив, среди лиц молодого возраста, по результатам предпринятого нами скринингового эхокардиографического исследования РЕПЛИКА (Распространенность Проплапса митрального Клапана у лиц молодого возраста), в ходе которого были обследованы 224 практически здоровых лиц (средний возраст $20,1 \pm 1,6$ лет, 32% юношей и 68% девушек), расширение восходящего отдела аорты не наблюдалось ни в одном случае, что подтверждает существенную роль возраста в распространенности расширения аорты в общей популяции.

У 233 пациентов с пролапсом митрального клапана, которым в ФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2009 по 2011 годы была выполнена пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР (средний возраст $53,8 \pm 12,9$ лет), расширение восходящей аорты наблюдалось в 20% случаев, что достоверно выше, чем по данным регистра ФМИЦ ($p=0,0001$).

Также большей была частота расширения аорты у молодых обследованных (78 человек, средний возраст $19,7 \pm 1,6$ лет) с ПМК – 5,1%, по сравнению с группой здоровых лиц из исследования РЕПЛИКА ($\chi^2=11,6$; $p=0,0006$).

Таким образом, вне зависимости от возраста, ПМК существенно чаще сопровождается расширением аорты (рисунок 3.11), что может свидетельствовать о возможной общности патогенетических механизмов этих нарушений.

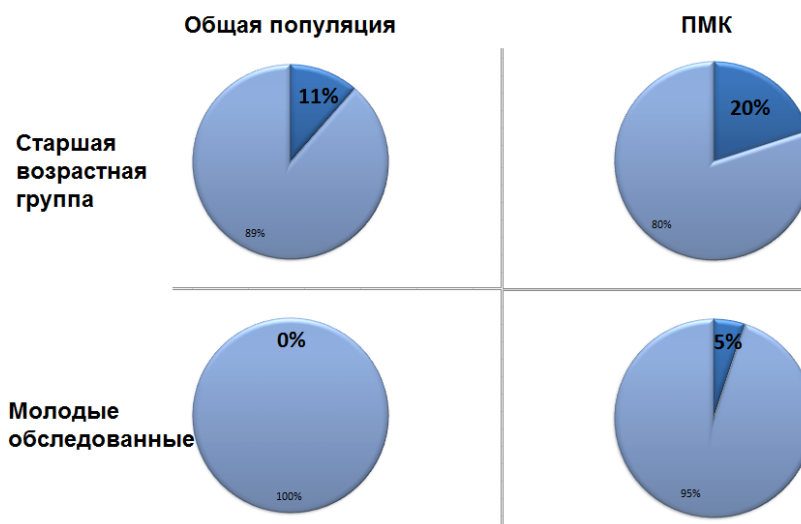
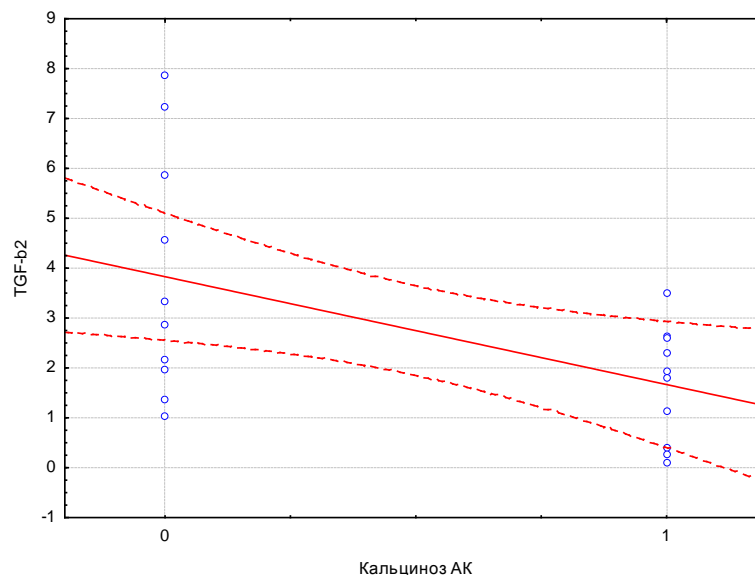


Рисунок 3.11 – Распространенность расширения аорты в общей популяции и у пациентов с ПМК различных возрастных групп

Помимо развития таких грозных осложнений как аневризма и диссекция, расширение аорты часто сопровождается формированием относительной аортальной недостаточности при не- или малоизмененных полулуниях аортального клапана (Hetzer R. et al., 2012). Аортальная регургитация (АР) выявлялась у 45% пациентов старшей возрастной группы, прооперированных по поводу ПМК, и коррелировала со степенью расширения синусов Вальсальвы ($r=0,68$; $p<0,0001$). У молодых лиц с пролапсом АР определялась значительно реже – лишь в 5% случаев и достоверно не коррелировала с диаметром аорты.

Как известно, существенную роль в формировании расширения аорты при различных наследственных нарушениях соединительной ткани (прежде всего синдроме Марфана) играет TGF- β , приводящий к деградации экстрацеллюлярного матрикса (Jones J.A. et al., 2009; Matt P. et al., 2009; Voileau C. et al., 2012). Вместе с тем, данные о взаимосвязи TGF- β сигнального пути и расширения аорты у пациентов с ПМК в литературе отсутствуют. С учетом сказанного, мы проанализировали взаимосвязь повышения концентрации TGF- β в крови пациентов с ПМК и диаметром аорты.

У пациентов старшей возрастной группы повышение TGF- β_2 значимо коррелировало с увеличением диаметра восходящей аорты ($r=0,52$; $p=0,0018$) и наличием кальциноза аортального клапана ($r_s=0,51$; $p=0,0021$) (рисунок 3.12).



Примечания: 0 – нет кальциноза, 1 – есть кальциноз

Рисунок 3.12 – Корреляция уровня TGF- β_2 и кальциноза аортального клапана у пациентов старшей возрастной группы с ПМК

У молодых обследованных с ПМК (78 человек, средний возраст $19,7 \pm 1,6$ лет) с диаметром восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы ($r=0,57$; $p=0,021$) и Z-критерием ($r=0,63$; $p=0,009$) также коррелировал уровень TGF- β_2 , но не TGF- β_1 , что возможно свидетельствует о большем вкладе именно данной изоформы в формирование расширения аорты у пациентов с ПМК.

При проведении множественного регрессионного анализа, у прооперированных пациентов с ПМК, возраст ($p=0,015$) и уровень TGF- β_2 ($p=0,023$) оказывали влияние на диаметр восходящей аорты. У молодых пациентов с ПМК этими факторами были – уровень TGF- β_2 ($p=0,023$) и утолщение створок МК ($p=0,007$). Другая изоформа – TGF- β_1 – влияла на наличие у молодых пациентов аортальной регургитации ($p=0,005$).

Также у прооперированных пациентов старшей возрастной группы Z-критерий коррелировал с наличием резидуального (сохраняющегося после реконструктивной операции) прогиба створок МК ($r=0,52$; $p=0,04$), который в свою очередь, как показано нами в главе 5, коррелирует с концентрацией TGF- β_2 .

У молодых пациентов с ПМК имелась взаимосвязь размера аорты с уменьшением соотношения верхней и нижней половины туловища ($r=-0,67$; $p=0,018$), наличием килевидной деформации грудной клетки ($r=0,51$; $p=0,031$) и Z-критерия с размахом рук ($r=0,78$; $p=0,02$), типичными костными проявлениями ННСТ (скелетопатии характерные для синдрома Марфана и других наследственных синдромов с марфаноподобным фенотипом), формирование которых тоже может быть связано с гиперактивацией TGF- β сигнального пути.

У пациентов старшей возрастной группы при расширении аорты наблюдалось большее системное вовлечение соединительной ткани, чем у пациентов без расширения аорты – $3,5\pm 1,7$ и $1,3\pm 0,9$, соответственно ($p<0,01$).

Таким образом, вне зависимости от возраста ПМК может сопровождаться расширением восходящей аорты. Данное расширение у пациентов с ПМК вероятно обусловлено повышением уровня TGF- β_2 и связано с другими проявлениями активации TGF- β сигнального пути – наличием миксоматоза створок МК и изменениями со стороны костной системы.

Глава 4. Строение и функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана

4.1 Строение и функция левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана и тяжелой митральной недостаточностью

В этом разделе мы проанализируем особенности систолической и диастолической функции ЛЖ у лиц, имеющих тяжелую митральную недостаточность, обусловленную пролапсом митрального клапана. Кроме того, нами будет проведен анализ изменений показателей центральной гемодинамики и функции ЛЖ после коррекции митральной недостаточности.

В данное ретроспективное исследование было включено 233 пациента, 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 митрального клапана. Средний возраст обследованных составил $53,8 \pm 12,9$ лет.

По данным дооперационной эхокардиографии и исходя из критериев систолической дисфункции, предложенных в рекомендациях АНА/АСС, которые должны отражать стадийность развития тяжелой митральной недостаточности (стадии компенсации и декомпенсации) и служить для отбора пациентов для хирургической коррекции ($\text{ФВ ЛЖ} \leq 60\%$ и $\text{КСР} \geq 40$ мм) (Bonow R.O. et al., 2006; Nishimura R.A. et al., 2014), группа прооперированных больных была разделена на две подгруппы.

В первую подгруппу, без признаков систолической дисфункции, вошло 132 пациента, во вторую, с признаками систолической дисфункции, – 101 пациент. С целью проверки пригодности критериев АНА/АСС в выявлении более тяжелых пациентов, которым показана коррекция ПМК и МН, мы сопоставили эти две подгруппы по некоторым клиническим и эхокардиографическим показателям (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Сравнение клинических и эхокардиографических показателей у пациентов с ПМК и тяжелой МН, в зависимости от систолической функции ЛЖ

Показатели	Без систолической дисфункции n=132	С систолической дисфункцией n=101	p
Возраст, лет	61,2±7,5	62,9±7,8	0,37
Пол, мужчины, %	46%	41%	0,68
Класс по NYHA	2,1±1,1	2,6±1,2	0,08
Фибрилляция предсердий, %	8%	14%	0,43
КДР, мм	54,8±6,8	62,2±5,9	0,00001
КСР, мм	37,5±7,1	42,1±7,3	0,01
КДО, мл	136,2±27,3	165,1±24,6	0,00001
КСО, мл	69,5±20,4	90,5±19,7	0,00001
УО (расчетный), мл	66,7±15,3	74,6±15,8	0,04
УО (эффективный), мл	45,9±13,3	42,6±10,1	0,27
ФВ ЛЖ, %	64,3±11,3	57,8±13,2	0,03
ИЛС, %	1,42±0,42	1,58±0,45	0,14
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	172,2±38,6	197,6±40,1	0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	76,5±39,6	90,3±40,4	0,16
E, м/с	1,28±0,30	1,26±0,27	0,77
Ag-A, мс	35,6±7,9	38,7±8,8	0,13
ВИВР, мс	53,5±12,7	49,6±10,7	0,19
ВИВР/T _{E-e'}	2,8±0,9	2,5±1,1	0,22
Митральная регургитация, степень	3,4±0,6	3,5±0,5	0,46
Правый желудочек, мм	30,5±7,4	35,6±7,3	0,006
Передняя стенка, мм	4,8±1,5	5,6±1,1	0,02
Диастолическая дисфункция ПЖ, %	41%	69%	0,02
Трикуспидальная регургитация, степень	0,75±0,74	1,5±0,62	0,00001
Давление в ЛА, мм рт. ст.	40,7±7,7	52,7±9,3	0,00001

Как видно из таблицы, подгруппы достоверно не отличались по возрасту и половому составу. Функциональный класс сердечной недостаточности, хоть и был выше в подгруппе пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, но различия не достигали достоверных значений ($\chi^2=3,36$; $p=0,07$). Также подгруппы достоверно

не различались по количеству пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (небольшое количество в обеих подгруппах: 8% и 14%) и по тяжести митральной регургитации.

Показатели ремоделирования ЛЖ (размеры, объемы, ИММ ЛЖ) и систолической функции (УО, ФВ ЛЖ) различались достоверно, поскольку именно на их основе было произведено разделение на подгруппы. Не различались, однако, эффективный УО (не зависящий от объемной перегрузки, определённый с помощью доплерографии, показатель истинного систолического выброса в аорту) и индекс локальной сократимости.

Наличие нарушений локальной сократимости у пациентов с ПМК и сохранной фракцией выброса, но без тяжелой митральной регургитации уже было описано в литературе ранее (Casset–Senon D. et al., 2000). Они могут быть указанием на необратимые фиброзные изменения миокарда ЛЖ.

Также не было выявлено различий между подгруппами по показателям, которые, согласно рекомендациям ASE/EAE, могут использоваться для оценки диастолической функции у пациентов с тяжелой митральной регургитацией (Ar–A, ВИВР, и ВИВР/ $T_{E-e'}$). Из этого можно заключить, что критерии отбора пациентов на оперативное вмешательство, используемые по рекомендациям АНА/АСС, не отражают тяжесть диастолической дисфункции.

Однако обследованные подгруппы отличались по размеру ПЖ, толщине его стенки, и его диастолической функции, что вероятно, обусловлено большей величиной систолического давления в ЛА у пациентов с низкой сократимостью ЛЖ. Трикуспидальная регургитация также была более выраженной у этой подгруппы пациентов.

В целом, можно утверждать, что использование стандартных показателей ФВ и КДР ЛЖ не позволяет выявить пациентов с худшим функциональным классом СН, меньшим ударным объемом, худшей локальной сократимостью и диастолической дисфункцией ЛЖ, которым может быть показано оперативное вмешательство.

С целью поиска более чувствительных количественных показателей оценки сократительной и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью, мы определили величины продольной, радиальной и циркуферентной деформации и СД миокарда (таблица 4.2). В контрольную группу вошли лица сопоставимого возраста ($55,9 \pm 7,0$ лет), без значимой (умеренной или тяжелой) МН.

Таблица 4.2 – Величины деформации миокарда у пациентов с ПМК и тяжелой МН, по сравнению с контрольной группой и литературными данными

Показатели	ПМК с тяжелой МН (n=233)	Контрольная группа (n=25)	Референсные значения	p
Возраст, лет	$53,8 \pm 12,9$	$55,9 \pm 7,0$	–	*0,42
Пол, мужчины, %	46%	48%	–	*0,85
Продольная деформация, %	$-12,5 \pm 2,9$	$-16,0 \pm 2,9$	$-16,7 \pm 4,1$ §	*0,00001 **0,00001
Скорость систолической продольной деформации, c^{-1}	$-0,91 \pm 0,13$	$-1,05 \pm 0,16$	$-1,03 \pm 0,27$ §	*0,00001 **0,00001
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe), c^{-1}	$1,16 \pm 0,25$	$1,35 \pm 0,21$	$1,24 \pm 0,35$ †	*0,0003 **0,00001
Циркуферентная деформация, %	$-15,1 \pm 3,5$	$-15,9 \pm 2,8$	$-19,4 \pm 3,6$ †	*0,27 **0,00001
Скорость циркуферентной деформации, c^{-1}	$-0,98 \pm 0,22$	$-1,11 \pm 0,26$	$-1,30 \pm 0,27$ †	*0,006 **0,00001
Радиальная деформация, %	$27,7 \pm 10,1$	$33,6 \pm 10,2$	49 ± 15 †	*0,006 **0,00001
Скорость радиальной деформации, c^{-1}	$1,02 \pm 0,35$	$1,2 \pm 0,36$	$1,68 \pm 0,50$ †	*0,02 **0,00001

Примечания: * – достоверность различий при сравнении группы ПМК с тяжелой МН и контрольной группы; ** – достоверность различий при сравнении группы ПМК с тяжелой МН и референсных значений по данным § – Dalen H. et al. (2010) и † – Oxborough D. et al. (2009)

Как и следовало ожидать, у пациентов с тяжелой МН наблюдается достоверное снижение всех компонентов деформации (за исключением циркуферентной) по сравнению с контрольной группой и референсными литературными данными для здоровой популяции (Dalen H. et al., 2010; Oxborough D. et al., 2009). Ухудшение деформации ЛЖ у пациентов с ПМК и тяжелой МН наблюдалось несмотря на то, что у большинства из них не было признаков систолической дисфункции ЛЖ при оценке традиционными методами (измерение фракции выброса по методу Симпсона и конечно–диастолического размера ЛЖ). Известно, что эти показатели являются объем–зависимыми и недооценивают снижение сократимости ЛЖ при наличии тяжелой МН. Полученные нами данные подтверждают высокую чувствительность большинства показателей деформации миокарда в выявлении нарушения функции ЛЖ.

Снижение продольной деформации считается одним из самых ранних проявлений систолической дисфункции (Masclé S. et al., 2012). Ее измерение является простым и хорошо воспроизводимым (Admunsen B.H. et al., 2006). Напротив, измерение циркуферентной и радиальной деформации, еще не валидизировано и не рекомендовано к использованию в повседневной клинической практике (Mor–Avi V. et al., 2011). Именно этим, по–видимому, можно объяснить значимые отличия между величинами циркуферентной и радиальной деформации в контрольной группе и референсными значениями по литературным данным (таблица 4.2). Учитывая эти различия, мы оценили межисследовательскую воспроизводимость оценки деформации миокарда по средней разнице между повторными исследованиями, коэффициенту внутриклассовой корреляции и коэффициенту воспроизводимости.

Межисследовательская воспроизводимость также была оценена нами на 25 случайным образом отобранных обследованных группы ПМК, которым двумя исследователями было выполнено определение всех компонентов деформации миокарда одних и тех же двухмерных серошкальных изображений (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Межисследовательская воспроизводимость показателей деформации ЛЖ

Показатели	М	КВК	КВ
Продольная деформация	6%	0,86	1,4%
Скорость систолической продольной деформации	8%	0,82	0,15 с ⁻¹
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe)	8%	0,75	0,19 с ⁻¹
Циркумферентная деформация	14%	0,65	2,1%
Скорость циркумферентной деформации	11%	0,76	0,24 с ⁻¹
Радиальная деформация	11%	0,74	1,7%
Скорость радиальной деформации	9%	0,79	0,19 с ⁻¹

Примечания: М – средняя разница между исследованиями, КВК – коэффициент внутриклассовой корреляции, КВ – коэффициент воспроизводимости

Наилучшую межисследовательскую воспроизводимость имели показатели продольной деформации, наихудшую – циркумферентная деформация, для которой не были выявлены различия между пациентами с тяжелой МН и контрольной группой. Но в целом можно сказать, что оценка глобальной деформации миокарда с помощью методики speckle tracking имеет хорошую межисследовательскую воспроизводимость у пациентов с ПМК и тяжелой МН и, следовательно, может быть использована для оценки нарушений систолической и диастолической функции у этой группы пациентов.

4.1.1 Определение критериев начальной дисфункции ЛЖ при пролапсе митрального клапана и тяжелой митральной недостаточности

Для выявления пациентов с ранними признаками систолической дисфункции ЛЖ среди всей когорты лиц с ПМК и тяжелой МН мы предприняли попытку определить пограничные значения (cut-off) глобальной продольной деформации и СД. Полученные в ходе ROC (receiver operating characteristic)–анализа пороговые показатели и значения их чувствительности и специфичности приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Пограничные значения продольной деформации миокарда у пациентов с ПМК и тяжелой МН

Показатели	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Глобальная продольная деформация	-14,1%	86	88
Скорость глобальной систолической продольной деформации	-0,98 с ⁻¹	81	76

Оба вычисленных пограничных значения имели достаточно высокую чувствительность и специфичность (несколько меньшими они были для скорости продольной деформации), что позволяет их использовать для раннего выявления систолической дисфункции у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью и еще сохранной фракцией выброса ЛЖ.

В отличие от традиционных критериев систолической дисфункции, предложенных в рекомендациях АНА/АСС (ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ и КСР ≥ 40 мм), при использовании данного пограничного значения глобальной деформации и СД миокарда, большая часть пациентов (151 против 101 пациента; $\chi^2=21,6$, $p<0,00001$) имели снижение систолической функции ЛЖ (продольная деформация и СД меньше $-14,1\%$ и/или $-0,98$ с⁻¹) – 1 группа. У 81 пациента были более высокие показатели продоль-

ной деформации (больше $-14,1\%$ и/или $-0,98\text{ с}^{-1}$), но все же меньше чем в контрольной группе ($-16,0\pm 2,9\%$ и $-1,05\pm 0,16\text{ с}^{-1}$; $p<0,001$ для обоих показателей) – 2 группа. Сопоставление этих двух групп представлено на рисунке 4.1.

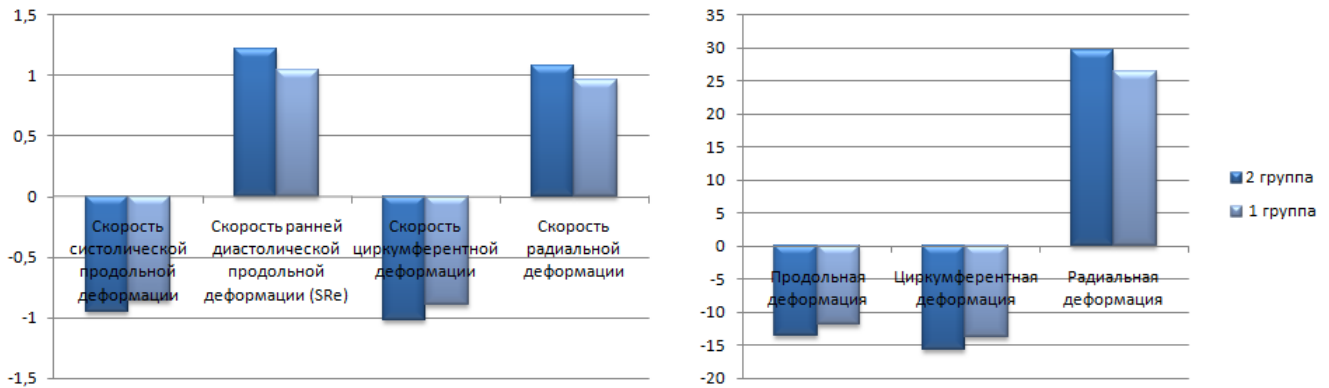


Рисунок 4.1 – Сравнение групп пациентов по величинам глобальной деформации и СД миокарда у пациентов с ПМК, осложненным тяжелой МН

По остальным компонентам деформации достоверных различий между группами выявлено не было (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Сравнение по величинам глобальной деформации и СД миокарда у пациентов с ПМК, осложненным тяжелой МН

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа	p
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe), с^{-1}	$1,35\pm 0,21$	$1,05\pm 0,22$	$1,22\pm 0,24$	*0,03 **0,006
Циркуферентная деформация, %	$-15,9\pm 2,8$	$-13,8\pm 3,4$	$-15,6\pm 3,0$	*0,68 **0,03
Скорость циркуферентной деформации, с^{-1}	$-1,11\pm 0,26$	$-0,89\pm 0,29$	$-1,02\pm 0,25$	*0,16 **0,06
Радиальная деформация, %	$33,6\pm 10,2$	$26,5\pm 9,8$	$29,7\pm 9,3$	*0,11 **0,19
Скорость радиальной деформации, с^{-1}	$1,2\pm 0,36$	$0,96\pm 0,27$	$1,08\pm 0,3$	*0,14 **0,11

Примечания: * – достоверность различий между второй и контрольной группой; ** – достоверность различий между первой и второй группой

Отсутствие различий по величине циркуферентной и радиальной деформации и СД, при наличии тенденции к их снижению у пациентов с МН обеих групп, вероятно обусловлено большим разбросом значений (большое среднее квадратичное отклонение). Таким образом, подтвердилось более высокая чувствительность продольной деформации по сравнению с циркуферентной и радиальной в выявлении дисфункции ЛЖ.

Далее мы сравнили клинические данные и эхокардиографические показатели пациентов двух групп сравнения и контрольной группой (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Сравнение клинических и эхокардиографических показателей у пациентов с ПМК и тяжелой МН, в зависимости от величин деформации

Показатели	Контрольная группа	1 группа (меньше – 14,1% и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$)	2 группа (больше – 14,1% и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$)	р
Возраст, лет	55,9±7,0	54,9±7,4	52,4±7,9	*0,43 **0,79
Пол, мужчины, %	48%	42%	48%	*1,0 **0,64
Класс по NYHA	0,7±0,7	2,9±1,1	1,3±1,2	*0,03 **0,00001
КДР, мм	48,9±5,1	63,4±4,8	51,2±5,5	*0,09 **0,00001
КСР, мм	34,6±6,9	42,1±7,3	37,5±7,1	*0,10 **0,01
КДО, мл	115,8±19,6	160,1±22,9	125,3±23,7	*0,09 **0,00001
КСО, мл	49,7±16,9	77,2±17,6	47,7±18,3	*0,66 **0,00001
УО (расчетный), мл	66,1±17,4	82,7±16,1	77,6±16,8	*0,009 **0,22
УО (эффективный), мл	52,3±9,0	39,5±10,7	46,2±11,6	*0,03 **0,02
ФВ ЛЖ, %	57,1±7,2	51,6±11,6	61,9±10,5	*0,045 **0,0004
ИЛС	1,0±0,0	1,78±0,39	1,24±0,37	*0,0002 **0,00001

Продолжение таблицы 4.6

Показатели	Контрольная группа	1 группа (меньше – 14,1% и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$)	2 группа (больше – 14,1% и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$)	p
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	118,7±12,9	197,6±40,1	142,5±31,8	*0,0007 **0,00001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	28,5±5,3	97,5±35,6	54,5±32,7	*0,00001 **0,00001
E, м/с	0,71±0,22	1,31±0,25	1,27±0,32	*0,00001 **0,59
A _г -A, мс	12,5±6,6	41,7±8,8	35,6±7,9	*0,00001 **0,005
ВИВР, мс	63,9±11,8	42,5±11,6	57,8±10,3	*0,03 **0,00001
ВИВР/ $T_{E-e'}$	4,8±0,8	2,5±1,3	2,9±1,1	*0,00001 **0,18
Митральная регургитация, степень	0,65±0,75	3,4±0,6	3,2±0,5	*0,00001 **0,17
Vena contracta, мм	1,3±0,6	7,8±2,3	7,3±2,1	*0,00001 **0,37
Радиус PISA, мм	–†	9,4±1,7	9,6±1,9	**0,67
Объем регургитации, мл	–†	65,9±23,7	67,7±24,6	**0,77
Площадь эффективного отверстия регургитации, кв.см	–†	0,34±0,06	0,32±0,05	**0,15
Правый желудочек, мм	28,7±5,2	33,7±8,9	31,4±8,3	*0,15 **0,28
Передняя стенка, мм	3,7±1,2	5,7±1,2	4,5±1,3	*0,01 **0,00004
Диастолическая дисфункция ПЖ, %	32%	66%	45%	*0,28 **0,09
Трикуспидальная регургитация, степень	0,76±0,55	1,4±0,73	0,86±0,71	*0,55 **0,004
Давление в ЛА, мм рт. ст.	28,5±5,7	55,2±8,4	37,9±6,5	*0,00001 **0,00001

*Примечания: * – достоверность различий между второй и контрольной группой; ** – достоверность различий между первой и второй группой; † – определение этих показателей при легкой МР не проводилось*

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/АСС (таблица 4.1). Пациенты второй группы имеют низкий функциональный класс по NYHA и могут быть отнесены к категории бессимптомных, при том, что между группами отсутствовала разница по тяжести митральной регургитации.

При сопоставлении продольной деформации с фракцией выброса ЛЖ, мы видим, что большая ФВ у пациентов второй группы по сравнению с контрольной группой, обусловленная переоценкой сократимости ЛЖ при наличии большого регургитационного объема крови, не сопровождается большей степенью деформации. Напротив, мы наблюдаем достоверное снижение продольной деформации и СД, которое свидетельствует о наличии скрытой систолической дисфункции ЛЖ у этой категории пациентов. Более значимое снижение продольной деформации и СД у симптомных пациентов первой группы (функциональный класс по NYHA – $2,9 \pm 1,1$) уже сопровождается снижением ФВ и эффективного УО (без регургитационной составляющей), и может свидетельствовать о наличии выраженных изменений сократимости у этой подгруппы пациентов.

Наличие систолической дисфункции у бессимптомных пациентов с еще нормальной ФВ ЛЖ (вторая группа) подтверждается не только снижением продольной деформации ЛЖ, но и наличием локальных нарушений сократимости (ИЛС – $1,24 \pm 0,37$) при экспертной визуальной оценке.

Нарушения сократимости (гипокинезия, от легкой до выраженной) локализовались преимущественно в области МЖП и, частично, верхушки. При отсутствии перенесенного ИМ и значимых стенозов коронарных артерий при контрольной дооперационной коронарографии такие нарушения, вероятно, свидетельствуют о зонах миокардиального фиброза, что было показано для различных вариантов неишемической кардиомиопатии (Dumont C.A. et al., 2007; Коеппе S. et al., 2011). Боль-

ший индекс локальной сократимости у пациентов первой группы хорошо согласуется со снижением ФВ и показателей деформации по сравнению со второй и контрольной группами и говорят о значимом ухудшении систолической функции у этих пациентов.

Диастолическая функция ЛЖ также оказалась различной у пациентов двух групп. У симптомных пациентов, выделенных по величине систолической деформации миокарда, показатели диастолической дисфункции оказались значительно более выраженными, по сравнению с бессимптомными. Такая взаимосвязь систолической и диастолической функции миокарда уже описана для пациентов с тяжелой МН, обусловленной ПМК. Она свидетельствует о раннем ухудшении диастолической функции у пациентов с еще сохранной ФВ ЛЖ, и возможности использования этих показателей при выборе времени проведения хирургического вмешательства (Borg A.N. et al., 2010).

Большой объем левого предсердия у пациентов 1 группы, при отсутствии различий между группами по объему митральной регургитации, вероятно обусловлен худшей систолической и диастолической функцией ЛЖ и, соответственно, может приводить к большему повышению давления в ЛА.

У пациентов 1 группы также более выраженной была гипертрофия ПЖ, что вероятно обусловлено большим давлением в легочной артерии. Также в этой группе регистрировалась большая степень трикуспидальной регургитации, чем у пациентов 2 группы. Тем не менее, группы достоверно не различались по размеру ПЖ.

В целом, после сравнения показателей функции ЛЖ у пациентов двух кластеров, можно утверждать, что глобальная продольная систолическая деформация и СД оказались чувствительными показателями сократительной функции ЛЖ, снижающимися у бессимптомных пациентов с тяжелой МН с еще нормальной ФВ. Также использование методики speckle tracking для определения продольной деформации позволяет выделить группу со значимой систолической дисфункцией (низкой фракцией выброса, выраженными нарушениями локальной сократимости

и высоким ФК сердечной недостаточности), прогноз которых является наиболее неблагоприятным.

При оценке связей между показателями деформации и сократительной функции ЛЖ у пациентов с ПМК и тяжелой МН (таблица 4.7), наиболее сильные корреляции были выявлены между глобальной продольной систолической деформацией и эффективным УО ЛЖ ($r=0,72$; $p=0,001$).

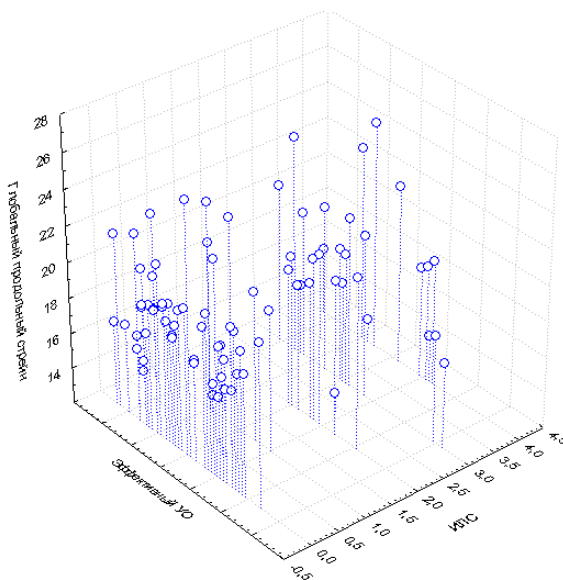
Остальные компоненты деформации коррелировали с размерами и объемами ЛЖ значительно слабее ($r=0,32-0,47$). ФВ ЛЖ имело лишь слабую взаимосвязь с глобальной систолической циркуферентной деформацией. Расчетный УО не коррелировал ни с одним из компонентов деформации. Напротив, индекс локальной сократимости был связан со всеми компонентами деформации миокарда.

Таблица 4.7 – Корреляции между показателями глобальной деформации миокарда и систолической функции ЛЖ

Показатели	Продольная деформация	Продольная СД	Циркуферентная деформация	Циркуферентная СД	Радиальная деформация	Радиальная СД
КДР	$r=0,32$ $p=0,04$	$r=0,47$ $p=0,01$	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
КСР	н.д.	н.д.	н.д.	$r=0,42$ $p=0,02$	н.д.	$r=0,34$ $p=0,035$
КДО	$r=0,47$ $p=0,01$	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
КСО	н.д.	$r=0,32$ $p=0,04$	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
УО (расчет.)	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
УО (эффект.)	$r=0,72$ $p=0,001$	$r=0,64$ $p=0,007$	н.д.	н.д.	$r=0,36$ $p=0,03$	н.д.
ФВ ЛЖ	н.д.	н.д.	$r=0,30$ $p=0,05$	н.д.	н.д.	н.д.
ИЛС*	$r=0,65$ $p=0,005$	$r=0,49$ $p=0,009$	н.д.	$r=0,43$ $p=0,02$	$r=0,46$ $p=0,01$	н.д.

Примечание: * – коэффициент корреляции Спирмена

Сильные корреляционные взаимосвязи между глобальной продольной систолической деформацией, эффективным ударным объемом и индексом локальной сократимости (рисунок 4.2) свидетельствуют о большой согласованности в оценке систолической функции миокарда ЛЖ, у пациентов с тяжелой МР и ПМК, при использовании высокотехнологичной методики speckle tracking, визуальной экспертной оценке и расчетным эхокардиографическим методом.



Примечания: УО – ударный объем, ИЛС – индекс локальной сократимости

Рисунок 4.2 – Взаимные корреляции между глобальной продольной систолической деформацией, эффективным ударным объемом и индексом локальной сократимости у пациентов с ПМК и тяжелой МН

Для выявления показателей наиболее тесно взаимосвязанных с выраженностью сердечной недостаточности был выполнен множественный регрессионный анализ. Из всех проанализированных показателей с функциональным классом СН значимо были взаимосвязаны лишь глобальная продольная деформация ($F=4,3$, $p=0,01$) и СД ($F=3,6$, $p=0,03$), но ни один из стандартных показателей систолической и диастолической функции ЛЖ, использующихся при рутинной эхокардиографии.

Таким образом, у пациентов с ПМК и тяжелой МН наблюдается достоверное снижение деформации миокарда, преимущественно продольной, что вносит свой вклад в ухудшение систолической и диастолической функции ЛЖ и позволяет максимально рано выявлять эти нарушения.

Однако, не совсем ясно, обусловлены ли эти нарушения деформации только лишь объемной перегрузкой (что было показано в ряде исследований для пациентов с тяжелой МН разного генеза – Marciniak A. et al., 2007, 2011) или в их развитие вносит вклад нарушения структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса при ПМК.

4.1.2 Миксоматоз митрального клапана и функция левого желудочка

Для оценки вклада нарушений структуры экстрацеллюлярного матрикса в развитие дисфункции миокарда мы оценили связь этиологии (болезнь Барлоу или фиброэластиновая недостаточность) с функцией ЛЖ у данной группы пациентов с ПМК, подвергшихся хирургическому вмешательству из-за тяжелой МН. С этой целью нами был проведен анализ данных патоморфологического исследования участков митрального клапана, удаленных при хирургическом вмешательстве.

По результатам патоморфологического исследования резецированных сегментов МК пациенты были разделены на две группы. Болезнь Барлоу (ББ) была выявлена у 60 пациентов (25,8%), фиброэластиновая недостаточность (ФЭН) – у 173 пациентов (74,2%). Макроскопическими признаками болезни Барлоу (миксоматоза) считалось диффузное или неравномерное утолщение створок до 3 мм, студневидная консистенция, наличие межхордальных капюшонов, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд. При фиброэластиновой недостаточности, напротив, створки были истончены, блестящие, хорды – удлинены и истончены (Митрофанова Л.Б., 2007). Результаты патоморфологического исследования при дифференциации двух вариантов дегенеративного поражения МК были дополнены хирургическим описанием из протоколов операции (визуальное утолщение створок, расширение кольца, наличие оторванных или удлинённых хорд).

Пациенты с ББ, как и ожидалось (Anyanwu AC, Adams DH., 2007), оказались моложе, чем пациенты с ФЭН (таблица 4.8). В обеих группах гендерное соотношение было в пользу женщин.

Таблица 4.8 – Клиническая характеристика групп пациентов с миксоматозом и фиброэластиновой недостаточностью

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p
Возраст, годы	48,2±12,7	55,8±13,3	0,0002
Пол, количество мужчин, %	46%	45%	0,89
Класс по NYHA I	11 (18%)	36 (21%)	0,68
II	25 (42%)	88 (51%)	0,22
III	20 (33%)	40 (23%)	0,12
IV	4 (7%)	9 (5%)	0,67
Фибрилляция предсердий, %	7 (12%)	26 (15%)	0,57
ЧСС, уд/мин	73,9±15,2	75,4±16,8	0,54
Систолическое АД, мм рт.ст.	135,2±14,3	137,9±16,2	0,25
Диастолическое АД, мм рт.ст.	79,8±8,7	77,4±9,4	0,08
Артериальная гипертензия, %	24 (40%)	82 (47%)	0,35
Диабет, %	3 (5%)	10 (6%)	0,82
Медикаментозная терапия			
β-блокаторы, %	25 (42%)	83 (48%)	0,42
ИАПФ, %	37 (62%)	102 (59%)	0,68
Диуретики, %	16 (27%)	58 (34%)	0,32
ППТ, м ²	1,98±0,18	1,97±0,16	0,69

Большинство пациентов обеих групп имели легкую или умеренную симптоматику (I или II функциональный класс по NYHA). Фибрилляция предсердий выявлялась лишь у 12% пациентов с ББ и у 15% пациентов с ФЭН. Также не было различий между группами по частоте сердечных сокращений, уровню артериального давления, медикаментозной терапии.

Стандартные эхокардиографические параметры сравниваемых групп представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Сравнение основных эхокардиографических показателей обследованных групп

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p
КДР, мм	55,5±5,3	56,8±5,2	0,1
КСР, мм	39,1±7,2	38,1±7,0	0,34
КДО, мл	157,5±23,4	155,6±21,7	0,57
КСО, мл	76,4±18,1	73,2±17,6	0,23
УО, мл	83,0±16,6	80,4±15,2	0,27
ФВ ЛЖ, %	52,7±6,6	52,0±7,4	0,53
E, м/с	1,38±0,30	1,36±0,27	0,63
E/e'	12,2±3,9	12,8±4,2	0,35
Ap – A, мс	36,6±7,9	38,7±8,8	0,10
ВИВР, мс	52,5±12,7	49,6±10,7	0,09
ВИВР/TE–e'	2,8±0,9	2,6±1,1	0,20
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	161,8±34,7	159,4±43,9	0,70
Индекс объема ЛП, мл/м ²	69,6±33,4	72,4±38,3	0,61
Правый желудочек, мм	23,5±3,7	24,3±3,4	0,16
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	43,9±7,2	45,4±9,3	0,26

Как видно из таблицы, значимые различия между группами по размерам и объемам ЛЖ, его глобальной систолической функции отсутствуют. Не было никаких существенных различий между группами по числу пациентов с расширением (КДР > 40 мм) и систолической дисфункцией (ФВ < 60%) ЛЖ. Размеры и объемы других камер сердца, расчетное систолическое давление в легочной артерии также не различались между группами. Глобальная диастолическая функция ЛЖ, оцененная с помощью трансмитральной и тканевой доплерографии, была снижена как в ББ, так и в ФЭН группах.

Объем и площадь отверстия регургитации также были одинаковыми в обеих группах, однако у пациентов с ББ регургитация чаще была позднесистолической ($p=0,004$). Им оказался свойственен больший диаметр корня аорты и Z-критерий, но не больший размер восходящей аорты (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Характеристики митрального клапана и аорты у пациентов групп с миксоматозом и ФЭН

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p
Vena contracta, мм	7,5±2,5	7,9±2,8	0,33
Радиус PISA, мм	11,5±1,8	11,8±2,1	0,32
Объем МР, мл	70,5±9,6	71,6±8,5	0,40
Эффективная площадь отверстия регургитации, см ²	0,39±0,05	0,41±0,09	0,10
Корень аорты, мм	35,6±2,7	34,7±2,4	0,016
Z-критерий, см/м ²	1,88±0,21	1,79±0,18	0,002
Восходящая аорта, мм	33,7±3,8	33,4±3,5	0,58

Примечание: Z-критерий — отношение диаметра аорты к площади поверхности тела

Однако при анализе деформации миокарда (таблица 4.11) было выявлено снижение индексов продольной деформации в обеих группах пациентов с тяжелой МН по сравнению с референсными данными, полученными в популяционном исследовании HUNT (Dalen H. et al., 2010). При отсутствии популяционных референсных данных по радиальной и циркуферентной деформации, мы выявили их снижение в обеих группах по сравнению с данными Oxborough et al. (2009) для здоровых субъектов.

Таблица 4.11 – Показатели деформации миокарда ЛЖ у пациентов обеих групп

Показатели	ББ (n=60)	ФЭН (n=173)	p*	d**	Референсные значения
Продольная деформация, %	-13,5±2,2‡	-15,6±2,3‡	0,00001	0.93	-16,7±4,1§
Продольная СД, с ⁻¹	-0,89±0,15‡	-0,94±0,15‡	0,03	0.33	-1,03±0,27§
Продольная ранняя диастолическая СД, с ⁻¹	1,04±0,2‡	1,14±0,18‡	0,0004	0.53	1,24±0,35†
Циркуферентная деформация, %	-14,6±3,0‡	-15,9±2,8‡	0,003	0.44	-19,4±3,6†
Циркуферентная СД, с ⁻¹	-1,02±0,25‡	-1,11±0,26‡	0,02	0.35	-1,30±0,27†
Радиальная деформация, %	29,7±9,3‡	33,6±10,2‡	0,01	0.40	49±15†
Радиальная СД, с ⁻¹	1,08±0,3‡	1,2±0,36‡	0,02	0.36	1,68±0,50†

Примечания: * – достоверность различий при сравнении ББ и ФЭН групп. ** – сила эффекта определялась с помощью Cohen's d при сравнении ББ и ФЭН групп. ‡ – достоверные ($p < 0.00001$) различия при сравнении с референсными данными § – Dalen H. et al. (2010) и † – Oxborough D. et al. (2009)

Значимое снижение глобальной продольной, радиальной и циркуферентной деформации и скорости деформации миокарда у пациентов с болезнью Барлоу по

сравнению с пациентами с ФЭН (рисунок 4.3) было выявлено нами несмотря на отсутствие межгрупповых различий по фракции выброса ЛЖ.

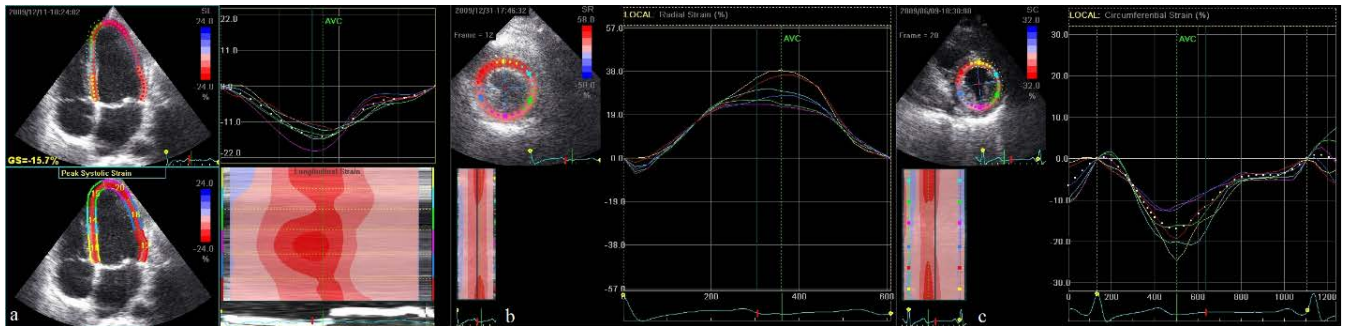


Рисунок 4.3 – Пример сниженной продольной (а), радиальной (б) и циркуферентной (с) деформации миокарда у пациента с фиброэластиновой недостаточностью и тяжелой митральной регургитацией (методика speckle-tracking)

Также у пациентов с ББ достоверно ниже была ранне-диастолическая продольная скорость деформации (таблица 4.11), хотя при сравнении параметров тканевой доплерографии (таких как время изоволюметрического расслабления (ВИВР) и соотношение ВИВР к $TE-e'$), которые хорошо коррелируют с давлением заклинивания легочной артерии вне зависимости от ФВ и объемной перегрузке при МН (Nagueh S.F. et al., 2009), достоверных различий между группами выявлено не было (таблица 4.9). Однако, сила эффекта (effect size) определенная с помощью Cohen's d , была значительной только для продольной систолической деформации, для ранне-диастолической продольной скорости деформации – средней. Для всех остальных показателей деформации она была низкой (таблица 4.11).

При проведении корреляционного анализа были выявлены значимые корреляции между предоперационной продольной деформацией и ФВ ЛЖ (деформация: $r = -0,67$, $p < 0,001$; скорость деформации: $r = -0,65$, $p < 0,001$). Были выявлены корреляции между величиной радиальной деформации и ФВ ЛЖ (деформация: $r = 0,48$, $p < 0,001$; скорость деформации: $r = 0,51$, $p < 0,001$). В группе ББ диаметр корня аорты

коррелировал с деформацией миокарда ЛЖ (продольная: $r = -0,56$, $p < 0,001$; циркуферентная: $r = 0,42$, $p < 0,001$). При линейном регрессионном анализе было выявлено влияние пола ($p = 0,006$), максимальной глубины пролабирования створок ($p = 0,01$), наличия миксоматоза ($p = 0,001$) и фиброза ($p = 0,01$) удаленных створок МК на величины продольной и радиальной деформации миокарда ЛЖ.

Таким образом, в нашем исследовании, помимо снижения деформации ЛЖ при тяжелой МН, между пациентами с различными формами дегенеративного поражения МК выявлены достоверные различия в предоперационной систолической и диастолической деформации миокарда. Так как соединительная ткань миокарда не изолирована, а представляет из себя единый континуум с соединительной тканью створок МК (França H.H., 2000), то эти различия могут быть обусловлены более выраженным поражением интрамиокардиального экстрацеллюлярного матрикса при миксоматозном ПМК, что было подтверждено в классическом исследовании Morales et al. (1992), в котором авторы пришли к выводу, что обычно выявляемые 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 представляет из себя не только сеть, определяющую пространственное расположение кардиомиоцитов, но и ограничивает их растяжение в диастолу, а также обеспечивает передачу усилия и сохранение энергии при сокращении в систолу (Pore A.J. et al., 2008).

Утолщение створок МК при болезни Барлоу может быть обусловлено не только миксоматозом, но и повышенной продукцией белков ЭЦМ в миокарде, что приводит к ухудшению как систолической, так и диастолической функции ЛЖ (Klein G. et al., 2005; Meyer A. et al., 2012). При фиброэластиновой недостаточности, напротив, продукция компонентом ЭЦМ значительно снижена (Fornes P. et al., 1999).

Большой диаметр аорты у пациентов с миксоматозной болезнью Барлоу также может быть обусловлен более выраженными изменениями экстрацеллюляр-

ного матрикса (Saracini C. et al., 2012). Известно также, что ПМК является независимым предиктором большего размера аорты в общей популяции с неизменными в остальном эхокардиографическими показателями (Matos–Souza J.R. et al., 2010).

Более низкая предоперационная систолическая функция ЛЖ у пациентов с ББ может сказываться на их послеоперационном средне– и долгосрочном прогнозе, т.к. было показано, что низкая продольная деформация миокарда ЛЖ является предиктором ухудшения ФВ ЛЖ у пациентов с тяжелой МН (De Agustín J.A. et al., 2010; Marciniak A. et al., 2011).

Таким образом, снижение функции ЛЖ у пациентов с ПМК, может быть обусловлено не только гемодинамическими изменениями при тяжелой МН, но и особенностями строения экстрацеллюлярного матрикса при данной патологии, которое может непосредственно сказываться на функции миокарда.

Для оценки влияния этих изменений на восстановление функции ЛЖ после коррекции МН, мы оценили клинические и гемодинамические характеристики пациентов в зависимости от наличия или отсутствия нарушений деформации миокарда ЛЖ.

4.1.3 Строение и функция левого желудочка после оперативного вмешательства на митральном клапане

Из 233 пациентов, включенных в данное ретроспективное исследование, ФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2009 по 2011 годы пластика МК (квадри– или триангулярная резекция пролабирующего сегмента, пластика кольца, а при необходимости, и использование искусственных хорд) была выполнена у 196 (84%) пациентов. 37 пациентам (16%) проводилось протезирование МК с сохранением хордального аппарата, включая 5 пациентов (2%), у которых первичная пластика оказалась неэффективной (рисунок 4.4).

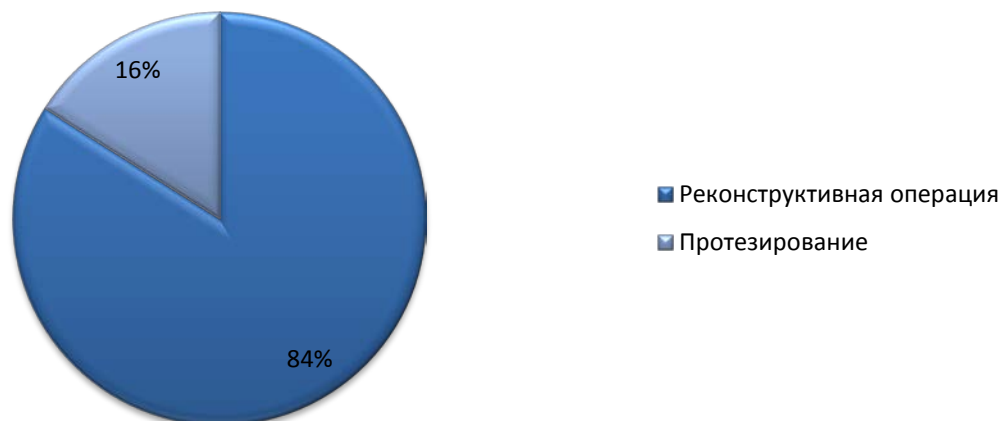


Рисунок 4.4 – Соотношение пациентов с разными методами коррекции тяжелой МН при ПМК в обследованной группе

Части пациентов (53 пациента) была выполнена послеоперационная эхокардиография, дополненная оценкой деформации миокарда. Срок повторной эхокардиографической оценки колебался от 4 до 15 месяцев после операции (средний $6,1 \pm 3,5$ месяцев).

Мы проанализировали гемодинамические последствия устранения объемной перегрузки ЛЖ после реконструктивной коррекции пролапса МК. В таблице 4.12 сопоставляются результаты трансторакальной эхокардиографии до и после коррекции митральной недостаточности.

Как видно из таблицы 4.12, после выполнения реконструктивной операции наблюдалось достоверное снижение систолических и диастолических размеров и объемов ЛЖ. Эти изменения вполне закономерны и ожидаемы на фоне устранения объемной перегрузки ЛЖ.

Митральная регургитация, как следует из таблицы 4.12 и рисунка 4.5 достоверно снизилась у большинства пациентов после пластики задней створки (и кольца) МК ($\chi^2=7,5$; $p=0,006$).

Таблица 4.12 – Сравнение эхокардиографических показателей до и после реконструктивной коррекции ПМК

Показатели	До коррекции	После коррекции	p
КДР, мм	58,8±7,6	49,9±5,6	0,00001
КСР, мм	39,4±7,5	33,5±6,0	0,0005
КДО, мл	156,6±32,1	104,1±22,8	0,00001
КСО, мл	85,4±26,4	44,5±16,1	0,00001
УО (расчетный), мл	71,2±18,1	59,6±15,0	0,005
УО (эффективный), мл	44,7±16,6	55,4±12,8	0,004
ФВ ЛЖ, %	63,8±12,8	59,6±14,5	0,20
Нарушение кинетики, %	49%	43%	0,61
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	191,5±42,4	163,4±41,6	0,0067
Индекс объема ЛП, мл/м ²	88,7±38,9	66,2±43,2	0,025
Площадь отверстия МК, см ²	5,5±0,6	3,3±0,56	0,00001
E, м/с	1,25±0,32	1,28±0,29	0,68
ВИВР, мс	55,1±14,8	60,6±15,2	0,06
ВИВР/T _{E-e'}	3,2±1,5	3,7±1,6	0,10
Максимальный градиент на МК, мм рт. ст.	5,1±1,2	8,3±2,7	0,00001
Средний градиент на МК, мм рт. ст.	2,5±1,1	3,3±1,2	0,005
Митральная регургитация, степень	3,5±0,5	1,1±0,79	0,00001
Правый желудочек, мм	32,6±6,9	31,3±6,2	0,41
Передняя стенка, мм	5,5±1,2	5,2±0,91	0,24
Диастолическая дисфункция ПЖ, %	52%	46%	0,61
Трикуспидальная регургитация, степень	0,95±0,54	0,87±0,42	0,49
Давление в ЛА, мм рт. ст.	44,9±8,5	36,6±7,1	0,00001

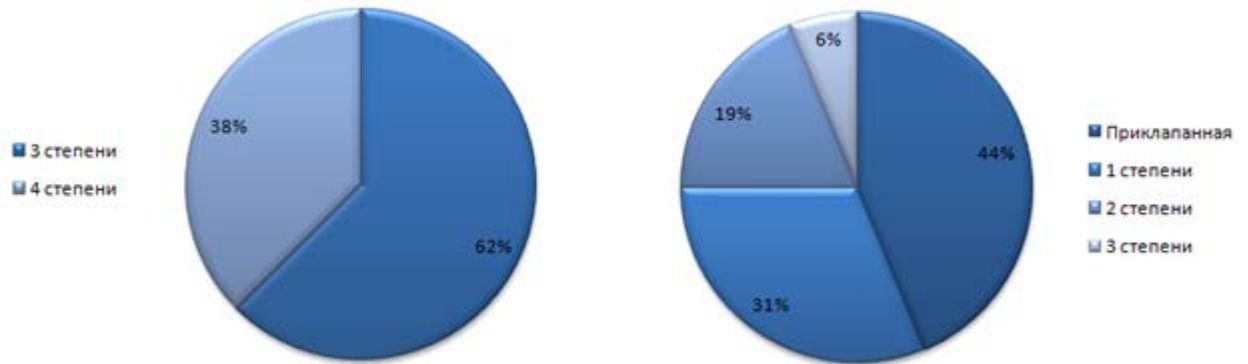


Рисунок 4.5 – Соотношение степени митральной недостаточности до и после реконструктивной операции МК

В большинстве случаев (75% пациентов) МР после реконструктивной операции была либо легкой, либо приклапанной. Умеренная (вторая степень) МР наблюдалась у 19% пациентов. И лишь у 6% пациентов с пластикой кольца МК в послеоперационном периоде наблюдалась тяжелая степень МН (рисунок 4.6).

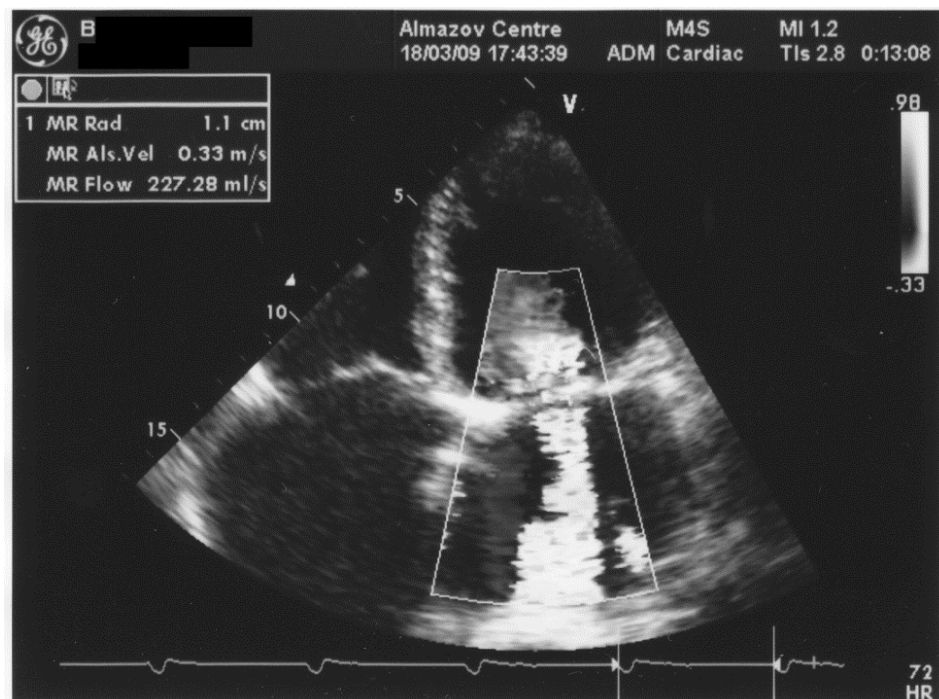


Рисунок 4.6 – Пациент Б., пример резидуальной тяжелой МН после пластики МК

Объем МР после регургитации составил у них $63,5 \pm 26,2$ мл, ERO (площадь эффективного отверстия регургитации) – $0,3 \pm 0,14$ см², радиус PISA (площади проксимальной изоскоростной поверхности) – 11 мм.

Основными причинами повторного появления тяжелой МР после реконструктивной операции по данным литературы является прогрессирующее дегенеративных изменений (утолщение и пролабирование) в створках митрального клапана, в особенности при поражении передней створки (Shimokawa T. et al., 2011). Вероятность повторного появления тяжелой МР колеблется от 2,6% (при фиброзно-ластинной недостаточности) до 6% (при болезни Барлоу) в год (Flameng W. et al., 2008), что совпадает с результатами наших исследований.

Систолическая функция ЛЖ исходно приближалась к нижней границе нормы (60%) для пациентов с тяжелой митральной недостаточностью (согласно рекомендациям АНА/АСС (Bonow R.O. et al., 2006; Nishimura R.A. et al., 2014). После операции ФВ ЛЖ несколько снизилась, но при этом произошел достоверный прирост эффективного УО (рассчитывался по кровотоку в выносящем тракте ЛЖ) за счет уменьшения регургитационной составляющей в выбросе ЛЖ. Таким образом, снижение расчетной ФВ произошло лишь за счет уменьшения объемной перегрузки ЛЖ.

Оценка динамики диастолической функции представляет некоторую сложность при использовании традиционных эхокардиографических методик. Как из-за объемной перегрузки до оперативного вмешательства, обусловленной тяжелой МР и увеличением объема крови, проходящего через МК в раннюю систолу, так и из-за уменьшения площади МО после пластики кольца МК. При пластике кольца митрального клапана кольцом Карпентье (рисунок 4.7) происходит искусственное создание легкого стеноза МК (площадь МО уменьшилась с $5,5 \pm 0,6$ до $3,3 \pm 0,6$ см²; $p=0,00001$), что препятствует трансмитральному кровотоку (средний градиент повысился с $2,5 \pm 1,1$ до $3,3 \pm 1,2$ мм рт. ст.; $p=0,005$). Максимальная скорость кровотока через МК (волна Е трансмитрального кровотока) существенно не изменилась после хирургического вмешательства, и сохранилась на верхней границе нормы и до и после пластики кольца МК. Использование для оценки диастолической функции

показателей ВИВР и ВИВР/ $T_{E-e'}$, применение которых, согласно рекомендациям ASE/EAE, допустимо как при МН, так и при митральном стенозе, также не выявило значимой динамики после хирургического вмешательства (Diwan A. et al., 2005; Nagueh S.F. et al., 2009).

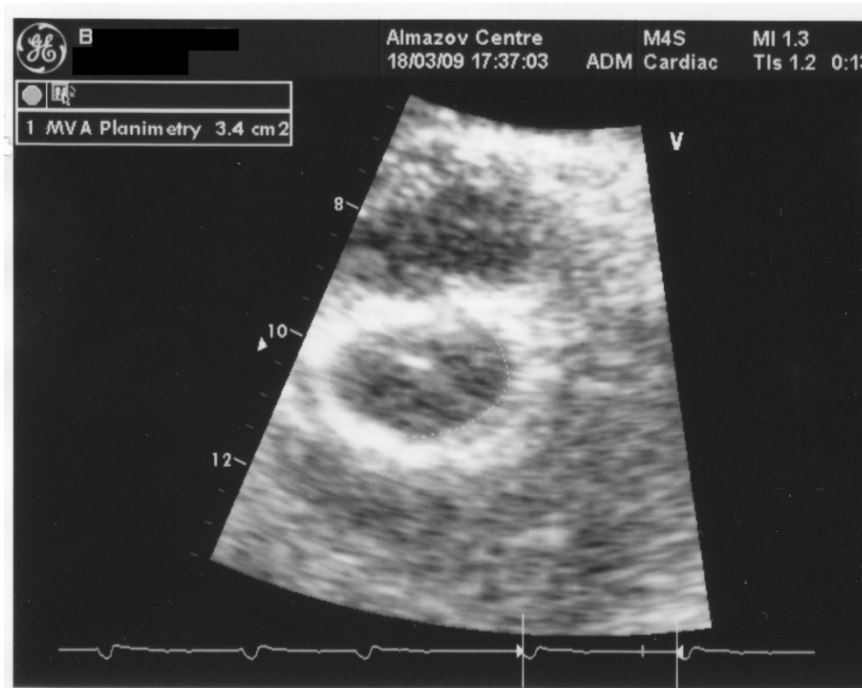


Рисунок 4.7 – Пациент Б., пример пластики кольца МК, приводящее к уменьшению площади МО (3,4 см²)

Индекс объема ЛП также достоверно уменьшился после реконструктивной операции, однако уменьшение составило в среднем лишь 25,4%, и не было столь выраженным, как уменьшение объема ЛЖ. Но следует отметить, что наибольшие значения индекса объема ЛП были отмечены у пациентов с повторно появившейся после операции тяжелой митральной регургитацией.

Давление в ЛА достоверно снизилось после операции ($p=0,00001$), но осталось несколько выше нормы ($36,6 \pm 7,1$ мм рт. ст.). Согласно литературным данным, резидуальная легочная гипертензия чрезвычайно распространена среди пациентов перенесших реконструктивную операцию по поводу ПМК. Так по Goldstone A.V. et al. (2011), она выявляется у 46% пациентов и является независимым предиктором послеоперационной смертности и заболеваемости вне зависимости от исходного

давления в ЛА. Сохраняющейся легочной гипертензией, вероятно, можно объяснить отсутствие значимой динамики со стороны правых камер – сохранилась гипертрофия (толщина передней стенки > 5 мм) и диастолическая дисфункция ПЖ. У пациентов с резидуальной тяжелой МР также были выявлены признаки систолической дисфункции ПЖ (систолическая скорость латеральной части кольца трикуспидального клапана – $Sa < 10$ см/с). Трикуспидальная регургитация значимо не изменилась после коррекции МН, вторая степень ТР наблюдалась лишь у одного пациента, что не соответствует данным, опубликованным ранее относительно прогрессирования трикуспидальной регургитации после реконструктивной операции на МК при пролапсе (Немченко Е.В. и соавт., 2006). Хотя последние данные указывают на позднюю манифестацию ТР после хирургического вмешательства на МК (Katsi V. et al., 2012).

Уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ в обследованной группе ($-28,1$ г/м²) полностью соответствовало таковому по литературным данным (-28 г/м²) (Stulak JM. et al., 2011), и было обусловлено преимущественно уменьшением конечно-диастолического размера ЛЖ.

При сравнении с результатами предыдущих исследований, выполненных в нашем Центре на больных с той же патологией, можно отметить, что дооперационные показатели ЛЖ в нашем исследовании оказались достоверно ниже, чем 5 лет назад (КДО: $156,6 \pm 32,1$ мл и $214,4 \pm 60,1$ мл, соответственно; $p=0,00001$) (Исаков С.В., 2006). Эти данные свидетельствуют о тенденции более раннего выполнения реконструктивного вмешательства на МК при пролапсе, что полностью соответствует мнению большинства исследователей и позволяет добиться лучшего обратного ремоделирования ЛЖ после устранения объемной перегрузки (Омельченко М.Ю. , 2008; Adams D.H. et al., 2010; Stulak JM. et al., 2011; Suri R.M. et al., 2011).

Таким образом, при анализе послеоперационной динамики функции, размеров и объемов камер сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики нами выявлено закономерное уменьшение размеров и объемов левых камер сердца, изменение трансмитрального кровотока, без существенной динамики систолической

функции ЛЖ, оцененной традиционным методом. Для более тонкого количественного анализа динамики функции ЛЖ мы проанализировали показатели деформации миокарда ЛЖ до и после выполнения реконструктивной операции на МК.

В таблице 4.13 представлены показатели глобальной систолической и диастолической продольной, радиальной и циркуферентной деформации миокарда ЛЖ.

Таблица 4.13 – Динамика показателей деформации миокарда у пациентов с ПМК после реконструктивной операции на МК

Показатели	До операции	После операции	p
Продольная деформация, %	-13,8±2,5	-14,6±2,7	0,20
Скорость систолической продольной деформации, с ⁻¹	-0,93±0,12	-0,98±0,13	0,09
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe), с ⁻¹	1,18±0,2	1,24±0,21	0,38
Циркуферентная деформация, %	-14,4±2,5	-14,7±2,9	0,64
Скорость циркуферентной деформации, с ⁻¹	-1,08±0,18	-1,11±0,21	0,52
Радиальная деформация, %	28,8±8,4	29,8±8,8	0,63
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	1,05±0,29	1,09±0,26	0,55

Как мы видим, при анализе всей группы пациентов с ПМК, несмотря на небольшой прирост, не наблюдается достоверной динамики показателей деформации миокарда после выполнения реконструктивного вмешательства на МК. Однако, когда мы разделили пациентов по исходным значениям продольной систолической деформации и СД (больше и меньше пограничного значения систолической дисфункции -14,1% и/или -0,98 с⁻¹), то выявили существенную разницу в динамике глобальной продольной деформации и СД, причем как систолической, так и диастолической (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Послеоперационная динамика показателей деформации миокарда в зависимости от исходных ее значений

Показатели	До операции	После операции	p
Продольная деформация и СД больше –14,1% и/или –0,98 с⁻¹			
Продольная деформация, %	-14,9±1,8	-16,2±1,8	0,0003
Скорость систолической продольной деформации, с ⁻¹	-1,01±0,09	-1,08±0,08	0,001
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe), с ⁻¹	1,21±0,13	1,31±0,14	0,0002
Циркумферентная деформация, %	-15,2±2,1	-16,5±2,3	0,003
Скорость циркумферентной деформации, с ⁻¹	-1,13±0,13	-1,26±0,14	0,00001
Радиальная деформация, %	31,2±7,6	32,5±7,1	0,03
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	1,12±0,22	1,18±0,24	0,0005
Продольная деформация и СД меньше –14,1% и/или –0,98 с⁻¹			
Продольная деформация, %	-12,5±1,9	-12,6±2,0	0,89
Скорость систолической продольной деформации, с ⁻¹	-0,83±0,11	-0,86±0,1	0,43
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe), с ⁻¹	1,14±0,23	1,15±0,19	0,89
Циркумферентная деформация, %	-13,5±2,2	-13,7±2,7	0,81
Скорость циркумферентной деформации, с ⁻¹	-1,02±0,13	-1,06±0,16	0,44
Радиальная деформация, %	25,9±7,8	26,7±8,2	0,77
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	0,97±0,16	0,98±0,17	0,87

У пациентов с исходно лучшими значениями продольной систолической деформации и СД (больше –14,1% и/или –0,98 с⁻¹) наблюдалась положительная динамика после операции как продольной (рисунок 4.8), так и радиальной и циркумферентной деформации.

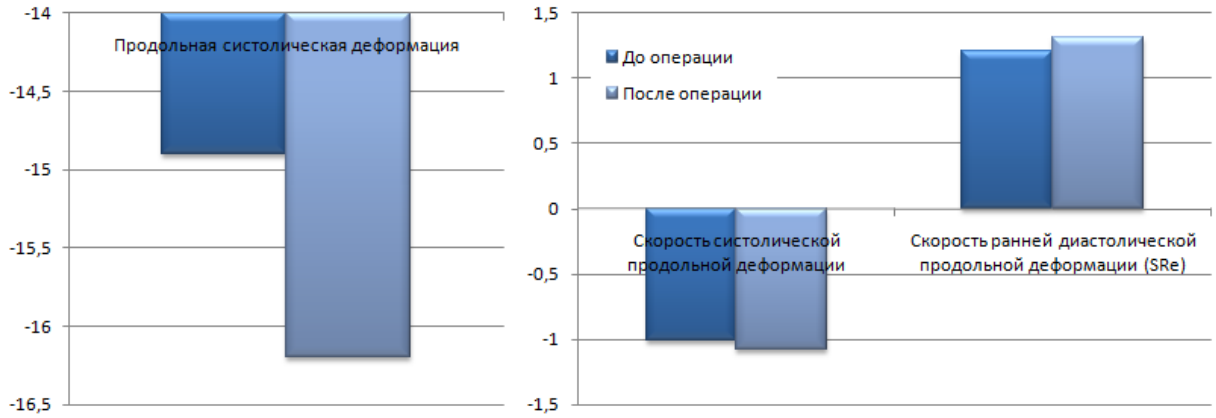


Рисунок 4.8 – Динамика деформации после операции у пациентов с ПМК с предоперационными значениями продольной систолической деформации и СД выше пороговых (больше $-14,1\%$ и/или $-0,98\text{ с}^{-1}$)

Напротив, у пациентов с исходными значениями ниже пороговых, деформация после реконструктивного вмешательства существенно не менялась. Причем различий не было по всем трем компонентом деформации миокарда.

Таким образом, разработанные пограничные значения продольной систолической деформации ЛЖ ($-14,1\%$ и/или $-0,98\text{ с}^{-1}$) также оказались предиктором улучшения сократительной способности ЛЖ после коррекции МН.

Диастолическая функция ЛЖ, в свою очередь, напрямую зависит от его систолической функции, так как энергия накапливаемая в миокарде во время систолы высвобождается в начале его релаксации, приводя к поступлению большей части крови из ЛП в периоде раннего диастолического наполнения (Borg AN. et al., 2010). Поэтому закономерно различие между подгруппами с различной предоперационной продольной систолической деформацией ЛЖ ($-14,1\%$ и/или $-0,98\text{ с}^{-1}$) по величине дооперационной диастолической функции (таблица 4.5) и ее динамике после операции (таблица 4.14).

Для оценки возможности прогнозирования обратного ремоделирования ЛЖ и других камер сердца с помощью пороговых значений продольной деформации миокарда ЛЖ, были сопоставлены две подгруппы пациентов с продольной деформацией больше и меньше $-14,1\%$ и/или скоростью продольной деформации больше и меньше $-0,98\text{ с}^{-1}$ (таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Сравнение эхокардиографических показателей после реконструктивной операции в зависимости от исходных значений продольной деформации

Показатели	Больше –14,1% и/или –0,98 с ⁻¹	Меньше –14,1% и/или –0,98 с ⁻¹	р
КДР, мм	48,9±5,2	51,1±5,0	0,21
КСР, мм	30,4±5,6	37,2±5,1	0,02
КДО, мл	98,6±14,7	104,6±15,5	0,025
КСО, мл	34,7±15,8	56,1±14,7	0,0002
УО (расчетный), мл	63,9±14,9	54,5±13,8	0,06
УО (эффективный), мл	58,9±11,7	51,2±10,6	0,05
ФВ ЛЖ, %	64,8±13,3	53,4±12,4	0,014
Нарушение кинетики, %	21%	69%	0,004
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	155,7±38,7	172,5±35,5	0,03
Индекс объема ЛП, мл/м ²	53,8±22,7	80,9±18,9	0,0006
Площадь отверстия МК, см ²	3,4±0,5	3,2±0,4	0,21
Е, м/с	1,24±0,26	1,3±0,3	0,53
Максимальный градиент на МК, мм рт. ст.	7,9±2,1	8,8±2,4	0,24
Средний градиент на МК, мм рт. ст.	3,1±0,8	3,5±1,2	0,25
Митральная регургитация, степень	0,8±0,5	1,5±0,7	0,002
Правый желудочек, мм	30,7±7,2	32,0±8,9	0,64
Передняя стенка, мм	4,9±0,82	5,6±1,1	0,14
Диастолическая дисфункция ПЖ, %	42%	51%	0,59
Трикуспидальная регургитация, степень	0,85±0,53	0,89±0,65	0,84
Давление в ЛА, мм рт. ст.	33,6±6,2	40,2±5,7	0,003

Как следует из таблицы, у пациентов с исходно низкими значениями продольной деформации и СД миокарда ЛЖ после реконструктивной операции сохраняются достоверно худшие объемные и сократительные показатели ЛЖ – большой

конечно–систолический размер, большие конечно–систолический и диастолический объемы, меньшая фракция выброса и больший индекс локальной сократимости. Также у этих пациентов были большими индексы массы миокарда ЛЖ и объема левого предсердия. Полученные результаты свидетельствуют о худшем обратном ремоделировании сердца после устранения объемной перегрузки и о возможно необратимых фибротических изменениях миокарда ЛЖ, препятствующих восстановлению систолической функции ЛЖ у этой группы пациентов с ПМК.

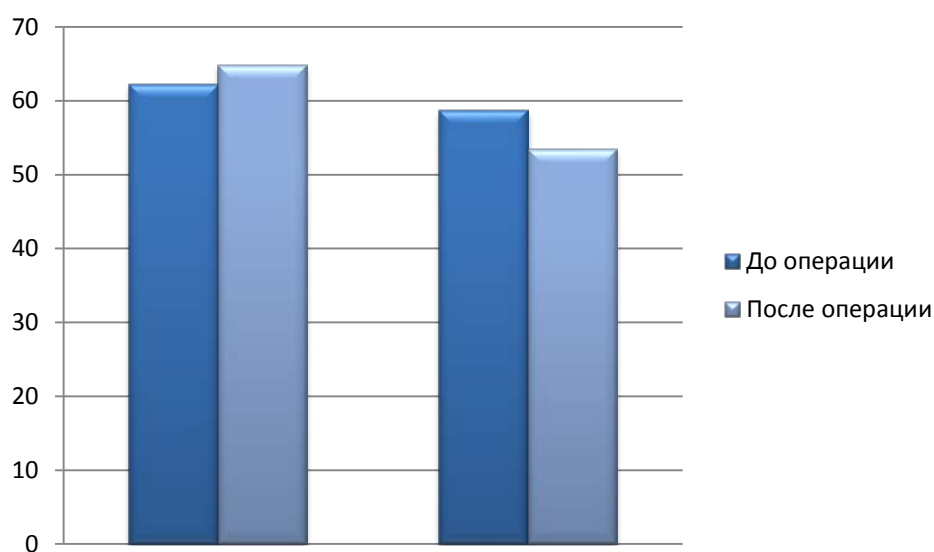


Рисунок 4.9 – Динамика ФВ после реконструктивного вмешательства на МК у пациентов с ПМК в зависимости от исходных значений деформации: больше – 14,1% и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$ (справа), меньше – 14,1% и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$ (слева)

У пациентов с исходно низкими значениями деформации ЛЖ после операции также большим было давление в легочной артерии, а значения продольной глобальной систолической деформации до реконструктивной операции на МК коррелировали с величиной систолического давления в ЛА ($r=-40$; $p=0,01$) и наличием резидуальной легочной гипертензии после нее ($r=-38$; $p=0,014$) (рисунок 4.10).

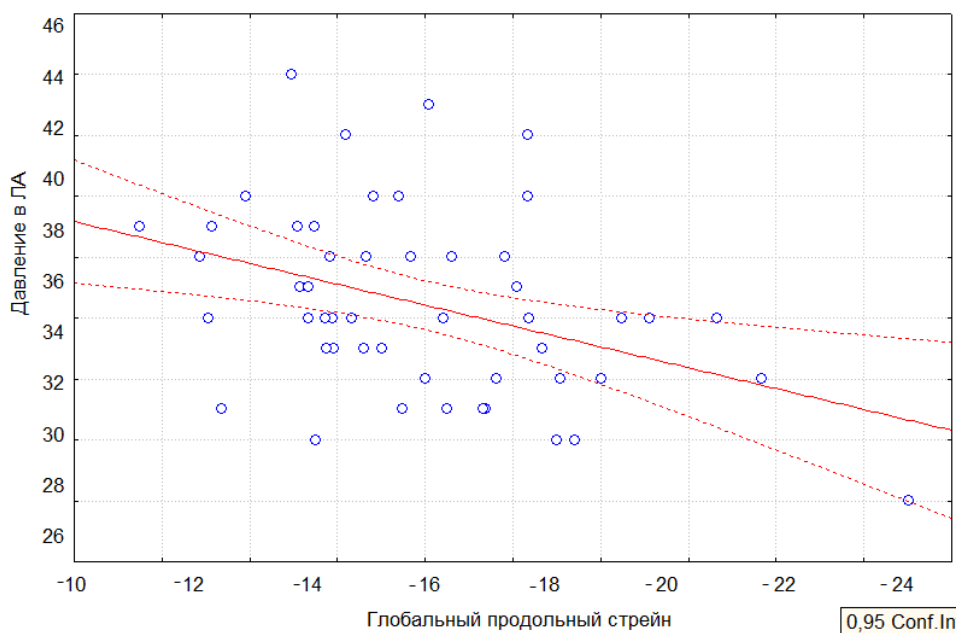


Рисунок 4.10 – Корреляция между систолическим давлением в ЛА после реконструктивной операцией и исходной глобальной систолической продольной деформацией ЛЖ в группе пациентов с ПМК ($r=-40$; $p=0,01$)

Таким образом, определенные нами пороговые значения продольной систолической деформации ЛЖ ($-14,1\%$ и/или $-0,98 \text{ с}^{-1}$) могут служить предикторами худшего обратного ремоделирования ЛЖ и худшего восстановления систолической функции ЛЖ после реконструктивной операции у пациентов с ПМК и тяжелой МН.

Заключение

Подводя итоги проведенного анализа функции левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана, осложненным тяжелой митральной недостаточностью, до и после хирургического вмешательства можно сделать следующие выводы:

- 1) Использование стандартных показателей ФВ и КДР ЛЖ не позволяет выявить пациентов с худшим функциональным классом СН, меньшим ударным объемом, худшей локальной сократимостью и диастолической дисфункцией ЛЖ, которым может быть показано оперативное вмешательство

- 2) Ухудшение деформации миокарда ЛЖ наблюдается у пациентов с ПМК и тяжелой МН несмотря на отсутствие признаков систолической дисфункции ЛЖ, оцененной традиционными методами, которые являются объем-зависимыми и недооценивают снижение сократимости ЛЖ при наличии тяжелой МН
- 3) Пациенты с тяжелой митральной недостаточностью и с выраженным миксоматозом створок митрального клапана имеют худшую систолическую функцию ЛЖ чем пациенты с фиброэластиновой недостаточностью, что может быть обусловлено поражением интрамиокардиального экстрацеллюлярного матрикса
- 4) Оценка глобальной деформации миокарда с помощью методики speckle tracking имеет хорошую межисследовательскую воспроизводимость при ПМК и тяжелой МН, и, следовательно, может использоваться для раннего выявления нарушений систолической и диастолической функции у этой группы пациентов
- 5) Пороговые значения продольной деформации миокарда ($-14,1\%$ и/или $-0,98\text{ с}^{-1}$), имеют высокую чувствительность и специфичность в раннем выявлении систолической дисфункции у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью и еще сохранной фракцией выброса ЛЖ
- 6) Разработанные пороговые значения продольной систолической деформации ЛЖ являются предикторами худшей сократительной способности ЛЖ после коррекции тяжелой митральной недостаточности.

4.2 Стрoение и функция левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана, без митральной регургитации

Для анализа особенностей ремоделирования и функции миокарда ЛЖ у молодых пациентов с ПМК без митральной недостаточности, мы обследовали группу 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 80 здоровых обследованных из того же исследования без ПМК и других диспластических синдромов и фенотипов. 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 (таблица 4.16), таких как возраст, половое распределение в группах, вес, частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) в покое. Однако, пациенты с ПМК были выше и, соответственно, имели большую площадь поверхности тела (ППТ), чем здоровые субъекты, что впрочем характерно для молодых людей с подобной патологией (CARDIA study. Flack J.M. et al., 1999).

Таблица 4.16 – Исходные характеристики пациентов с ПМК и контроля

Показатели	ПМК	Контроль	p
Возраст, годы	$19,7 \pm 1,6$	$20,1 \pm 1,6$	0,62
Пол, количество мужчин, %	56 (72%)	50 (63%)	0,23
Рост, м	$1,89 \pm 0,11$	$1,79 \pm 0,09$	0,0003
Вес, кг	$61,6 \pm 7,9$	$60,5 \pm 9,5$	0,64
ППТ, м ²	$1,88 \pm 0,08$	$1,78 \pm 0,16$	0,004
ЧСС, уд/мин	$76,8 \pm 14,3$	$74,2 \pm 15,7$	0,51
Систолическое АД, мм рт.ст.	$115,1 \pm 8,5$	$117,8 \pm 9,4$	0,25
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$68,6 \pm 7,4$	$71,7 \pm 8,9$	0,15

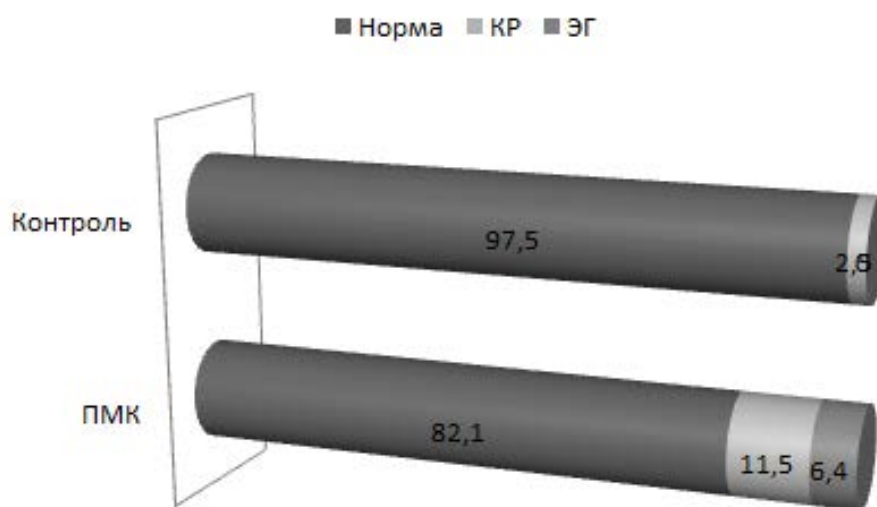
При сравнении стандартных эхокардиографических параметров ЛЖ оказалось, что обследованные с ПМК имели большие конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ, однако эти различия нивелировались при соотношении размеров ЛЖ к площади поверхности тела (таблица 4.17). Конечный систолический и диастолический объемы и фракция выброса ЛЖ, рассчитанные по методу Симпсона, были несущественно больше в группе ПМК.

Таблица 4.17 – Сравнение основных эхокардиографических показателей

Показатели	ПМК	Контроль	p
КДР, мм	47,5±4,9	45,6±4,5	0,01
КСР, мм	29,4±4,4	28,1±3,6	0,04
ИКДР, мм/м ²	25,3±2,8	25,6±2,5	0,47
ИКСР, мм/м ²	15,6±2,1	15,8±2,0	0,54
КДО, мл	93,5±21,9	89,3±19,2	0,20
КСО, мл	35,3±11,1	33,9±8,9	0,38
ФВ ЛЖ, %	61,4±6,3	62,0±5,4	0,52
Индекс локальной сократимости, ед.	1,46±0,4	1,0±0,0	0,002
Число пациентов с нарушениями локальной сократимости, %	18 (23%)	0	0,00001
E, м/с	0,93±0,18	0,90±0,16	0,27
E/A	1,7±0,4	1,74±0,42	0,54
E-DT, мс	165,0±34,4	164±42	0,87
e', см/с	15,0±1,2	15,4±1,4	0,80
E/e'	6,0±1,7	5,8±1,2	0,39
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	84,2±20,4	83,5±15,9	0,80
Индекс объема ЛП, мл/м ²	22,7±2,7	21,6±2,9	0,015
Правый желудочек, мм	23,6±3,5	24,5±3,7	0,12

Фракция выброса ЛЖ, рассчитанная по методу Симпсона, у пациентов с ПМК, значимо не отличалась от таковой в контрольной группы, но в этой группе почти у четверти пациентов при визуальной оценке выявлялись нарушения локальной сократимости. Преимущественно это была легкая или, реже, умеренная гипокинезия МЖП и верхушки, что не сильно влияло на глобальную сократимость.

Индекс массы миокарда ЛЖ у обследованных с ПМК также не отличался от контрольной группы, однако в группе ПМК достоверно больше было лиц с концентрическим ремоделированием ($\chi^2=5,37$; $p=0,02$) и эксцентрической гипертрофией ЛЖ ($\chi^2=4,98$; $p=0,025$) (рисунок 4.11). 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 влияния уровня АД на ремоделирование ЛЖ ($F=2,9$; $p=0,23$).



Примечания: КР – концентрическое ремоделирование, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

Рисунок 4.11 – Доля пациентов с ремоделированием ЛЖ в обследованных группах

У пациентов с ПМК и КР ЛЖ по сравнению с пациентами с ПМК, но без ремоделирования и гипертрофии ЛЖ, оказался больше размер ЛП (31,3±5,9 мм против 28,7±3,1 мм; $p=0,03$) и больше скорость пика А трансмитрального кровотока (0,84±0,17 м/с против 0,57±0,12 м/с; $p=0,003$), что может отражать больший вклад систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ из-за нарушения релаксации при его концентрическом ремоделировании.

В целом, между группами не было выявлено различий по стандартным показателям глобальной систолической функции ЛЖ, оцененной по методу Симпсона, и глобальной диастолической функции ЛЖ, оцененной по показателям трансмитрального кровотока и тканевой доплерографии.

Однако учитывая, что часть молодых пациентов с ПМК имели локальные нарушения сократимости ЛЖ при визуальной оценке, мы выполнили объективную количественную оценку региональной и глобальной систолической и диастолической функции миокарда с помощью методики speckle tracking.

4.2.1 Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана, без значимой митральной регургитации

Исследование систолической деформации миокарда ЛЖ мы начали с анализа продольной деформации (продольный стрейн), которая представляет собой укорочение сегмента ЛЖ по длинной оси в систолу (движение основания сердца к верхушке) (рисунок 2.8).

В таблице 4.18 представлены пиковые значения (среднее ± стандартное отклонение) систолической продольной деформации всех сегментов ЛЖ и средних значений по стенкам в обеих группах.

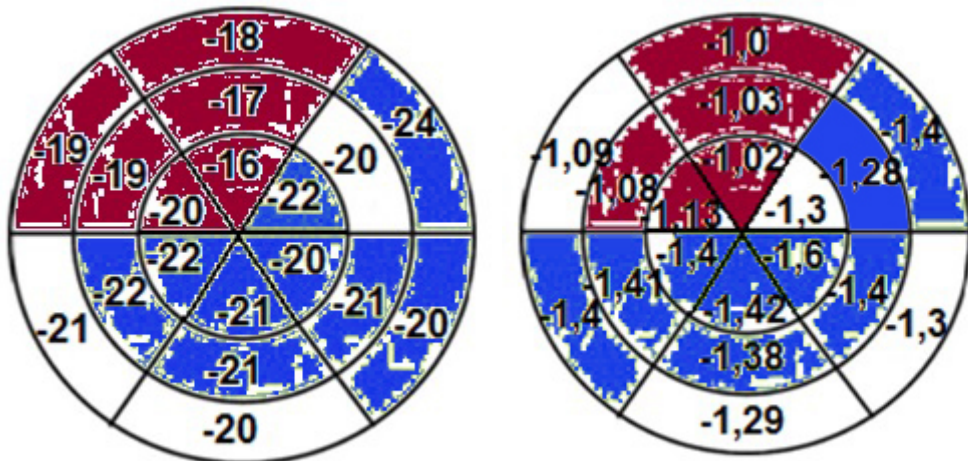
Таблица 4.18 – Сравнение пиковых значений продольной систолической деформации миокарда в группе ПМК и контрольной группе

Сегменты	ПМК (n=78)	Контроль (n=80)	p
ППГ базальный, %	-18,0±3,9	-19,4±3,5	0,018
ППГ срединный, %	-17,0±4,1	-18,7±4,5	0,014
ППГ верхушечный, %	-16,2±3,5	-17,8±4,3	0,011
Среднее значение по ППГ, %	-17,1±3,2	-18,7±3,4	0,003
Передний базальный, %	-23,5±4,9	-19,8±3,8	0,00001
Передний срединный, %	-19,5±3,7	-20,1±3,2	0,28
Передний верхушечный, %	-22,0±3,0	-19,7±4,2	0,0001
Среднее значение по передней стенке, %	-21,8±3,6	-19,9±3,3	0,0007
Боковой базальный, %	-20,0±4,4	-17,3±4,5	0,0002
Боковой срединный, %	-20,5±4,9	-17,1±4,4	0,00001
Боковой верхушечный, %	-20,3±4,7	-17,6±4,4	0,0003
Среднее значение по боковой стенке, %	-20,3±4,4	-17,3±4,2	0,00001
Задний базальный, %	-20,4±3,9	-19,9±4,4	0,45
Задний срединный, %	-20,9±4,1	-17,2±4,4	0,00001
Задний верхушечный, %	-21,1±4,2	-17,8±4,1	0,00001
Среднее значение по задней стенке, %	-20,7±3,8	-18,4±4,1	0,0004
Нижний базальный, %	-21,2±3,8	-20,6±3,9	0,33
Нижний срединный, %	-21,6±2,9	-19,6±3,4	0,0001
Нижний верхушечный, %	-22,0±3,0	-19,5±4,4	0,0001
Среднее значение по нижней стенке, %	-21,6±2,9	-19,9±3,5	0,001
НПГ базальный, %	-19,1±2,2	-19,9±3,1	0,06
НПГ срединный, %	-19,4±3,2	-20,8±3,1	0,006
НПГ верхушечный, %	-19,9±5,4	-21,6±3,4	0,019
Среднее значение по НПГ, %	-19,5±3,6	-20,7±3,1	0,026
Глобальная деформация, %	-20,6±3,8	-19,6±3,4	0,12

Как следует из таблицы 4.18, глобальный продольный стрейн у лиц с ПМК был несколько выше, но существенно не отличался от контрольной группы (-20,6±3,8% vs. -19,6±3,4%, соответственно; p=0,12). При этом, значимые отличия между группами по величинам локальной продольной деформации имеются в четырех из шести стенок ЛЖ: снижение в МЖП (передне- и ниже-перегородочные

сегменты) и повышение в боковой, задней и нижней стенках у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.12).

Таким образом, повышение деформации и гиперкинез в области боковой, задней и нижней стенок могут маскировать снижение сократимости ЛЖ, поэтому для выявления изолированного снижения сократимости МЖП, передней стенки и верхушки необходим посегментный анализ деформации миокарда ЛЖ.



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

Рисунок 4.12 – Значения пиковой систолической продольной деформации (слева) и продольной СД (справа) сегментов ЛЖ в группе пациентов с ПМК

Величины продольной деформации в различных сегментах в контрольной группе имели небольшой разброс 4,5% (среднее $-19,6 \pm 3,4\%$) и колебались от $-17,1\%$ в боковом срединном сегменте до $-21,6\%$ верхушечном передне–перегородочном сегменте. Глобальный продольный стрейн (среднее значение продольной систолической деформации для ЛЖ) имел нормальное распределение в контрольной группе (рисунок 4.13).

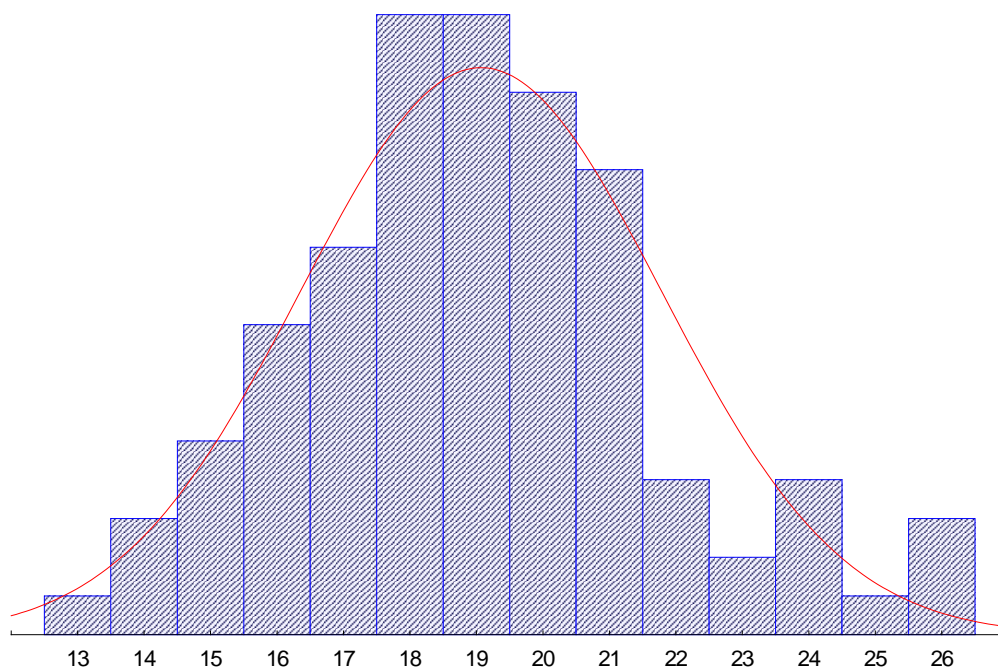


Рисунок 4.13 – Гистограмма распределения средних значений продольной деформации (глобальный продольный стрейн) в контрольной группе

При оценке скорости продольной деформации миокарда, нами также были выявлены изменения у молодых обследованных с ПМК. В таблице 4.19 мы представили пиковые значения систолической продольной СД всех сегментов ЛЖ и средних значений по стенкам в обеих группах.

Как следует из таблицы 4.19, среднее значение пиковой продольной систолической СД у лиц с ПМК было достоверно выше, чем в контрольной группе ($-1,32 \pm 0,16\%$ и $-1,22 \pm 0,18\%$, соответственно; $p=0,0003$).

При этом значимые различия между группами по величинам локальной продольной СД имелись в четырех из шести стенок ЛЖ: снижение в МЖП (передне- и нижне-перегородочные сегменты) и повышение в боковой, задней и нижней стенках у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.12). Такие же изменения наблюдались и при оценке локальной продольной деформации.

Таблица 4.19 – Посегментное сравнение значений продольной систолической СД миокарда в группе ПМК и контрольной группе

Сегменты	ПМК (n=78)	Контроль (n=80)	p
ППГ базальный, с ⁻¹	-1,0±0,22	-1,12±0,27	0,003
ППГ срединный, с ⁻¹	-1,03±0,19	-1,15±0,17	0,00001
ППГ верхушечный, с ⁻¹	-1,02±0,23	-1,13±0,25	0,005
Среднее значение по ППГ, с ⁻¹	-1,01±0,21	-1,13±0,2	0,0016
Передний базальный, с ⁻¹	-1,4±0,14	-1,23±0,26	0,00001
Передний срединный, с ⁻¹	-1,28±0,25	-1,2±0,25	0,046
Передний верхушечный, с ⁻¹	-1,3±0,19	-1,26±0,39	0,42
Среднее значение по передней стенке, с ⁻¹	-1,37±0,18	-1,23±0,26	0,0001
Боковой базальный, с ⁻¹	-1,3±0,32	-1,27±0,34	0,57
Боковой срединный, с ⁻¹	-1,4±0,31	-1,2±0,31	0,0001
Боковой верхушечный, с ⁻¹	-1,6±0,36	-1,25±0,39	0,00001
Среднее значение по боковой стенке, с ⁻¹	-1,45±0,3	-1,24±0,31	0,00001
Задний базальный, с ⁻¹	-1,29±0,3	-1,33±0,26	0,37
Задний срединный, с ⁻¹	-1,38±0,35	-1,24±0,36	0,014
Задний верхушечный, с ⁻¹	-1,42±0,29	-1,26±0,28	0,0005
Среднее значение по задней стенке, с ⁻¹	-1,37±0,31	-1,28±0,3	0,07
Нижний базальный, с ⁻¹	-1,4±0,2	-1,29±0,22	0,0013
Нижний срединный, с ⁻¹	-1,41±0,16	-1,2±0,21	0,00001
Нижний верхушечный, с ⁻¹	-1,4±0,17	-1,18±0,21	0,00001
Среднее значение по нижней стенке, с ⁻¹	-1,4±0,16	-1,22±0,2	0,00001
НПГ базальный, с ⁻¹	-1,09±0,2	-1,15±0,2	0,06
НПГ срединный, с ⁻¹	-1,08±0,2	-1,18±0,19	0,0015
НПГ верхушечный, с ⁻¹	-1,13±0,21	-1,22±0,21	0,008
Среднее значение по НПГ, с ⁻¹	-1,11±0,2	-1,19±0,19	0,01
Глобальная, с ⁻¹	-1,32±0,16	-1,22±0,18	0,0003

Далее мы оценили циркумферентный компонент систолической деформации миокарда ЛЖ, который представляет собой укорочение сегмента ЛЖ по короткой оси в систолу, приводящее к уменьшению радиуса ЛЖ (рисунок 2.8).

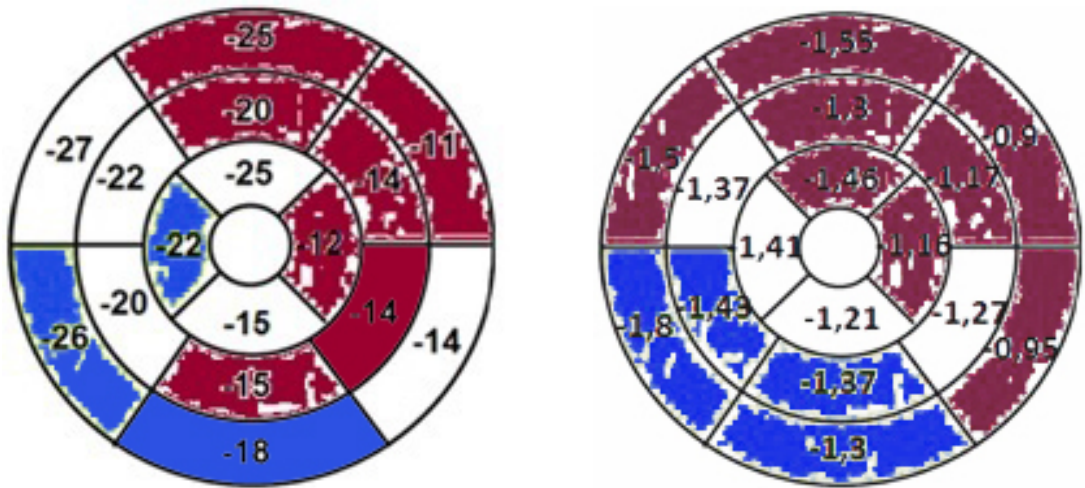
Пиковые значения циркуферентной деформации на базальном, срединном и верхушечном уровнях ЛЖ в группе ПМК и в контрольной группе представлены в таблице 4.20.

Таблица 4.20 – Значения пиковой систолической циркуферентной деформации ЛЖ в группе ПМК и в контрольной группе

Сегменты	ПМК (n=78)	Контроль (n=80)	p
Базальный переднеперегородочный, %	-24,5±4,5	-28,3±4,1	0,00001
Базальный передний, %	-11,0±3,4	-19,1±4,0	0,00001
Базальный боковой, %	-14,0±4,2	-14,3±4,7	0,67
Базальный задний, %	-17,9±5,2	-15,6±4,2	0,003
Базальный нижний, %	-25,6±4,5	-20,2±5,1	0,00001
Базальный нижнеперегородочный, %	-27,4±2,7	-25,8±4,2	0,005
Среднее значение по базальному уровню, %	-21,5±4,5	-21,6±3,4	0,87
Срединный переднеперегородочный, %	-19,9±2,2	-24,8±4,8	0,00001
Срединный передний, %	-13,8±3,6	-19,3±4,5	0,00001
Срединный боковой, %	-14,1±2,9	-15,7±5,6	0,026
Срединный задний, %	-14,6±3,9	-16,9±5,3	0,002
Срединный нижний, %	-20,0±6,2	-19,4±4,7	0,49
Срединный нижнеперегородочный, %	-22,2±3,3	-23,3±4,8	0,09
Среднее значение по срединному уровню, %	-17,4±2,8	-19,9±3,8	0,00001
Верхушечный перегородочный, %	-24,5±3,8	-24,5±3,9	1,0
Верхушечный передний, %	-12,0±3,4	-19,8±4,6	0,00001
Верхушечный боковой, %	-14,5±3,0	-15,1±4,9	0,36
Верхушечный нижний, %	-22,3±3,8	-19,9±4,9	0,0008
Среднее значение по верхушечному уровню, %	-18,2±2,9	-18,3±3,5	0,85
Глобальная, %	-18,6±2,3	-20,1±2,5	0,0001

Как видно из таблицы 4.20 и рисунка 4.14, у молодых обследованных с ПМК на базальном уровне ЛЖ отмечается значимое снижение пиковой циркуферентной деформации в ППГ и переднем сегментах, и значимое повышение в нижнем и заднем, при неизменной средней величине циркуферентной деформации.

На срединном уровне пиковые значения циркуферентной деформации у пациентов с ПМК отличались от здоровых в трех сегментах – снижение в ППГ, переднем и заднем. При этом и средняя величина циркуферентной деформации на срединном уровне ЛЖ у пациентов с ПМК оказалось достоверно меньшей, чем у здоровых лиц.



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

Рисунок 4.14 – Значения систолической циркуферентной деформации (слева) и СД (справа) сегментов ЛЖ в группе пациентов с ПМК

На верхушечном уровне пиковые значения циркуферентной деформации у пациентов с ПМК отличались от здоровых в двух сегментах – значимо ниже в переднем и значимо выше в нижнем, но средняя величина циркуферентной деформации у пациентов с ПМК не отличается от таковой у здоровых лиц ($p=0,82$), в отличие от срединного уровня.

Данное изолированное снижение систолической циркуферентной деформации в ППГ и передней стенках хорошо согласуется со снижением продольной деформации и скорости деформации в межжелудочковой перегородке, однако, среднее значение циркуферентной деформации для всего ЛЖ было значимо ниже у пациентов с ПМК, что может свидетельствовать о влиянии на нее снижения циркуферентной деформации в области МЖП и смежных сегментах.

Особо следует отметить наличие выраженной разницы между сегментами ЛЖ по величине пиковой циркуферентной деформации как в норме, так и при ПМК, поскольку такой большой разброс может существенно затруднить интерпретацию данных в повседневной клинической практике. Так, разброс циркуферентной деформации в контрольной группе составил 14% при максимальном значении $-28,3 \pm 4,1\%$ в базальном передне-перегородочном сегменте и минимальном $-14,3 \pm 4,7\%$ в базальном боковом сегменте. Данная разница (почти двукратная) между сегментами была значимой ($p < 0,00001$). В группе пациентов с ПМК по сравнению с нормой разброс значений циркуферентной деформации не был больше ($p = 0,1$), и при среднем $-18,6 \pm 2,3\%$, составлял от $-12,0 \pm 3,4\%$ в верхушечном переднем сегменте до $-27,4 \pm 2,7\%$ в базальном нижне-перегородочном сегменте (таблица 4.20, рисунок 4.14).

При анализе систолической циркуферентной СД миокарда нами были выявлены большие зоны ее снижения у пациентов с ПМК, по сравнению с циркуферентной деформацией (таблица 4.21).

Как видно из таблицы 4.21, у молодых обследованных с ПМК на базальном уровне ЛЖ отмечается значимое снижение систолической циркуферентной СД в МЖП, переднем и боковом сегментах, и значимое повышение в нижнем и заднем, при неизменной средней величине СД. На срединном уровне отмечаются те же изменения, за исключением отсутствия снижения циркуферентной СД в боковом и нижнеперегородочном сегментах.

Таблица 4.21 – Значения скорости систолической циркуферентной деформации ЛЖ в группе ПМК и контрольной группах

Сегменты	ПМК (n=78)	Контроль (n=80)	p
Базальный переднеперегородочный, с ⁻¹	-1,55±0,31	-1,96±0,37	0,00001
Базальный передний, с ⁻¹	-0,90±0,3	-1,4±0,25	0,00001
Базальный боковой, с ⁻¹	-0,95±0,35	-1,16±0,29	0,0001
Базальный задний, с ⁻¹	-1,30±0,36	-1,15±0,35	0,009
Базальный нижний, с ⁻¹	-1,80±0,40	-1,41±0,42	0,00001
Базальный нижнеперегородочный, с ⁻¹	-1,50±0,42	-1,75±0,40	0,0002
Среднее значение по базальному уровню, с ⁻¹	-1,48±0,31	-1,5±0,22	0,64
Срединный переднеперегородочный, с ⁻¹	-1,3±0,32	-1,62±0,36	0,00001
Срединный передний, с ⁻¹	-1,17±0,22	-1,4±0,36	0,00001
Срединный боковой, с ⁻¹	-1,27±0,35	-1,25±0,39	0,74
Срединный задний, с ⁻¹	-1,37±0,31	-1,2±0,34	0,001
Срединный нижний, с ⁻¹	-1,43±0,35	-1,26±0,37	0,004
Срединный нижнеперегородочный, с ⁻¹	-1,37±0,35	-1,46±0,44	0,16
Среднее значение по срединному уровню, с ⁻¹	-1,32±0,31	-1,36±0,29	0,40
Верхушечный перегородочный, с ⁻¹	-1,46±0,35	-1,61±0,4	0,013
Верхушечный передний, с ⁻¹	-1,16±0,35	-1,38±0,33	0,0001
Верхушечный боковой, с ⁻¹	-1,21±0,36	-1,19±0,38	0,73
Верхушечный нижний, с ⁻¹	-1,41±0,33	-1,36±0,37	0,37
Среднее значение по верхушечному уровню, с ⁻¹	-1,31±0,37	-1,41±0,34	0,08
Глобальная, с ⁻¹	-1,35±0,22	-1,39±0,29	0,33

На верхушечном уровне значения циркуферентной СД у пациентов с ПМК отличались от здоровых в двух сегментах – значимо ниже в МЖП и переднем, без увеличения в остальных сегментах, что, впрочем, не привело к снижению средней величины циркуферентной СД на верхушечном уровне (p=0,08). Среднее значение циркуферентной СД всего ЛЖ также не различались в обеих сравниваемых

группах и свидетельствует о том, что локальное снижение СД в области МЖП и передней стенки на всех уровнях еще не находит отражение в снижении глобальной СД ЛЖ и компенсируется повышением СД в нижней и задней стенках.

Разброс циркуферентной СД в различных сегментах в контрольной группе составил $0,80 \text{ с}^{-1}$ при максимальном значении $-1,96 \pm 0,37 \text{ с}^{-1}$ в базальном передне-перегородочном сегменте и минимальном $-1,15 \pm 0,35 \text{ с}^{-1}$ базальном заднем сегменте. Данная разница между сегментами была статистически значимой ($p < 0,00001$). В группе пациентов с ПМК по сравнению с нормой разброс значений СД был больше, и при среднем $-1,35 \pm 0,22 \text{ с}^{-1}$, составлял от $-0,9 \pm 0,3 \text{ с}^{-1}$ в базальном переднем сегменте до $-1,8 \pm 0,4 \text{ с}^{-1}$ в базальном нижнем сегменте (таблица 4.21, рисунок 4.14).

В целом анализ циркуферентной деформации и СД подтверждает закономерности, выявленные нами при оценке продольной деформации. Однако, ухудшение циркуферентной деформации и СД у большинства пациентов с ПМК выявляется не только в межжелудочковой перегородке, но и в передней стенке ЛЖ.

Третьим проанализированным компонентом деформации миокарда является радиальная деформация, которая представляет собой утолщение стенки ЛЖ и движения к центру ЛЖ, перпендикулярно длинной оси и эпикарду (рисунок 2.8). Она обусловлена не только утолщением отдельных кардиомиоцитов, но и сдвига их относительно друг друга, что приводит к укорочению и утолщению миокардиального волокна (Covell J.W., 2008).

Пиковые значения (среднее \pm стандартное отклонение) радиальной деформации на базальном, срединном и верхушечном уровнях ЛЖ, в группе ПМК и в общей популяции обследованных лиц молодого возраста (контрольная группа) представлены в таблице 4.22 и рисунке 4.15.

Таблица 4.22 – Значения пиковой систолической радиальной деформации ЛЖ в группе ПМК и в контрольной группах

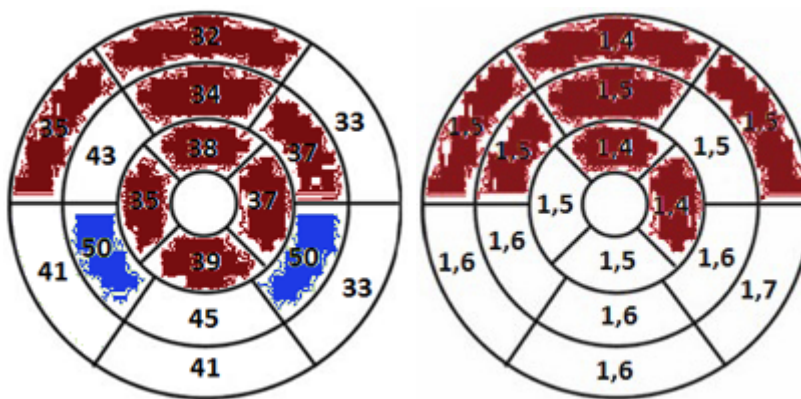
Сегменты	ПМК (n=78)	Контрольная группа (n=80)	p
Базальный переднеперегородочный, %	32,2±14,5	39,0±15,9	0,006
Базальный передний, %	32,6±12,3	35,3±11,8	0,16
Базальный боковой, %	32,9±13,9	36,2±14,3	0,14
Базальный задний, %	41,5±16,8	37,4±16,3	0,12
Базальный нижний, %	40,5±17,2	35,9±15,1	0,08
Базальный нижнеперегородочный, %	35,3±13,8	40,3±16,4	0,04
Среднее значение по базальному уровню, %	33,6±12,5	38,3±14,8	0,03
Срединный переднеперегородочный, %	33,7±14,0	42,8±17,0	0,0003
Срединный передний, %	37,0±20,3	44,9±16,5	0,008
Срединный боковой, %	50,0±15,3	45,0±16,3	0,049
Срединный задний, %	45,0±13,6	46,6±16,6	0,51
Срединный нижний, %	50,3±16,8	43,3±14,9	0,006
Срединный нижнеперегородочный, %	43,3±20,5	43,3±13,6	1,0
Среднее значение по срединному уровню, %	43,2±12,8	44,3±15,0	0,62
Верхушечный перегородочный, %	38,2±13,1	43,3±12,7	0,014
Верхушечный передний, %	36,5±12,5	42,9±11,5	0,001
Верхушечный боковой, %	38,8±11,9	43,4±13,2	0,023
Верхушечный нижний, %	35,3±12,4	41,9±12,9	0,001
Среднее значение по верхушечному уровню, %	37,9±12,5	42,9±12,4	0,012
Глобальная, %	38,9±10,2	41,3±10,9	0,16

Как видно из таблицы 4.22 и рисунка 4.15, у молодых обследованных с ПМК на базальном уровне ЛЖ отмечается достоверное снижение пиковой радиальной деформации в ППГ и НПГ сегментах, при неизменной средней величине радиальной деформации.

На срединном уровне пиковые значения радиальной деформации у пациентов с ПМК отличались от здоровых в двух сегментах – снижение в ППГ и переднем. При этом и средняя величина радиальной деформации на срединном уровне ЛЖ у пациентов с ПМК не отличалась от таковой у здоровых лиц, что может быть обусловлено повышением деформации в нижнем и боковом сегментах.

На верхушечном уровне пиковые значения радиальной деформации у пациентов с ПМК были значимо ниже во всех сегментах, и средняя величина радиальной деформации также была ниже чем у здоровых лиц ($p=0,012$), в отличие от срединного и базального уровней. Уменьшение радиальной деформации на верхушечном уровне подтверждает те визуальные изменения сократимости, которые выявлялись у части пациентов с ПМК.

Однако, среднее значение радиальной деформации для всего ЛЖ было достоверно ниже у пациентов с ПМК, что может свидетельствовать о недостаточном влиянии на ее снижение изменений деформации в области МЖП и верхушки.



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

Рисунок 4.15 – Значения систолической радиальной деформации (слева) и СД (справа) сегментов ЛЖ в пациентов с ПМК

Данные изменения согласуются с полученными нами ранее результатами анализа продольной и циркуферентной деформации ЛЖ, свидетельствующими об

ухудшении в сегментах межжелудочковой перегородки. Ранее снижение радиальной деформации верхушки ЛЖ не было описано у пациентов с ПМК.

При анализе скорости радиальной деформации миокарда (таблица 4.23) оказалось, что величина глобальной радиальной СД несущественно ниже у молодых пациентов с ПМК.

Таблица 4.23 – Значения скорости систолической радиальной деформации ЛЖ при ПМК и в контрольной группе

Сегменты	ПМК (n=78)	Контроль (n=80)	p
Базальный переднеперегородочный, с ⁻¹	1,43±0,41	1,62±0,49	0,007
Базальный передний, с ⁻¹	1,48±0,42	1,66±0,46	0,01
Базальный боковой, с ⁻¹	1,65±0,45	1,66±0,41	0,88
Базальный задний, с ⁻¹	1,63±0,42	1,60±0,36	0,63
Базальный нижний, с ⁻¹	1,64±0,39	1,62±0,38	0,74
Базальный нижнеперегородочный, с ⁻¹	1,54±0,44	1,67±0,32	0,035
Среднее значение по базальному уровню, с ⁻¹	1,56±0,34	1,63±0,39	0,23
Срединный переднеперегородочный, с ⁻¹	1,49±0,38	1,65±0,45	0,017
Срединный передний, с ⁻¹	1,46±0,43	1,58±0,49	0,10
Срединный боковой, с ⁻¹	1,62±0,45	1,60±0,43	0,78
Срединный задний, с ⁻¹	1,64±0,42	1,65±0,44	0,88
Срединный нижний, с ⁻¹	1,63±0,39	1,60±0,44	0,65
Срединный нижнеперегородочный, с ⁻¹	1,45±0,47	1,61±0,50	0,04
Среднее значение по срединному уровню, с ⁻¹	1,55±0,31	1,62±0,43	0,24
Верхушечный перегородочный, с ⁻¹	1,42±0,45	1,56±0,43	0,047
Верхушечный передний, с ⁻¹	1,44±0,46	1,60±0,37	0,017
Верхушечный боковой, с ⁻¹	1,49±0,38	1,59±0,43	0,12
Верхушечный нижний, с ⁻¹	1,45±0,33	1,49±0,37	0,47
Среднее значение по верхушечному уровню, с ⁻¹	1,45±0,39	1,58±0,41	0,043
Глобальная, с ⁻¹	1,53±0,36	1,61±0,37	0,17

При сравнении средних значений радиальной СД по трем уровням ЛЖ, выявляется достоверное ее снижение на срединном и верхушечном уровне, что совпадает с данными, полученными нами при оценке радиальной деформации.

При посегментном сравнении у молодых пациентов с ПМК на базальном уровне ЛЖ отмечается значимое снижение систолической радиальной СД в перегородочных и переднем сегментах, без значимого изменения в остальных сегментах и при неизменной средней величине СД. На срединном уровне отмечаются те же изменения, за исключением отсутствия снижения циркуферентной СД в переднем сегменте. На верхушечном уровне значения циркуферентной СД у пациентов с ПМК отличались от здоровых в двух сегментах – значимо ниже в МЖП и переднем, без увеличения в остальных сегментах, что привело к снижению средней величины циркуферентной СД на верхушечном уровне.

Показатели глобальной деформации и скорости деформации закономерно хорошо коррелировали друг с другом в группе пациентов с ПМК, что наглядно представлено на трехмерном графике (рисунок 4.16).

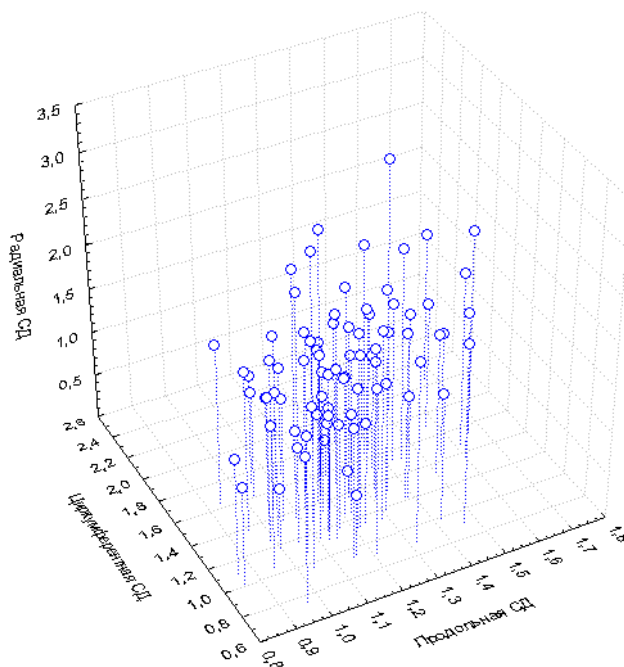


Рисунок 4.16 – Трехмерный график зависимости трех составляющих скорости систолической деформации (продольной, циркуферентной и радиальной)

В контрольной группе хорошо коррелировали показатели глобальной систолической деформации и СД, прежде всего продольной, с размерами и ФВ ЛЖ ($r=0,71$; $p=0,00001$). Такого рода зависимости неоднократно описывались в последние годы (Sjøli B. et al., 2009; D'andrea A. et al., 2010; Ryczek R. et al., 2011; Kim H. et al., 2011).

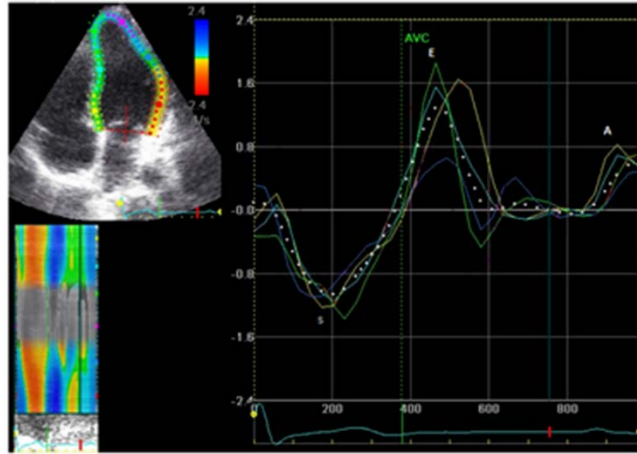
С нашей точки зрения, наибольший интерес представляла также взаимосвязь конечно–систолического размера, ФВ ЛЖ и локальной циркуферентной и радиальной деформации перегородочных сегментов в группе ПМК, которая не выявляется для других сегментов ЛЖ. Вероятно, снижение деформации перегородочных сегментов у молодых лиц с ПМК является ранним признаком ремоделирования ЛЖ, сопровождающегося увеличением конечно–систолического размера и уменьшением ФВ ЛЖ (таблица 4.24).

Таблица 4.24 – Корреляции КСР и ФВ ЛЖ и показателей циркуферентной и радиальной деформации в группе ПМК

Показатели	Циркуферентная			Радиальная		
	Деформация		СД	Деформация	СД	
	ППГ	НПГ	НПГ	ППГ	ППГ	НПГ
КСР, мм	$r=-0,53$ $p=0,003$	$r=-0,41$ $p=0,000$ 2	$r=-0,44$ $p=0,000$ 06	$r=-0,46$ $p=0,00002$	$r=-0,47$ $p=0,000$ 014	$r=-0,48$ $p=0,00001$
ФВ ЛЖ, %	$r=0,50$ $p=0,000$ 003	$r=0,58$ $p<0,000$ 001	$r=0,54$ $p<0,000$ 001	н.д.	$r=0,52$ $p=0,000$ 001	$r=0,48$ $p=0,00001$

Вероятно, снижение деформации перегородочных сегментов у молодых лиц с ПМК является ранним признаком ремоделирования ЛЖ, сопровождающегося увеличением конечно–систолического размера и уменьшением ФВ ЛЖ.

Для более подробного анализа диастолической функции ЛЖ мы оценили амплитуду волны E продольной деформации (SRe) в различных стенках ЛЖ с помощью методики speckle tracking (рисунок 4.17).



Примечания: S – пиковая скорость систолической деформации, E – ранней диастолической деформации, A – поздней диастолической деформации

Рисунок 4.17 – Пример анализа продольной скорости деформации миокарда в четырехкамерном верхушечном сечении

У молодых бессимптомных пациентов с ПМК наблюдаются изменения локальной диастолической функции ЛЖ, а именно – ее существенное ухудшение в МЖП и передней стенке, что сопровождалось значимым снижением глобальной диастолической СД (таблица 4.25).

Таблица 4.25 – Сравнение средних показателей скорости ранней диастолической продольной деформации (SRe) в обследованных группах

Среднее значение по стенкам ЛЖ	ПМК	Контроль	p
Передне–перегородочная, с ⁻¹	1,38±0,22	1,54±0,25	0,00001
Передняя, с ⁻¹	1,44±0,23	1,56±0,22	0,0007
Боковая, с ⁻¹	1,64±0,27	1,67±0,25	0,46
Задняя, с ⁻¹	1,66±0,29	1,69±0,30	0,51
Нижняя, с ⁻¹	1,60±0,27	1,63±0,24	0,44
Нижне–перегородочная, с ⁻¹	1,35±0,25	1,55±0,22	0,00001
Среднее значение для ЛЖ, с ⁻¹	1,51±0,26	1,61±0,25	0,01

Известно, что SRe , более точно, чем E/e' (соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии) коррелирует с константами релаксации ЛЖ в норме и при такой патологии, как клапанные пороки сердца и кардиомиопатии (Mor–Avi V. et al., 2012).

Данные изменения хорошо согласуются с выявленным нами ухудшением систолического деформации у молодых пациентов с ПМК в тех же сегментах МЖП.

Также мы оценили такие компоненты деформации как ротация и скручивание, поскольку наличие спиралевидных миокардиальных волокон, идущих от основания к верхушке ЛЖ (рисунок 4.18) вносит существенный вклад в систолическую функцию ЛЖ и приводит к его скручиванию вдоль длинной оси, с вращением основания по часовой стрелке, а верхушки – против часовой стрелки.

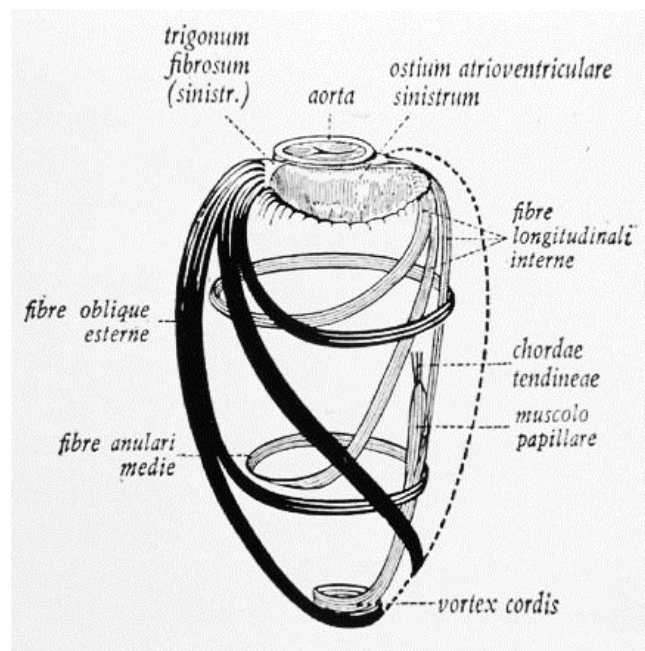


Рисунок 4.18 – Схема строения спиралевидных волокон миокарда ЛЖ

Вращение каждого отдельного сегмента миокарда относительно длинной оси ЛЖ может выражаться в градусах и обозначается термином – ротация (rotation). Абсолютная разница в ротации верхушки и базального уровня ЛЖ обозначается как скручивание (twist) и выражают также в градусах. Ее оценка может быть осу-

ществлена с помощью методики speckle tracking и дает нам информацию о компоненте систолической и диастолической функции ЛЖ, которая осуществляется, в том числе, за счет его скручивания и раскручивания (untwist). Для пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью показано снижение ротации (Borg A.N. et al., 2008), но ранее она не оценивалась у молодых пациентов с ПМК, но без значимой МН.

В таблице 4.26 представлены значения ротации и скручивания на трех уровнях ЛЖ, а также отдельно в его перегородочных сегментах.

Таблица 4.26 – Сравнения ротации и скручивания ЛЖ в группе ПМК и в контрольной группе

Показатели	ПМК (n=78)	Контроль (n=80)	p
Ротация, базальный уровень, °	-3,5±2,2	-3,7±2,0	0,55
Ротация, верхушечный уровень, °	7,5±2,3	8,0±2,4	0,18
Ротация, передне-перегородочный сегмент, °	2,3±4,5	4,9±3,4	0,0001
Ротация, ниже-перегородочный сегмент, °	1,2±4,0	3,4±3,4	0,0003
Скорость ротации, базальный уровень, °/с	-47,5±12,4	-46,2±10,9	0,48
Скорость ротации, верхушечный уровень, °/с	52,5±15,6	55,3±14,6	0,25
Скорость ротации, передне-перегородочный сегмент, °/с	36,5±11,7	40,5±12,6	0,04
Скорость ротации, ниже-перегородочный сегмент, °/с	35,2±15,4	37,6±14,2	0,31
Скручивание, °	10,9±2,9	11,5±3,3	0,22
Скорость скручивания, °/с	86,6±16,2	85,7±15,9	0,73

У обследованных с ПМК не наблюдалось достоверных изменений ротации и скручивания ЛЖ, за исключением перегородочных сегментов, в которых выявлено снижение ротации и скорости ротации. Это позволяет утверждать, что у молодых бессимптомных лиц с ПМК наблюдается ухудшение не только деформации МЖП, но и ротации, которые обеспечиваются различными слоями миокарда. Значения, полученные для контрольной группы, существенно не отличаются от данных опубликованных для здоровых обследованных того же возраста в исследовании Takahashi K. et al. (2010).

Таким образом, нами получены референсные нормальные значения систолической продольной, радиальной и циркуферентной деформации и ротации миокарда для здоровых лиц молодого возраста, которые могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся снижением сократительной функции ЛЖ. Эти значения получены на выборке лиц в пределах относительно небольшого возрастного диапазона, число которых значительно превышает подгруппу лиц молодого возраста даже в самых крупных последних популяционных исследованиях (Dalen H. et al., 2010; Takahashi K. et al., 2010; Marcus K.A. et al., 2011).

У молодых бессимптомных обследованных с ПМК нами выявлены изменения всех составляющих деформации, СД и ротации миокарда межжелудочковой перегородки и, частично, передней стенки и верхушки. Данное снижение деформации не было ранее описано при ПМК. Однако, известно, что при генетических заболеваниях, протекающих с поражением миокарда, таких как атаксия Фридрейха, болезнь Фабри и миодистрофии Дюшенна, региональная деформация снижается в первую очередь в нижнелатеральных сегментах по мере развития фиброза в данной области (Vijnens B.N., et al., 2009). Также были опубликованы данные о локальном снижении продольной деформации межжелудочковой перегородки при синдроме Черджа–Строс, которое было расценено в качестве сегментарной кардиомиопатии (segmental cardiomyopathy) (Vitarelli A, et al., 2010). Мы не можем однозначно связать выявленные нами локальные изменения деформации миокарда с фиброзом у пациентов с ПМК, однако есть данные о выявлении миокардиального фиброза у

симптомных пациентов с ПМК при проведении магнитно–резонансной томографии (Han Y. et al., 2010).

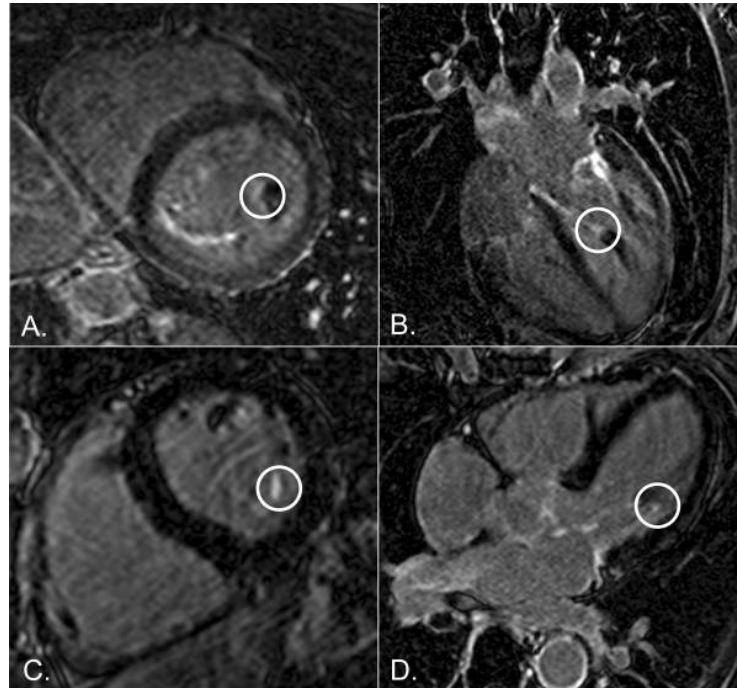
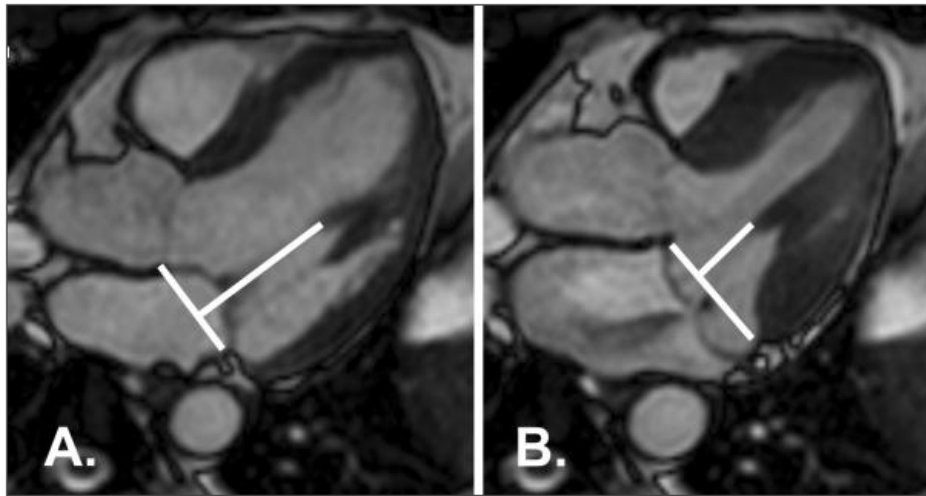


Рисунок 4.19 – Обусловленное фиброзом позднее накопление гадолиния в головках папиллярных мышц (отмечено кружком) при магнитно–резонансной томографии (1.5 T Philips Achieva MR) (Han Y. et al., 2010)

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-Smad-2 в ядре, что свидетельствует о повышенной активности TGF- β сигнального пути в миокарде при миксоматозном ПМК (Basso C. et al., 2011).

Повышение продольной деформации и СД в боковой, задней и нижней стенках, циркуферентной деформации и СД в задней и нижней стенках, а также радиальной деформации в боковой и нижней стенках у пациентов с ПМК может быть объяснено аномальной тракцией папиллярных мышц, крепящихся к боковой (передне–латеральная папиллярная мышца), задней и нижней (задне–медиальная папиллярная мышца) стенкам ЛЖ. Подобная тракция характерна для пролапса митрального клапана (Sanfilippo A.J. et al., 1992; Lee T.M. et al., 1996; Boudoulas H,

Wooley CF., 2001; Han Y. et al., 2010; Rambihar S. et al., 2012), и не может не отразиться на функции подлежащих сегментов ЛЖ (рисунок 4.20).



Примечания: А – начало систолы, В – конец систолы

Рисунок 4.20 – Систолическая тракция папиллярной мышцы при ПМК.
Магнитно–резонансная томография (1.5 T Philips Achieva MR)
(Han Y. et al., 2010)

При этом показатели глобальной деформации остаются в пределах нормы (таблицы 4.18, 4.21–4.23). Таким образом, использование высокотехнологичных методов исследования – анализ двухмерного серошкального эхокардиографического изображения с помощью методики speckle tracking – позволило нам выявить ранние признаки ухудшения систолической и диастолической функции ЛЖ, патогенез которых требует уточнения (см. главу 5).

4.2.2. Определение пороговых значений деформации левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана, без значимой митральной регургитации

При обследовании контрольной группы нами получены референсные нормальные значения систолической продольной, радиальной и циркуферентной деформации и СД миокарда для здоровых лиц молодого возраста, которые могут быть использованы при количественной оценке систолической и диастолической функции ЛЖ.

Учитывая наличие достоверных различий показателей деформации миокарда в области МЖП и передней стенки между обследованными с ПМК и контрольной группой, мы определили пограничные значения (cut-off), которые позволяют выявлять снижение деформации у пациентов с ПМК. Подобные пограничные значения деформации и СД определены для ряда патологических состояний, таких как гипертрофическая кардиомиопатия (Butz T. et al., 2011), для оценки размера инфаркта миокарда (Sjøli B. et al., 2009), выявления значимого сужения коронарных артерий (Shimoni S. et al., 2011), систолической дисфункции правого желудочка (Meris A. et al., 2010) и др.

Определение пороговых значений оказалось возможным только для тех стенок ЛЖ, в которых у пациентов с ПМК выявлялись достоверные ухудшения показателей деформации миокарда. Для продольной деформации только в МЖП, для циркуферентной и радиальной деформации – МЖП и передняя стенка (таблица 4.27).

Все вычисленные пороговые значения имеют достаточно высокую чувствительность и специфичность. Несколько меньшими они были для ранней диастолической продольной СД (SRe).

Таблица 4.27 – Пороговые значения деформации миокарда
для пациентов с ПМК

Показатели		МЖП	Передняя стенка
Продольная деформация	Пороговое значение, %	-17,8	–
	Ч/С, %	76/88	–
Скорость систолической продольной деформации	Пороговое значение, с ⁻¹	-1,05	–
	Ч/С	82/79	–
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe)	Пороговое значение, с ⁻¹	1,44	–
	Ч/С, %	70/71	–
Циркумферентная деформация	Пороговое значение, %	-21,0	-15,5
	Ч/С, %	89/92	93/86
Скорость циркумферентной деформации	Пороговое значение, с ⁻¹	-1,58	-1,21
	Ч/С, %	92/94	91/90
Радиальная деформация	Пороговое значение, %	37,5	38,1
	Ч/С, %	87/90	79/83
Скорость радиальной деформации	Пороговое значение, с ⁻¹	1,52	1,50
	Ч/С, %	88/87	89/90

Примечание: Ч/С – чувствительность/специфичность

Отдельно мы рассчитали пороговые значения для выявления снижения радиальной деформации верхушечных сегментов у пациентов с ПМК. Оно составило 40,3%, при чувствительности – 91% и специфичности – 88%.

На рисунке 4.21 представлен пример определения порогового значения циркумферентной деформации в межжелудочковой перегородке для пациентов с ПМК и его чувствительности и специфичности с помощью ROC (receiver operating characteristic)–кривой (Lalkhen A.G., 2008).

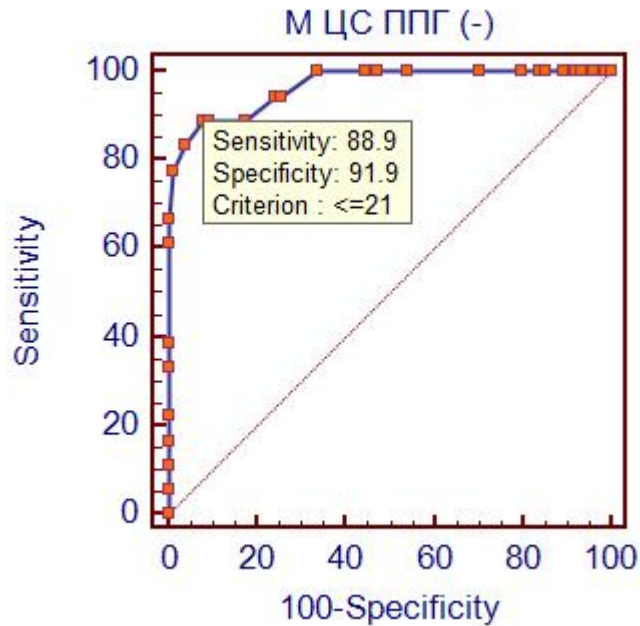


Рисунок 4.21 – Определение порогового значения, чувствительности и специфичности для циркуферентной деформации МЖП

Использование этих пограничных значений позволит выявлять снижение всех компонентов деформации в МЖП и передней стенке, а также циркуферентной деформации в верхушке у молодых пациентов с ПМК.

Внутри– и межисследовательская воспроизводимость оценки деформации миокарда

Учитывая значимые различия между сегментами ЛЖ по величинам всех компонентов деформации миокарда, выявленные как в нашем исследовании, в контрольной группе и группе ПМК, так и в других исследованиях (Marwick T.H., et al., 2009; Dalen H., et al., 2010; Marcus K.A., et al., 2011), а также существенные различия, выявляемые при их сравнении, мы оценили внутри– и межисследовательскую воспроизводимость оценки деформации миокарда.

Для оценки воспроизводимости мы использовали среднюю разницу между повторными исследованиями, коэффициент внутриклассовой корреляции и коэффициент воспроизводимости.

Внутриисследовательская воспроизводимость была оценена нами на группе из 30 обследованных контрольной группы и 30 обследованных группы ПМК, которым тем же исследователем было выполнено повторное определение всех компонентов деформации миокарда одних и тех же двухмерных серошкальных изображений. Результаты представлены в таблице 4.28.

Таблица 4.28 – Внутриисследовательская воспроизводимость показателей глобальной деформации ЛЖ

Показатели глобальной деформации	Контрольная группа			Группа ПМК		
	М	КВК	КВ	М	КВК	КВ
Продольная деформация	0,5%	0,91	1,2%	0,7%	0,86	1,4%
Скорость систолической продольной деформации	0,06 с ⁻¹	0,87	0,12 с ⁻¹	0,09 с ⁻¹	0,82	0,15 с ⁻¹
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe)	0,06 с ⁻¹	0,79	0,15 с ⁻¹	0,07 с ⁻¹	0,75	0,19 с ⁻¹
Циркумферентная деформация	0,7%	0,69	1,8%	1,2%	0,65	2,1%
Скорость циркумферентной деформации	0,05 с ⁻¹	0,75	0,22 с ⁻¹	0,08 с ⁻¹	0,76	0,24 с ⁻¹
Радиальная деформация	1,6%	0,78	1,5%	1,9%	0,74	1,7%
Скорость радиальной деформации	0,07 с ⁻¹	0,83	0,16 с ⁻¹	0,11 с ⁻¹	0,79	0,19 с ⁻¹

Примечания: М – средняя разница между исследованиями, КВК – коэффициент внутриклассовой корреляции, КВ – коэффициент воспроизводимости

Примечательно, что средняя разница между повторными исследованиями в контрольной группе не превышает разницу между средними значениями показателей глобальной деформации контрольной группы и группы ПМК. Коэффициент

внутриклассовой корреляции был закономерно больше при повторной оценке продольной деформации в обеих группах (отличная воспроизводимость согласно Rosner В.А. (2006), меньше – при циркуферентной деформации (хорошая воспроизводимость). Эти данные согласуются с результатами оценки циркуферентной деформации у всех обследованных, при которой наблюдался большой разброс между сегментами по величине циркуферентной деформации и СД, что может существенно затруднить интерпретацию данных и ее использование в повседневной клинической практике.

В группе ПМК большинство показателей имели внутриисследовательскую вариабельность выше, чем в контрольной группе, что также согласуется с полученными нами ранее данными о большем разбросе величин деформации между сегментами в группе ПМК по сравнению с контрольной группой.

Межисследовательская воспроизводимость также была оценена нами на группе из 30 обследованных контрольной группы и 30 обследованных группы ПМК, которым двумя исследователями было выполнено определение всех компонентов деформации миокарда одних и тех же двухмерных серошкальных изображений (таблица 4.29).

Межисследовательская вариабельность оказалась более выраженной в обеих обследованных группах по сравнению с внутриисследовательской, что вероятно обусловлено разницей в опыте двух исследователей (эксперт и начинающий). В группе ПМК, как и в случае с внутриисследовательской, межисследовательская воспроизводимость оказалась несколько хуже, чем в контрольной группе.

Значения внутри- и межисследовательской воспроизводимости показателей глобальной деформации миокарда, полученные нами в контрольной группе, значимо не отличались от опубликованных ранее (Wang J. et al., 2007; Sjøli B. et al., 2009; Thorstensen A. et al., 2010).

Таблица 4.29 – Межисследовательская воспроизводимость показателей глобальной деформации ЛЖ

Показатели глобальной деформации	Контрольная группа			Группа ПМК		
	М	КВК	КВ	М	КВК	КВ
Продольная деформация	1,1%	0,82	1,5%	1,3%	0,78	1,7%
Скорость систолической продольной деформации	0,1 с ⁻¹	0,77	0,16 с ⁻¹	0,12 с ⁻¹	0,72	0,19 с ⁻¹
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe)	0,12 с ⁻¹	0,71	0,18 с ⁻¹	0,15 с ⁻¹	0,70	0,22 с ⁻¹
Циркумферентная деформация	1,6%	0,64	2,2%	1,6%	0,60	2,5%
Скорость циркумферентной деформации	0,15 с ⁻¹	0,73	0,25 с ⁻¹	0,18 с ⁻¹	0,75	0,26 с ⁻¹
Радиальная деформация	1,3%	0,72	1,8%	1,6%	0,69	1,8%
Скорость радиальной деформации	0,14 с ⁻¹	0,75	0,19 с ⁻¹	0,16 с ⁻¹	0,70	0,22 с ⁻¹

Примечания: М – средняя разница между исследованиями, КВК – коэффициент внутриклассовой корреляции, КВ – коэффициент воспроизводимости

В целом можно сказать, что оценка деформации миокарда с помощью методики speckle tracking дает высокую внутри- и межисследовательскую воспроизводимость как в норме, так и при такой патологии как ПМК, и, следовательно, может использоваться для раннего выявления нарушений систолической и диастолической функции у молодых лиц с ПМК.

4.2.3 Кардиомиопатия при пролапсе митрального клапана

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

Нам удалось выделить подгруппу пациентов с ПМК (17 человек, 28% от группы ПМК) с наименьшими значениями деформации (кластер 1). Оставшиеся молодые обследованные из группы с ПМК составили второй кластер (61 обследованный, 72% от группы ПМК).



Рисунок 4.22 – Процентное распределение кластеров в группе ПМК

Как видно из таблицы 4.30 и рисунка 4.23 в первом кластере наблюдалось достоверное снижение продольной деформации всех стенок ЛЖ и глобальной продольной деформации по сравнению с контрольной группой (за исключением боковой стенки) и по сравнению со вторым кластером (за исключением передне-перегородочной стенки).

Таблица 4.30 – Сравнение показателей деформации по стенкам ЛЖ
в обследованных группах

Стенки	Вид деформации		ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контроль n=80	p (кластер 1 – 2)	p (кластер 1 контроль)
ППГ	П	Д	-15,5±2,2	-17,1±3,2	-18,7±3,4	0,07	0,0003
		СД	-0,89±0,22	-1,01±0,21	-1,13±0,2	0,043	0,00001
	Ц	Д	-18,1±3,3	-22,2±3,4	-26,6±4,5	0,00001	0,00001
		СД	-1,25±0,34	-1,48±0,39	-1,68±0,39	0,03	0,00001
	Р	Д	27,5±13,6	33,8±14,7	40,7±16,4	0,11	0,0026
		СД	1,36±0,43	1,45±0,41	1,60±0,44	0,43	0,043
Передняя	П	Д	-16,5±2,4	-21,8±3,6	-19,9±3,3	0,00001	0,00001
		СД	-1,05±0,21	-1,37±0,18	-1,23±0,26	0,00001	0,009
	Ц	Д	-10,5±3,1	-12,3±2,3	-19,4±4,4	0,01	0,00001
		СД	-1,19±0,32	-1,24±0,37	-1,48±0,39	0,61	0,005
	Р	Д	29,2±14,7	35,7±15,6	42,6±17,2	0,13	0,0036
		СД	1,33±0,42	1,46±0,44	1,66±0,51	0,28	0,015
Боковая	П	Д	-15,7±2,8	-20,3±4,4	-17,3±4,2	0,0001	0,14
		СД	-1,08±0,26	-1,45±0,3	-1,24±0,31	0,00001	0,039
	Ц	Д	-11,3±3,0	-14,2±2,3	-15,0±5,1	0,0001	0,005
		СД	-1,12±0,35	-1,20±0,37	-1,28±0,41	0,43	0,14
	Р	Д	32,4±17,8	48,9±22,8	43,3±16,7	0,007	0,018
		СД	1,35±0,45	1,59±0,43	1,63±0,52	0,05	0,04
Задняя	П	Д	-15,1±3,1	-20,7±3,8	-18,4±4,1	0,0013	0,00001
		СД	-1,11±0,29	-1,37±0,31	-1,28±0,3	0,025	0,035
	Ц	Д	-11,8±3,4	-16,3±4,6	-16,3±4,8	0,0005	0,0004
		СД	-1,15±0,31	-1,29±0,38	-1,21±0,39	0,17	0,55
	Р	Д	33,8±15,6	51,1±16,8	42,3±15,3	0,0003	0,04
		СД	1,34±0,41	1,64±0,42	1,64±0,53	0,01	0,03

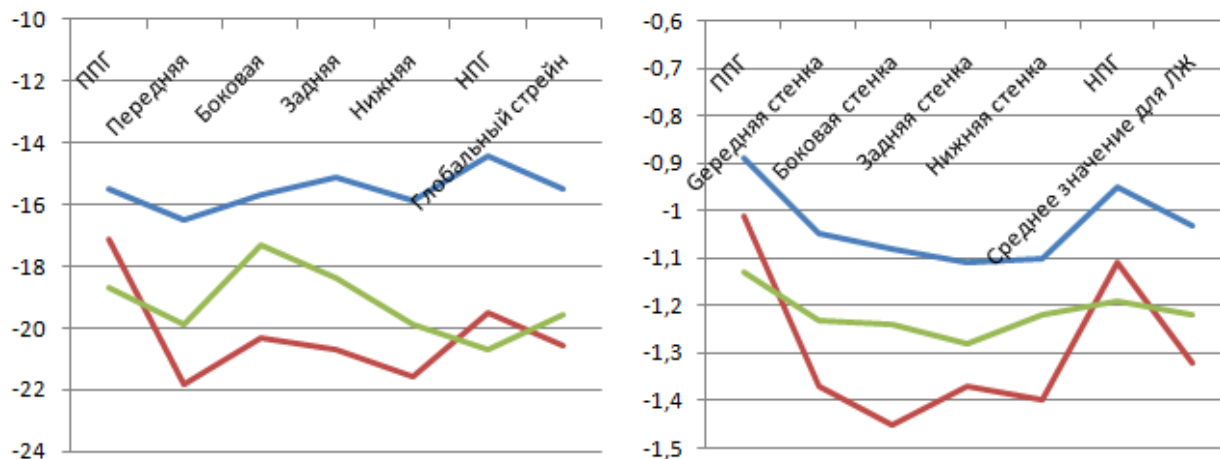
Продолжение таблицы 4.30

Стенк	Вид деформации		ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контроль n=80	p (кластер 1 – 2)	p (кластер 1 контроль)
Нижняя	П	Д	-15,9±3,3	-21,6±2,9	-19,9±3,5	0,00001	0,00001
		СД	-1,1±0,21	-1,4±0,16	-1,22±0,2	0,00001	0,028
	Ц	Д	-15,4±2,9	-22,7±2,9	-19,8±4,9	0,00001	0,0006
		СД	-1,1±0,28	-1,39±0,34	-1,28±0,38	0,002	0,07
	Р	Д	35,2±13,2	50,7±12,3	41,5±14,3	0,00001	0,08
		СД	1,37±0,42	1,57±0,37	1,57±0,48	0,06	0,10
НПГ	П	Д	-14,4±3,6	-19,5±3,6	-20,7±3,1	0,00001	0,00001
		СД	-0,95±0,18	-1,11±0,2	-1,19±0,19	0,004	0,00001
	Ц	Д	-17,2±2,7	-24,7±2,0	-24,4±4,5	0,00001	0,00001
		СД	-1,21±0,37	-1,49±0,41	-1,49±0,43	0,01	0,014
	Р	Д	33,6±12,5	46,4±12,7	40,7±14,6	0,0004	0,07
		СД	1,32±0,47	1,50±0,46	1,56±0,44	0,15	0,046
Глобальная	П	Д	-15,5±2,9	-20,6±3,8	-19,6±3,4	0,00001	0,00001
		СД	-1,03±0,2	-1,32±0,16	-1,22±0,18	0,00001	0,00001
	Ц	Д	-14,05±3,1	-19,1±2,4	-20,5±3,7	0,00001	0,00001
		СД	-1,17±0,33	-1,35±0,22	-1,39±0,29	0,008	0,007
	Р	Д	31,9±10,1	44,5±10,6	41,3±10,9	0,00001	0,0015
		СД	1,34±0,36	1,53±0,37	1,61±0,37	0,06	0,0072

Примечания: П – продольная, Ц – циркуферентная, Р – радиальная, Д – деформация (%), СД – скорость деформации (c^{-1})

Снижение скорости продольной деформации, напротив, наблюдалось во всех стенках и по сравнению с обеими группами сравнения – контрольной и группой ПМК с сохранной систолической функцией (кластер 2). При этом, как мы видим из рисунка 4.23, даже в первом кластере сохраняются характерные для группы ПМК

особенности деформации, а именно различия между стенками, с более высокими значениями в передней, боковой и задней стенках и более низкими в межжелудочковой перегородке.



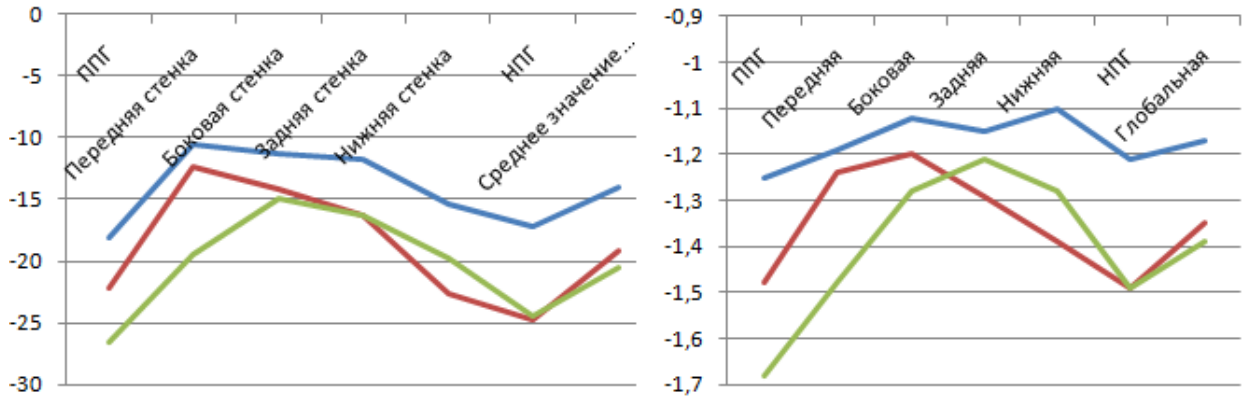
Примечания: синяя линия – первый кластер, красная линия – второй кластер, зеленая – контрольная группа

Рисунок 4.23 – Сравнение показателей продольной систолической деформации (слева) и скорости деформации (справа) миокарда у обследованных разных групп

Циркумферентная деформация также была снижена во всех стенках, со значимым снижением глобальной циркумферентной деформации. При этом, как мы видим из рисунка 4.24, сохраняются характерные для группы с ПМК особенности циркумферентной деформации, а именно различия между стенками, с более высокими значениями в нижней стенке и низкими в передней и передне–перегородочной.

При сравнении обследованных с ПМК обоих кластеров и контрольной группы по величинам систолической циркумферентной СД выявлено ее значимое снижение во всех стенках, за исключением боковой и задней у молодых бессимптомных лиц первого кластера. Также отмечается достоверное снижение глобальной циркумферентной СД у этой группы обследованных. Данные изменения скорости

деформации свидетельствуют о существенном ухудшении циркумферентного компонента сократительной функции в большинстве сегментов ЛЖ у части обследованных с ПМК

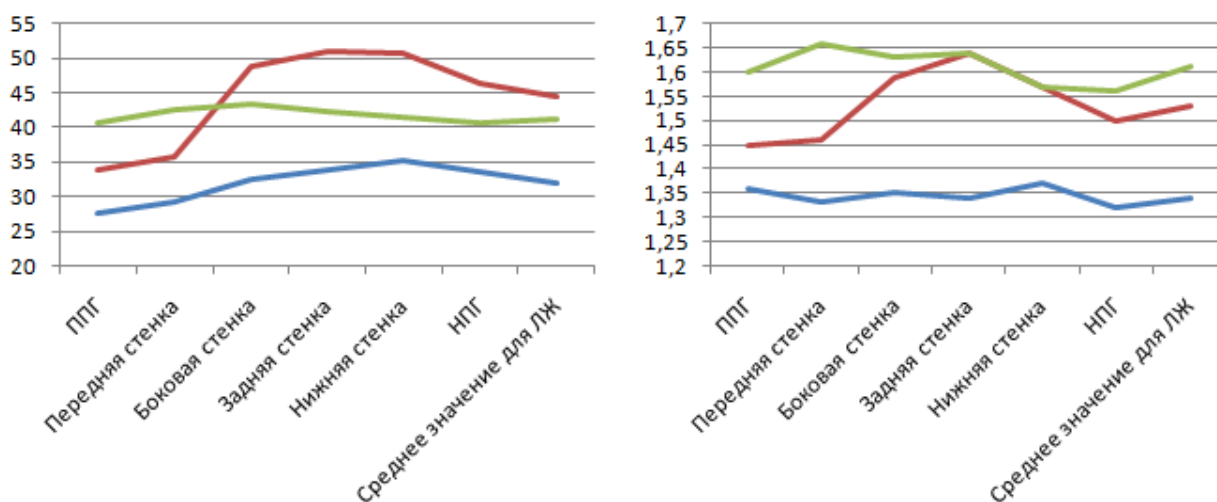


Примечания: синяя линия – первый кластер, красная линия – второй кластер, зеленая – контрольная группа

Рисунок 4.24 – Сравнение показателей циркумферентной систолической деформации (слева) и скорости деформации (справа) миокарда у обследованных разных групп

Как видно из таблицы 4.30 и рисунка 4.25, у выделенной нами по данным кластерного анализа группы, состоящей из 17 обследованных с ПМК (кластер 1), наблюдается снижение глобальной радиальной деформации ЛЖ по сравнению с контрольной и группой ПМК с сохранной систолической функцией (кластер 2). При этом, снижение по сравнению со вторым кластером не наблюдается в ППГ и передней стенках, а по сравнению с контрольной группой – в нижней стенке. Отсутствие различий между кластерами по радиальной деформации ППГ и передней стенок можно объяснить, вероятно, уже имеющимся снижением радиальной деформации в этих стенках в общей группе ПМК (которая и была разбита на два кластера), по сравнению с контрольной группой. Более высокие значения радиальной деформации в боковой, задней, нижней и НППГ стенках, а также глобального ради-

ального стрейна, у пациентов второго кластера, по сравнению с контрольной группой, объясняется тем, что все пациенты с низкими значениями при кластерном анализе отошли в первый кластер. Но, данное изолированное снижение систолической радиальной деформации в ППГ и передней стенках у пациентов второго кластера, хорошо согласуется со снижением циркумферентной деформации и скорости деформации в этой же области, а также продольной деформации и скорости деформации в межжелудочковой перегородке, но еще не отражается на глобальном значении радиальной деформации миокарда.



Примечания: синяя линия – первый кластер, красная линия – второй кластер, зеленая – контрольная группа

Рисунок 4.25 – Сравнение показателей радиальной систолической деформации (слева) и скорости деформации (справа) миокарда у обследованных разных групп

При этом, при более низких значениях средних величин деформации в 1 кластере, мы не выявили достоверного снижения по сравнению со вторым кластером величины глобальной радиальной СД и большинстве стенок ЛЖ, за исключением боковой и задней, вероятно из-за большого стандартного отклонения показателей.

Напротив, по сравнению с контрольной группой наблюдалось достоверное ухудшение скорости радиальной деформации, как глобальной, так и в большинстве стенок ЛЖ, за исключением нижней.

При визуальной оценке сократимости, в первом кластере большим было количество обследованных (11 человек, 65%) у которых выявлялись нарушения локальной сократимости, прежде всего в области МЖП и верхушки, чем во втором кластере (7 человек, 11%; $\chi^2=21,2$; $p=0,00001$) (рисунок 4.26).

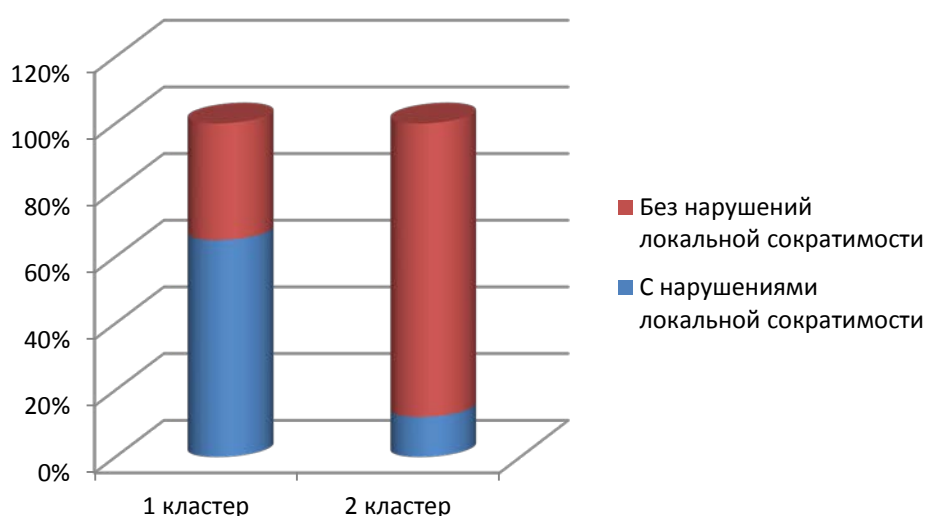


Рисунок 4.26 – Соотношение пациентов, имеющих и не имеющих нарушения локальной сократимости, в сравниваемых подгруппах

Таким образом, визуальное выявление нарушений локальной сократимости достоверно соответствует низким значениям систолической деформации ЛЖ. Однако, визуальная оценка обладает невысокой чувствительностью (0,65; 95%ДИ: 0,23 – 0,77) и положительной проностической ценностью (0,61; 95%ДИ: 0,20 – 0,72) в выявлении снижения систолической деформации ЛЖ.

Для более подробного анализа диастолической функции ЛЖ у пациентов с ПМК, имеющих сохранную и сниженную глобальную систолическую функцию ЛЖ, мы оценили амплитуду волны E кривой скорости продольной деформации (ри-

сунок 4.17) в различных стенках ЛЖ. Данная методика является достоверным и хорошо воспроизводимым способом оценки локальной и глобальной диастолической функции ЛЖ, а показатель SR_E , более точно чем E/e' , коррелирует с константами релаксации ЛЖ в норме и при такой патологии, как клапанные пороки сердца и кардиомиопатии (Mor–Avi V. et al., 2011; Thorstensen A. et al., 2010; Wang J. et al., 2007; Kasner M., et al. 2010).

Таблица 4.31 – Сравнение показателей скорости ранней диастолической продольной деформации (SR_E) в различных группах обследованных

Среднее значение SR_E по стенкам ЛЖ	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контроль n=80	p
ППГ, c^{-1}	1,25±0,24	1,41±0,21	1,54±0,25	*0,009 **0,00001 ***0,0013
Передняя стенка, c^{-1}	1,33±0,25	1,47±0,22	1,56±0,22	*0,03 **0,0002 ***0,017
Боковая стенка, c^{-1}	1,36±0,25	1,72±0,28	1,67±0,25	*0,00001 **0,00001 ***0,26
Задняя стенка, c^{-1}	1,35±0,22	1,75±0,31	1,69±0,30	*0,00001 **0,00001 ***0,25
Нижняя стенка, c^{-1}	1,27±0,29	1,69±0,27	1,63±0,24	*0,00001 **0,00001 ***0,17
НПГ, c^{-1}	1,22±0,23	1,38±0,25	1,55±0,22	*0,02 **0,00001 ***0,00001
Среднее значение для ЛЖ (глобальный продольный SR_E), c^{-1}	1,3±0,25	1,56±0,26	1,62±0,25	*0,0001 **0,00001 ***0,17

*Примечания: * – достоверность различий между кластерами; ** – достоверность различий между 1 кластером и контрольной группой; *** – достоверность различий между 2 кластером и контрольной группой*

Из таблицы 4.31 и рисунка 4.27 видно, что у пациентов второго кластера наблюдаются изменения локальной диастолической функции ЛЖ, оцененной с помощью методики speckle tracking, а именно – достоверное ухудшение ее в МЖП и передней стенке, т.е. изменения схожие с таковыми в продольной систолической деформации и СД (рисунок 4.12, таблицы 4.18–4.19). Однако они не отражаются на глобальной продольной диастолической СД (среднее значение для ЛЖ в группе ПМК ниже, но недостоверно).

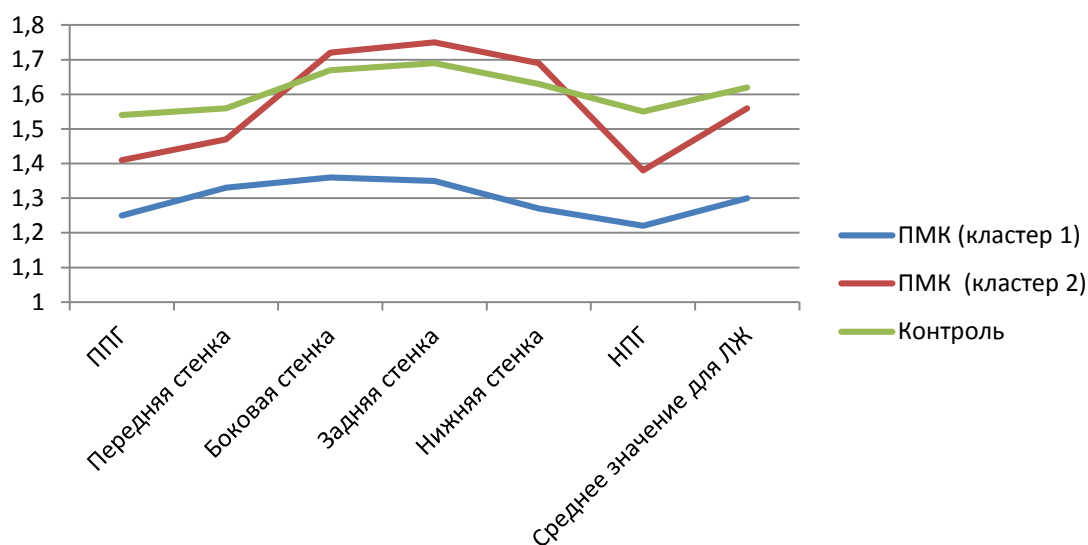


Рисунок 4.27 – Значения ранней диастолической продольной деформации (SRe) у различных группах обследованных

У пациентов первого кластера, напротив, наблюдается снижение продольной диастолической СД не только в МЖП и передней стенке, но и во всех остальных сегментах ЛЖ, что приводит к значимому снижению глобальной диастолической СД и свидетельствует о выраженном ухудшении диастолической функции ЛЖ.

При этом, референсные значения глобальной продольной SR_E , полученные нами для молодой российской популяции ($1,62 \pm 0,25 \text{ c}^{-1}$) достоверно выше чем значения полученные в недавнем популяционном исследовании HUNT 3 ($1,37 \pm 0,29 \text{ c}^{-1}$, $p < 0,00001$) и даже чем в подгруппе обследованных моложе 40 лет ($1,55 \pm 0,24 \text{ c}^{-1}$,

$p < 0,014$), что обусловлено, конечно же, исключительно разницей в возрасте обследованных, поскольку продольная диастолическая деформация и СД, как и систолическая, существенно снижается с возрастом (Dalen H., et al., 2009). Такие же различия были выявлены и при сравнении с небольшим исследованием Oxborough D. et al. (2009), со средним возрастом обследованных 41 ± 16 лет ($1,24 \pm 0,35$ с⁻¹, $p < 0,00001$).

Выделенные в ходе кластерного анализа подгруппы с ПМК не отличались по возрасту, половому составу, росту, весу и площади поверхности тела (таблица 4.32). Следовательно, изменения продольной деформации не могут быть обусловлены антропометрическими различиями между кластерами.

Таблица 4.32 – Демографические и антропометрические характеристики групп

Показатели	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	p
Возраст, годы	$19,7 \pm 1,6$	$19,9 \pm 1,5$	0,62
Пол, количество мужчин, %	12 (71%)	44 (72%)	0,74 ($\chi^2=0,11$)
Рост, м	$1,81 \pm 0,11$	$1,79 \pm 0,09$	0,23
Вес, кг	$61,6 \pm 7,9$	$60,5 \pm 9,5$	0,64
ППТ, м ²	$1,80 \pm 0,08$	$1,78 \pm 0,16$	0,24

Однако, соотношение пациентов с классическим и неклассическим пролапсом митрального клапана достоверно различается между кластерами (рисунок 4.28).

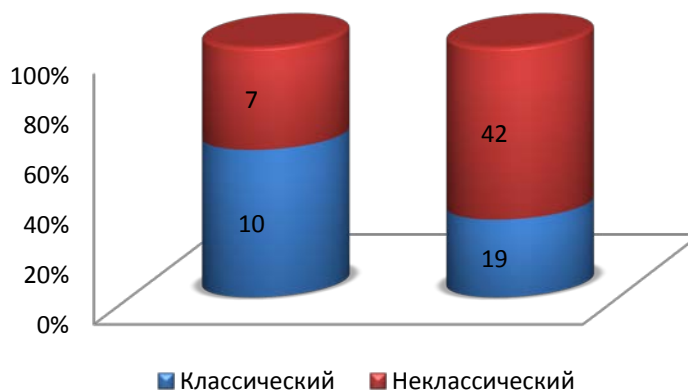


Рисунок 4.28 – Соотношение пациентов с классическим и неклассическим ПМК в первом (слева) и втором (справа) кластерах

В первом кластере достоверно больше количество пациентов с классическим ПМК (59% против 31%, $p=0,036$), чем вероятно можно объяснить разницу по целому ряду эхокардиографических параметров – диаметру кольца МК, морфологии (длина и толщина) створок и др. (таблица 4.33), которые увеличены при классическом ПМК (Freed L.A. et al., 2002) и частоте позднесистолической МР, которая чаще встречается при классическом ПМК (Bonow R. et al., 2006).

Таблица 4.33 – Сравнение эхокардиографических показателей в различных группах обследованных

Показатели	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контроль n=80	p
КДР, мм	55,8±4,6	46,9±5,0	45,6±4,5	*0,00001 **0,0003
КСР, мм	32,3±7,8	29,5±4,6	28,1±3,6	*0,06 **0,32
КДО, мл	96,8±18,5	92,6±22,9	89,3±19,2	*0,48 **0,12
КСО, мл	38,1±9,4	34,5±11,6	33,9±8,9	*0,24 **0,06
ФВ ЛЖ, %	56,8±5,2	62,7±6,6	62,0±5,4	*0,0011 **0,0002

Продолжение таблицы 4.33

Показатели	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контроль n=80	p
E, м/с	0,90±0,15	0,89±0,19	0,90±0,16	*0,84 **1,0
e', см/с	14,5±1,1	15,2±1,2	15,4±1,4	*0,01 **0,034
E/e'	6,3±1,5	5,9±1,7	5,8±1,2	*0,38 **0,11
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	90,3±16,7	82,5±21,4	83,5±15,9	*0,17 **0,09
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,7±2,5	22,1±2,7	21,6±2,9	*0,03 **0,00001
Правый желудочек, мм	24,1±3,5	23,5±3,7	24,5±3,7	*0,55 **0,67
Корень аорты, мм	31,2±2,5	28,6±2,9	26,7±2,9	*0,0012 **0,00001
Z-критерий, см/м ²	1,64±0,15	1,59±0,12	1,59±0,17	*0,15 **0,24
Восходящая аорта, мм	27,4±3,6	26,0±4,4	23,7±2,9	*0,23 **0,00001
Легочная артерия	20,7±2,5	19,4±2,6	19,9±2,8	*0,074 **0,32
Длина передней створки МК, мм	26,4±2,9	25,6±3,3	21,8±2,3	*0,36 **0,00001
Толщина передней створки МК, мм	4,2±0,9	3,4±1,1	2,6±0,6	*0,008 **0,00001
Длина задней створки МК, мм	15,1±2,3	14,2±2,8	11,3±2,0	*0,23 **0,00001
Толщина задней створки МК, мм	4,1±0,8	3,5±1,2	2,8±0,6	*0,02 **0,00001
Диаметр кольца МК, мм	33,1±3,5	31,3±3,7	26,0±3,6	*0,08 **0,00001
МР, нет/легкая, %	2(12%)/ 15(79%)	13(21%)/ 48(79%)	75(33%)/ 149(66%)	*0,40 **0,07
Позднесистолическая МР, %	68%	59%	26%	*0,50 **0,0002

Примечание: * – достоверность различий между кластерами; ** – достоверность различий между первым кластером и контрольной группой (χ^2)

Однако, подчеркнем, что разным соотношением пациентов с классическим и неклассическим ПМК нельзя объяснить разницу по таким эхокардиографическим параметрам как конечный диастолический размер ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, величина волны раннего диастолического расслабления при тканевой доплерографии, индекс объема ЛП (таблица 4.33).

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, определенной как при двухмерной эхокардиографии по методу Симпсона, так и при оценке деформации миокарда с использованием современных высокотехнологичным методов исследования – *speckle tracking*. Также у этой подгруппы (кластер 1) имеются признаки ухудшения диастолической функции ЛЖ – снижение амплитуды волны раннего диастолического расслабления при тканевой доплерографии – по сравнению с контрольной группой. Ухудшение систолической и диастолической функции ЛЖ наблюдалось в этой подгруппе на фоне тенденции к дилатации ЛЖ и могло послужить причиной большего объема ЛП (по сравнению с контрольной группой).

Наличие нарушения сократительной функции ЛЖ у симптомных пациентов с ПМК без тяжелой митральной регургитации, но имеющих желудочковые нарушения ритма было показано в ряде исследований при помощи компьютерной томографии, радионуклидной ангиографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (Delhomme C. et al., 1996; Lumia F.J. et al., 1998; Casset–Senon D. et al., 2000). Также было показано ухудшение систолической функции ЛЖ при другом ННСТ – синдроме Марфана, не связанное с дилатацией аорты и развитием аортальной недостаточности, которое было описано как кардиомиопатия при синдроме Марфана (*Marfan-related cardiomyopathy*) (Alpendurada F. et al., 2010) и диастолической функции при тканевой доплерографии миокарда у пациентов с синдромом Марфана разного возраста (De Backer J.F. et al., 2006; Das B.V. et al., 2006; Rybczynski M. et al., 2007; Kiotsekoglou A. et al., 2009). Однако, нет опубликованных

данных об ухудшении глобальной систолической и диастолической функции ЛЖ у молодых бессимптомных пациентов с ПМК.

Данные изменения могут быть вторичными на фоне нарушения структуры соединительной ткани при ПМК – известно, что строение и функция миокарда в большой степени зависит от экстрацеллюлярного матрикса, содержащего фибриллярные белки, такие как коллаген, эластин и фибронектин, сигнальные молекулы и др., в норме и при патологии соединительной ткани (Капелько В.И., 2000; Arteaga-Solis E. et al., 2000; Kielty C.M., 2006; Pope A.J. et al., 2008; Kiotsekoglou A. et al., 2009; Fomovsky G.M. et al., 2010; Vadakkumpadan F. et al., 2010).

Также изменения систолической и диастолической функции могут наблюдаться при развитии фиброза миокарда ЛЖ, появление которого недавно было описано у симптомных пациентов с ПМК при проведении магнитно-резонансной томографии (Han Y. et al., 2010).

Выявленный нами больший диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы и в восходящем отделе у молодых лиц с ПМК по сравнению с контрольной группой описывался и ранее (Brown O.R. et al., 1975; Naikal M. et al., 1982; Roman M.J. et al., 1989; Seliem M.A. et al., 1992; Yazici M. et al., 2004). Причем известно, что ПМК ассоциируется с расширением аорты не только у пациентов с ННСТ, но и является независимым предиктором ее большего размера в общей популяции с неизменными в остальном эхокардиографическими показателями (Matos-Souza J.R. et al., 2010). Однако нами впервые выявлено, что больший, чем в остальной группе с ПМК, диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы отмечается в подгруппе с низкими значениями продольной деформации миокарда ЛЖ (таблица 4.33).

Примечательна также тенденция к большему размеру легочной артерии в этой же подгруппе по сравнению, как с контрольной группой, так и с группой ПМК. Данные изменения могут свидетельствовать о большем системном вовлечении соединительной ткани (СВСТ) у обследованных с ухудшением продольной деформации ЛЖ и возможной зависимости ухудшения сократительной функции ЛЖ от выраженности изменений со стороны соединительной ткани при ПМК. Учитывая изменения размеров аорты и легочной артерии, мы оценили встречаемость других

малых аномалий сердца (наличие которых может свидетельствовать о большем СВСТ) в подгруппе с ухудшением систолической функции ЛЖ миокарда ЛЖ (1 кластер).

Таблица 4.34 – Распространенность малых аномалий сердца в обследованных группах (%)

Показатели	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контроль n=80	p=
Пролапс АК	17,6%	4,3%	0,85%	*0,06 **0,00001
Пролапс ТК	71%	61%	1,7%	*0,45 **0,00001
Пролапс ПК	11,8%	1,6%	0,45%	*0,052 **0,007
Расширение аорты	11,8%	3,3%	0%	*0,16 **0,0025
Расширение ЛА	24%	7,7%	6,1%	*0,06 **0,02
АТАК	47%	38%	7,4%	*0,50 **0,0001
Удлинение ПСМК	71%	64%	8,5%	*0,59 **0,00001
Погранично узкая аорта	5,9%	1,6%	0,85%	*0,32 **0,15
Погранично узкая легочная артерия	5,9%	3,8%	3%	*0,72 **0,56
АМПП	24%	13%	11,4%	*0,13 **0,17
ООО	5,9%	1,6%	0,85%	*0,32 **0,15
Расширение НПВ	24%	28%	34%	*0,87 **0,43
Удлиненный евстахиев клапан	12%	8,2%	7,4%	*0,63 **0,53
Повышенная трабекулярность ЛЖ	24%	23%	15%	*0,93 **0,37
Повышенная трабекулярность ПЖ	12%	8,7%	4,3%	*0,15 **0,21

Продолжение таблицы 4.34

Показатели	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контроль n=80	p=
Добавочные ПМ	29%	26%	41%	*0,68 **0,36
ЛХ любой локализации и морфологии	82%	79%	91%	*0,72 **0,28
Верхушечные ЛХ	65%	61%	68%	*0,88 **0,81
– в т.ч. ЛХ, формирующие сеть в верхушке	12%	13%	15%	*0,73 **0,75
Верхушечно–срединные ЛХ	12%	8,2%	16%	*0,64 **0,68
Срединные ЛХ	24%	15%	35%	*0,49 **0,38
Межпапиллярные ЛХ	65%	61%	52%	*0,77 **0,33
Срединно–базальные ЛХ	5,9%	4,9%	8,3%	*0,89 **0,74
Базальные ЛХ	35%	8,2%	11%	*0,006 **0,014
Толстые ЛХ	29%	10%	9,2%	*0,04 **0,028
Множественные ЛХ	12%	4,9%	10,4%	*0,72 **0,85
Общее число МАС	5,1±1,2	4,4±1,3	2,3±1,3	*0,035 **0,00001

*Примечания: * – достоверность различий между кластерами; ** – достоверность различий между первым кластером и контрольной группой (χ^2)*

Как видно из таблицы 4.34, у пациентов этой подгруппы достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявляются пролапсы других клапанов (трикуспидального, аортального и пульмонального) и с пограничной достоверностью чаще, даже чем в группе ПМК, пролапсы аортального и пульмонального клапанов.

Достоверно чаще по сравнению с обеими группами сравнения выявляются наиболее значимые базальные и толстые ложные хорды ЛЖ. Также имеются пограничные различия в частоте расширения ЛА. Различия по частоте асимметрии АК и удлинения передней створки МК имеются лишь с контрольной группой.

Таким образом, можно считать, что молодые обследованные с низкими значениями продольной деформации миокарда ЛЖ (кластер 1) имеют большее количество малых аномалий сердца как по сравнению с контрольной группой, состоящей из здоровых обследованных, так и по сравнению с кластером 2, имеющим большие значения продольной деформации.

Следовательно, мы можем соотнести снижение систолической функции ЛЖ с большей выраженностью изменений со стороны соединительнотканного каркаса сердца.

Корреляционный анализ выявил умеренные взаимосвязи между диаметром аорты и показателями глобальной и регионарной деформации в группе пациентов с ПМК (таблица 4.35).

Также, с помощью регрессионного анализа, удалось выявить связь между средними значениями продольной деформации (глобальный стрейн) и количеством признаков системного вовлечения соединительной ткани ($F=4,05$, $p=0,02$), что позволяет нам соотнести ухудшение систолической функции при ПМК и выраженностью проявлений системной патологии соединительной ткани, и подтверждает выдвинутое нами предположение, что изменения сократительной функции миокарда ЛЖ у молодых бессимптомных лиц могут быть вторичными на фоне нарушения соединительной ткани при ПМК.

Средний балл системного вовлечения соединительной ткани был достоверно выше у пациентов первого кластера ($5,9 \pm 1,1$) по сравнению со вторым ($4,5 \pm 1,6$, $p=0,001$), но в обоих кластерах, естественно, не достигал диагностически значимого для синдрома Марфана порога в семь баллов (Loeys B.L. et al., 2010).

Таблица 4.35 – Корреляции между показателями деформации
и диаметром корня аорты

Стенки ЛЖ	Вид деформации		Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
ППГ	П	Д	0,51	<0,0001
		СД	0,34	0,002
	Ц	Д	0,25	0,025
		СД	0,43	<0,0001
	Р	Д	–	–
		СД	–0,27	0,015
Передняя	П	Д	0,65	<0,0001
		СД	0,38	0,0005
	Ц	Д	0,33	0,0028
		СД	0,41	0,00016
	Р	Д	–	–
		СД	–	–
НПГ	П	Д	0,45	<0,0001
		СД	0,30	0,0069
	Ц	Д	0,44	<0,0001
		СД	–	–
	Р	Д	–0,35	0,0015
		СД	–0,32	0,0038
Глобальная	П	Д	0,65	<0,0001
		СД	0,41	0,00016
	Ц	Д	0,42	0,00015
		СД	0,49	<0,0001
	Р	Д	–0,36	0,001
		СД	–0,34	0,002

Примечания: П – продольная, Ц – циркуферентная, Р – радиальная, Д – деформация (%), СД – скорость деформации (s^{-1})

Далее мы оценили, насколько изменения сократительной функции ЛЖ при ПМК влияют на возникновение нарушений ритма и изменений реполяризации в покое (таблица 4.36).

Таблица 4.36 – Встречаемость нарушений ритма сердца
в обследованных группах

Показатели	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контроль n=80	p=
Одиночные НЖЭ	94%	80%	43%	*0,17 **0,0002
Парные НЖЭ	35%	20%	6,6%	*0,20 **0,0013
Пароксизмы НЖТ (от трех комплексов)	18%	5%	4,4%	*0,08 **0,046
Одиночные ЖЭ	59%	26%	19%	*0,01 **0,0009
Парные ЖЭ	35%	7%	0%	*0,003 **0,00001

*Примечания: * – достоверность различий между кластерами; ** – достоверность различий между первым кластером и контрольной группой (χ^2)*

Из таблицы 4.36 видно, что у молодых лиц с нарушением систолической функции при ПМК имеется тенденция к большей встречаемости пароксизмов наджелудочковых тахикардий и достоверно большая встречаемость одиночных желудочковых экстрасистол по сравнению с группой ПМК с сохранной систолической функцией ЛЖ, при достоверно большей частоте всех типов нарушений ритма по сравнению с контрольной группой.

В литературе уже имеется упоминание о снижении сократительной способности ЛЖ, выявленном у симптомных пациентов (средний возраст 47 ± 14 лет) с желудочковыми нарушениями ритма без МР при выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (Casset–Senon D. et al., 2000). Однако нами впервые получены данные о большей частоте желудочковых и наджелудочковых нарушения ритма у бессимптомных пациентов с ПМК, имеющих признаки снижения продольной деформации миокарда ЛЖ.

Изменения реполяризации в покое (инверсия или двухфазность зубца Т и/или косонисходящая депрессия сегмента ST >1 мм в двух любых смежных отведениях) наблюдались в 41% случаев в группе обследованных с ПМК и низкими значениями продольной деформации миокарда ЛЖ, что достоверно чаще чем при ПМК и нормальными глобальными значениями деформации (23%, $\chi^2=8,03$ $p=0,005$) и чем в контрольной группе (9%, $\chi^2=28,9$ $p=0,00001$).

Для исключения ишемического генеза снижения сократимости миокарда ЛЖ и изменений реполяризации, нами был выполнен ряд дополнительных исследований.

Ишемический генез нарушений сократимости у лиц молодого возраста может быть обусловлен аномалией коронарных артерий (КА). Их распространенность в общей популяции невелика: 0,3% по данным большого аутопсийного исследования (включившего около 19.000 исследований), около 1 % по данным коронароангиографии (более 125.000 обследованных) (Yamanaka O. et al., 1990) и 1,6% по данным мультиспиральной КТ (900 обследованных). Однако гемодинамически значимые аномалии выявлены лишь у 5 пациентов (0,6%) (Tariq R. et al., 2011). Аномалии коронарных артерий включают аномалии отхождения (высокое отхождение, множественные устья, единая коронарная артерия, отхождение от легочной артерии, отхождение от противоположного или некоронарного синуса), аномалия хода (мышечные мостики, удвоение, аневризма), аномалии завершения (коронарная фистула, экстракардиальное завершение). Чаще всего они сочетаются врожденными пороками сердца (Kim S.Y. et al., 2006). Причинами преходящей ишемии и ишемической кардиомиопатии (гибернации миокарда), которые могут приводить к локальным нарушениям сократимости миокарда ЛЖ, согласно Angelini P. et al. (1999) могут быть эктопия отхождения КА (от противоположного или некоронарного синуса), отхождение от ЛА, миокардиальные мостики, эктазия КА и коронарная фистула. Неинвазивными методами диагностики аномалий КА являются компьютерная томография с контрастированием, магнитно-резонансная томография, трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ (Angelini P. et al., 2002), а также нагрузочные пробы (Mumtaz M.A. et al., 2011).

Наличие нарушений реполяризации в покое у 41% молодых лиц с ПМК 1 кластера (с низкими значениями деформации миокарда) не позволило нам использовать электрокардиографическую нагрузочную пробу для выявления преходящей ишемии. Стресс–эхокардиография, напротив, позволяет нам оценить динамику нарушений сократимости с более высокой чувствительностью и специфичностью (Cullen M.W. et al., 2011), в особенности при использовании анализа деформации миокарда (Argyle R.A. et al., 2009) и вне зависимости от наличия исходных нарушений реполяризации. В литературе имеются сообщения об использовании стресс–эхокардиографии для диагностики ишемии при аномалиях коронарных артерий у молодых и взрослых пациентов (Багманова З.А., 2010; Elhendy A. et al., 1997; Brothers J.A. et al., 2007; Mumtaz M.A. et al., 2011).

Мы сравнили результаты стресс–эхокардиографии у молодых обследованных с ПМК первого кластера и части контрольной группы (таблица 4.37).

Таблица 4.37 – Сравнение результатов пробы с физической нагрузкой в группе ПМК и в контрольной группе

Показатели	ПМК(1 кластер), n=17	Контрольная группа, n=25	p
МЕТ	10,9±2,1	12,4±2,7	0,06
Максимальная ЧСС, уд. в мин	174,1±5,2	172,5±5,6	0,36
Динамика ST на нагрузке (%)	6 (35%)	7 (28%)	0,62 ($\chi^2=0,25$)
Максимальное АД, мм рт.ст.	166,7±18,2 / 81,6±6,2	170,1±17,4 / 78,0±7,1	0,40 / 0,09
Время восстановления ЭКГ и АД, мин	7,1±2	6,8±1	0,49
ИЛС, ед. (до/после нагрузки)	1,1±0,1/1,1±0,1	1,0±0,0/1,0±0,0	0,0001

Как видно из таблицы, толерантность к физической нагрузке, была несколько ниже у обследованных с ПМК, но эта разница не достигала статистической достоверности. Также существенных различий между группами не было по максимальной достигнутой ЧСС и АД, по числу пациентов с отрицательной динамикой ST на нагрузке и по продолжительности восстановительного периода.

При визуальной оценке сократимости не было выявлено ухудшение локальной сократимости в зонах, в которых они были в покое (у 11 обследованных 1 кластера) или появление новых зон. Для количественной оценки сократительной способности сегментов ЛЖ мы сравнили показатели продольной деформации и скорости деформации до и после нагрузки в обеих группах (таблицы 4.38).

Таблица 4.38 – Сравнение продольной систолической деформации миокарда до и после нагрузки в первом кластере и контрольной группе

Сегмент ЛЖ	ПМК 1 кластер (n=17)		Контроль (n=30)	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
МЖП базальный, %	-14,8±3,4	-17,2±2,5	-20,9±3,7	-23,4±2,8
МЖП срединный, %	-14,4±3,6	-17,5±2,9	-19,7±3,5	-23,2±3,1
Боковой базальный, %	-15,8±4,4	-19,1±2,9	-16,8±4,0	-19,8±2,1
Боковой срединный, %	-15,5±4,9	-18,6±3,1	-17,6±3,6	-20,6±2,3
Передний базальный, %	-16,5±2,9	-19,8±3,2	-18,3±3,4	-21,4±2,9
Передний срединный, %	-16,7±3,4	-20,3±2,6	-20,2±3,5	-23,4±3,4
Нижний базальный, %	-16,2±3,5	-19,7±2,8	-20,2±3,8	-23,2±2,3
Нижний срединный, %	-15,6±3,9	-19,2±3,3	-19,6±2,7	-24,1±3,4
Глобальная, %	-15,6±2,8	-18,9±2,9	-19,1±3,4	-22,4±2,7
ФВ ЛЖ (по Симпсону), %	56,8±5,2	64,4±4,2	62,0±5,4	70,5±4,6

Как видно из таблицы 4.38, отмечался прирост продольной деформации во всех проанализированных сегментах в среднем на 3,2% в обеих группах. Полученные результаты соответствуют литературным данным, касающимся степени прироста продольной деформации после стресс–эхокардиографии с физической нагрузкой в норме у лиц молодого возраста (Banks L. et al., 2011) и свидетельствуют об отсутствии признаков преходящей ишемии миокарда.

Фракция выброса ЛЖ также приросла в обеих группах – на 7,8% в группе ПМК (1 кластер) и 8,5% в контрольной группе. Не было выявлено достоверных различий между группами по величине прироста ФВ ($p=0,96$).

Схожая динамика при проведении стресс–эхокардиографии наблюдалась и при анализе скорости продольной деформации миокарда (таблица 4.39). Был выявлен адекватный прирост в среднем на $0,45 \text{ с}^{-1}$ в группе ПМК и $0,53 \text{ с}^{-1}$ в контрольной группе.

Таблица 4.39 – Сравнение значений продольной систолической СД миокарда в группе ПМК и контрольной группе до и после нагрузки

Сегмент ЛЖ	ПМК 1 кластер (n=17)		Контроль (n=30)	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
МЖП базальный, с^{-1}	$-0,97 \pm 0,29$	$-1,44 \pm 0,36$	$-1,23 \pm 0,26$	$-1,87 \pm 0,25$
МЖП срединный, с^{-1}	$-0,95 \pm 0,22$	$-1,41 \pm 0,35$	$-1,2 \pm 0,25$	$-1,91 \pm 0,39$
Боковой базальный, с^{-1}	$-1,06 \pm 0,29$	$-1,52 \pm 0,31$	$-1,27 \pm 0,34$	$-1,65 \pm 0,35$
Боковой срединный, с^{-1}	$-1,07 \pm 0,25$	$-1,5 \pm 0,28$	$-1,2 \pm 0,31$	$-1,5 \pm 0,39$
Передний базальный, с^{-1}	$-1,05 \pm 0,26$	$-1,48 \pm 0,32$	$-1,23 \pm 0,26$	$-1,79 \pm 0,32$
Передний срединный, с^{-1}	$-1,07 \pm 0,32$	$-1,52 \pm 0,35$	$-1,2 \pm 0,25$	$-1,64 \pm 0,38$
Нижний базальный, с^{-1}	$-1,11 \pm 0,33$	$-1,61 \pm 0,33$	$-1,29 \pm 0,22$	$-1,83 \pm 0,32$
Нижний срединный, с^{-1}	$-1,09 \pm 0,30$	$-1,55 \pm 0,27$	$-1,2 \pm 0,21$	$-1,86 \pm 0,31$
Глобальная, с^{-1}	$-1,05 \pm 0,28$	$-1,5 \pm 0,32$	$-1,23 \pm 0,26$	$-1,76 \pm 0,34$

Таким образом, в обеих группах, несмотря на исходные и постнагрузочные различия продольной деформации и СД миокарда, наблюдался одинаковый их прирост (рисунок 4.29).



Рисунок 4.29 – Прирост глобальной продольной деформации (слева) и скорости деформации (справа) после нагрузки

Высокая толерантность к физической нагрузке (более 10 МЕТ), отсутствие ухудшения индекса локальной сократимости и адекватный прирост ФВ ЛЖ, продольной деформации и скорости деформации свидетельствуют об отсутствии признаков преходящей ишемии миокарда ЛЖ и позволяют исключить ишемический генез изменений сократимости у обследованных с ПМК.

Таким образом, выявленные нами 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 с кардиомиопатией при синдроме Марфана (Marfan-related cardiomyopathy).

Согласно научному постановлению Американской Ассоциации Сердца (AHA Scientific Statement) кардиомиопатии являются неоднородной группой заболеваний миокарда, связанных с механической и/или электрической дисфункцией, которые обычно (но не всегда) сопровождаются несоответствующей гипертрофией

или дилатацией желудочков и обусловлены рядом причин, чаще всего генетическими. Кардиомиопатии могут поражать только сердце, но могут быть частью генерализованных системных нарушений, которые часто приводят к сердечно-сосудистой смерти или инвалидности обусловленной прогрессирующей сердечной недостаточностью (Maron B.J. et al., 2006).

Таким образом, в выделенной нами подгруппе пациентов, согласно определению Американской Ассоциации Сердца, имеются все признаки кардиомиопатии: признаки механической (систолической и диастолической) и электрической (изменения на ЭКГ в покое и при нагрузке, нарушения ритма) дисфункции ЛЖ, проявления системных нарушений со стороны соединительной ткани, возможность проградентного течения с формированием тяжелой митральной недостаточности и прогрессирующей сердечной недостаточности.

Данную кардиомиопатию можно отнести к группе вторичных согласно классификации ВОЗ (Richardson P. et al., 1996), включив ее в категорию генерализованных системных заболеваний, в которую входят заболевания соединительной ткани. По классификации Американской Ассоциации Сердца (Maron B.J. et al., 2006), ее можно включить в категорию аутоиммунных/коллагеновых кардиомиопатий или создав свою группу кардиомиопатий при наследственных нарушениях соединительной ткани (синдроме Марфана, ПМК и др.). Согласно европейской классификации ее можно будет отнести к семейной кардиомиопатии с генетическим дефектом, протекающей по типу дилатационной кардиомиопатии (Elliott P. et al., 2008).

Однако, у большей части пациентов с ПМК имелись признаки ухудшения систолической и диастолической функции в пределах МЖП и частично, в прилегающих сегментах, но не всего ЛЖ. Похожее локальное ухудшение деформации миокарда описано недавно для целого ряда вторичных кардиомиопатий (Vijnens B.N., et al., 2009; Vitarelli A, et al., 2010). Так, имеются данные о достоверном снижении циркумферентной деформации, при сохранной фракции выброса ЛЖ, у пациентов с миодистрофией Дюшенна. Оно позволило исследователям вычленивать страту пациентов с ранними признаками систолической дисфункции сердца и отследить дальнейшее ее ухудшение при прогрессировании основного заболевания (Hog K.N.

et al., 2009; Hagenbuch S.C. et al., 2010). Снижение радиальной деформации недавно описано в качестве раннего признака ухудшения функции ЛЖ, даже при сохранной фракции выброса у пациентов с вторичной кардиомиопатией (Ernande L. et al., 2010). Локальное снижение продольного и радиального компонента деформации, но без снижения глобальной систолической функции ЛЖ также было выявлено у пациентов с ожирением (Santos J.L. et al., 2011) и с сахарным диабетом (Alraydin M.S. et al., 2011).

Возможно, изменения деформации, выявленные нами в МЖП и смежных областях у большой группы молодых обследованных с ПМК, являются ранними признаками вторичной кардиомиопатии на фоне наследственного нарушения соединительной ткани.

Заключение

- 1) У молодых бессимптомных пациентов с ПМК, при отсутствии значимой митральной регургитации, выявляются изменения деформации, СД и ротации миокарда межжелудочковой перегородки, передней стенки и верхушки ЛЖ
- 2) Повышение деформации и гиперкинез в области боковой, задней и нижней стенок, обусловленные аномальной тракцией папиллярных мышц при ПМК могут маскировать снижение глобальной сократимости ЛЖ, поэтому для выявления изолированного снижения сократимости МЖП, передней стенки и верхушки необходим посегментный анализ деформации миокарда ЛЖ
- 3) У 28% обследованных из группы ПМК выявляется снижение глобальной систолической и диастолической функции ЛЖ, нарушения ритма, нарушения реполяризации в покое и при нагрузке, расширение аорты, пролапсы других клапанов, что позволило нам предположить наличие у них вторичной кардиомиопатии, развившейся на фоне наследственного нарушения соединительной ткани.
- 4) Изменения деформации, выявленные нами в МЖП и смежных областях, у большой группы молодых обследованных, могут расцениваться в качестве раннего проявления вторичной кардиомиопатии при пролапсе митрального клапана

- 5) Нами определены пограничные значения (cut-off) снижения деформации миокарда в области МЖП и передней стенки у обследованных с ПМК и получены референсные нормальные значения систолической продольной, радиальной и циркуферентной деформации миокарда для здоровых лиц молодого возраста
- 6) Показано что, методика speckle tracking при определении продольной и радиальной (но не циркуферентной) деформации и СД имеет небольшой разброс между сегментами ЛЖ и хорошую внутри- и межисследовательскую воспроизводимость, как в норме, так и при ПМК.

Глава 5. Роль трансформирующего фактора роста- β в патогенезе пролапса митрального клапана

В данном разделе будет проанализировано влияние трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) на морфологию митрального клапана и функцию ЛЖ у пациентов с ПМК.

Изоформы TGF- β_1 и TGF- β_2 , являясь первым звеном TGF- β сигнального пути (рисунок 1.4), отражают его активность в целом. При этом имеются теоретические предпосылки, свидетельствующие о возможном влиянии повышения активности TGF- β сигнального пути на формирование миксоматоза МК (Ng C.M. et al., 2004; Walker G.A. et al., 2004; Rizzo S. et al., 2008; Mahimkar R. et al., 2009; Disatian S., Orton E.C., 2009; Ягода В.В. и др., 2008; Рудой А.С., 2010; Norris R.A. et al., 2010; Obayashi K. et al., 2011; Geirsson A. et al., 2012) и функцию ЛЖ (Rosenkranz S. et al., 2002; Schultz Jel J. et al., 2002; Wu Y. et al., 2004; Klein G. et al., 2005; Khan R. et al., 2006; Meyer A. et al., 2012).

Для оценки влияния растворимых активных форм TGF- β_1 и TGF- β_2 на прогрессирование миксоматозных изменений МК и формирование систолической и диастолической дисфункции ЛЖ нами было проанализировано следующие группы пациентов.

Первую группу составили 35 пациентов, прооперированные по поводу первичного пролапса митрального клапана, осложненного тяжелой митральной недостаточностью. Большинству пациентов (29 человек) была выполнена реконструктивная операция – имплантация опорного кольца Карпентье, шестью пациентам она была дополнена пластикой задней створки МК. Сроки обследования после операции колебались от 4 до 15 месяцев (средний $6,1 \pm 3,5$ месяцев). Средний возраст обследованных составил $62,5 \pm 7,9$ лет. Эта группа пациентов является наиболее надежной моделью ПМК. Выраженность изменений в МК у этих пациентов привела к формированию тяжелой МН и потребовала хирургической коррекции порока.

Вторая группа была сформирована из детей прооперированных пациентов. В эту группу вошло 11 человек (средний возраст $32,5 \pm 11,3$ лет, 64% – мужчины), потомков первого поколения десяти прооперированных пациентов. У трех из них также был диагностирован пролапс МК (у одного – классический, у двух – неклассический), еще у двух – прогиб створок МК в пределах 1–2 мм, не достигающий диагностических критериев.

Третью группу составили лица молодого возраста с ПМК, средний возраст – $21,3 \pm 2,9$ лет. 30% из них имели классический ПМК.

Группы сравнения были сформированы из пациентов с синдромом Марфана (семь пациентов, средний возраст – $27,9 \pm 9,2$ лет) и пятнадцати обследованных с прогибом створок МК 1–2 мм (средний возраст – $21,1 \pm 2,9$ лет).

Обследованным всех групп определялось содержание растворимых активных изоформ TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови иммуноферментным методом (тест-системы Human TGF- β_1 Platinum ELISA и Human TGF- β_2 Platinum ELISA, Bender MedSystems, Австрия).

В группе пациентов, прооперированных по поводу ПМК, повышение TGF- β было выявлено в 65% случаев (23 человек). Нормальные значения TGF- β_1 и/или TGF- β_2 определялись лишь у 35% пациентов данной группы (12 человек) (рисунок 5.1, таблица 5.1).

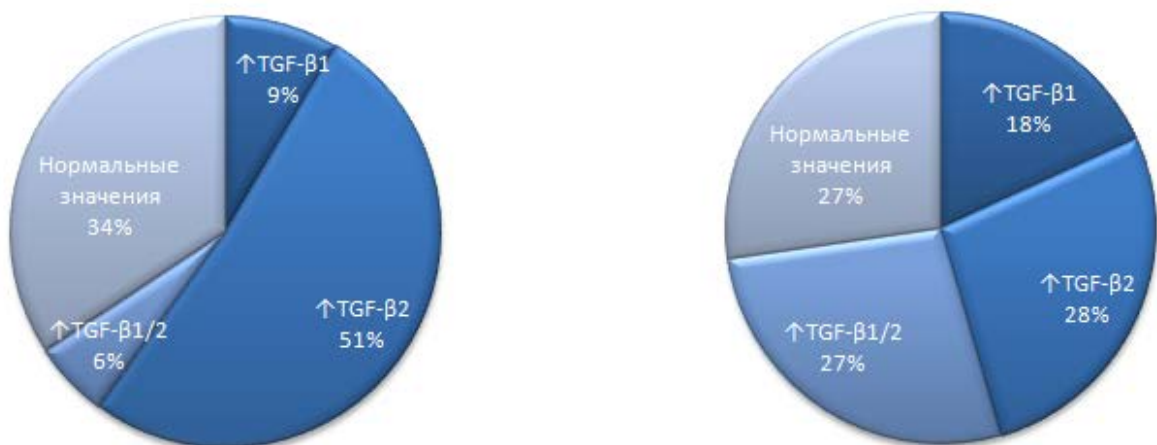


Рисунок 5.1 – Соотношение пациентов с нормальным и повышенным уровнем TGF- β_1 и TGF- β_2 , в группе прооперированных пациентов с ПМК (слева) и в группе потомков (справа)

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 , были недостоверно, но даже выше, чем в группе прооперированных пациентов (таблица 5.1). Причем в трех случаях наблюдалось повышение одной из изоформ TGF- β у потомка при отсутствии повышения у родителя и лишь в одном случае повышение TGF- β не выявлялось у потомка, при наличии его у прооперированного родителя. При этом, лишь у пяти человек (45%) при эхокардиографии был выявлен пролапс или прогиб (≤ 2 мм) митрального клапана.

Таблица 5.1 – Концентрация в сыворотке крови и доля повышенных значений обеих изоформ TGF- β в обследованных группах

Показатель	ПМК (n=35)	Потомки (n=11)	Норма	p
TGF- β_1 , нг/мл	19,5±16,4	14,5±10,6	< 14,75	0,39
TGF- β_2 , нг/мл	2,7±2,2	3,1±2,1	< 2,0	0,64
Повышение TGF- β_1 , %	3 (8%)	2 (18%)	–	0,44 ($\chi^2=0,58$)
Повышение TGF- β_2 , %	18 (51%)	3 (27%)	–	0,29 ($\chi^2=1,09$)
Повышение обеих изоформ, %	2 (6%)	3 (27%)	–	0,07 ($\chi^2=3,1$)

Концентрация обеих изоформ TGF- β оказалась взаимосвязанной с морфологией МК после операции. Так, повышение концентрации TGF- β_1 достоверно коррелировало с толщиной задней створки МК ($r=0,67$; $p=0,016$), а концентрация TGF- β_2 с резидуальным (сохраняющимся после реконструктивной операции) прогибом створок МК ($r=0,68$; $p=0,007$). Также уровень TGF- β_2 умеренно положительно коррелировал с величиной резидуальной МР ($r=0,56$; $p=0,01$), а уровень TGF- β_1 и TGF- β_2 с размером ЛП ($r=0,48$; $p=0,03$ и $r=0,55$; $p=0,01$, соответственно). В группе потомков концентрация TGF- β_1 также

сильно коррелировала с толщиной задней створки ($r=0,77$; $p=0,01$) (рисунок 5.2) и тяжестью митральной регургитации ($r=0,69$; $p=0,018$).

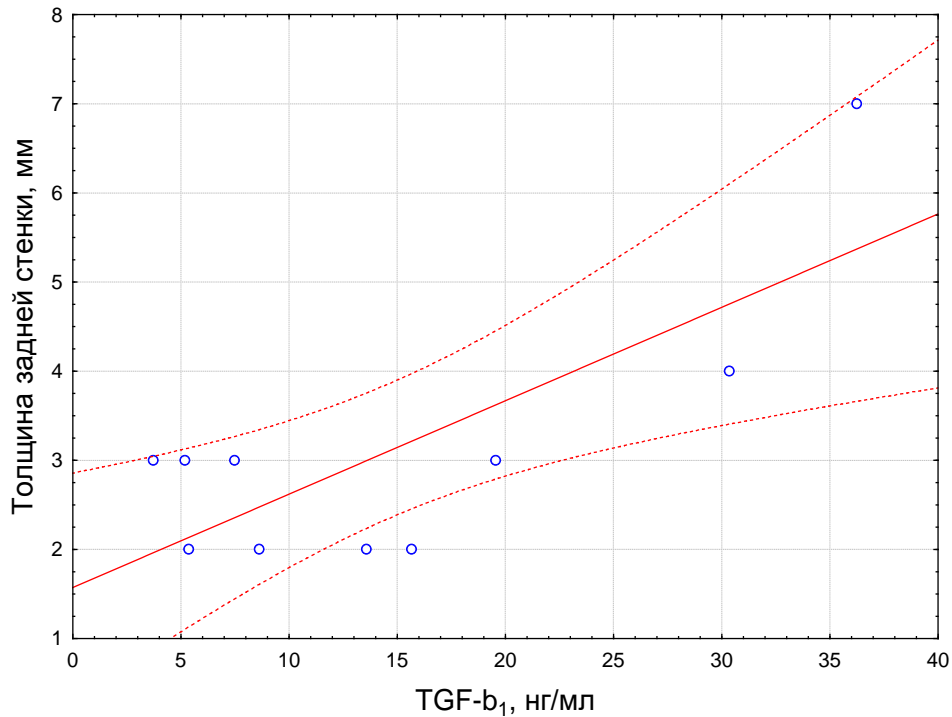


Рисунок 5.2 – Корреляция между концентрацией TGF- β_1 и толщиной задней створки МК в группе потомков

Повышение сывороточной концентрации, по крайней мере, одной из изоформ TGF- β у большинства прооперированных пациентов с ПМК и их потомков, может свидетельствовать об участии TGF- β в формировании данной патологии, вероятно за счет повышения активности TGF- β сигнального пути (Rizzo S. et al., 2008; Mahimkar R. et al., 2009; Disatian S., Orton E.C., 2009; Geirsson A. et al., 2012). Подтверждением этому является выявленная в группе потомков взаимосвязь между повышением концентрации TGF- β_1 и толщиной задней створки, миксоматозные изменения которой наиболее часто выявляются при первичном ПМК.

То же самое можно сказать и о прогрессировании миксоматозных изменений после реконструктивного вмешательства на МК. Взаимосвязь между ре-

зидуальным прогибом МК, величиной резидуальной МР и $TGF-\beta_2$ подтверждает имеющиеся литературные данные, согласно которым основной причиной повторного появления значимой МР после реконструктивной операции является прогрессирование миксоматозных изменений (утолщение и пролабирование) в створках митрального клапана (Shimokawa T. et al., 2011; Adams DN et al., 2011).

Поскольку ремоделирование ЛП в значительной степени связано с тяжестью МР, становится понятной положительная корреляция между уровнями обеих изоформ $TGF-\beta$ и размером ЛП.

Повышение концентрации хотя бы одной из изоформ $TGF-\beta$ у прооперированных пациентов также отрицательно коррелировало с ударным объемом ЛЖ ($r=-0,47$; $p=0,04$). У лиц с нормальными значениями $TGF-\beta$ он был достоверно больше, чем у лиц с повышением одного из изучаемых цитокинов ($72,6\pm 15,9$ мл и $57,0\pm 14,1$ мл, соответственно; $p=0,03$). Множественный регрессионный анализ также выявил влияние концентрации $TGF-\beta_1$ на фракцию выброса ЛЖ ($\beta=0,93$; $p=0,04$).

Для более тонкого количественного анализа функции ЛЖ мы проанализировали показатели деформации миокарда ЛЖ. В таблице 5.2 представлены показатели глобальной систолической и диастолической продольной, радиальной и циркумферентной деформации и СД миокарда ЛЖ во всей группе и в подгруппах с нормальным или повышенным значением $TGF-\beta_{1/2}$.

Как видно из таблицы, в подгруппе пациентов с высоким содержанием $TGF-\beta_1$ и/или $TGF-\beta_2$ в сыворотке крови, наблюдалось достоверное снижение продольной систолической и диастолической деформации и СД миокарда по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения $TGF-\beta_{1/2}$. Изменения продольной деформации и СД являются точным количественным отражением ухудшения систолической и диастолической функции ЛЖ, более чувствительным, чем традиционные эхокардиографические показатели, такие как фракция выброса ЛЖ, время изоволюметрического расслабления, и даже чем тканевая доплерография (Mor-Avi V. et al., 2011).

Таблица 5.2 – Значения деформации миокарда у пациентов с ПМК после реконструктивной операции на МК в зависимости от концентрации TGF- $\beta_{1/2}$

Показатели	Вся группа (n=35)	Повышение TGF- $\beta_{1/2}$ (n=23)	Нормальное значение TGF- $\beta_{1/2}$ (n=12)	p*
Продольная деформация, %	-14,6±2,7	-13,5±2,2	-16,6±2,3	0,008
Скорость систолической продольной деформации, с ⁻¹	-0,98±0,13	-0,89±0,15	-1,14±0,15	0,002
Скорость ранней диастолической продольной деформации (SRe), с ⁻¹	1,24±0,21	1,14±0,20	1,34±0,18	0,04
Циркумферентная деформация, %	-14,7±2,9	-14,2±2,5	-15,4±2,6	0,32
Скорость циркумферентной деформации, с ⁻¹	-1,11±0,21	-1,05±0,19	-1,23±0,22	0,07
Радиальная деформация, %	29,8±8,8	27,6±7,9	32,8±8,6	0,63
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	1,09±0,26	1,06±0,28	1,14±0,23	0,52

*Примечание: * – достоверность различий между подгруппами с нормальным и повышенным значениями TGF- $\beta_{1/2}$ в сыворотке крови*

Различий по радиальной и циркумферентной деформации и СД в зависимости от содержания TGF- β_1 и/или TGF- β_2 в сыворотке крови выявлено не было.

Влияние повышенной концентрации TGF- β на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ осуществляется, вероятно, через его профибротические свойства (Khan R. et al., 2006; Meyer A. et al., 2012). Изменение деформации при фибротических изменениях в миокарде было показано недавно для ряда генетических и аутоимунных заболеваний, протекающих с поражением сердца (Bijnens V.H. et al., 2009; Vitarelli A. et al., 2009).

Сывороточный уровень TGF- β_2 также оказался связан с ремоделированием правых камер сердца. Выявлены положительные корреляции с размером правого предсердия ($r=0,69$; $p=0,001$), толщиной стенки правого желудочка ($r=0,55$; $p=0,017$) и тяжестью трикуспидальной регургитации ($r=0,62$; $p=0,003$). В группе пациентов с повышенным уровнем TGF- $\beta_{1/2}$ чаще выявлялась диастолическая дисфункция ПЖ ($\chi^2=4,0$; $p=0,04$). Взаимосвязь ремоделирования правых камер и TGF- β_2 может быть обусловлена повышенным давлением в легочной артерии, которое составило после операции $36,6 \pm 7,1$ мм рт. ст., и также коррелировало с величиной TGF- β_2 ($r=0,67$, $p=0,015$). Согласно литературе, резидуальная легочная гипертензия чрезвычайно распространена среди пациентов перенесших реконструктивную операцию по поводу ПМК и является независимым предиктором послеоперационной смертности и заболеваемости вне зависимости от исходного давления в ЛА (Goldstone A.V. et al., 2011).

Таким образом, TGF- β (преимущественно изоформа 2) не только влияет на прогрессирование миксоматозных изменений после реконструктивной операции, но и оказался связанным со всей цепью последующих гемодинамических изменений, характерных для порока митрального клапана.

В группе потомков также были выявлены взаимосвязи между уровнем TGF- β_1 и показателями ремоделирования ЛЖ. Концентрация TGF- β_1 положительно коррелировала с массой миокарда ($r=0,55$, $p=0,035$) и конечно-систолическим объемом ЛЖ ($r=0,58$, $p=0,03$), что можно объяснить исключительно стимуляцией экспрессии коллагена. Вместе с тем, известно, что гипертрофическое воздействие ангиотензина II на миокард также опосредовано активацией TGF- β сигнального пути за счет повышения продукции TGF- β (Kupfahl C. et al., 2000; Kisseleva T. et al., 2008; Creemers E.E. et al., 2011).

У молодых пациентов с ПМК также наблюдалось повышение TGF- β_1 , не столь выраженное как у пациентов с синдромом Марфана, но достоверно большее, чем в группе пациентов с пограничным прогибом створок МК (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Концентрация в сыворотке крови TGF- $\beta_{1/2}$ у обследованных различных групп

Показатель	Синдром Марфана	ПМК	Прогиб створок МК 1–2 мм	p
TGF- β_1 , нг/мл	44,6±17,3	15,2±5,3	8,5±3,8	*0,00001 **0,0002
TGF- β_2 , нг/мл	2,8±1,7	2,5±1,2	3,1±1,8	*0,61 **0,25

*Примечания: * – достоверность различий между пациентами с синдромом Марфана и ПМК, ** – достоверность различий между пациентами с ПМК и прогибом створок МК 1–2 мм*

В литературе имеются противоречивые данные относительно повышения циркулирующего TGF- β_1 у пациентов с синдромом Марфана (Braverman A.C. et al., 2009; Matt P. et al., 2009; Ogawa N. et al., 2013; Franken R. et al., 2013; Agg V. et al., 2014). Нами было выявлено более выраженное повышение TGF- β_1 у молодых пациентов с ПМК по сравнению с результатами ранее проведенных исследований (4,4±0,5 нг/мл – Ягода А.В. и соавт., 2008). Вероятно это обусловлено адекватным отбором пациентов с использованием современных эхокардиографических критериев. Можно предположить, что включение в исследование 220 молодых пациентов с ПМК (Ягода А.В. и соавт., 2008) стало возможным благодаря менее жестким критериям диагностики ПМК и является, вероятно, следствием гипердиагностики.

TGF- β_2 также был повышен во всех трех сравниваемых группах (таблица 5.3), у большинства пациентов с синдромом Марфана и ПМК (рисунок 5.3).

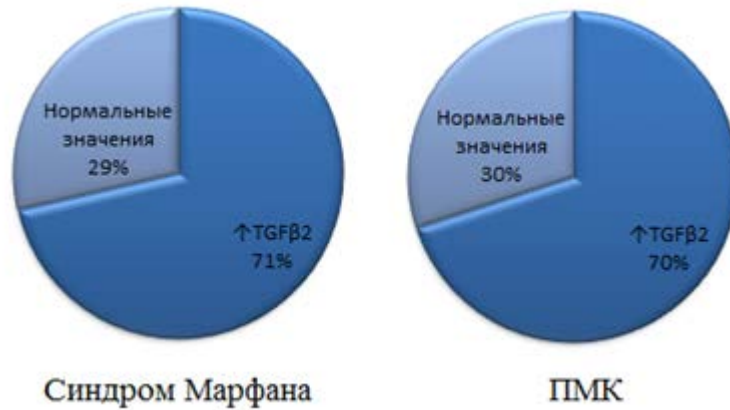


Рисунок 5.3 – Соотношение пациентов с нормальным и повышенным уровнем TGF-β₂ в группах с синдромом Марфана и ПМК

Повышение концентрации обеих изоформ TGF-β у молодых пациентов с ПМК оказалась взаимосвязанным с морфологией МК и корня аорты. Так, повышение TGF-β₁ коррелировало с толщиной передней створки МК ($r=0,57$; $p=0,03$), а концентрация TGF-β₂ – 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-β₂ положительно коррелировал с диаметром корня аорты ($r=0,56$; $p=0,001$), а уровень TGF-β₁ – 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 ($29,1\pm 2,3$ мм и $33,1\pm 4,7$ 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-β₂ 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-β₁, напротив отрицательно коррелировал с амплитудой волны Е ($r=0,62$; $p=0,001$). Также наблюдалась сильная корреляция между концентрацией TGF-β₂ и глобальной продольной диастолической деформацией ЛЖ ($r=0,76$; $p=0,0001$). Множественный регрессионный анализ среди

других факторов – возраст ($p=0,01$) и пол ($p=0,01$) – также выявил влияние концентрации $TGF-\beta_2$ на SRe ($\beta=1,95$; $p=0,01$).

Таким образом, $TGF-\beta$ не только взаимосвязан с морфологией МК и корня аорты, но и оказывает влияние на ремоделирование и диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Если проанализировать сывороточную концентрацию $TGF-\beta_1$ у пациентов всех обследованных групп, то заметно ее повышение как у прооперированных пациентов, так и сопоставимое повышение у молодых пациентов с ПМК (рисунок 5.4). Оно было не столь выраженным как при синдроме Марфана, но достоверно выше, чем у лиц с минимальным прогибом створок МК, которые полностью укладывались в нормальные для $TGF-\beta_1$ значения ($< 14,75$ нг/мл).

Пограничные значения $TGF-\beta_1$ в группе потомков прооперированных пациентов ($14,5 \pm 10,6$ нг/мл), обусловлено вероятно небольшим количеством пациентов с ПМК в данной группе (27,3%), у которых уровень $TGF-\beta_1$ был несколько выше ($21,1 \pm 14,4$ нг/мл), чем у пациентов без ПМК ($12,0 \pm 8,7$ нг/мл). Однако полученные различия не были достоверными ($p=0,22$).

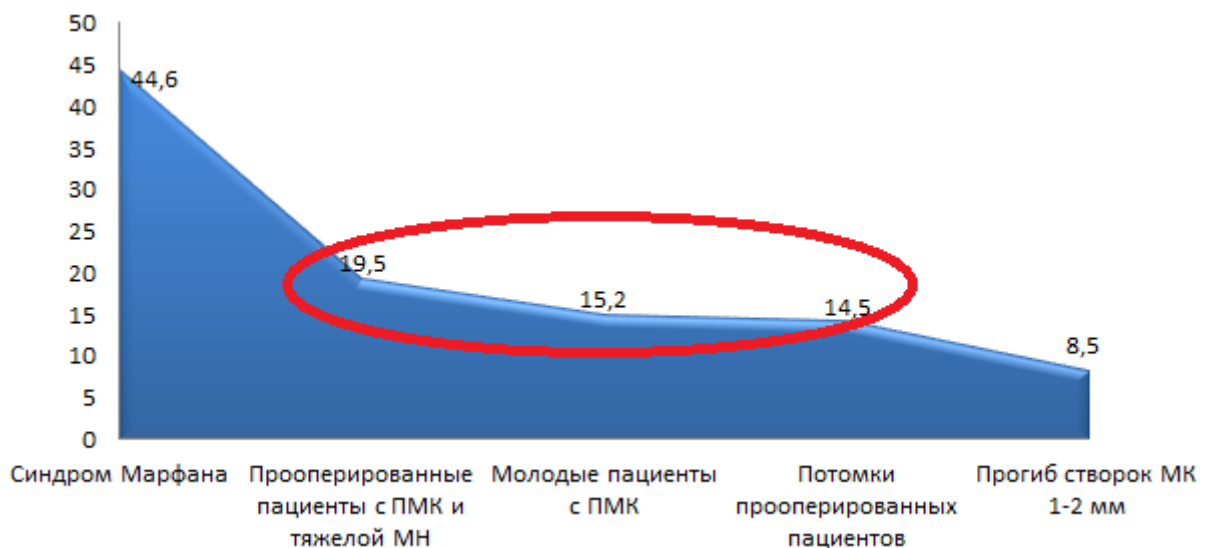


Рисунок 5.4 – Сопоставление уровня $TGF-\beta_1$ у пациентов всех обследованных групп

В целом, можно утверждать, что уровень TGF- β в сыворотке крови у пациентов с ПМК повышен во всех рассмотренных нами группах, что дает основание для заключения о его существенном влиянии на морфологию митрального клапана и корня аорты, а также на функцию ЛЖ у пациентов различных возрастных групп.

Заключение

- 1) У пациентов с различными формами пролапса митрального клапана наблюдается повышение уровней TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови
- 2) Данное повышение приводит к формированию и прогрессированию миксоматозных изменений митрального клапана и расширению аорты, как у молодых пациентов, так и у пациентов с ПМК и тяжелой митральной регургитацией
- 3) Впервые у пациентов с ПМК выявлена зависимость между повышением уровня TGF- β_1 и TGF- β_2 и ухудшением систолической и диастолической функции ЛЖ, которое, по всей видимости, обусловлено профибротической активностью этих цитокинов
- 4) Высокий уровень сывороточной TGF- β может использоваться для прогнозирования послеоперационной функции ЛЖ, поскольку сочетается со снижением сократительной способности ЛЖ после операционного вмешательства.

5.1 Роль цитокинов в патогенезе пролапса митрального клапана

В данном разделе будет проанализировано влияние ключевых цитокинов на морфологию митрального клапана и функцию ЛЖ у пациентов с ПМК. В эту часть исследования было включено 78 пациентов с ПМК ($19,7 \pm 1,6$ лет; 72% юноши). Контрольную группу составили 80 здоровых лиц сопоставимого воз-

раста и пола. Обследованным обеих групп определяли содержание интерлейкинов IL-6, IL-10, IL-17, IL-18 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) в сыворотке крови иммуноферментным методом (тест-системы “Вектор-Бест-Балтика”, Россия).

В таблице 5.4 представлено сравнение уровня цитокинов у обследованных основной и контрольной групп.

Таблица 5.4 – Концентрация в сыворотке крови цитокинов и хемокинов у обследованных с ПМК и в контрольной группе

Показатель	ПМК	Контроль	p
IL-6, пг/мл	21,9±7,9	6,7±1,8	<0,0001
IL-10, пг/мл	8,7±4,5	7,9±3,6	0,22
IL-17, пг/мл	20,3±9,3	10,1±5,8	<0,0001
IL-18, пг/мл	131,5±46,3	129,1±46,9	0,92
MCP-1, пг/мл	164,3±39,2	149,4±38,9	0,02

Как видно из таблицы, сывороточные уровни IL-6, IL-17 и MCP-1 были значимо выше у пациентов с ПМК. Концентрации других IL достоверно не отличались.

Для оценки влияния содержания цитокинов в сыворотке крови пациентов с ПМК на морфологию митрального клапана и ремоделирование миокарда был выполнен корреляционный и множественный регрессионный анализ.

По данным корреляционного анализа нами выявлена умеренная взаимосвязь между содержанием MCP-1 и толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,48$; $p=0,007$), а также конечно-диастолическим ($r=0,59$; $p=0,004$) и конечно-систолическим ($r=0,62$; $p=0,003$) объемами.

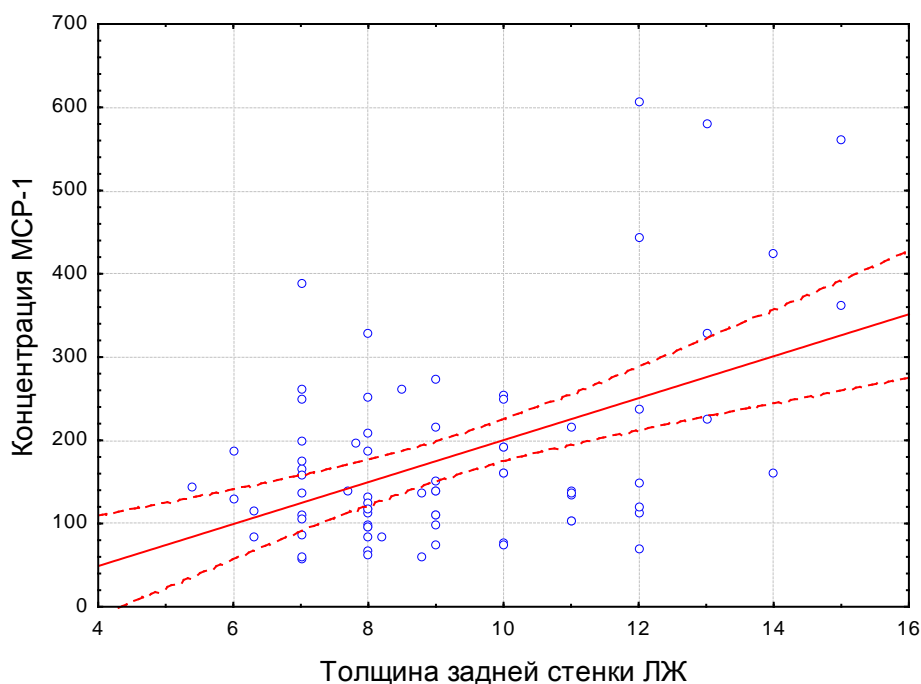


Рисунок 5.5 – Корреляция между концентрацией МСР–1 в сыворотке крови и толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,48$; $p=0,007$)

Повышение концентрации МСР–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 (Iwasaki J. et al., 2009) и перенесенным инфарктом миокарда (Weir R.A. et al., 2010). Также концентрация хемокина МСР–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 (Cieslik K.A. et al., 2011; Han Y.L. et al., 2012). Возможная роль МСР–1 в генезе желудочковых нарушений ритма была продемонстрирована для пациентов с дилатационной кардиомиопатией (Hirasawa Y. et al., 2009), но впервые показана для молодых пациентов с ПМК.

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

этом известно, что на животных показана взаимосвязь степени интерситциального фиброза и SRe (Park T.H. et al., 2006; Nagueh S.F. et al., 2009). Также сильная корреляция выявлена нами между повышением МСР–1 и величиной волны А трансмитрального кровотока, повышение которой наблюдается при нарушении релаксации миокарда ЛЖ. Естественно, что при этом размер ЛП также оказался связан с увеличением концентрации МСР–1, поскольку существует сильная взаимосвязь между ремоделированием ЛП и эхокардиографическими показателями диастолической функции (Tsang T.S. et al., 2002; Nagueh S.F. et al., 2009).

Также повышение концентрации МСР–1 было связано 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 показано нами впервые.

Интерлейкин–6, концентрация которого была значительно повышена у пациентов с ПМК, также как и МСР–1, оказывал существенное влияние на диастолическую скорость деформации (SRe) по данным множественного регрессионного анализа ($p=0,001$). Подобные взаимосвязи между концентрацией ИЛ–6 и показателями диастолической функции уже были описаны для пациентов с ИБС (Kosmala W. et al., 2008), ХСН (Chrysohoou C. et al., 2009; Kalogeropoulos A. et al., 2010) и нарушением толерантности к глюкозе (Dinh W. et al., 2009), но впервые выявлены нами у лиц молодого возраста с ПМК.

Другой цитокин, концентрация которого была существенно повышена у пациентов с ПМК, ИЛ–17 – связан 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 (Fix C. et al., 2011). Также сильная отрицательная корреляция выявлена между повышением концентрации ИЛ–17

и величиной волны E трансмитрального кровотока, понижение которой наблюдается при нарушении релаксации ЛЖ, одной из основных причин нарушения релаксации, как известно, является повышение пассивной жесткости миокарда ЛЖ из-за изменения качества или количества ЭЦМ (Nagueh S.F. et al., 2009; Liu Y. et al., 2011).

Концентрация IL-18 не отличалась значимо в исследуемых группах, но его значения в группе ПМК оказались взаимосвязаны с показателями систолической функции ЛЖ – ударным объемом ($r=0,65$; $p=0,002$) и наличием нарушений регионарной сократимости ($r=0,62$; $p=0,003$), что соответствует литературным данным (Fragasso G. et al., 2013). Также повышение уровня IL-18 достоверно коррелировало с расчетным систолическим давлением в ЛА ($r=0,59$; $p=0,003$), что совпадает с литературными данными, указывающими на связь легочной гипертензии и уровня циркулирующих цитокинов (Hassoun P.M. et al., 2009; Duncan M. et al., 2012).

У пациентов прооперированных по поводу первичного пролапса митрального клапана, осложненного тяжелой митральной недостаточностью (35 пациентов, средний возраст $62,5 \pm 7,9$ лет), также наблюдались множественные корреляции между концентрацией некоторых интерлейкинов (прежде всего IL-17 и -18) и показателями систолической и диастолической функции. Но наличие сопутствующей патологии, такой как артериальная гипертензия и сахарный диабет, в патогенезе которых также принимают участие анализируемые нами профибротические цитокины (Goldberg R.B., 2009; Schiffrin E.L., 2013), и которые тоже приводят к развитию систолической и диастолической дисфункции, не позволяет нам уверенно анализировать эти данные. Но нами было выявлено влияние концентрации циркулирующего MCP-1 ($r=0,48$; $p=0,009$) (рисунок 5.6) и IL-6 ($r=0,72$; $p=0,004$) на толщину передней створки МК, а IL-6 также на наличие резидуального пролапса МК ($r=0,83$; $p=0,0003$), что еще раз подтверждает возможность воздействия цитокинов на морфологию МК через регулирование продукции ЭЦМ.

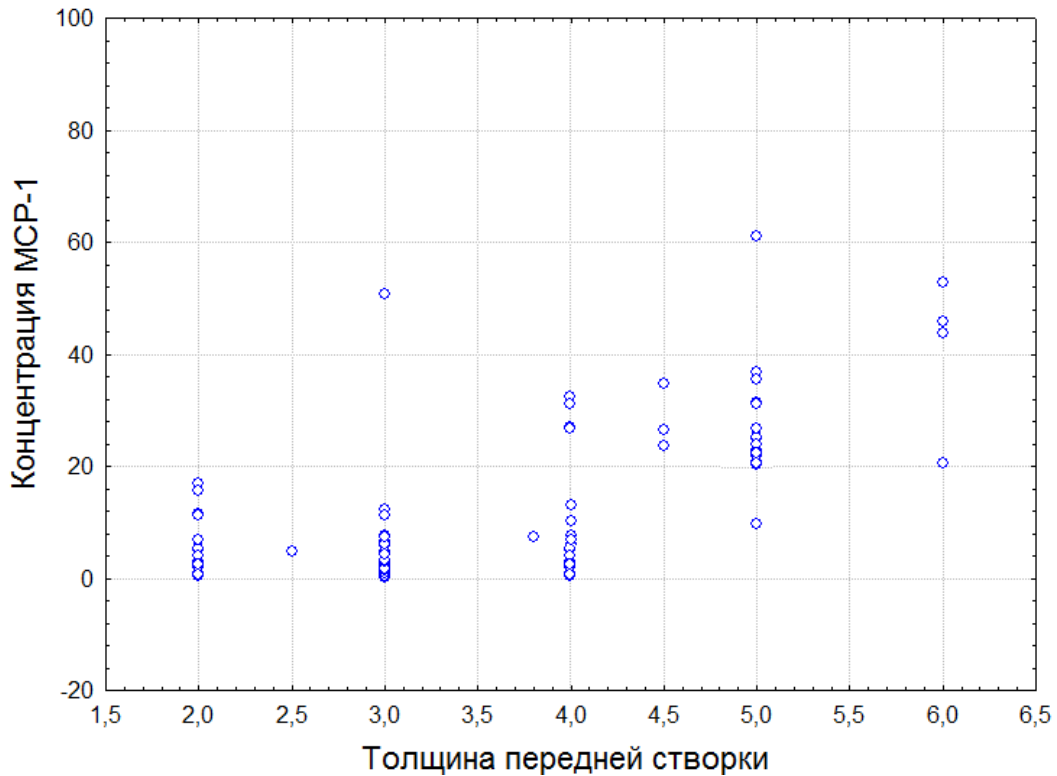


Рисунок 5.6 – Корреляция между концентрацией МСР–1 в сыворотке крови и толщиной передней створки МК ($r=0,48$; $p=0,009$)

IL–18, в свою очередь, коррелировал с наличием резидуальной митральной регургитации ($r=0,45$; $p=0,004$), что противоречит данным полученным на экспериментальных животных, в которых уровень циркулирующего IL–18 не оказывал влияния на степень МН при миксоматозном пролапсе митрального клапана (Zois N.E. et al., 2012). Также уровень IL–18 положительно коррелировал с величиной Z–критерия ($r=0,44$; $p=0,005$), что может отражать его вклад в расширение восходящего отдела аорты.

С учетом большого количества данных о взаимном влиянии трансформирующего фактора роста– β , хемокинов и интерлейкинов (Wolf G. et al., 2002; Qin H. et al., 2009; Ma F. et al., 2012), мы выполнили корреляционный анализ, проанализировав сывороточные концентрации цитокинов в обеих исследуемых группах.

В группе прооперированных пациентов была выявлена закономерная положительная корреляция между МСР–1 и TGF– β_1 ($r=0,39$; $p=0,01$) и влияние

МСР-1 на повышение концентрации $TGF-\beta_1$ больше верхней границы нормы ($> 14,75$ нг/мл) ($r=0,43$; $p=0,006$).

У молодых пациентов с ПМК II-6 оказывал незначительное влияние на повышение $TGF-\beta_2$ ($r=0,30$; $p=0,04$), но в объединенной группе всех пациентов с ПМК на уровни обеих изоформ $TGF-\beta$ воздействовал не только МСР-1, но и II-17 и II-10, что отражает роль цитокинов в регуляции ЭЦМ посредством трансформирующего фактора роста- β (рисунок 1.7).

Таким образом, повышение уровня цитокинов и хемокинов, наблюдаемое у пациентов с ПМК, оказывает значимое влияние на морфологию МК и аорты, ремоделирование систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, что может быть обусловлено его воздействием на продукцию компонентов ЭЦМ кардиальными фибробластами, которое приводит к нарушению функции митрального клапана и фиброзу миокарда ЛЖ.

Заключение

- 1) У молодых пациентов с пролапсом митрального клапана наблюдается повышение уровней профибротических цитокинов МСР-1, II-6 и II-17 в сыворотке крови
- 2) Сывороточная концентрация цитокинов МСР-1, II-18 взаимосвязана с изменениями митрального клапана (удлинение и утолщение передней створки, глубина пролапса МК) и увеличением диаметра аорты
- 3) Впервые у пациентов с ПМК выявлена зависимость между ремоделированием миокарда ЛЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции и сывороточной концентрацией цитокинов МСР-1, II-6, II-17 и II-18
- 4) Изменения со стороны митрального клапана, аорты, миокарда ЛЖ у пациентов с ПМК могут быть обусловлены влиянием цитокинов на продукцию ЭЦМ кардиальными миофибробластами и их профибротической активностью.

Глава 6. Ведение пациентов с пролапсом митрального клапана

6.1 Проспективное наблюдение естественного течения пролапса митрального клапана

С целью оценки динамики изменений морфологии митрального клапана, тяжести митральной недостаточности, функции левого желудочка, клиники мы предприняли продолжительное 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 $5,1 \pm 0,7$ лет.

За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая смерти или сердечно-сосудистого осложнения свойственного ПМК (Avierinos J.F. et al., 2002), которые можно было бы признать в качестве твердой конечной точкой: развитие сердечной недостаточности, инфекционный эндокардит, церебральная или периферическая тромбэмболия, хирургическое вмешательство на митральном клапане (протезирование или пластика). Поэтому мы исследовали суррогатные точки – эхокардиографическую динамику, динамику толерантности к физической нагрузке, нарушений ритма, качества жизни.

За период наблюдения проводилось от двух до четырех эхокардиографических наблюдений (в среднем $2,3 \pm 0,4$), но для сравнения были выбраны лишь исходное и последнее исследование.

С возрастом у пациентов не наблюдалось достоверного изменения антропометрических характеристик, лишь вес и давление имели тенденцию к повышению, что, впрочем, не достигало достоверных различий, и позволит нам сравнивать эхокардиографические показатели без нормализации по весу или ППТ.

Таблица 6.1 – Динамика демографических и антропометрических характеристик у пациентов с ПМК

Показатели	Исходное об- следование	Конечное об- следование	p*
Возраст, годы	19,7±1,6	24,8±1,6	–
Рост, м	1,89±0,11	1,89±0,14	1,0
Вес, кг	61,6±7,9	62,9±9,5	0,35
ППТ, м ²	1,88±0,08	1,9±0,11	0,16
ЧСС, уд/мин	76,8±14,3	75,2±13,8	0,48
Систолическое АД, мм рт.ст.	115,1±8,5	117,6±9,9	0,09
Диастолическое АД, мм рт.ст.	68,6±7,4	70,5±9,3	0,16

Примечание: * – Wilcoxon matched pairs test

Основной интерес для нас представляла динамика глубины пролабирования и морфологии створок митрального клапана (таблица 6.2), поскольку имеются противоречивые данные при длительном наблюдении за различными группами пациентов с ПМК (Акатова Е.В., 2010).

Таблица 6.2 – Динамика морфологии митрального клапана у пациентов с ПМК

Показатели	Исходное об- следование	Конечное об- следование	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	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

Как видно из таблицы, существенной динамики длины и толщины передней створки МК не наблюдалось, прирост составил всего лишь 1,9% и 5,7%, соответственно. Достоверная динамика у молодых пациентов с ПМК наблюдалась только по толщине и длине задней створки и максимальной глубине пролапса, что можно объяснить прогрессирующим миксоматозным изменениям. 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).

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. При этом надо помнить, что при толщине створок ≥ 5 мм повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий ($p < 0,02$), вероятность развития митральной недостаточности (26% vs. 3,1%; $p < 0,001$), разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма ($p < 0,001$) (Bonow R.O. et al., 2008).

Прирост глубины пролапса достиг 0,8 мм за 5 лет, что составило почти четверть от исходной глубины пролабирования и сопровождалось увеличением митральной регургитации на 35%. В литературе также имеются данные о корреляции глубина пролапса с площадью эффективного отверстия регургитации при умеренно–тяжелой МН ($r = 0,66$; $p < 0,05$) (Sénéchal M. et al., 2012), однако ранее не публиковались данные об увеличении глубины пролапса при долговременном наблюдении.

Таким образом, естественное течение ПМК у лиц молодого возраста заключается в утолщении створок митрального клапана, увеличении глубины пролапса и тяжести митральной регургитации, что может быть проявлением прогрессирующего миксоматоза створок МК.

У 23 пациентов с максимальным систолическим прогибом створок МК 2 мм, напротив, не наблюдалось достоверной динамики морфологии створок, глубина пролабирования имела тенденцию к уменьшению (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Динамика морфологии митрального клапана у обследованных с прогибом створок митрального клапана 2 мм

Показатели	Исходное обследование	Конечное обследование	Δ , мм (%)	p*
Длина ПС, мм	21,6±2,9	22,1±2,2	+0,5 (2,3)	0,51
Толщина ПС, мм	2,7±0,62	2,6±0,9	-0,1 (3,7)	0,66
Длина ЗС, мм	11,6±1,9	10,8±2,4	-0,6 (5,2)	0,22
Толщина ЗС, мм	3,1±0,8	3,0±1,0	-0,1 (3,2)	0,71
Глубина пролапса, мм	2,0±0,0	1,5±0,4	-0,5 (25)	0,031

Примечание: * – Wilcoxon matched pairs test

Данное уменьшение глубины пролабирования может быть связано не столько с изменением степени поражения соединительной ткани створок МК, сколько с возрастным изменением формы грудной клетки и ее влияния на размеры ЛЖ и кольца МК, что уменьшает степень пролабирования створок МК (см. раздел 3.1.1.). Таким образом, имеется существенное различие в динамике изменений морфологии МК у пациентов с различной исходной степенью пролабирования (≥ 3 мм против 2 мм). Данные различия позволяют говорить нам о худшем прогнозе у пациентов с глубиной ПМК ≥ 3 мм и о необходимости использовать именно это значение в качестве критерия для диагностики такого состояния как пролапс митрального клапана (см. раздел 3.2.).

Поскольку показано существенное влияние гиперактивации TGF- β сигнального пути на развитие миксоматозной дегенерации МК (Ng C.M. et al., 2004; Geirsson A. et al., 2012; Hulin A. et al., 2012; Hagler M.A. et al., 2013), мы оценили взаимосвязь между концентрацией изоформ TGF- β и других цитокинов в сыворотке крови и прогрессированием ПМК.

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 ($r=0,89$; $p<0,00001$).

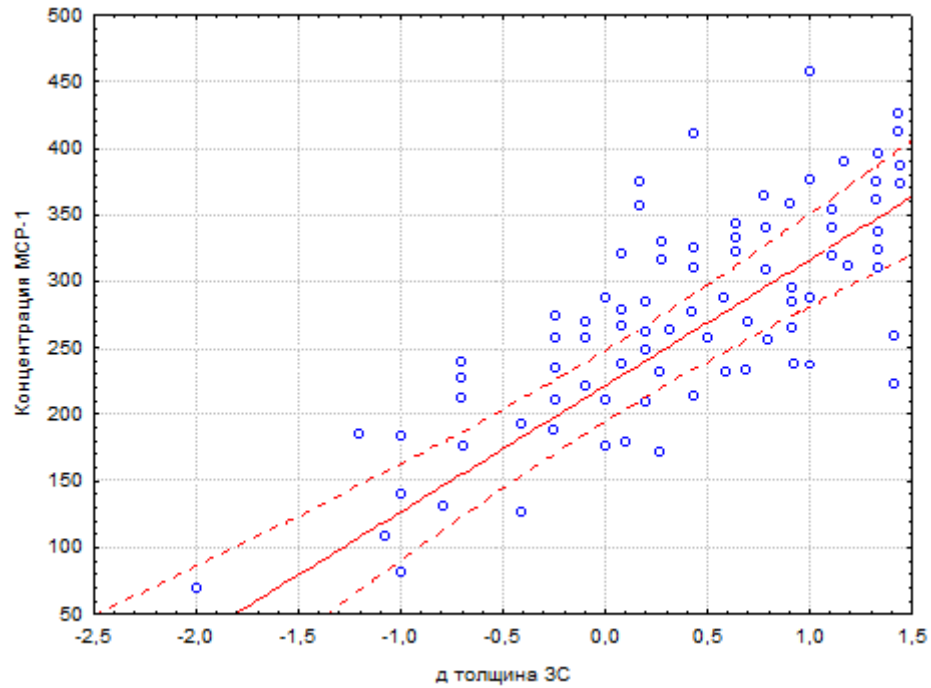


Рисунок 6.1 – Корреляция между динамикой толщины задней створки митрального клапана и концентрацией сыворотке крови моноцитарного хемотаксического протеина-1 ($r=0,83$; $p=0,00004$)

Множественный регрессионный анализ также выявил зависимость прироста толщины задней створки МК от содержания $TGF-\beta_1$ ($p=0,003$) и $MCP-1$ ($p=0,008$), а также пророста глубины пролапса от концентрации $TGF-\beta_1$ ($p=0,0002$).

Связь между активностью $TGF-\beta$ сигнального пути и миксоматозом митрального клапана показана уже в нескольких исследованиях (Ng S.M. et al., 2004; Geirsson A. et al., 2012; Hulin A. et al., 2012; Hagler M.A. et al., 2013), но его роль в прогрессировании ПМК по данным проспективного исследования показана нами впервые.

Роль других профибротических цитокинов ($MCP-1$ и $IL-6$) в приросте толщины задней створки МК может быть обусловлена их влиянием на гиперпродукцию компонентов ЭЦМ соединительной ткани, что приводит к избыточности тканей створок МК (Fornes P. et al., 1999).

При сопоставлении размеров и объемов камер сердца, функции ЛЖ, нами не было выявлено достоверных различий между исходным и финальным эхокардиографическим обследованием (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Динамика основных эхокардиографических показателей у пациентов с ПМК

Показатели	Исходное обследование	Конечное обследование	Δ , мм (%)	p*
КДР, мм	47,5±4,9	48,0±7,6	+0,5 (1,1)	0,63
КСР, мм	29,4±4,4	29,7±6,9	+0,3(1,0)	0,75
КДО, мл	93,5±21,9	99,0±35,6	+5,5 (5,9)	0,25
КСО, мл	35,3±11,1	37,8±20,7	+2,5 (7,1)	0,35
ФВ ЛЖ, %	61,4±6,3	62,5±9,1	+1,1 (1,8)	0,38
E, м/с	0,93±0,18	0,90±0,24	-0,03 (3,2)	0,37
e', см/с	15,0±1,2	14,6±1,8	-0,4 (2,7)	0,10
E/e'	6,0±1,7	5,7±1,4	-0,3 (5,0)	0,23
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	84,2±20,4	90,8±29,2	+6,6 (7,8)	0,10
Индекс объема ЛП, мл/м ²	22,7±2,7	22,5±2,5	-0,2 (0,9)	0,63
Правый желудочек, мм	23,6±3,5	24,4±3,2	+0,8 (3,4)	0,14
Корень аорты, мм	29,2±2,8	31,3±2,9	+2,1 (7,1)	0,0001
Z-критерий, см/м ²	1,68±0,1	1,69±0,15	+0,01 (0,6)	0,62
Восходящая аорта, мм	24,3±4,2	25,3±2,6	+1,0 (4,1)	0,08
Легочная артерия	19,7±2,6	19,9±2,1	+0,2 (1,0)	0,60

Примечание: * – Wilcoxon matched pairs test

Имелась тенденция к увеличению ЛЖ и индекса массы миокарда, ухудшению диастолической функции ЛЖ, но она не была достоверной. Размер восходящей аорты также продемонстрировал тенденцию прироста за время наблюдения.

Лишь 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). При этом он коррелировал с приростом глубины пролапса митрального клапана ($r=0,63$; $p<0,0001$) и концентрацией TGF- β_1 в сыворотке крови ($r=0,75$; $p<0,0001$) (рисунок 6.2).

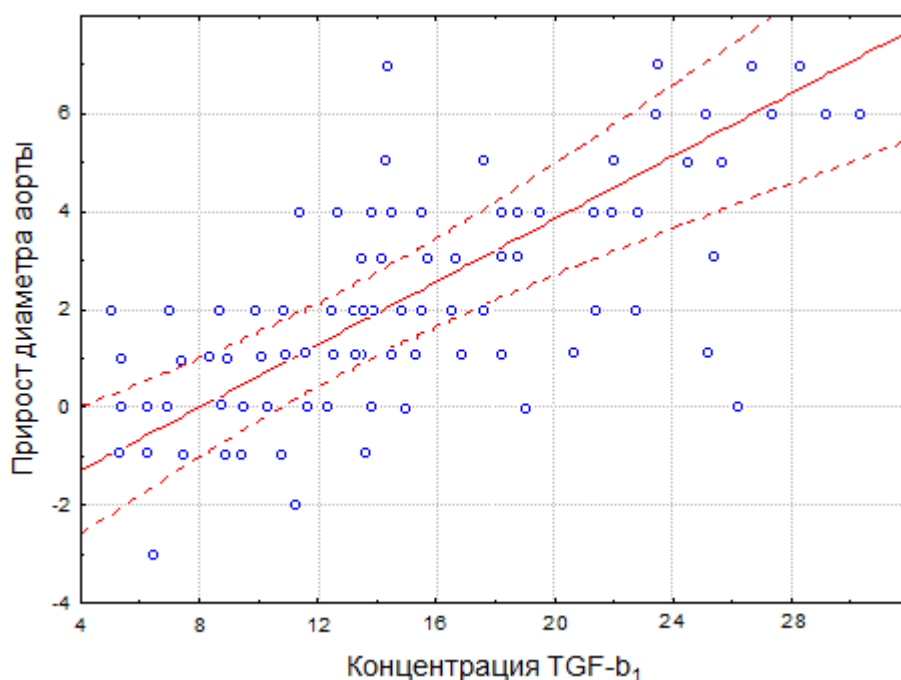


Рисунок 6.2 – Корреляция между приростом диаметра аорты и концентрацией в сыворотке крови TGF- β ($r=0,75$; $p<0,0001$)

Таким образом, естественное течение ПМК у лиц молодого возраста помимо утолщения створок митрального клапана, увеличения глубины пролапса и тяжести митральной регургитации, сопровождается расширением корня аорты, которое обусловлено активацией TGF- β сигнального пути, что соответствует литературным данным (Jones J.A. et al., 2009; Chen X. et al., 2013).

При проведении ROC–анализа (receiver operating characteristic) нам удалось определить пороговое значение (cut–off) TGF– β_1 , превышение которого приводит к увеличению толщины задней створки МК, т.е. к прогрессированию миксоматозных изменений (рисунок 6.3).

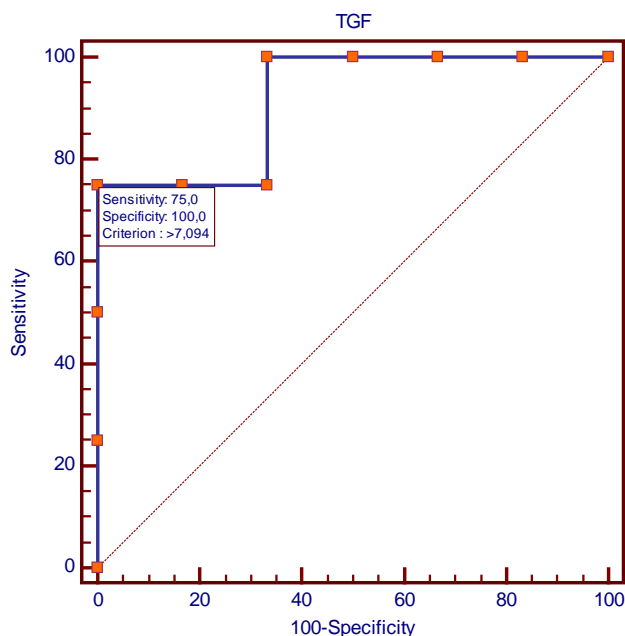


Рисунок 6.3 – ROC–кривая (receiver operating characteristic) определения чувствительности и специфичности (AUC – 0,92)

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) 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 и менее 7 нг/мл достоверно отличались по приросту глубины пролапса – $1,3 \pm 0,9$ мм против $0,5 \pm 0,7$ мм ($p < 0,0001$) и приросту диаметра аорты – $3,2 \pm 1,5$ мм против $1,3 \pm 1,7$ мм ($p < 0,0001$).

Таким образом, содержание TGF– β_1 в сыворотке крови более 7 нг/мл оказывает существенное влияние на прогрессирование пролапса и расширение аорты у молодых пациентов с ПМК.

Далее мы сопоставили результаты нагрузочной пробы, проведенной на тредмиле по протоколу Брюса в начале и в конце наблюдения за лицами молодого возраста с ПМК (таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Динамика основных результатов нагрузочной пробы у пациентов с ПМК

Показатели	Исходное об- следование	Конечное об- следование	p*
МЕТ, ед	11,3±2,3	11,4±2,8	0,81
Максимальная достигнутая ЧСС, ударов/мин	177,9±6,2	171,8±5,9	0,0001
Достигнутый процент от максимальной ЧСС, %	87,9±3,3	84,9±2,7	0,0001
Максимальное АД (САД/ДАД), мм рт.ст.	167,8±12,5 / 82,1±8,6	171,3±22,8 / 86,7±4,3	0,18 / 0,0001
VO ₂ , мл/мин/кг	39,6±8,1	39,9±9,8	0,84
Процент от должного максимального VO ₂ , %	81,6±17,7	82,3±21,4	0,82
Кислородный пульс на пике нагрузки, мл/удар/мин	13,0±2,9	13,3±3,3	0,54
Время полувосстановления ЧСС (T _{1/2}), мин	1,5±0,51	1,57±0,54	0,41

Примечание: * – Wilcoxon matched pairs test; VO₂ – потребление кислорода

Как видно из таблицы, за время проспективного наблюдения существенных различий по толерантности к физической нагрузке у молодых пациентов с ПМК не наблюдалось. И исходно, и концу периода наблюдения их толерантность можно оценить как удовлетворительную, согласно величине пикового

потребления кислорода (36,5 – 42,4 мл/мин/кг для обследуемых в возрасте 20–29 лет; Kenney W.L. et al., 2012). Причиной остановки для всех обследованных было достижение субмаксимальной ЧСС (85–95% от максимальной для данного возраста). Различия между исходным и конечным исследованиями наблюдались по максимальной достигнутой ЧСС, что закономерно, учитывая разницу в возрасте обследуемых при выполнении первого и конечного нагрузочного теста (таблица 6.1). Неожиданной для нас явилась разница в величине максимального диастолического давления между исследованиями. В покое также наблюдалась тенденция к увеличению артериального давления, больше систолического, но эта тенденция не достигала статистической достоверности. Однако мы выявили достоверную взаимосвязь между уровнем TGF- β_1 в сыворотке крови и уровнем максимального диастолического давления ($r=0,73$; $p<0,0001$) (рисунок 6.4).

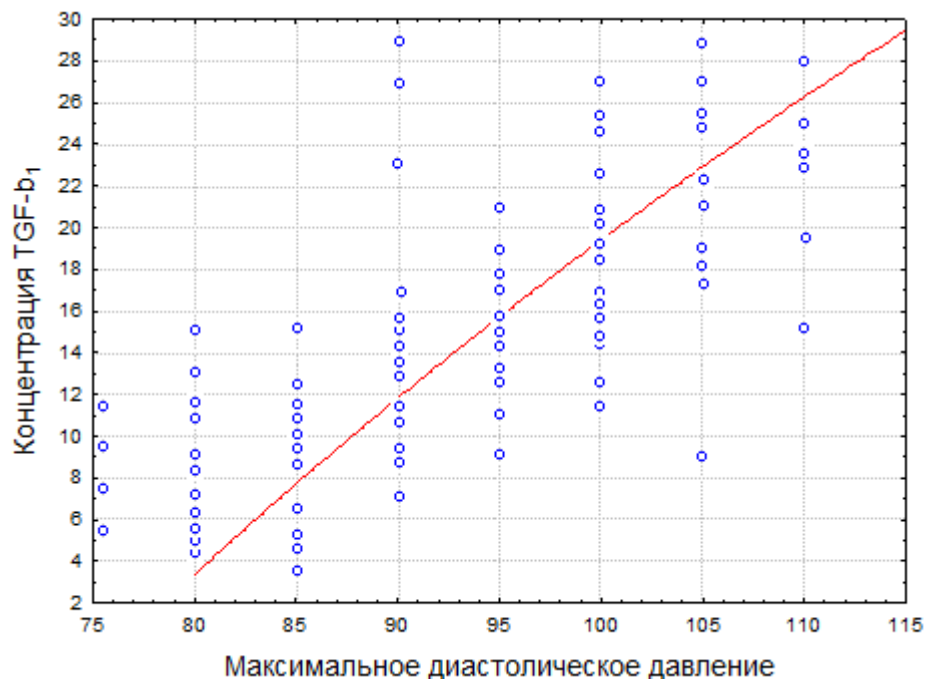


Рисунок 6.4 – Корреляция между величиной ДАД на пике нагрузки и концентрацией в сыворотке крови трансформирующего фактора роста- β ($r=0,75$; $p<0,0001$)

Известно, что посредством РААС и эндотелина-1, TGF- β_1 может оказывать воздействие на уровень артериального давления (Laviades C. et al., 2000; Lijnen P.J. et al., 2003; Zhu S. et al., 2008). Также уже были показаны взаимосвязи между уровнем АД и концентрацией TGF- β_1 в плазме крови (Li B. et al., 1999). Однако впервые было показано подобное взаимоотношение у пациентов с пролапсом митрального клапана. Также мы сопоставили результаты суточного мониторирования ЭКГ и АД, проведенного в начале и в конце 5-летнего наблюдения за лицами молодого возраста с ПМК (таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Динамика основных результатов суточного мониторирования ЭКГ и АД у пациентов с ПМК

Показатели	Исходное обследование	Конечное обследование	p
ЧСС средняя, ударов/мин	88,6±11,5	88,8±9,2	0,90
Максимальная ЧСС, ударов/мин	152,4±17,7	159,4±16,1	0,0001
Среднее АД (САД/ДАД), мм рт.ст.	115,4±6,4 / 68,3±6,2	115,7±5,4 / 71,4±4,5	0,75 / 0,0005
Дневное АД (САД/ДАД), мм рт.ст.	119,7±9,3 / 73,5±6,9	119,3±5,7 / 74,6±4,6	0,74 / 0,24
Ночное АД (САД/ДАД), мм рт.ст.	105,2±9,6 / 59,3±5,6	102,6±7,9 / 59,8±6,8	0,07 / 0,62
Одиночные НЖЭ	69 (88%)	65 (83%)	0,36
Парные НЖЭ	21 (27%)	18 (23%)	0,58
Пароксизмы НЖТ (от трех комплексов)	5 (6%)	6 (8%)	0,75
Одиночные ЖЭ	25 (32%)	26 (33%)	0,86
Парные ЖЭ	6 (8%)	10 (13%)	0,29

Примечание: * – Wilcoxon matched pairs test; ** – χ^2

В целом, не между исходным и конечным исследованием не наблюдалось существенных различий по встречаемости наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма. Однако, при исходно нормотензивных значениях нами была выявлена достоверная динамика среднего диастолического давления ($68,3 \pm 6,2$ мм рт.ст. против $71,4 \pm 4,5$ мм рт.ст.; $p=0,0005$), которая коррелировала с концентрацией TGF- β_1 ($r=0,63$; $p<0,0001$). Это полностью согласуется с большей величиной диастолического давления на пике нагрузки при повторной пробе с физической нагрузкой. Также исходный уровень дневного систолического давления положительно коррелировал с повышением содержания TGF- β_2 ($r=0,59$; $p=0,009$).

При одиноковой исходной и конечной средней ЧСС также достоверную динамику максимальной частоты, которая, впрочем, могла отличаться из-за различного уровня физической активности в ходе суточного мониторинга.

Для оценки динамики качества жизни у молодых пациентов с ПМК мы использовали помощь болезнь-неспецифического опросника качества жизни – The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Для сравнения использовались популяционные нормы – средние значения шкал опросника SF-36 для жителей Санкт-Петербурга в той же возрастной группе (Новик А.А. и др., 2007).

В исследовании Новика А.А. и др. (2007), в которое было включено 2114 человек средние значения шкал колебались от 54,1 (шкала общего здоровья) до 79,6 (шкала физического функционирования) и оказались достоверно ниже, чем значения шкал для жителей США. Причем, наибольшие различия наблюдались по шкалам общего здоровья (ниже на 25%), психического здоровья (на 23%), ролевого эмоционального функционирования (17%) и социального функционирования (17%). Но поскольку достоверное снижение показателей качества жизни наблюдается с возрастом, то из 12 возрастных групп с шагом в 5 лет, максимальные значения обнаружены для группы 20–24 года (Новик А.А. и др., 2007).

При сопоставлении результатов исходного тестирования с популяционными нормами для жителей Санкт–Петербурга в той же возрастной группе было выявлено снижение ряда показателей качества жизни (таблица 6.7).

Таблица 6.7 – Сравнение качества жизни пациентов с ПМК и жителей Санкт–Петербурга в той же возрастной группе

Шкалы качества жизни	Пациенты с ПМК (n=78)	Норма* (n=279)	p	Величина эффекта (Cohen's d)
Физическое функционирование	87±12,6	95±22,0	0,002	0,45
Ролевое физическое функционирование	78±28,1	80±37,0	0,51	0,09
Боль	85±15,9	85±25,0	1,0	0
Общее здоровье	64±20,2	70±19,4	0,047	0,25
Жизнеспособность	60±17,0	68±18,0	0,0005	0,47
Социальное функционирование	83±21,3	82±22,1	0,72	0,05
Ролевое эмоциональное функционирование	65±30,3	78±36,7	0,009	0,36
Психологическое здоровье	67±15,1	65±16,4	0,63	0,06

*Примечание: * – для жителей Санкт–Петербурга в той же возрастной группе (Новик А.А. и др., 2007)*

Наиболее значимое снижение (со средней величиной эффекта) наблюдалось у пациентов с ПМК по шкале жизнеспособности (vitality, Ж), которая оценивает насколько пациент ощущает себя бодрым, полным сил и энергии или, напротив, измученным и уставшим. Ощущение усталости является одной из

неспецифических жалоб, типичных для пациентов с ПМК (Bouknight D.P. et al., 2000; Van Der Ham D.P. et al., 2003; Hung H.F. et al., 2007).

Также низкие по сравнению с нормой значения наблюдались по шкале физического функционирования (physical functioning, ФФ), отражающей степень, в которой состояние здоровья лимитирует выполнение физических нагрузок; и ролевого эмоционального функционирования (role-emotional functioning, РЭФ), которое отражает влияние эмоционального состояния на выполнение работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества). Таким образом, можно утверждать, что пациенты с ПМК, по сравнению с общей популяцией лиц той же возрастной группы считают, что их состояние здоровья и эмоционально состояние ограничивает выполнение ими физических нагрузок, а также повседневной работы; чаще чувствуют себя уставшими усталости. Это объективируется и результатами пробы с физической нагрузкой, которая по данным Reeva et al. (2011) выявила снижение толерантности к физической нагрузке у молодых пациентов с ПМК ($10,8 \pm 2$ MET против $12,4 \pm 3$ MET, $p < 0,05$).

Пограничное снижение (со низкой величиной эффекта) наблюдалось по шкале общего здоровья (general health, ОЗ), которая отражает оценку пациентом состояния своего здоровья, сравнение с состоянием здоровья окружающих. Со сниженными показателями качества жизни были взаимосвязаны преимущественно такие жалобы как: перебои (ФФ: $r = -0,51$, $p < 0,0001$; Ж: $r = -0,57$, $p < 0,0001$), кардиалгии (Ж: $r = -0,63$, $p < 0,0001$), мигреноподобные 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: $r = -0,55$, $p < 0,0001$).

Таким образом, ограничения по ряду шкал КЖ у пациентов с ПМК связаны со вполне определенными (но неспецифичными) жалобами, которые могут встречаться у пациентов с ПМК и приводят к ограничению выполнения физических нагрузок, ухудшению оценки пациентом состояния своего здоровья.

При сопоставлении шкал КЖ при исходном и конечном обследовании были выявлены разнонаправленные тенденции в изменении показателей качества жизни за время наблюдения (таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Динамика показателей качества жизни у пациентов с ПМК

Шкалы качества жизни	Исходное обследование	Конечное обследование	p*
Физическое функционирование	87,3±12,6	83,4±14,3	0,07
Ролевое физическое функционирование	78,1±28,1	83,8±11,5	0,09
Боль	84,9±15,9	76,3±25,2	0,01
Общее здоровье	63,6±20,2	58,9±12,6	0,08
Жизнеспособность	60,1±17,0	61,9±15,5	0,49
Социальное функционирование	83,2±21,3	67,7±28,9	0,0002
Ролевое эмоциональное функционирование	64,9±30,3	70,0±35,5	0,33
Психологическое здоровье	66,9±15,3	72,3±15,1	0,03
Физический компонент здоровья	54,2±7,8	51,5±8,1	0,036
Психический компонент здоровья	44,5±10,3	45,7±9,1	0,44

Примечание: * – Wilcoxon matched pairs test

Достоверные изменения выражались в ухудшении социального функционирования (social functioning, СФ), которое определяет степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность

пациента (общение); и шкалы боли (bodily pain, Б), которая оценивает интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью. Негативная динамика этих шкал достоверно коррелировала с такими жалобами как: мигреноподобные головные боли (СФ: $r=-0,55$, $p<0.0001$; Б: $r=-0,58$, $p<0.0001$), боли в суставах (СФ: $r=-0,69$, $p<0.0001$; Б: $r=-0,62$, $p<0.0001$) и наличием пресинкопальных состояний (СФ: $r=-0,59$, $p<0.0001$).

Улучшение за период наблюдения было выявлено по шкале психологического здоровья (mental health, ПЗ), которая характеризует настроение пациента (наличие депрессии, тревоги и т.д.). По видимому, в ходе длительного наблюдения, встреч с врачом, несмотря на сохраняющиеся жалобы, происходит уменьшение степени тревожности, характерной для пациентов с ПМК (Lung F.W. et al., 2008; Orhan A.L. et al., 2009).

Остальные показатели качества жизни достоверно не различались при проведении исходного и конечного опроса. При оценке динамики интегративных шкал, характеризующих физический и психический компоненты здоровья нами выявлено статистически значимое ухудшение физического компонента при отсутствии достоверной динамики психического компонента (таблица 6.8).

В целом можно сказать, что при естественном течении заболевания у пациентов с ПМК наблюдается ухудшение физического компонента здоровья, а именно, увеличение ограничения социальной активности и способности заниматься повседневной деятельностью из-за жалоб связанных с болью и физического состояния.

Заключение

- 1) Отсутствие случаев смерти или сердечно-сосудистых осложнений за время длительного наблюдения позволяет оценить прогноз пациентов с пролапсом митрального клапана как благоприятный

- 2) Естественное течение ПМК заключается в медленном увеличении глубины пролабирования, утолщении задней створки митрального клапана, расширении аорты. Эти изменения свидетельствуют о прогрессировании миксоматоза створок митрального клапана и коррелируют с уровнем $TGF-\beta_1$ в сыворотке крови
- 3) Пограничное значение $TGF-\beta_1 > 7$ нг/мл позволяет выделить пациентов с достоверно большей степенью прогрессирования пролапса митрального клапана и расширения аорты
- 4) Толерантность к физической нагрузке у молодых пациентов с ПМК не меняется, оставаясь удовлетворительной в течение всего периода наблюдения. Однако склонность к повышению диастолического давления на пике пробы с физической нагрузкой, выявленная к концу периода наблюдения может быть связана с повышением концентрации $TGF-\beta_1$ в сыворотке крови
- 5) По данным повторного суточного мониторинга не наблюдается достоверной динамики средней ЧСС и встречаемости нарушений ритма, однако, отмечается повышение среднего диастолического давления, которое также коррелирует с концентрацией $TGF-\beta_1$
- 6) У молодых пациентов с ПМК по сравнению с общей популяцией снижены такие показатели качества жизни как: жизнеспособность, физическое функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и общее здоровье, что обусловлено следующими неспецифичными жалобами: перебои в работе сердца, кардиалгии, мигренеподобные головные боли, боли в суставах
- 7) При длительном наблюдении у пациентов с ПМК происходит ухудшение физического компонента здоровья, которое заключается в увеличении ограничения социальной активности и способности заниматься повседневной деятельностью из-за ухудшения физического состояния.

6.2 Влияние терапии ингибиторами АПФ и блокаторами РА II на миксоматоз митрального клапана и функцию миокарда левого желудочка

Известно, что хирургическая коррекция является единственным методом лечения, которое приводит к устранению симптоматики и препятствует развитию сердечной недостаточности у пациентов с тяжелой МН. Напротив, медикаментозная терапия сопровождается прогрессированием ремоделирования ЛЖ, нарастанием симптоматики и высокой смертностью (Enriquez–Sarano M. et al., 2009). Однако особенностью митральной недостаточности при ПМК является ее зависимость от выраженности миксоматозного поражения створок, поэтому в данном разделе будет проанализировано влияние блокады ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС) на морфологию митрального клапана и функцию ЛЖ у пациентов с ПМК.

Терапия ИАПФ или БРА ранее не применялась у пациентов с пролапсом митрального клапана, однако теоретические предпосылки к этому имеются. В экспериментальных работах, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, как было показано, могут снижать экспрессию TGF- β и препятствовать его основным эффектам (Agarwal R. et al., 2002; El–Agroudy A.E. et al., 2003). Также в недавней работе Geirsson A. et al. (2012) было продемонстрировано ингибирование блокаторами РАII продукции экстрацеллюлярного матрикса, индуцированной TGF- β , в культуре интерстициальных клеток, полученных у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК.

В данное ретроспективное исследование было включено 233 пациента, 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. Средний возраст обследованных составил $53,8 \pm 12,9$ лет. Диагноз ПМК был подтвержден гистологически при исследовании участков митрального клапана, удаленных в ходе хирургического вмешательства.

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, телмисартан).

Клиническая характеристика пациентов, разделенных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия терапии ингибиторами АПФ представлена в таблице 6.9.

Таблица 6.9 – Клиническая характеристика групп пациентов

Показатели	Терапия ИАПФ/БРА (n=189)	Без терапии (n=44)	p
Возраст, годы	54,8±11,3	52,6±12,9	0,26
Пол, количество мужчин, %	44%	48%	0,63
Класс по NYHA I	37 (20%)	10 (23%)	0,66
II	89 (47%)	24 (55%)	0,34
III	52 (28%)	8 (18%)	0,17
IV	11 (6%)	2 (5%)	0,79
Фибрилляция предсердий, %	28 (15%)	5 (11%)	0,49
ЧСС, уд/мин	82,6±14,4	74,2±15,7	0,0007
Систолическое АД, мм рт.ст.	142,4±15,1	135,5±17,8	0,009
Диастолическое АД, мм рт.ст.	89,2±9,6	75,0±12,4	0,00001
Артериальная гипертензия, %	94 (50%)	12 (27%)	0,006
Диабет, %	13 (7%)	–	0,07
Иная медикаментозная терапия			
β-блокаторы, %	69 (36%)	39 (89%)	0,00001
Диуретики, %	62 (33%)	12 (27%)	0,44
ППТ, м ²	1,99±0,15	1,96±0,17	0,25

Как видно из таблицы, пациенты, принимающих ИАПФ или БРА II, чаще страдали артериальной гипертензией, у них достоверно выше были значения систолического и диастолического АД, была тенденция к большей частоте выявления сахарного диабета ($p=0,07$). Все эти изменения, вероятно, были причиной, а не следствием назначения ингибиторов АПФ или БРА II у пациентов с тяжелой МН. Также, в группе ИАПФ/БРА недостоверно, но больше было пациентов с III функциональным классом ХСН (28% против 18%), что опять же, вероятно, были причиной, а не следствием назначения ингибиторов АПФ.

По возрасту, половому соотношению, площади поверхности тела достоверных различий между группами не отмечалось. В группе ИАПФ/БРА достоверно реже назначались β -блокаторы (36% против 89%, $p=0,00001$), т.е. выбор делался в пользу одного из препаратов (ингибитор АПФ/БРА или β -блокатор). Меньшая частота использования β -блокаторов, естественно, привела к большей частоте сердечных сокращений в покое ($82,6 \pm 14,4$ уд/мин против $74,2 \pm 15,7$ уд/мин, $p < 0,00001$). Диуретики несколько чаще использовались в группе ИАПФ, но эти различия не достигали статистически значимой достоверности.

В целом можно сказать, что пациенты принимающие ИАПФ/БРА исходно чаще страдали артериальной гипертензией, что также может сопровождаться активацией цитокинов и TGF- β сигнального пути (Buday A. et al., 2010; Harrison D.G. et al., 2011; Rizzi E. et al., 2013).

Стандартные эхокардиографические параметры сравниваемых групп представлены в таблице 6.10. Как видно из таблицы, у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, существенно лучше была дооперационная систолическая и диастолическая функция ЛЖ, а также меньше были выражены признаки ремоделирования ЛЖ (меньше размеры и индекс массы миокарда ЛЖ). Также меньше был объем левого предсердия и давление в легочной артерии.

Таблица 6.10 – Сравнение основных эхокардиографических показателей обследованных групп

Показатели	Терапия ИАПФ/БРА (n=189)	Без терапии (n=44)	p
КДР, мм	49,3±6,4	53,9±3,5	0,00001
КСР, мм	31,9±5,6	41,0±11,3	0,00001
КДО, мл	104,3±23,9	113,6±26,0	0,02
КСО, мл	40,6±12,9	62,2±11,1	0,00001
УО, мл	63,6±17,1	51,5±14,9	0,00001
ФВ ЛЖ, %	59,2±9,6	47,5±10,6	0,00001
E, м/с	1,27±0,31	1,32±0,35	0,35
E/e'	11,9±4,8	14,3±5,7	0,004
ВИВР/Т _{E-e'}	2,2±0,7	3,6±1,4	0,00001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	149,1±37,3	209,5±41,2	0,00001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	49,4±8,4	60,4±19,6	0,00001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	37,1±7,6	45,4±9,8	0,00001

Множественный регрессионный анализ выявил влияние терапии ИАПФ/БРА, но не бета-блокаторов на фракцию выброса ЛЖ ($p=0,001$), соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии (E/e') ($p=0,02$). Также терапия ИАПФ/БРА отрицательно коррелировала 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-систолическим размером ЛЖ ($r_s=-0.44$; $p=0,006$).

Положительное влияние медикаментозной терапии у пациентов с ПМК и тяжелой митральной регургитацией было выявлено и в рандомизированном,

плацебо–контролируемом исследовании (Ahmed M.I. et al., 2012), несмотря на то, что единственным методом лечения тяжелой МН является хирургическое вмешательство (Bonow R.O. et al., 2006; Nishimura R.A. et al., 2014). В нем был показан позитивный эффект длительной терапии β_1 -адреноблокатором метопрололом на фракцию выброса и скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ. 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). Лишь в одном исследовании было показано уменьшение размеров ЛЖ и ЛП на фоне терапии эналаприлом в течении года у 26 пациентов с ПМК (Samraio R.O. et al., 2005). Но нами 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.

При сравнении групп пациентов, получающих терапию ИАПФ или БРА были выявлены различия по фракции выброса ЛЖ, индексу его массы миокарда, индексу объема ЛП и расчетному систолическому давлению в легочной артерии (таблица 6.11).

Все эти показатели были лучше у пациентов принимающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, чем у пациентов с терапией ингибиторами АПФ, хотя исследование ELITE II не выявило преимуществ терапии БРА перед ИАПФ у пациентов с симптомной сердечной недостаточностью (Pitt B. et al., 2000). Также предпринятый Klingbeil A.U. et al. (2003) мета–анализ 80 исследований показал, что БРА приводят к снижению массы миокарда ЛЖ (на 13%; 95% ДИ: 8–18%) сопоставимо эффективно с ингибиторами АПФ (на 10%; 95% ДИ: 8–12%).

Но подобных сравнений не проводилось у пациентов с тяжелой МН и наше ретроспективное исследование впервые показало разницу в систолической функции и ремоделировании ЛЖ при терапии АПФ или БРА у подобных пациентов.

Показатели диастолической функции, напротив, значимо не отличались у пациентов с терапией ИАПФ и БРА (таблица 6.11).

Таблица 6.11 – Сравнение основных эхокардиографических показателей в зависимости от терапии

Показатели	Терапия ИАПФ (n=146)	Терапия БРА (n=43)	p
КДР, мм	47,8±6,3	49,8±6,8	0,09
КСР, мм	30,3±8,3	32,3±6,1	0,09
КДО, мл	106,5±26,4	103,7±24,2	0,51
КСО, мл	40,0±13,5	40,8±13,3	0,73
УО, мл	66,4±17,3	62,6±17,1	0,20
ФВ ЛЖ, %	62,2±9,6	58,2±10,3	0,01
E, м/с	1,32±0,22	1,32±0,33	1,0
E/e'	13,1±4,8	13,9±4,3	0,30
ВИВР/T _{E-e'}	2,1±1,2	2,3±1,1	0,31
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	135,3±37,4	153,3±41,2	0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	43,5±6,2	56,5±6,5	0,00001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	29,7±7,5	36,5±7,8	0,00001

При оценке эхокардиографических характеристик митрального клапана, мы выявили достоверные различия длины и толщины створок МК между группами (таблица 6.12).

Таблица 6.12 – Эхокардиографические характеристики МК и аорты
в зависимости от терапии

Показатели	Терапия ИАПФ/БРА (n=189)	Без терапии (n=44)	p
Длина передней створки МК, мм	23,4±3,1	28,6±3,5	<0,0001
Толщина передней створки МК, мм	3,5±1,4	4,2±1,1	0,002
Длина задней створки МК, мм	13,8±2,9	15,2±2,6	0,004
Толщина задней створки МК, мм	3,7±0,82	5,0±1,3	<0,0001
Vena contracta, мм	7,8±2,2	7,7±2,7	0,79
Радиус PISA, мм	10,5±1,5	10,9±2,6	0,17
Объем МР, мл	69,5±9,8	72,3±8,6	0,08
Эффективная площадь отверстия регургитации, см ²	0,38±0,12	0,40±0,14	0,33
Корень аорты, мм	34,0±4,2	35,0±3,4	0,15
Z–критерий, см/м ²	1,52±1,03	1,78±1,07	0,14
Восходящая аорта, мм	32,4±4,8	34,5±4,8	0,009

Примечание: Z–критерий — отношение диаметра аорты к площади поверхности тела

У пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, створки митрального клапана были достоверно тоньше и короче, что свидетельствует о меньшей степени миксоматозной дегенерации и согласуется с результатами экспериментальной работы, в которой было показано ингибирование 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). По отдельности терапия ИАПФ

и БРА также отрицательно коррелировали с толщиной передней створки МК ($r_s=-0.56$; $p=0,006$ и $r_s=-0.69$; $p=0,0001$, соответственно).

Существенных различий по тяжести митральной регургитации между группами отмечено не было, хотя имелась тенденция к меньшему ее объему у пациентов принимающих ИАПФ/БРА ($69,5\pm 9,8$ мм против $72,3\pm 8,6$ мм; $p=0,08$). Также терапия ИАПФ/БРА отрицательно коррелировала с тяжестью МР ($r_s=-0.79$; $p<0,0001$). Лишь в единственной работе до этого было показано снижение фракции регургитации на 8,1% (95% ДИ: 4,3–11,9%) у пациентов с пролапсом митрального клапана после длительной (12 месяцев) терапии эналаприлом (Samraio R.O. et al., 2005).

Также у пациентов получающих терапию ИАПФ/БРА было отмечено меньшее расширение восходящего отдела грудной аорты по сравнению с пациентами без подобной терапии. В настоящее время проводятся несколько многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований по исследованию эффективности БРА (лозартан, козаар), по сравнению с плацебо или атенололом, в уменьшении прогрессирования дилатации аорты у пациентов с синдромом Марфана (COMPARE, Marfan Sartan, The Ghent Marfan Trial) (Radonic T. et al., 2010; Detaint D. et al., 2010; Möberg K. et al., 2012). Однако впервые было показано влияние терапии ИАПФ/БРА на расширение аорты у пациентов с ПМК.

Схожие данные были получены и при анализе патоморфологических данных о строении, удаленных в ходе хирургического вмешательства, участков створок митрального клапана. Мы сопоставили количество пациентов с утолщением створок по данным макро- и микроскопического исследования, а также интраоперационного хирургического описания (пример см. на рисунке 2.14) в обеих группах. Проведенный анализ показал, что между группами существует достоверная разница по частоте миксоматозного утолщения резецированных створок МК. В группе терапии ИАПФ/БРА оно встречалось 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 (Cox proportional hazards regression model) позволило определить риск развития миксоматоза при приеме различных групп препаратов (рисунок 6.5).

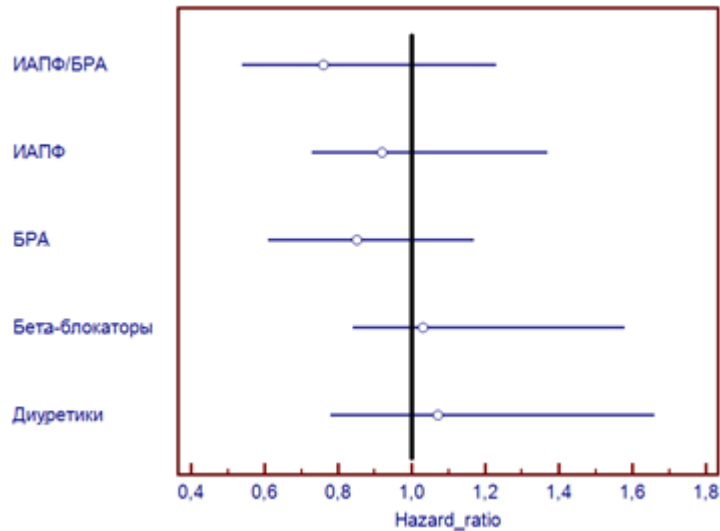
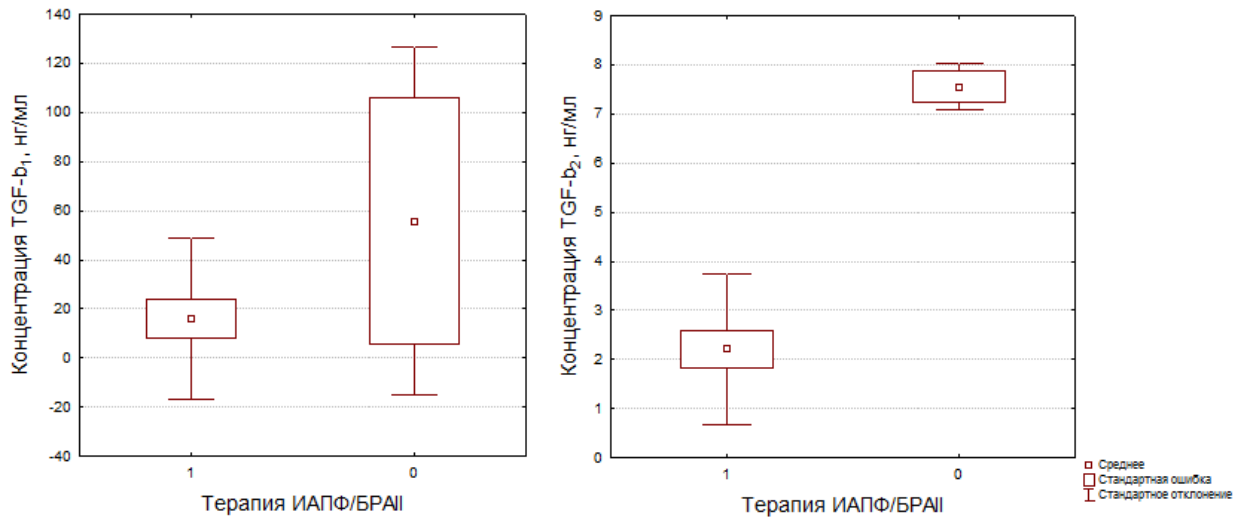


Рисунок 6.5 – Соотношение рисков развития миксоматоза створок митрального клапана в зависимости от медикаментозной терапии

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). Был близок к единице при приеме бета-блокаторов (1,03, ДИ: 0,84–1,58) и диуретиков (1,07, ДИ: 0,78–1,66).

Поскольку эффект блокаторов РА II у пациентов с ННСТ обусловлен влиянием на активность различных компонентов TGF- β -сигнального пути (Geirsson A. et al., 2012; Groenink M. et al., 2013), мы проанализировали взаимосвязь между терапией ИАПФ/БРА и уровнем TGF- β у обследованных нами пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью (рисунок 6.6).

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; $p < 0,00001$).



Примечания: 1 – есть терапия, 0 – нет терапии

Рисунок 6.6 – Влияние терапии ИАПФ/БРА на концентрацию TGF-β₁ и TGF-β₂ в сыворотке крови

Эти результаты согласуются с данными, полученными у пациентов с синдромом Марфана, у которых также концентрация TGF-β₁ была ниже у пациентов леченных с помощью лозартана, чем у пациентов без терапии (15±1,7 против 11±1,4 нг/мл; p=0,05) (Matt P. et al., 2009).

Также по данным множественного регрессионного анализа в нашем исследовании именно терапия ИАПФ/БРА оказывала влияние на уровень TGF-β₂ в сыворотке крови (F=22,9; p=0,0002), но не терапия каждым из препаратов в отдельности, бета-блокаторами или мочегонными.

Таким образом, терапия ИАПФ/БРА имеет существенное влияние на концентрацию TGF-β₁ и TGF-β₂ в сыворотке крови, оказывающих воздействие на морфологию МК и функцию миокарда ЛЖ у пациентов с ПМК (см. главу 5).

Поскольку ангиотензин II является регулятором продукции ряда цитокинов (Dai Q. et al., 2009; Agarwal D. et al., 2013), которые, как было показано нами ранее, играют роль в патогенезе ПМК (раздел 5.1.), а ИАПФ и БРА, согласно последним данным, оказывают влияние на их активность (Dessi M. et

al., 2013; Klinghammer L. et al., 2013; Krysiak R. et al., 2013), мы проанализировали влияние терапии ИАПФ/БРА на концентрацию ряда интерлейкинов и хемокинов у пациентов ПМК.

Сильнее всего терапия ИАПФ/БРА отрицательно коррелировала с концентрацией TGF- β_2 ($r_s=-0.76$; $p<0,0001$). Менее сильные отрицательные корреляции наблюдались с концентрацией профибротического IL-18 ($r_s=-0.41$; $p=0,008$) и провоспалительного IL-2 ($r_s=-0.58$; $p=0,0001$). Терапия БРА отрицательно коррелировала с повышением концентрации моноцитарного хемотаксического протеина-1, играющего роль в модуляции фенотипа и функции фибробластов, приводящей к повышенной экспрессии коллагена и регуляции синтеза MMP.

Заключение

- 1) Терапия ИАПФ/БРА у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью оказывает существенное положительное влияние на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, а также ремоделирование миокарда ЛЖ
- 2) Терапия БРА у этих пациентов сопровождается большей ФВ ЛЖ, меньшим индексом массы миокарда, индексом объема ЛП и систолическим давлением в легочной артерии, чем терапия ИАПФ
- 3) У пациентов, которым проводилась терапия ИАПФ/БРА, менее выражен миксоматоз створок, как по данным эхокардиографического, так и патоморфологического исследования
- 4) Влияние терапии ИАПФ/БРА на морфологию митрального клапана, функцию ЛЖ может быть обусловлено снижением концентрации трансформирующего фактора роста- β_1 и β_2 и профибротических цитокинов IL-18 и MCP-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ПМК является наиболее частой причиной тяжелой неишемической митральной недостаточности (МН) и основной причиной хирургического вмешательства на митральном клапане из-за МН в Западной Европе и США. Выбор времени вмешательства при тяжелой МН остается одной из наиболее сложных задач кардиологии и связан с оценкой функции ЛЖ. Именно поэтому идет активный поиск новых показателей сократимости ЛЖ для своевременного выявления кандидатов на хирургическую коррекцию тяжелой МН. В последние годы распространенность получила новая методика оценки функции миокарда – деформация и скорость деформации миокарда ЛЖ, определяемая при анализе двухмерного эхокардиографического изображения с помощью технологии speckle tracking.

Изменения сократимости ЛЖ наблюдаются у пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Льюса–Дитца) и без значимой клапанной регургитации, поэтому можно ожидать наличие дисфункции миокарда ЛЖ у пациентов с пролапсом митрального клапана и без митральной регургитации.

В нашей стране отсутствуют достоверные данные о распространенности ПМК, полученные на большом объеме обследованных, сопоставимые с результатами популяционного Фремингемского исследования. Требуют уточнения и критерии эхокардиографической диагностики пролапса митрального клапана, которые по разному трактуются даже в международных рекомендациях; и возможности эхокардиографической дифференциации различных патоморфологических форм ПМК.

В последние годы в литературе появились экспериментальные данные о роли трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в развитии миксоматоза митрального клапана, вероятно обусловленной его влиянием на деградацию экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того известно, что TGF- β , наряду с дру-

гими компонентами цитокинового каскада, является профибротическим цитокином, которые стимулирует продукцию белков экстрацеллюлярного матрикса и, чрезмерная экспрессия которых, приводит к развитию фиброза миокарда. Однако, роль TGF- β в патогенезе ПМК, его влияние на прогрессирование миксоматозных изменений МК и снижение сократительной способности ЛЖ у пациентов ПМК ранее не изучались.

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

Наибольшую группу составили 16185 пациентов, обследованных по различным клиническим причинам в консультативно–диагностическом центре ФМИЦ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2011 годы. Ретроспективный анализ их эхокардиограмм позволил впервые оценить распространенность ПМК на столь большой когорте обследованных из городской российской популяции. Из 16185 пациентов пролапс митрального клапана был выявлен у 213 человек. Таким образом распространенность ПМК по данным эхокардиографии составила 1,3%. У 118 (0,7%) из них 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.

Принимая во внимание чрезвычайную гипердиагностику ПМК у молодых людей в РФ, в том числе при обследовании лиц призывного возраста, мы предприняли скрининговое исследование РЕПЛИКА (РаспространЕнность Пролапса митраЛьного Клапана у лиц молодого возрастаА), в ходе которого мы обследовали 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%, $p=1,0$). Таким образом, можно предположить, что встречаемость миксоматозного ПМК, который является генетически обусловленной патологией, не зависит от пола и возраста обследуемых.

Неклассический ПМК, напротив, встречался в 3% случаев, т.е. значительно 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 (Spearman rank R) концентрация магния не была связана с глубиной пролапса МК ($r=0,28$; $p=0,15$), митральной регургитацией ($r_s=0,02$; $p=0,92$), наличием пролапса трикуспидального клапана ($r_s=0,22$; $p=0,25$), диаметром аорты ($r=0,04$; $p=0,83$). 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 ($r=0,12$; $p=0,52$).

Множественный регрессионный анализ также не выявил связи концентрации магния и вариабельности ритма сердца (SDNN) с формированием ПМК ($dF=2,2$; $p=0,98$).

Еще одной причиной развития прогиба немиксоматозных створок МК может быть вторичный ПМК при состояниях сопровождающихся уменьшением размеров ЛЖ и кольца МК. Мы показали, что молодые пациенты с большей

деформацией грудной клетки, выделенные в ходе кластерного анализа, при недостоверно меньшем КДР ($44,7 \pm 5,1$ мм против $46,0 \pm 4,1$ мм; $p=0,79$), имели достоверно 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 (ПС: $25,0 \pm 3,2$ мм против $24,4 \pm 2,8$ мм; $p=0,37$; ЗС: $14,0 \pm 2,9$ 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; $p=0,03$). Диаметр кольца МК при этом отрицательно коррелировал с глубиной пролапса ($r_s=-0,42$, $p=0,002$). Множественный регрессионный анализ также подтвердил влияние ВДГК, сколиоза, астенической конституции на глубину ПМК ($dF=12,2$; $p=0,008$) и на соотношение суммарной длины створок и диаметра кольца МК ($dF=15,0$; $p=0,0001$).

Таким образом, деформация грудной клетки может вносить значимый вклад в формирование ПМК. Такой механизм формирования ПМК позволяет отнести его к категории вторичного. Если исключить из анализа обследованных с деформацией грудной клетки со вторичным ПМК (соотношение суммарной длины створок и диаметра кольца МК $\geq 1,5$), мы получим новые данные по 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 распространённости ПМК в городской российской популяции (0,7%; $\chi^2=0,43$, $p=0,51$).

С целью определения диагностически значимой глубины пролабирования створок митрального клапана мы сравнили 10 пациентов (4,3%) с пролапсом митрального клапана ≥ 3 мм, 23 обследованных (9,8%) с прогибом створок МК 2 мм и 31 обследованного (13,2%) с прогибом 1 мм.

По мере уменьшения диагностического порога ПМК, число пациентов увеличивалось в арифметической прогрессии. При пороге 3 мм распространённость ПМК составляет 4,3%, при пороге 2 мм – уже 14,1%, а при минимально возможном пороге в 1 мм – повышается до 27,3%. Пациенты с глубиной пролабирования ≥ 3 мм достоверно отличались от обследованных других групп по морфологии митрального клапана. Только у пациентов этой группы

отмечалось достоверное удлинение передней (> 24 мм) и задней (>14 мм) створки МК. Толщина створок также значимо отличалась в большую сторону у пациентов с ПМК.

Все пациенты с утолщением створок (≥ 5 мм), свидетельствующим об их миксоматозной дегенерации (Freed L.A. et al., 2002; Vonow R.O. et al., 2008), оказались в группе с глубиной пролапса ≥ 3 мм, за исключением 1 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 очень высока (0,99; 95% ДИ: 0,97–0,99), в отличие от положительной, которая составила (0,42; 95% ДИ: 0,16–0,71). Следовательно, именно значение 3 мм может использоваться в качестве порогового для выявления пролапса МК. Также пациенты с ПМК ≥ 3 мм отличались от пациентов с меньшей степенью систолического прогиба (2 или 1 мм) большими размерами (КДР: $47,5 \pm 4,9$ мм против $44,8 \pm 5,3$ мм и $44,6 \pm 4,0$ мм, соответственно; $p < 0,05$ для всех) и объемом (КСО: $35,3 \pm 11,1$ мл против $29,4 \pm 10,8$ мл и $31,8 \pm 8,9$ мл, соответственно; $p < 0,05$ для всех) ЛЖ, худшей систолической (циркумферентная деформация: $-18,6 \pm 2,3\%$ против $-19,7 \pm 2,4\%$ и $-20,0 \pm 2,5\%$, соответственно; $p < 0,05$ для всех) и диастолической (SRe: $1,51 \pm 0,26$ с⁻¹ против $1,65 \pm 0,3$ с⁻¹ и $1,63 \pm 0,27$ с⁻¹, соответственно; $p < 0,05$ для всех) функцией ЛЖ, большим размером аорты ($29,2 \pm 2,8$ мм против $27,1 \pm 3,2$ мм и $27,1 \pm 2,9$ мм, соответственно; $p < 0,05$ для всех).

Для оценки возможности эхокардиографической дифференциации двух основных патоморфологических форм ПМК: болезни Барлоу, соответствующую миксоматозному ПМК, и фиброэластиновой недостаточности, мы сопоставили 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, с результатами

дооперационного эхокардиографического исследования митрального клапана и хирургическим описанием из протоколов операции (визуальное утолщение створок, расширение кольца, наличие оторванных или удлинённых хорд). С высокой диагностической точностью при проведении эхокардиографии идентифицировалась поражённая створка (0,95, ДИ:0,87–0,99) и сегмент (0,91, ДИ: 0,74–0,98), определялось утолщение створок по сравнению с описаниями хирургов (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 прогностическая ценность – 0,88, ДИ: 0,70–0,95).

Таким образом, можно сделать вывод, что трансторакальная эхокардиография обладает высокой прогностической ценностью в дифференциации двух патоморфологических форм пролапса митрального клапана и может с высокой точностью определять поражённый сегмент МК. Использование трансторакальной эхокардиографии может внести существенный вклад в планирование реконструктивного вмешательства на МК, варианты которого зависят от морфологической формы пролапса.

На большой группе лиц молодого возраста (224 обследованных без ПМК) нами были разработаны нормативы по длине и толщине створок митрального клапана. 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, которые превышают данные литературы и Фремингемского исследования.

При анализе взаимосвязи ПМК и дилатации аорты у пациентов обеих возрастных групп, нами было выявлено, что вне зависимости от возраста, ПМК может сопровождаться расширением восходящей аорты: 20% в старшей возрастной группе с ПМК против 11% в общей популяции, обследованных в ФМИЦ ($p=0,0001$), у 5% лиц молодого возраста с ПМК против 0% в контрольной группе ($\chi^2=11,6$; $p=0,0006$).

Далее мы проанализировали особенности систолической и диастолической функции ЛЖ у лиц, имеющих тяжелую митральную недостаточность, обусловленную пролапсом митрального клапана, и их динамику после коррекции митральной недостаточности.

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/АСС. После сравнения показателей функции ЛЖ в этих двух подгруппах пациентов, можно утверждать, что выявление показаний к оперативному вмешательству при тяжелой митральной недостаточности у пациентов с пролапсом митрального клапана, основанное на стандартном определении ФВ и КСР ЛЖ не позволяет выделить пациентов с меньшим ударным объемом ($45,9 \pm 13,3$ мл против $42,6 \pm 10,1$ мл; $p=0,27$), худшей локальной сократимостью (ИЛС: $1,42 \pm 0,42$ % против $1,58 \pm 0,45$ %; $p=0,14$) и диастолической дисфункцией ЛЖ (ВИВР/ T_{E-e} : $2,8 \pm 0,9$ против $2,5 \pm 1,1$; $p=0,22$), худшим функциональным классом СН (класс по NYHA: $2,1 \pm 1,1$ против $2,6 \pm 1,2$; $p=0,08$).

С целью поиска более чувствительных количественных показателей оценки сократительной и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью, мы определили величины продольной, радиальной и циркуферентной деформации и СД миокарда. В контрольной

ную группу вошли лица сопоставимого пола и возраста, без значимой (умеренной или тяжелой) МН (средний возраст $55,9 \pm 7,0$ лет, 48% мужчин). Ухудшение всех компонентов деформации ЛЖ у пациентов с ПМК и тяжелой МН наблюдалось несмотря на то, что у большинства из них не было признаков систолической дисфункции ЛЖ при оценке традиционными методами (измерение фракции выброса по методу Симпсона и конечно-систолического размера ЛЖ), которые являются объем-зависимыми и недооценивают снижение сократимости ЛЖ при наличии тяжелой МН.

Для выявления пациентов с ранними признаками систолической дисфункции ЛЖ среди всей когорты лиц с ПМК и тяжелой МН мы предприняли попытку определить пограничные значения (cut-off) глобальной продольной деформации и СД. Полученные в ходе ROC (receiver operating characteristic)-анализа пороговые показатели продольной деформации $-14,1\%$ и СД $-0,98 \text{ с}^{-1}$ имели достаточно высокую чувствительность (86%) и специфичность (88%) несколько меньшими они были для скорости продольной деформации (81% и 76%, соответственно), что позволяет их использовать для раннего выявления систолической дисфункции у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью и еще сохранной фракцией выброса ЛЖ.

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

При сопоставлении продольной деформации с фракцией выброса ЛЖ, мы увидели, что большая ФВ у пациентов второй группы ($61,9 \pm 10,5\%$) по

сравнению с контрольной группой ($57,1 \pm 7,2\%$; $p=0,045$), обусловленная переоценкой большая сократимость ЛЖ при наличии большого регургитационного объема крови ($67,7 \pm 24,6$ мл), не сопровождается большей степенью деформации. Напротив, мы наблюдаем достоверное снижение продольной деформации ($-16,0 \pm 2,9\%$ против $-13,6 \pm 2,8\%$; $p=0,001$) и СД ($-1,05 \pm 0,16$ c^{-1} против $-0,95 \pm 0,14$ c^{-1} ; $p=0,009$), которое свидетельствует о наличии скрытой систолической дисфункции ЛЖ у этой группы пациентов. Более значимое снижение продольной деформации ($-11,9 \pm 3,1\%$) и СД ($-0,86 \pm 0,12$ c^{-1}) у симптомных пациентов первой группы (функциональный класс по NYHA – $2,9 \pm 1,1$) уже сопровождается снижением ФВ ($51,6 \pm 11,6\%$ против $61,9 \pm 10,5\%$; $p=0,0004$) и эффективного УО (без регургитационной составляющей) ($39,5 \pm 10,7$ мл против $46,2 \pm 11,6$ мл; $p=0,02$), и может свидетельствовать о наличии выраженных изменений сократимости у этой группы пациентов.

В целом, после сравнения показателей функции ЛЖ у пациентов двух групп, можно утверждать, что глобальная продольная систолическая деформация и СД оказались более чувствительными показателями сократительной функции ЛЖ, снижающимися у бессимптомных пациентов с тяжелой МН с еще нормальной ФВ и расчетным УО.

Для оценки вклада нарушений структуры экстрацеллюлярного матрикса в развитие дисфункции миокарда, мы оценили влияние этиологии (болезнь Барлоу или фиброэластиновая недостаточность) на функцию ЛЖ у данной группы пациентов с ПМК, подвергшихся хирургическому вмешательству из-за тяжелой МН. Для этого проанализировали данные патоморфологического исследования участков митрального клапана, удаленных при хирургическом вмешательстве.

По результатам патоморфологического исследования резецированных сегментов МК пациенты были разделены на две группы. Болезнь Барлоу (ББ) была выявлена у 60 пациентов ($25,8\%$), фиброэластиновая недостаточность (ФЭН) – у 173 пациентов ($74,2\%$). Значимое снижение глобальной продольной ($-13,5 \pm 2,2\%$ против $-15,6 \pm 2,3\%$; $p=0,00001$), радиальной ($29,7 \pm 9,3\%$ против

33,6±10,2%; $p=0,01$) и циркуферентной (–14,6±3,0% против –15,9±2,8%; $p=0,003$) деформации и скорости деформации миокарда у пациентов с болезнью Барлоу по сравнению с пациентами с ФЭН было выявлено нами несмотря на отсутствие различий по фракции выброса ЛЖ между группами (52,7±6,6% против 52,0±7,4%; $p=0,53$). Также у пациентов с ББ достоверно ниже была ранне–диастолическая продольная скорость деформации (1,04±0,2 с⁻¹ против 1,14±0,18 с⁻¹; $p=0,0004$), хотя при сравнении параметров тканевой доплерографии, таких как время изоволюмического расслабления (ВИВР) (52,5±12,7 мс против 49,6±10,7 мс; $p=0,09$) и соотношение ВИВР к TE–e' (2,8±0,9 против 2,6±1,1; $p=0,20$), различий между группами выявлено не было. Однако, сила эффекта 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 было выявлено влияние максимальной глубины пролабирования створок ($p=0,01$), наличия миксоматоза ($p=0,001$) удаленных створок МК на величины продольной и радиальной деформации миокарда ЛЖ.

Таким образом, в нашем исследовании, помимо снижения деформации ЛЖ при тяжелой МН, выявлена достоверная разница в предоперационной систолической и диастолической деформации миокарда между пациентами с различными формами дегенеративного поражения МК. Так как соединительная ткань миокарда не изолирована, а представляет из себя единый континуум с соединительной тканью створок МК, то эти различия могут быть обусловлены более выраженным поражением интрамиокардиального экстрацеллюлярного матрикса при миксоматозном ПМК. Это было показано в классическом исследовании Morales et al. (1992), в котором авторы пришли к выводу, что обычно выявляемые 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 представляет из себя не только сеть, определяющую 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, так как ранее было показано, что низкая продольная деформация миокарда ЛЖ является предиктором ухудшения ФВ ЛЖ у пациентов с тяжелой МН (De Agustín J.A. et al., 2010; Marciniak A. et al., 2011).

Из 233 пациентов, включенных в данное ретроспективное исследование, в ФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2009 по 2011 годы пластика МК (квадри- или триангулярная резекция пролабирующего сегмента, пластика кольца, а при необходимости, и использование искусственных хорд) была выполнена у 196 (84%) пациентов. 37 пациентам (16%) проводилось протезирование МК с сохранением хордального аппарата, включая 5 пациентов (2%), у которых первичная пластика оказалась неэффективной.

Части пациентов (53 пациента) была выполнена послеоперационная эхокардиография, дополненная оценкой деформации миокарда. Срок повторной эхокардиографической оценки колебался от 4 до 15 месяцев после операции (средний $6,1 \pm 3,5$ месяцев). После выполнения реконструктивной операции 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 ожидаемы 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.; $p=0,00001$). Фракция выброса ЛЖ после операции несколько снизилась ($63,8 \pm 12,8\%$ против $59,6 \pm 14,5\%$; $p=0,2$) за счет уменьшения объемной перегрузки ЛЖ. Также при анализе всей группы пациентов с ПМК, несмотря на небольшой прирост, не наблюдается достоверной динамики показателей деформации миокарда (–

13,8±2,5% против -14,6±2,7%; p=0,20) 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 с⁻¹), то выявили существенную разницу в динамике глобальной продольной деформации (-14,9±1,8% против -16,2±1,8%; p=0,0003) и СД, причем как систолической (-1,01±0,09 с⁻¹ против -1,08±0,08 с⁻¹; p=0,001), так и диастолической (1,21±0,13 с⁻¹ против 1,31±0,14 с⁻¹; p=0,0002). Напротив, у пациентов с исходными значениями хуже пороговых (-14,1% и/или -0,98 с⁻¹), глобальная продольная деформация (-12,5±1,9% против -12,6±2,0%; p=0,89) и СД (-0,83±0,11 с⁻¹ против -0,86±0,1 с⁻¹; p=0,43) после реконструктивного вмешательства существенно не менялась.

Таким образом, разработанные нами пограничные значения продольной систолической деформации ЛЖ (-14,1% и/или -0,98 с⁻¹) оказались хорошим предиктором улучшения сократительной способности ЛЖ после коррекции МН. У пациентов с исходно низкими значениями продольной деформации и СД миокарда ЛЖ после реконструктивной операции сохраняются достоверно худшие объемные и сократительные показатели ЛЖ – больший конечно-систолический размер (30,4±5,6 мм против 37,2±5,1 мм; p=0,02), большие конечно-систолический (98,6±14,7 мл против 104,6±15,5 мл; p=0,025) и диастолический (34,7±15,8 мл против 56,1±14,7 мл; p=0,0002) объемы, меньшая фракция выброса (64,8±13,3% против 53,4±12,4%; p=0,014) и больший индекс локальной сократимости. Также у этих пациентов большим был индекс массы миокарда ЛЖ и индекс объема левого предсердия (53,8±22,7 мл/м² против 80,9±18,9 мл/м²; p=0,0006). Данные результаты свидетельствуют о худшем обратном ремоделировании сердца после устранения объемной перегрузки и о возможно необратимых фибротических изменениях 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, мы обследовали группу 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 сопоставимых 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 контрольной группы ($84,2 \pm 20,4$ г/м² против $83,5 \pm 15,9$ г/м²; $p=0,80$), однако в группе 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 влияния уровня АД на ремоделирование ЛЖ ($F=2,9$; $p=0,23$).

Фракция выброса ЛЖ, рассчитанная по методу Симпсона, 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 в этой группе 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, что не сильно влияло на глобальную сократимость. Учитывая это, мы выполнили оценку систолической и диастолической функции ЛЖ, используя более

тонкие количественные методы ее оценки – определение деформации миокарда с помощью методики speckle tracking – позволяющей нам дать объективную количественную оценку региональной и глобальной систолической и диастолической функции миокарда.

При этом нами выявлены изменения всех составляющих деформации, СД (продольная, циркумферентная, радиальная) и ротации миокарда межжелудочковой перегородки и, частично, передней стенки и верхушки. Данное снижение деформации не было ранее описано при ПМК. 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. Мы не можем однозначно связать выявленные нами локальные изменения деформации миокарда с фиброзом у пациентов с ПМК, однако есть 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-Smad-2 в ядре, что свидетельствует о повышенной активности TGF- β сигнального пути в миокарде при миксоматозном ПМК.

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, что может быть объяснено аномальной тракцией папиллярных мышц, крепящихся к боковой (переднелатеральная папиллярная мышца), задней и нижней (заднемедиальная папиллярная мышца) стенкам ЛЖ, что наблюдается при пролапсе митрального клапана, и не может не отразиться на функции подлежащих сегментов ЛЖ. При этом показатели глобальной деформации остаются в пределах нормы.

Поскольку при обследовании контрольной группы нами получены референсные нормальные значения систолической продольной, радиальной и циркуферентной деформации и СД миокарда для здоровых лиц молодого возраста, мы определили пограничные значения (cut-off), которые позволяют выявлять снижение деформации у пациентов с ПМК. Для продольной деформации левого желудочка пограничное 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 дает высокую внутри- и межисследовательскую воспроизводимость как в норме, так и при такой патологии как ПМК, 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) в обследованной нами группе ПМК, был выполнен кластерный анализ (k-means) с целью выделения подгрупп с наиболее выраженными ее изменениями.

Нам удалось выделить подгруппу пациентов с ПМК (17 человек, 28% от группы ПМК) с наименьшими значениями деформации (кластер 1). Оставшиеся молодые обследованные из группы с ПМК составили второй кластер (61 обследованный, 72% от группы ПМК). В первом кластере наблюдалось достоверное снижение деформации всех стенок ЛЖ и глобальной продольной деформации по сравнению с контрольной группой и по сравнению со вторым кластером. Также в первом кластере большим было количество обследованных (11 человек, 65%), у которых выявлялись нарушения локальной сократимости, прежде всего в области МЖП и верхушки, при визуальной оценке, чем во втором кластере (7 человек, 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 прогностической ценностью (0,61) в выявлении снижения систолической деформации ЛЖ.

Кластеры различались также по таким эхокардиографическим параметрам как конечный диастолический размер ЛЖ ($55,8 \pm 4,6$ мм и $46,9 \pm 5,0$ мм, $p=0,00001$), фракция выброса ЛЖ ($56,8 \pm 5,2\%$ и $62,7 \pm 6,6\%$, $p=0,001$), величина волны раннего диастолического расслабления при тканевой доплерографии ($14,5 \pm 1,1$ см/с и $15,2 \pm 1,2$ см/с, $p=0,01$) и индекс объема ЛП ($24,7 \pm 2,5$ мл/м² и $22,1 \pm 2,7$ мл/м², $p=0,03$).

Выделенные в ходе кластерного анализа подгруппы обследованных с ПМК не отличались по возрасту, половому составу, росту, весу и площади поверхности тела обследованных. Следовательно, изменения продольной деформации не могут быть обусловлены антропометрическими различиями между кластерами. Однако, в подгруппе с низкими значениями продольной деформации соотношение пациентов с классическим и неклассическим пролапсом митрального клапана отличается от такового в группе ПМК – в ней достоверно больше количество пациентов с классическим ПМК (59% против 31%, $p=0,036$).

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, определенной как при двухмерной эхокардиографии по методу Симпсона, так и продольной деформации миокарда с использованием современных высокотехнологичных методов исследования – speckle tracking. Также у этой подгруппы (кластер 1) имеются признаки ухудшения диастолической функции ЛЖ – снижение амплитуды волны раннего диастолического расслабления при тканевой доплерографии – по сравнению с контрольной группой ($15,2 \pm 1,2$ см/с против $15,2 \pm 1,2$ см/с; $p=0,01$). Ухудшение систолической и диастолической функции ЛЖ наблюдалось в этой подгруппе на фоне дилатации ЛЖ

($46,9 \pm 5,0$ мм против $45,6 \pm 4,5$ мм; $p=0,03$) и могло послужить причиной большего объема ЛП ($22,1 \pm 2,7$ мл/м² против $21,6 \pm 2,9$ мл/ м²; $p=0,03$) по сравнению с контрольной группой.

Наличие нарушения сократительной функции ЛЖ у симптомных пациентов с ПМК без тяжелой митральной регургитации, но имеющих желудочковые нарушения ритма было показано в ряде исследований при помощи компьютерной томографии, радионуклидной ангиографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Снижение систолической и диастолической функции ЛЖ было показано и при другом ННСТ – синдроме Марфана. Оно не было связано с дилатацией аорты и развитием аортальной недостаточности и было описано как кардиомиопатия при синдроме Марфана (Marfan-related cardiomyopathy). Однако, нет опубликованных данных об ухудшении глобальной систолической и диастолической функции ЛЖ у молодых бессимптомных пациентов с ПМК. Эти 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 (кластер 1) свойственно и большее количество малых аномалий сердца как по сравнению с контрольной группой, состоящей из здоровых обследованных, так и по сравнению с пациентами кластера 2, имеющими большие значения продольной деформации. С помощью регрессионного анализа удалось выявить связь между средними значениями продольной деформации (глобальный стрейн) и количеством признаков системного вовлечения соединительной ткани, что позволяет соотнести ухудшение систолической функции при ПМК и выраженностью проявлений системной патологии соединительной ткани, и подтверждает выдвинутое предположение, 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 имеется тенденция к большей встречаемости пароксизмов наджелудочковых тахикардий (18% против 5%, $p=0,08$) и достоверно большая встречаемость одиночных желудочковых 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 в 41% случаев в группе обследованных с ПМК и низкими значениями продольной деформации миокарда ЛЖ, что достоверно чаще чем при ПМК и нормальными глобальными значениями деформации (23%, $\chi^2=8,03$ $p=0,005$) и чем в контрольной группе (9%, $\chi^2=28,9$ $p=0,00001$).

Выявленные нами 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 (ННСТ), по аналогии со вторичной КМП при синдроме Марфана. Изменения деформации, выявленные нами в МЖП и смежных областях, у большой группы молодых обследованных с ПМК, могут быть ранними признаками вторичной кардиомиопатии на фоне ННСТ.

Для оценки влияния растворимых активных форм TGF- β_1 и TGF- β_2 на прогрессирование миксоматозных изменений МК и формирование систолической и диастолической дисфункции ЛЖ нами было проанализировано несколько групп пациентов. В группе пациентов, прооперированных по поводу ПМК, повышение TGF- β было выявлено в 65% случаев. Нормальные значения TGF- β_1 ($< 14,75$ нг/мл) и/или TGF- β_2 ($< 2,0$ нг/мл) определялись лишь у 35% пациентов данной группы. 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 ,

были недостоверно, но даже выше, чем в группе прооперированных пациентов ($2,7 \pm 2,2$ нг/мл против $3,1 \pm 2,1$ нг/мл; $p=0,64$).

Концентрация обеих изоформ TGF- β оказалась взаимосвязанной с морфологией МК после операции. Так, повышение концентрации TGF- β_1 достоверно коррелировало с толщиной задней створки МК ($r=0,67$; $p=0,016$), а концентрация TGF- β_2 с резидульным (сохраняющимся после реконструктивной операции) прогибом створок МК ($r=0,68$; $p=0,007$). Уровень TGF- β_2 умеренно положительно коррелировал и с величиной резидуальной МР ($r=0,56$; $p=0,01$). 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 ($72,6 \pm 15,9$ мл и $57,0 \pm 14,1$ мл, соответственно; $p=0,03$). Множественный регрессионный анализ также выявил влияние концентрации TGF- β_1 на фракцию выброса ЛЖ ($\beta=0,93$; $p=0,04$).

Также в подгруппе пациентов с высоким содержанием TGF- β_1 и/или TGF- β_2 в сыворотке крови, наблюдалось достоверное снижение продольной систолической деформации ($-13,5 \pm 2,2\%$ против $-16,6 \pm 2,3\%$; $p=0,008$) и диастолической СД миокарда ЛЖ ($1,14 \pm 0,20$ с $^{-1}$ против $1,34 \pm 0,18$ с $^{-1}$; $p=0,04$) по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения TGF- $\beta_{1/2}$. Различий по радиальной и циркумферентной деформации и СД в зависимости от содержания TGF- β_1 и/или TGF- β_2 в сыворотке крови выявлено не было.

Влияние повышенной концентрации TGF- β на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ осуществляется, вероятно, через его профибротические свойства. Изменение деформации при фибротических изменениях в миокарде было показано недавно для ряда генетических и аутоиммунных заболеваний, протекающих с поражением сердца. Концентрация TGF- β_1 положи-

тельно коррелировала с массой миокарда ($r=0,55$, $p=0,035$) и конечно-систолическим объемом ЛЖ ($r=0,58$, $p=0,03$), что можно объяснить исключительно стимуляцией экспрессии коллагена. Однако известно, что гипертрофическое воздействие ангиотензина II на миокард также опосредовано активацией TGF- β сигнального пути за счет повышения продукции TGF- β .

У молодых пациентов с ПМК также наблюдалось повышение TGF- β_1 ($15,2\pm 5,3$ нг/мл), не столь выраженное как у пациентов с синдромом Марфана ($44,6\pm 17,3$ нг/мл; $p=0,00001$), но достоверно большее, чем в группе пациентов с пограничным прогибом створок МК ($8,5\pm 3,8$ нг/мл; $p=0,0002$). Уровень TGF- β_2 также имел тенденцию к повышению во всех трех сравниваемых группах ($2,8\pm 1,7$; $2,5\pm 1,2$ и $3,1\pm 1,8$ нг/мл; $p>0,05$ для всех).

Повышение концентрации обеих изоформ TGF- β у молодых пациентов с ПМК оказалась 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 диаметром аорты был достоверно меньше, чем у лиц с повышением одного из изучаемых цитокинов ($29,1\pm 2,3$ мм и $33,1\pm 4,7$ 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 влияние концентрации TGF- β_2 на SRe ($\beta=1,95$; $p=0,01$).

Таким образом, TGF- β взаимосвязан не только с морфологией МК и корня аорты, но и ремоделированием и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Далее мы проанализировали влияние профибротических цитокинов на морфологию митрального клапана и функцию ЛЖ у молодых пациентов с ПМК. Сывороточные уровни IL-6 ($21,9\pm 7,9$ пг/мл против $6,7\pm 1,8$ пг/мл; $p<0,0001$), IL-17 ($20,3\pm 9,3$ пг/мл против $6,7\pm 1,8$ пг/мл; $p<0,0001$) и MCP-1 ($164,3\pm 39,2$ пг/мл против $149,4\pm 38,9$ пг/мл; $p=0,05$) были значимо выше у пациентов с ПМК. Концентрации других IL-10 ($20,3\pm 9,3$ пг/мл против $6,7\pm 1,8$ пг/мл; $p<0,0001$) и IL-18 ($20,3\pm 9,3$ пг/мл против $6,7\pm 1,8$ пг/мл; $p<0,0001$) достоверно не отличались.

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 показана для 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.

Интерлейкин-6, концентрация которого была значительно повышена у пациентов с ПМК, также как и MCP-1, оказывал существенное влияние на диастолическую скорость деформации (SRe) по данным множественного регрессионного анализа ($p=0,001$). Подобные взаимосвязи между концентрацией IL-6 и показателями диастолической функции уже были описаны для пациентов с ИБС, ХСН и нарушением толерантности к глюкозе, но впервые показано нами для молодых пациентов с ПМК.

Другой цитокин, концентрация которого была существенно повышена у пациентов с ПМК – IL-17, оказался связан 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 пролапса митрального клапана, осложненного тяжелой митральной недостаточностью (35 пациентов, средний возраст $62,5 \pm 7,9$ лет), также нами было выявлено влияние концентрации циркулирующего MCP-1 ($r=0,48$; $p=0,009$) и IL-6 ($r=0,72$; $p=0,004$) на толщину передней створки МК, а IL-6 – на наличие 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 на морфологией МК, ремоделированием, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, что может быть обусловлено

его воздействием на продукцию компонентов ЭЦМ кардиальными фибробластами, которое приводит к нарушению функции митрального клапана и фиброзу миокарда ЛЖ.

С целью оценки динамики изменений морфологии митрального клапана, функции левого желудочка, клиники мы предприняли продолжительное 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 признать в качестве твердой конечной точкой. Поэтому были исследованы такие суррогатные точки как 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 наблюдалась только по толщине и длине задней створки и максимальной глубине пролапса, что можно объяснить прогрессированием миксоматозных изменений. Согласно патоморфологическим исследованиям миксоматозные изменения наблюдаются изолировано именно в задней створке МК. Пророст глубины пролапса достиг 0,8 мм за 5 лет, что составило почти четверть от исходной глубины пролабирования и сопровождалось увеличением степени митральной регургитации на 30%. 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 хемо-

таксического протеина-1 ($r=0,83$; $p=0,00004$) и IL-6 ($r=0,89$; $p<0,00001$). Множественный регрессионный анализ также 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). При этом 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 (receiver operating characteristic) нам удалось определить пограничное значение (cut-off) TGF- β_1 , превышение которого приводит к увеличению толщины задней створки МК, отражающим прогрессирование миксоматозных изменений. 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 и менее 7 нг/мл достоверно отличались по приросту глубины пролапса – $1,3\pm 0,9$ мм против $0,5\pm 0,7$ мм ($p<0,0001$) и приросту диаметра аорты – $3,2\pm 1,5$ мм против $1,3\pm 1,7$ мм ($p<0,0001$).

Таким образом, содержание TGF- β_1 в сыворотке крови более 7 нг/мл оказывает существенное влияние на прогрессирование пролапса и расширение аорты у молодых пациентов с ПМК.

При сопоставлении результатов нагрузочной пробы за время проспективного наблюдения существенных различий по толерантности к физической нагрузке у молодых пациентов с ПМК не наблюдалось (MET: $11,3\pm 2,3$ ед. против $11,4\pm 2,8$ ед.; $p=0,81$). Однако была выявлена отрицательная динамика диастолического давления на пике нагрузки ($82,1\pm 8,6$ мм рт.ст. против $86,7\pm 4,3$

мм рт.ст.; $p=0,0001$), которая зависела от концентрации $TGF-\beta_1$ в сыворотке крови ($r=0,73$; $p<0,0001$).

У молодых пациентов с пролапсом митрального клапана снижены такие показатели качества жизни как: жизнеспособность ($60\pm 17,0$ против $68\pm 18,0$; $p=0,0005$), физическое функционирование ($87\pm 12,6$ против $95\pm 22,0$; $p=0,002$), ролевое эмоциональное функционирование ($65\pm 30,3$ против $78\pm 36,7$; $p=0,009$) и общее здоровье ($64\pm 20,2$ против $70\pm 19,4$; $p=0,047$), 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 ($54,2\pm 7,8$ против $51,5\pm 8,1$; $p=0,036$), 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 наблюдения позволяет оценить прогноз пациентов с пролапсом митрального клапана как благоприятный.

Учитывая патогенетические взаимосвязи между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и $TGF-\beta$ сигнальным путем у пациентов с ПМК было проанализировано влияние блокады РААС на морфологию митрального клапана и функцию ЛЖ. В данное ретроспективное исследование было включено 233 пациента, которым в ФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2009 по 2011 годы 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, телмисартан). У пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, была существенно лучше систолическая ($59,2\pm 9,6\%$ против $47,5\pm 10,6\%$; $p=0,00001$) и диастолическая функция ЛЖ (ВИВР/ T_{E-e} : $2,2\pm 0,7$

против $3,6 \pm 1,4$; $p=0,00001$), и были меньше выражены признаки ремоделирования ЛЖ – меньше размеры (КДР: $49,3 \pm 6,4$ мм против $53,9 \pm 3,5$ мм; $p=0,00001$; КСР: $31,9 \pm 5,6$ мм против $41,0 \pm 11,3$ мм; $p=0,00001$) и индекс массы миокарда ЛЖ ($149,1 \pm 37,3$ г/м² против $209,5 \pm 41,2$ г/м²; $p=0,00001$). Также меньше был объем левого предсердия ($49,4 \pm 8,4$ мл/м² против $60,4 \pm 19,6$ мл/м²; $p=0,00001$) и давление в легочной артерии ($37,1 \pm 7,6$ мм рт.ст. против $45,4 \pm 9,8$ мм рт.ст.; $p=0,00001$). Множественный регрессионный анализ выявил влияние терапии ИАПФ/БРА, но не бета–блокаторов на фракцию выброса ЛЖ ($p=0,001$), соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии (E/e') ($p=0,02$). Также терапия ИАПФ/БРА отрицательно коррелировала 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–систолическим размером ЛЖ ($r_s=-0.44$; $p=0,006$).

Ранее лишь в одном исследовании ранее было показано уменьшение размеров ЛЖ и ЛП на фоне терапии эналаприлом при ПМК (Samraio 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; $p<0,0001$) и короче (ПС: $23,4 \pm 3,1$ мм против $28,6 \pm 3,5$ мм; $p<0,0001$; ЗС: $13,8 \pm 2,9$ мм против $15,2 \pm 2,6$ мм; $p=0,004$), что свидетельствует о меньшей степени миксоматозной дегенерации и согласуется с экспериментальными данными, обнаружившим ингибирование блоками рецепторов ангиотензина II продукции экстрацеллюлярного матрикса в культуре интерстициальных клеток, полученных у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК. По отдельности терапия ИАПФ и БРА также отрицательно коррелировали с толщиной передней створки МК ($r_s=-0.56$; $p=0,006$ и $r_s=-0.69$; $p=0,0001$, соответственно). Схожие данные были получены и при анализе патоморфологических данных о строении, удаленных в

ходе хирургического вмешательства, участков створок митрального клапана. Мы сопоставили количество пациентов с утолщением створок по данным макро- и микроскопического исследования, а также интраоперационного хирургического описания в обеих группах. Результаты проведенного анализа с использованием непараметрических методов (поскольку сравнивались два качественных критерия – наличие и отсутствие утолщения створок и медикаментозной терапии ИАПФ/БРА) подтвердил, что между группами существует достоверная разница по частоте миксоматозного утолщения створок МК. В группе терапии ИАПФ/БРА оно встречалось 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 (Cox proportional hazards regression model) 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). Был близок к единице при приеме бета-блокаторов (1,03, ДИ: 0,84–1,58) и диуретиков (1,07, ДИ: 0,78–1,66).

Существенных различий по тяжести митральной регургитации между группами отмечено не было, хотя имелась тенденция к меньшему ее объему у пациентов принимающих ИАПФ/БРА ($69,5 \pm 9,8$ мм против $72,3 \pm 8,6$ мм; $p=0,08$). Терапия ИАПФ/БРА отрицательно коррелировала и с тяжестью МР ($r_s=-0.79$; $p<0,0001$).

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 за-

кономерность несмотря на большой 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 в нашем исследовании именно терапия ИАПФ/БРА оказывала влияние на уровень TGF- β_2 в сыворотке крови ($F=22,9$; $p=0,0002$), но не терапия бета-блокаторами или мочегонными.

Таким образом, терапия ИАПФ/БРА оказывает существенное влияние на концентрацию TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови, воздействующих на морфологию МК и функцию миокарда ЛЖ у пациентов с ПМК.

В заключение, в выполненном исследовании были рассмотрены некоторые вопросы патогенеза, диагностики и ведения пациентов с пролапсом митрального клапана – была оценена реальная распространенность ПМК в российской популяции, были уточнены эхокардиографические критерии диагностики пролапса митрального клапана, определены особенности строения и функции левого желудочка у пациентов с ПМК, показана роль трансформирующего фактора роста- β в патогенеза пролапса МК, его влияние на функцию ЛЖ и возможность использования терапии ингибиторами АПФ и блокаторами РА 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 фиброэластиновая 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 фиброэластиновая 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 митрального клапана.

3) Определение толщины створки наряду с локализацией пролапса и наличием отрыва хорд являются эхокардиографическими признаками, которые могут использоваться для разграничения патоморфологических форм ПМК – фиброэластиновой 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 $-1,05$ 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 ($-0,98$ с⁻¹) левого желудочка 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 сокращений

АПФ – ангиотензин–превращающий фермент

ББ – болезнь Барлоу

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВИБР – время изоволюметрического расслабления

E – величина волны раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока при импульсной доплерографии

E/e' – соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии

E/A – соотношение волн раннего и активного диастолического наполнения

e' – волна раннего диастолического расслабления при тканевой доплерографии

ЗС – задняя створка митрального клапана

ИЛС – индекс локальной сократимости

ИММ – индекс массы миокарда

КА – коронарная артерия

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МК – митральный клапан

ММ – масса миокарда

МН – митральная недостаточность

МР – митральная регургитация

НПГ – нижне–перегородочная стенка

ПЖ – правый желудочек

ППГ – передне–перегородочная стенка

ППТ – площадь поверхности тела

ПС – передняя створка митрального клапана

РА II – рецептор ангиотензина II

СД – скорость деформации

СМ – синдром Марфана

СН – сердечная недостаточность

СТ – соединительная ткань

ФВ – фракция выброса

ФЭН – фиброэластиновая недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

МЕТ – метаболические эквиваленты

Ar–A – разница между продолжительностью волны A трансмитрального кровотока и кровотока в легочных венах

ROC – receiver operating characteristic (операционная характеристика приемника)

SRE – скорость ранней диастолической продольной деформации

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β

Список литературы

1. Абдывасиев К.А. Ремоделирование левого желудочка и качество жизни у больных в отдаленном периоде после протезирования митрального клапана с реконструкцией подклапанных структур нитью ePTFE : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Абдывасиев Кубанычбек Акбаралиевич. – М., 2006. – 25 с.
2. Автандилов, А.Г. Магний и пролапс митрального клапана. эффективность и точки приложения / А.Г. Автандилов, К.М. Дзеранова, А.А. Пухаева, Е.Д. Манизер // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. – Т. 6. – № 5. – С. 677–684.
3. Агаджанян, Н.А. Сравнительный анализ содержания макро– и микроэлементов в волосах детей и подростков, проживающих в южных и северных регионах России / Н.А. Агаджанян, С.П. Лысенков, Г.А. Егорова, Р.Ш. Ожева // Новые технологии. – 2011. – № 3. – С. 175–179.
4. Акатова, Е.В. Идиопатический пролапс митрального клапана – результаты 15–летнего наблюдения : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.05 / Акатова Евгения Владимировна. – М., 2010. – 50 с.
5. Акатова, Е.В. Влияние терапии алпрозоламом на качество жизни и синдром вегетативной дисфункции у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана / Е.В. Акатова, Е.Д. Суханова, О.П. Николин, А.И. Мартынов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9. – № 1. – С. 64–68.
6. Аль–Хасан, У.Х. Качество жизни у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана в зависимости от уровня артериального давления / У.Х. Аль–Хасан, А.В. Бурсиков, О.Ю. Скрицкая, Т.С. Полятыкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 52–56.

7. Аникин В.В. Изменение цитокинового профиля как механизм адаптации при соединительнотканной дисплазии / В.В. Аникин, Н.С. Беганская // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – Режим доступа: www.science-education.ru/109-9567.
8. Бабышкина, Н.Н. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- β 1 в патогенезе рака молочной железы / Н.Н. Бабышкина, Е.А. Малиновская, М.Н. Стахеева и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 63–70.
9. Багманова, З.А. Аномалии коронарных артерий / З.А. Багманова // Кардиология. – 2010. – №8. – С. 48–55.
10. Белозеров, Ю.М. Диагностика и лечение пролапса митрального клапана у детей и подростков / Ю.М. Белозеров, Ш.М. Магомедова, И.М. Османов // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. – № 2–3. – С. 18–22.
11. Вютрих, Е.В. Особенности диагностики диспластических синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп / Е.В. Вютрих, Е.В. Тимофеев, Е.Л. Беляева, М.Ю. Лобанов, Э.В. Земцовский // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3. – № 4. – С. 130–135.
12. Гладких, Н.Н. Пролапс митрального клапана в практике терапевта. Часть I. Эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика / Н.Н. Гладких, А.В. Ягода. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – Т. 7. – № 3. – С. 68–75.
13. Гнусаев, С.Ф. Эхокардиографические критерии диагностики и классификации малых аномалий сердца у детей / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – №3. – С. 21–27.
14. Громова, О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани / О.А. Громова // Дисплазия соединит. ткани. – 2008. – №1. – С. 25–34.
15. Дорохова, Л.Н. Качество жизни у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани в позднем послеродовом периоде /

- Л.Н. Дорохова, В.Г. Мозес, Т.Б. Баскакова, Г.Х. Додонова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – Т. 25. – № 4–2. – С. 40–42.
16. Земцовский, Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации / Э.В. Земцовский и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 6. – Приложение 5. – С. 1–24.
17. Земцовский, Э.В. Проплапс митрального клапана / Э.В. Земцовский. – СПб.: Общество «Знание» Санкт–Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с.
18. Земцовский, Э.В. / Э.В. Земцовский // Сердечно–сосудистый континуум при синдроме Марфана. – Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 11. – С. 4–9.
19. Земцовский, Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр) / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, Г.А. Березовская и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т.99. – №1. – Приложение 1. – С. 1–32.
20. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF–36. – Эвиденс – Клинико–фармакологические исследования, 1998. – 8 с.
21. Иртюга, О.Б. Частота выявления аневризмы восходящего отдела аорты и механизм развития по данным регистра ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова / О.Б. Иртюга, И.В. Воронкина, Л.В. Смагина и др. // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 5. – С. 73–78.
22. Исаков, С.В. Особенности протезирования митрального клапана у пациентов с мезенхимальной дисплазией: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Исаков Сергей Викторович. – СПб., 2006. – 21 с.
23. Капелько, В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В.И. Капелько // Кардиология. – 2000. – №9. – С.78–89.
24. Клеменов, А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / А.В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.

25. Клеменов, А.В. Пропалс митрального клапана / А.В. Клеменов. – 2–е изд, перераб. и доп. – М.: ИД «Медпрактика–М», 2005. – 40 с.
26. Костючек, Д.Ф. Содержание магния в слюне и волосах больных с элонгацией шейки матки / Д.Ф. Костючек, А.С. Клюковкина, Т.В. Лебедева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – № 3. – С. 45–48.
27. Краснопольская, Н.С. Внешние стигмы дисморфогенеза при малых аномалиях сердца и их взаимосвязь с эхокардиографическими изменениями у молодых людей в возрасте 20–24 лет / Н.С. Краснопольская, Л.М. Яшина, Е.А. Григоричева // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 84–88.
28. Красовская, Ю.В. Асимметрия трехстворчатого клапана как малая аномалия сердца : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Красовская Юлия Викторовна. – СПб., 2007. – 20 с.
29. Мартынов, А.И. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана / А.И. Мартынов, Е.В. Акатова // Кардиология. – 2011. – Т. 51. – №. 6. – С. 60–5.
30. Мартынов, А.И. Результаты длительной терапии оротатом магния пациентов с пролапсом митрального клапана / А.И. Мартынов, Е.В. Акатова, О.П. Николин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – № 3. – С. 30–35.
31. Митрофанова, Л.Б. Клапанные пороки сердца. Новый взгляд на этиологию, патогенез и морфологию / Л.Б. Митрофанова – СПб.: ООО «Медицинское издательство», 2007. – 192 с.
32. Мубаракшина, О.А. Роль препаратов магния в лечении нарушений ритма сердца / О.А. Мубаракшина, Е.И. Курбатова // Фарматека. – 2012. – № 4. – С. 32–36.
33. Мухарямов, М.Н. Современное состояние проблемы хирургического лечения митральной недостаточности / М.Н. Мухарямов, Р.К. Джорджикия // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 116–120.
34. Недошивин, А.О. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью / А.О. Недошивин,

- А.Э. Кутузова, Н.Н. Петрова и др. // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1. – № 4. – С. 148–151.
35. Немченко, Е.В. Современная стратегия хирургической коррекции митральных пороков сердца с позиции анализа отдаленных результатов : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.05 / Немченко Евгений Владимирович. – М., 2008. – 40 с.
36. Немченко, Е.В. Оценка опасности развития новых пороков сердца после успешного хирургического вмешательства на митральном клапане у пациентов с мезенхимальной дисплазией / Е.В. Немченко, С.В. Исаков, М.А. Карпенко, Э.В. Земцовский // Российский семейный врач. – 2006. – Т.10. – № 2. – С. 21–24.
37. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. – Омск: ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. – 188 с.
38. Нечаева, Г.И. Психосоматические соотношения при дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева, И.В. Друк // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – № 3. – С. 78–80.
39. Омельченко, М.Ю. Сравнительный анализ клинико–функциональных характеристик больных с митральной недостаточностью после протезирования и реконструктивных операций : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Омельченко Марина Юрьевна. – СПб., 2008. – 20 с.
40. Парфенова, Н. Н. Клинико–ультразвуковые сопоставления у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Парфенова Нина Николаевна. – СПб., 2002. – 160 с.
41. Потапова, М.В. Пропалс митрального клапана: норма или патология? / М.В. Потапова, О.Р. Соколова, Р.З. Садыков // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т.2. – №2. – С.29–33.
42. Реева, С.В. Особенности вегетативной регуляции сердечно–сосудистой системы у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной

- ткани : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Реева Светлана Вениаминовна. – СПб., 2004. – 139 с.
43. Рудой, А.С. Заболевания верхних отделов желудочно–кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения): дис. ... докт. мед. наук : 14.01.05 / Рудой Андрей Семенович. – СПб., 2010. – 44 с.
44. Сереженко, Н.П. К вопросу о структуре и распространенности малых аномалий развития сердца / Н.П. Сереженко, В.С. Болотова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2. – № 1. – С. 53–57.
45. Спицына, Е.М. Полиморфизм клинических проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста / Е.М. Спицына, Т.В. Токарева // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 2. – С. 55.
46. Татаркина, Н.Д. Сердечно–сосудистая система у молодых пациентов с соединительно–тканной дисплазией / Н.Д. Татаркина, А.А. Татаркин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 50–53.
47. Тимофеев, Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с характеристиками сердечного ритма у лиц молодого возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Тимофеев Евгений Владимирович. – СПб., 2011. – 160 с.
48. Трисветова, Е.Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина. – Минск: «Белпринт», 2006. – 104 с.
49. Филипенко, П.С. Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани / П.С. Филипенко, Е.М. Драпеза, И.Н. Долгова, Ю.С. Малоокая // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 5. – С. 16–18.
50. Хама–Мурад А.Х. Качество жизни и мобильность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и постинфарктным кардиосклерозом: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Хама–Мурад Арман Хама–Лав. – СПб., 2004. – 124 с.

51. Чаклин, В.Д. Сколиоз и кифозы / В.Д. Чаклин, Е.А. Абальмасова. – М.: Медицина, 1973. – 254 с.
52. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. – Ставрополь: Изд. СтГМА, 2005. – 248 с.
53. Ягода, А.В. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 30–33.
54. Яковлев, В.М. Клинико–функциональное состояние миокарда, кардио– и гемодинамики у больных с килевидной деформацией грудной клетки / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова // Тер. арх. – 1990. – № 4. – С. 69–71.
55. Aalberts, J.J. Screening of TGFBR1, TGFBR2, and FLNA in familial mitral valve prolapse / J.J. Aalberts, J.P. van Tintelen, T. Oomen et al. // Am J Med Genet A. – 2013. [Epub ahead of print].
56. Ackerman, M.J. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M.J. Ackerman, S.G. Priori, S. Willems et al. // Europace. – 2011. – V. 13. – № 8. – P. 1077–109.
57. Adams, D.H. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution / D.H. Adams, R. Rosenhek, V. Falk // Eur Heart J. – 2010. – V. 31. – № 16. – P. 1958–66.
58. Admunsen, B.H. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging / B.H. Admunsen, T. Helle–Valle, T. Edvardsen et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – V. 47. – P. 789–93.
59. Agarwal, D. Angiotensin II causes imbalance between pro– and anti–inflammatory cytokines by modulating GSK–3 β in neuronal culture / D. Agarwal, R.B. Dange, M.K. Raizada, J. Francis // Br J Pharmacol. – 2013. – V. 169. – № 4. – P. 860–74.

60. Agarwal, R. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels / R. Agarwal, S. Siva, S.R. Dunn, K. Sharma // *Am J Kidney Dis.* – 2002. – V. 39. – P. 486–92.
61. Agg, B. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome / B. Agg, K. Benke, B. Szilveszter et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2014. – V. 14. – № 1. – P. 47.
62. Agrotis, A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders / A. Agrotis, N. Kalinina, A. Bobik // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2005. – V. 3. – P. 55–61.
63. Ahmad, N. Prevalence of mitral valve prolapse in Stickler syndrome / N. Ahmad, A.J. Richards, H.C. Murfett et al. // *Am J Med Genet A.* – 2003. – V. 116A. – № 3. – P. 234–7.
64. Ahmed, M.I. A randomized controlled phase IIb trial of beta(1)-receptor blockade for chronic degenerative mitral regurgitation / M.I. Ahmed, I. Aban, S.G. Lloyd et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – V. 60. – P. 833–8.
65. Akçali. Y. Chest wall deformities / Y. Akçali, H. Ceyran, L. Hasdiraz // *Acta Chir Hung.* – 1999. – V. 38. – № 1. – P. 1–3.
66. Alpaydın, M.S. Assessment of regional left ventricular functions by strain and strain rate echocardiography in type II diabetes mellitus patients without microvascular complications / M.S. Alpaydın, E. Aksakal, M.K. Erol et al. // *Turk Kardiyol Dern Ars.* – 2011. – V. 39. – № 5. – P. 378–384.
67. Alpendurada, F. Evidence for Marfan cardiomyopathy / F. Alpendurada, J. Wong, A. Kiotsekoglou et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2010. – V. 12. – № 10. – P. 1085–91.
68. Anders, S. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults / S. Anders, S. Said, F. Schulz, K. Püschel // *Forensic Sci Int.* – 2007. – V. 171. – № 2–3. – P. 127–30.
69. Angelini, P. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance / P. Angelini, J.A. Velasco, S. Flamm // *Circulation.* – 2002. – V. 105. – № 20. – P. 2449–54.

70. Angelini, P. Normal and anomalous coronary arteries in humans / P. Angelini, S. Villason, A.V. Chan et al. // *Coronary Artery Anomalies: A Comprehensive Approach* / P. Angelini, ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – P. 27–79.
71. Anyanwu, A.C. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency / A.C. Anyanwu, D.H. Adams // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2007. – V. 19. – № 2. – P. 90–6.
72. Argyle, R.A. Stress and strain: double trouble or useful tool? / R.A. Argyle, S.G. Ray // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – V. 10. – № 6. – P. 716–22.
73. Arteaga–Solis E., Gayraud B., Ramirez F. Elastic and collagenous networks in vascular diseases / E. Arteaga–Solis, B. Gayraud, F. Ramirez // *Cell Struct Funct.* – 2000. – V. 25. – № 2. – P. 69–72.
74. Attias, D. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders / D. Attias, C. Stheneur, C. Roy et al. // *Circulation.* – 2009. – V. 120. – № 25. – P. 2541–9.
75. Atzinger C.L. Cross–sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers–Danlos syndrome / C.L. Atzinger, R.A. Meyer, P.R. Khoury et al. // *J Pediatr.* – 2011. – V. 158. – № 5. – P. 826–830.e1.
76. Avierinos J.F. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community / J.F. Avierinos, B.J. Gersh, L.J. Melton et al. // *Circulation.* – 2002. – V. 106. – № 11. – P. 1355–61.
77. Avila Vanzzini, N. Severe myocardial disease in a case of Barlow's syndrome / N. Avila Vanzzini, J. Kuri Alfaro, S. Trevethan Cravioto et al. // *Arch Cardiol Mex.* – 2007. – V. 77. – № 4. – P. 313–9.
78. Banks, L. Cardiac function following prolonged exercise: influence of age / L. Banks, Z. Sasson, S. Esfandiari et al. // *J Appl Physiol.* – 2011. – V. 110. – № 6. – P. 1541–8.

79. Barlow, J.B. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks / J.B. Barlow, W.A. Pocock // *Md State Med J.* – 1963. – V. 12. – P. 76–7.
80. Barlow, JB. Mitral valve billowing and prolapse – an overview / J.B. Barlow // *Aust N Z J Med.* – 1992. – V. 22. – № 5 (Suppl). – P. 541–9.
81. Basso, C. Left ventricular scarring is a common substrate of electrical instability in young subjects dying suddenly with mitral valve prolapse / C. Basso, S. Rizzo, A. Peralta et al. // *Circulation.* – 2011. – V. 124. – P. A16078.
82. Beffagna, G. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 / G. Beffagna, G. Occhi, A. Nava et al. // *Cardiovasc Res.* – 2005. – V. 65. – № 2. – P. 366–73.
83. Beighton, P. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 / P. Beighton, A. De Paepe, D. Danks et al. // *Am J Med Genet.* – 1988. – V. 29. – № 3. – P. 581–94.
84. Beighton, P. Ehlers–Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann et al. // *American Journal of Medical Genetics* 1998. – V. 77. – № 1. – P. 31–37.
85. Ben Zekry, S. Comparative accuracy of two– and three–dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in identifying mitral valve pathology in patients undergoing mitral valve repair: initial observations / S. Ben Zekry, S.F. Nagueh, S.H. Little et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2011. – V. 24. – № 10. – P. 1079–85.
86. Bijnsens, B.H. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction / B.H. Bijnsens, M. Cikes, P. Claus et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – № 2. – P. 216–26.
87. Bland, J.M. Measuring agreement in method comparison studies / J.M. Bland, D.G. Altman // *Stat Methods Med Res.* – 1999. – V. 8. – № 2. – P. 135–60.
88. Bobkowski W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach // *Magnes Res.* – 2005. – V. 18. – № 1. – P. 35–52.

- 89.Boileau C. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome / C. Boileau, D.-C. Guo, N. Hanna et al. // *Nature genetics*. – 2012. – V. 44. – № 8. – P. 916–21.
- 90.Bonow R.O. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.O. Bonow, B.A. Carabello, K. Chatterjee et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – V. 52. – P. e1–142.
- 91.Bonow R.O. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.O. Bonow, B.A. Carabello, C. Kanu et al. // *Circulation*. – 2006. – V. 114. – № 5. – P. e84–231.
- 92.Bonow R.O. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby. – 9th ed. – Philadelphia, 2011. – 2048 p.
- 93.Borg, A.N. Left ventricular filling and diastolic myocardial deformation in chronic primary mitral regurgitation / A.N. Borg, J.L. Harrison, R.A. Argyle et al. // *Eur J Echocardiogr*. – 2010. – V. 11. – № 6. – P. 523–9.
- 94.Borg, A.N. Left ventricular torsion in primary chronic mitral regurgitation / A.N. Borg, J.L. Harrison, R.A. Argyle et al. // *Heart*. 2008. – V. 94. – № 5. – P. 597–603.
- 95.Boudoulas, H. Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, and Mitral Valvular Regurgitation / H. Boudoulas, C.F. Wooley // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. – 2001. – V. 3. – № 1. – P. 15–24.
- 96.Bouknight, D.P. Current management of mitral valve prolapse / D.P. Bouknight, R.A. O'Rourke // *Am Fam Physician*. – 2000. – V. 61. – № 11. – P. 3343–50, 3353–4.
- 97.Braverman, A.C. Transforming growth factor- β : a biomarker in Marfan syndrome? / A.C. Braverman // *Circulation*. – 2009. – V. 120. – № 6. – P. 464–6.

98. Brothers, J.A. Evaluation of myocardial ischemia after surgical repair of anomalous aortic origin of a coronary artery in a series of pediatric patients / J.A. Brothers, M.G. McBride, M.A. Seliem et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – V. 50. – № 21. – P. 2078–82.
99. Brown, J. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3–dimensional echocardiography / J. Brown, C. Jenkins, T.H. Marwick // *Am Heart J.* – 2009. – V. 157. – № 1. – P. 102.e1–5.
100. Brown, O.R. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an ECHOCARDIOgraphic study / O.R. Brown, H. DeMots, F.E. Kloster et al. // *Circulation.* – 1975. – V. 52. – P. 651–7.
101. Bryhn, M. The prevalence of mitral valve prolapse in healthy men and women in Sweden. An echocardiographic study / M. Bryhn, S. Persson // *Acta Med. Scand.* – 1984. – V. 215. – № 2. – P. 157–60.
102. Buday, A. Elevated systemic TGF–beta impairs aortic vasomotor function through activation of NADPH oxidase–driven superoxide production and leads to hypertension, myocardial remodeling, and increased plaque formation in apoE. – № –/–) mice / A. Buday, P. Orsy, M. Godó et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2010. – V. 299. – № 2. – P. H386–95.
103. Butz, T. Two–dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy / T. Butz, F. van Buuren, K.P. Mellwig et al. // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2011. – V. 27. – № 1. – P. 91–100.
104. Callewaert, B.L. Comprehensive clinical and molecular assessment of 32 probands with congenital contractural arachnodactyly: report of 14 novel mutations and review of the literature / B.L. Callewaert, B.L. Loeys, A. Ficcadenti et al. // *Hum Mutat.* – 2009. – V. 30. – № 3. – P. 334–41.

105. Campbell, S.E. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor- β 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts / S.E. Campbell, L.C. Katwa // *J Mol Cell Cardiol.* – 1997. – V. 29. – P. 1947–58.
106. Carabello, B.A. The current therapy for mitral regurgitation / B.A. Carabello // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – V. 52. – № 5. – P. 319–26.
107. Carpentier, A. Fibroelastic dysplasia of the mitral valve. An anatomical and clinical entity [abstract] / A. Carpentier, F. Lacour-Gayet, J.P. Camilleri, C.H. DuBost // *Circulation.* – 1980. – V. 62. – Suppl II. – P. 111.
108. Casset-Senon, D. Fourier phase analysis of SPECT equilibrium radionuclide angiography in symptomatic patients with mitral valve prolapse without significant mitral regurgitation: assessment of biventricular functional abnormalities suggesting a cardiomyopathy / D. Casset-Senon, D. Babuty, L. Philippe et al. // *J Nucl Cardiol.* – 2000. – V. 7. – № 5. – P. 471–7.
109. Cavenaghi, S. Joint hypermobility in patients with mitral valve prolapse / S. Cavenaghi, L.H. Marino, P.P. Oliveira, N.M. Lamari // *Arq Bras Cardiol.* – 2009. – V. 93. – № 3. – P. 307–11.
110. Cerrato, P. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes / P. Cerrato, M. Grasso, D. Imperiale et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2004. – V. 18. – № 2. – P. 154–9.
111. Cesari, M. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition Study) / M. Cesari, B.W. Penninx, A.B. Newman et al. // *Am J Cardiol.* – 2003. – V. 92. – P. 522–528.
112. Chen, F.Y. Mitral Valve Repair / F.Y. Chen, L.H. Cohn // *Cardiac Surgery in the Adult* / L.H. Cohn. – New York: McGraw-Hill, 2008. – P. 1013–1030.
113. Chen, X. Conundrum of angiotensin II and TGF- β interactions in aortic aneurysms / X. Chen, H. Lu, D.L. Rateri et al. // *Curr Opin Pharmacol.* – 2013. – V. 13. – № 2. – P. 180–5.
114. Chou, H.T. Association between COL3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral valve prolapse / H.T. Chou, J.S. Hung, Y.T. Chen et al. // *Int J Cardiol.* – 2004. – V. 95. – № 2–3. – P. 299–305.

115. Chou, H.T. Lack of association between transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms and mitral valve prolapse in Taiwan Chinese / H.T. Chou, Y.R. Shi, Y. Hsu, F.J. Tsai // *J Heart Valve Dis.* – 2002. – V. 11. – № 4. – P. 478–84.
116. Chrysohoou, C. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study) / C. Chrysohoou, C. Pitsavos, J. Barbetseas et al. // *Heart Vessels.* – 2009. – V. 24. – № 1. – P. 22–6.
117. Cieslik K.A. Immune-inflammatory dysregulation modulates the incidence of progressive fibrosis and diastolic stiffness in the aging heart / K.A. Cieslik, G.E. Taffet, S. Carlson et al. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2011. – V. 50. – № 1. – P. 248–56.
118. Combrinck M. Pseudoxanthoma elasticum and sudden death / M. Combrinck, J.D. Gilbert, R.W. Byard // *J Forensic Sci.* – 2011. – V. 56. – № 2. – P. 418–22.
119. Covell, J.W. Tissue structure and ventricular wall mechanics / J.W. Covell // *Circulation.* – 2008. – V. 118. – P. 699–701.
120. Creemers, E.E. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart / E.E. Creemers, Y.M. Pinto // *Cardiovasc Res.* – 2011. – V. 89. – № 2. – P. 265–72.
121. Creswick, H.A. Family study of the inheritance of pectus excavatum / H.A. Creswick, M.W. Stacey, R.E. Kelly et al. // *J Pediatr Surg.* – 2006. – V. 41. – № 10. – P. 1699–703.
122. Cullen, M.W. Recent advances in stress echocardiography / M.W. Cullen, P.A. Pellikka // *Curr Opin Cardiol.* – 2011. – V. 26. – № 5. – P. 379–84.
123. Dai, J. Overexpression of transforming growth factor- β 1 stabilizes already-formed aortic aneurysms: a first approach to induction of functional healing by endovascular gene therapy / J. Dai, F. Losy, A.M. Guinault et al. // *Circulation.* – 2005. – V. 112. – P. 1008–1015.

124. Dai Q. Angiotensin AT1 receptor antagonists exert anti-inflammatory effects in spontaneously hypertensive rats / Q. Dai, M. Xu, M. Yao, B. Sun // *Br J Pharmacol.* – 2007. – V. 152. – № 7. – P. 1042–8.
125. Dalen, H. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway / H. Dalen, A. Thorstensen, S.A. Aase et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2010. – V. 11. – № 2. – P. 176–83.
126. Dalen, H. Normal values for diastolic strain rate from combined speckle tracking and Doppler tissue imaging. Preliminary data from the HUNT3–study / H. Dalen, A. Thorstensen, C.B. Ingul et al. // *Eur Heart J.* – 2009. – V. 30. – P. 320.
127. D'andrea, A. Global longitudinal speckle-tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction / A. D'andrea, R. Cocchia, P. Caso et al. // *Int J Cardiol.* – 2010. – V. 153. – № 2. – P. 185–91.
128. Darsee, J.R. of mitral valve prolapse in presumably healthy young men / J.R. Darsee, J.R. Mikolich, N.B. Nicoloff, L.E. Lesser // *Circulation.* – 1979. – V. 59. – № 4. – P. 619–22.
129. Das, B.B. Left ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with Marfan syndrome / B.B. Das, A.L. Taylor, A.T. Yetman // *Pediatr Cardiol.* – 2006. – V. 27. – № 2. – P. 256–8.
130. De Agustín, J.A. Assessment of myocardial deformation: Predicting medium-term left ventricular dysfunction after surgery in patients with chronic mitral regurgitation / J.A. De Agustín, L. Pérez de Isla, I.J. Núñez-Gil et al. // *Rev Esp Cardiol.* – 2010. – V. 63. – № 5. – P. 544–53.
131. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype / J. De Backer // *Verh K Acad Geneeskd Belg.* – 2009. – V. 71. – № 6. – P. 335–71.
132. De Backer, J.F. Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome / J.F. De Backer, D. Devos, P. Segers et al. // *Int J Cardiol.* – 2006. – V. 112. – № 3. – P. 353–8.

133. de Larco, J.E. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells / J.E. de Larco, G.J. Todaro // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1978. – V. 75. – P. 4001–4005.
134. De Witte, P. Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome / P. De Witte, J.J. Aalberts, T. Radonic et al. // *Heart.* – 2011. – V.97. – №24. – P. 2063–8.
135. Delhomme, C. A study of 36 cases of mitral valve prolapse by isotopic ventricular tomography / C. Delhomme, D. Casset–Senon, D. Babuty et al. // *Arch Mal Coeur Vaiss.* – 1996. – V. 89. – № 9. – P. 1127–35.
136. Della Corte, A. Spatial patterns of matrix protein expression in dilated ascending aorta with aortic regurgitation: congenital bicuspid valve versus Marfan's syndrome / A. Della Corte, L.S. De Santo, S. Montagnani et al. // *J Heart Valve Dis.* – 2006. – V. 15. – № 1. – P. 20–7.
137. Delling, F.N. Mild expression of mitral valve prolapse in the Framingham offspring: expanding the phenotypic spectrum / F.N. Delling, P. Gona, M.G. Larson et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2014. – V. 27. – № 1. – P. 17–23.
138. Derynck, R. Smad-dependent and smad-independent pathways in TGF- β family signaling / R. Derynck, Y.E. Zhang // *Nature.* – 2003. – V. 425. – P. 577–584.
139. Dessì, M. Long-term, up to 18 months, protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on Epirubin-induced inflammation and oxidative stress assessed by serial strain rate / M. Dessì, C. Madeddu, A. Piras et al. // *Springerplus.* – 2013. – V. 2. – № 1. – P. 198.
140. Detaint, D. Rationale and design of a randomized clinical trial (Marfan Sartan) of angiotensin II receptor blocker therapy versus placebo in individuals with Marfan syndrome / D. Detaint, P. Aegerter, F. Tubach et al. // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2010. – V. 103. – № 5. – P. 317–25.
141. Detaint, D. Evaluation of left ventricular function in patients with Marfan syndrome using conventional Doppler–echocardiography, tissue Doppler and two–

- dimensional strain imaging / D. Detaint, Y. Korinenko, M. Gauthier et al. // Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. – 2010. – V. 2. – № 1. – P. 75.
142. Devereux, R.B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas et al. // Am J Cardiol. – 1986. – V. 57. – P. 450–8.
143. Devereux, R.B. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study / R.B. Devereux, E.C. Jones, M.J. Roman et al. // Am J Med. – 2001. – V. 111. – № 9. – P. 679–85.
144. Dietz, H.C. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome / H.C. Dietz, B. Loeys, L. Carta, F. Ramirez // Am J Med Genet C Semin Med Genet. – 2005. – V. 139. – P. 4–9.
145. Dinarello, C.A. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family / C.A. Dinarello // J Allergy Clin Immunol. – 1999. – V. 103. – P. 11–24.
146. Dinh W. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders / W. Dinh, R. Füh, W. Nickl et al. // Cardiovasc Diabetol. – 2009. – V. 8. – P. 58.
147. Disatian S. Autocrine serotonin and transforming growth factor beta 1 signaling mediates spontaneous myxomatous mitral valve disease / S. Disatian, E.C. Orton // J Heart Valve Dis. – 2009. – V. 18. – № 1. – P. 44–51.
148. Diwan, A. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease / A. Diwan, M. McCulloch, G.M. Lawrie et al. // Circulation. – 2005. – V. 111. – № 24. – P. 3281–9.
149. Dobaczewski M. Chemokines and cardiac fibrosis / M. Dobaczewski, N.G. Frangogiannis // Front Biosci (Schol Ed). – 2009. – V. 1. – P. 391–405.
150. Doetschman, T. Transforming growth factor beta signaling in adult cardiovascular diseases and repair / T. Doetschman, J.V. Barnett, R.B. Runyan et al. // Cell Tissue Res. – 2012. – V. 347. – № 1. – P. 203–23.

151. Douglas, P.S. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate use criteria for echocardiography / P.S. Douglas, M.J. Garcia, D.E. Haines et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2011. – V. 24. – № 3. – P. 229–67.
152. Dumont C.A. Clinical significance of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C.A. Dumont, L. Monserrat, R. Soler et al. // *Rev Esp Cardiol.* – 2007. – V. 60. – № 1. – P. 15–23.
153. Duncan, M. Circulating cytokines and growth factors in pediatric pulmonary hypertension / M. Duncan, B.D. Wagner, K. Murray et al. // *Mediators Inflamm.* – 2012. – V. 2012. – P. 143428.
154. Durst, R. Mutations in the DCHS1 gene cause mitral valve prolapse in humans [Электронный ресурс] / R. Durst, D.S. Peal, A. deVlaming et al. // 2013. – Режим доступа: <http://www.ashg.org/2013meeting/abstracts/fulltext/f130122729.htm>
155. Eckman, P.M. Impaired systolic function in Loeys–Dietz syndrome: a novel cardiomyopathy? / P.M. Eckman, E. Hsich, E.R. Rodriguez et al. // *Circ Heart Fail.* – 2009. – V. 2. – № 6. – P. 707–8.
156. Edwards, D.R. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor / D.R. Edwards, G. Murphy, J.J. Reynolds et al. // *Embo J.* – 1987. – V. 6. – P. 1899–1904.
157. El–Agroudy, A.E. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF–beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients / A.E. El–Agroudy, N.A. Hassan, M.A. Foda et al. // *Am J Nephrol.* – 2003. – V. 23. – P. 300–6.
158. Elhendy, A. Myocardial ischemia assessed by dobutamine stress echocardiography in a patient with bicoronary to pulmonary artery fistulas / A. Elhendy, P.R. Nierop, J.R. Roelandt, P.M. Fioretti // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1997. – V. 10. – № 2. – P. 189–91.

159. Elliott, P. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – V. 29. – № 2. – P. 270–6.
160. Enriquez–Sarano, M. Mitral regurgitation / M. Enriquez–Sarano, C.W. Akins, A. Vahanian // *Lancet.* – 2009. – V. 373 . – № 9672. – P. 1382–94.
161. Ernande, L. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle–tracking imaging study / L. Ernande, E.R. Rietzschel, C. Bergerot et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – V. 23. – № 12. – P. 1266–72.
162. Fan, J. MCP–1, ICAM–1 and VCAM–1 are present in early aneurysmal dilatation in experimental rats / J. Fan, X. Li, L. Zhong et al. // *Folia Histochem Cytobiol.* – 2010. – V. 48. – № 3. – P. 455–61.
163. Fix, C. Effects of interleukin–18 on cardiac fibroblast function and gene expression / C. Fix, K. Bingham, W. Carver // *Cytokine.* – 2011. – V. 53. – № 1. – P. 19–28.
164. Flack, J.M. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study / J.M. Flack, J.H. Kvasnicka, J.M. Gardin et al. // *Am Heart J.* – 1999. – V. 138. – № 3 Pt 1. – P. 486–92.
165. Flameng, W. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency / W. Flameng, B. Meuris, P. Herijgers, M.C. Herregods // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – V. 135. – № 2. – P. 274–82.
166. Fomovsky, G.M. Contribution of extracellular matrix to the mechanical properties of the heart / G.M. Fomovsky, S. Thomopoulos, J.W. Holmes // *J Mol Cell Cardiol.* – 2010. – V. 48. – № 3. – P. 490–6.
167. Fornes, P. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments / P. Fornes, D. Heudes, J.F. Fuzellier et al. // *Cardiovasc Pathol.* – 1999. – V. 8. – P. 81–92.

168. Fragasso, G. Increased low-grade inflammation is associated with lack of functional response to carvedilol in patients with systolic heart failure / G. Fragasso, R. Spoladore, F. Maranta et al. // *J Cardiovasc Med.* – 2013. – V. 14. – № 1. – P. 49–56.
169. França, HH. An interpretation – mitral valve prolapse syndrome / H.H. França // *Arq Bras Cardiol.* – 2000. – V. 74. – № 5. – P. 453–8.
170. Franken, R. Circulating transforming growth factor- β as a prognostic biomarker in Marfan syndrome / R. Franken, A.W. den Hartog, V. de Waard et al. // *International journal of cardiology.* – 2013. – V. 168. – № 3. – P. 2441–6.
171. Freed, L.A. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study / L.A. Freed, E.J. Benjamin, D. Levy et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – V. 40. – P. 1298–304.
172. Freed, L.A. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse / L.A. Freed, D. Levy, R.A. Levine et al. // *N Engl J Med.* – 1999. – V. 341. – P. 1–7.
173. Freed, L.A. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 / L.A. Freed, J.S. Acierno, D. Dai et al. // *American journal of human genetics.* – 2003. – V. 72. – № 6. – P. 1551–9.
174. Gaasch, W.H. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management / W.H. Gaasch, T.E. Meyer // *Circulation.* – 2008. – V. 118. – № 22. – P. 2298–303.
175. Gabbay, U. The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review / U. Gabbay, C. Yosefy // *International journal of cardiology.* – 2010. – V. 143. – № 2. – P. 113–8.
176. Garcia-Alvarez, J. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 is up-regulated by transforming growth factor-beta1 in vitro and expressed in fibroblastic foci in vivo in idiopathic pulmonary fibrosis / J. Garcia-Alvarez, R. Ramirez, M. Checa et al. // *Exp Lung Res.* – 2006. – V. 32. – P. 201–214.
177. Gehler, S. Filamin A-beta1 integrin complex tunes epithelial cell response to matrix tension / Gehler S, Baldassarre M, Lad Y, et al. // *Mol Biol Cell.* – 2009. – V. 20. – № 14. – P. 3224–38.

178. Geirsson, A. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers / A. Geirsson, M. Singh, R. Ali et al. // *Circulation*. – 2012. – V. 126. – № 11 (Suppl 1). – P. S189–97.
179. Gelfand, E.V. Predictors of preserved left ventricular systolic function after surgery for chronic organic mitral regurgitation: a prospective study / E.V. Gelfand, J.A. Haffajee, T.H. Hauser et al. // *J Heart Valve Dis*. – 2010. – V. 19. – № 1. – P. 43–50.
180. Ghosh, S. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke / S. Ghosh, A.K. Ghosh, S.K. Ghosh // *Postgrad Med J*. – 2007. – V. 83. – № 977. – P. 173–7.
181. Gibbons, R.J. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.J. Gibbons, G.J. Balady, J.T. Bricker et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – V. 40. – № 8. – P. 1531–40.
182. Glavin, K.M. A role of Smad6 in development and homeostasis of the cardiovascular system / K.M. Glavin, M.J. Donovan, C.A. Lynch et al. // *Nat Genet*. – 2000. – V. 24. – P. 171–174.
183. Glesby M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // *JAMA*. – 1989. – V. 262. – P. 523–8.
184. Goldberg, R.B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications / Goldberg R.B. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – V. 94. – № 9. – P. 3171–82.
185. Goldstone, AB. Incidence, epidemiology, and prognosis of residual pulmonary hypertension after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation / A.B. Goldstone, J. Chikwe, S.P. Pinney et al. // *Am J Cardiol*. – 2011. – V. 107. – № 5. – P. 755–60.

186. Grahame, R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // *J Rheumatol.* – 2000. – V. 27. – № 7. – P. 1777–9.
187. Grau, J.B. The genetics of mitral valve prolapse / J.B. Grau, L. Pirelli, P.J. Yu et al. // *Clin Genet.* – 2007. – V. 72. – № 4. – P. 288–95.
188. Grewal, J. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography / J. Grewal, R. Suri, S. Mankad et al. // *Circulation.* – 2010. – V. 121. – P. 1423–31.
189. Griffin, B.P. Myxomatous mitral valve disease / B.P. Griffin // *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease* / C.M. Otto, R.O. Bonow. – Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009. – P. 243–259.
190. Groenink, M. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial / M. Groenink, A.W. den Hartog, R. Franken et al. // *European heart journal.* – 2013. – V. 34. – № 45. – P. 3491–500.
191. Gullestad, L. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers / L. Gullestad, T. Ueland, L.E. Vinge et al. // *Cardiology.* – 2012. – V. 122. – № 1. – P. 23–35.
192. Gulpek, D. Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder / D. Gulpek, E. Bayraktar, S.P. Akbay et al. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2004. – V. 28. – № 6. – P. 969–73.
193. Gupta, R. Mitral valve prolapse: two dimensional echocardiography reveals a high prevalence in three to twelve year old children / R. Gupta, B.K. Jain, H.P. Gupta et al. // *Indian Pediatr.* – 1992. – V. 29. – № 4. – P. 415–23.
194. Guy, T.S. Mitral valve prolapse / T.S. Guy, A.C. Hill // *Annu Rev Med.* – 2012. – V. 63. – P. 277–92.
195. Hagenbuch, S.C. Detection of progressive cardiac dysfunction by serial evaluation of circumferential strain in patients with Duchenne muscular dystrophy / S.C. Hagenbuch, W.M. Gottliebson, J. Wansapura et al. // *Am J Cardiol.* – 2010. – V. 105. – № 10. – P. 1451–5.

196. Hagler, M.A. TGF- β signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves / M.A. Hagler, T.M. Hadley, H. Zhang et al. // *Cardiovasc Res.* – 2013. – V. 99. – № 1. – P. 175–84.
197. Haikal, M. Increased left ventricular mass in idiopathic mitral valve prolapse / M. Haikal, M.A. Alpert, R.B. Whiting, D. Kelly // *Chest.* – 1982. – V. 82. – P. 329–33.
198. Han, Y. Evaluation of papillary muscle function using cardiovascular magnetic resonance imaging in mitral valve prolapse / Y. Han, D.C. Peters, K.V. Kissinger et al. // *Am J Cardiol.* – 2010. – V. 106. – № 2. – P. 243–8.
199. Han, Y.L. Reciprocal interaction between macrophages and T cells stimulates IFN- γ and MCP-1 production in Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis / Y.L. Han, Y.L. Li, L.X. Jia et al. // *PLoS ONE.* – 2012. – V. 7. – № 5. – P. e35506.
200. Harrison, D.G. Inflammation, immunity and hypertension / D.G. Harrison, T.J. Guzik, H.E. Lob et al. // *Hypertension.* – 2011. – V. 57. – P. 132–40.
201. Hasegawa, M. Pathogenesis of systemic sclerosis: altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis / M. Hasegawa, M. Fujimoto, K. Takehara, S. Sato // *J Dermatol Sci.* – 2005. – V. 39. – № 1. – P. 1–7.
202. Hassoun, P.M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling / P.M. Hassoun, L. Mouthon, J.A. Barberà et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – V. 54. – № 1 (Suppl). – P. S10–19.
203. He, Y. Echocardiographic determination of the prevalence of primary myxomatous degeneration of the cardiac valves / Y. He, Y. Guo, Z. Li et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2011. – V. 24. – № 4. – P. 399–404.
204. Henney, A.M. Genetic evidence that mutations in the COL1A1, COL1A2, COL3A1, or COL5A2 collagen genes are not responsible for mitral valve prolapse / A.M. Henney, P. Tsipouras, R.C. Schwartz et al. // *Br Heart J.* – 1989. – V. 61. – № 3. – P. 292–9.

205. Hepner, A.D. The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason / A.D. Hepner, M. Ahmadi-Kashani, M.R. Movahed // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – V. 123. – № 1. – P. P.55–7.
206. Hetzer, R. Surgical correction of ascending aortic aneurysm and aortic valve incompetence by relocation of the aortic valve plane using a short aortic replacement graft / R. Hetzer, N. Solowjowa, C. Knosalla et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2012. – V. 94. – № 6. – P. 1983–8.
207. Hickey, A.J. Prevalence of mitral valve prolapse in an Australian population / A.J. Hickey, D.E. Wilcken // *Lancet.* – 1980. – V. 1. – № 8182. – P. P.1366.
208. Hirasawa, Y. Short-term amiodarone treatment attenuates the production of monocyte cytokines and chemokines by C-reactive protein and improves cardiac function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia / Y. Hirasawa, A. Nakagomi, Y. Kobayashi et al. // *Circ J.* – 2009. – V. 73. – № 4. – P. 639–46.
209. Ho, S.Y. Anatomy of the mitral valve / S.Y. Ho // *Heart.* – 2002. – V. 88. – Suppl. 4. – P. iv5–10.
210. Holweg, C.T. TGF-beta1 gene polymorphisms in patients with end-stage heart failure / C.T. Holweg, C.C. Baan, H.G. Niesters et al. // *J Heart Lung Transplant.* – 2001. – V. 20. – P. 979–84.
211. Hor, K.N. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study / K.N. Hor, J. Wansapura, L.W. Markham et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – V. 53. – № 14. – P. 1204–10.
212. Huang, P.M. Evaluation of intraoperative cardiovascular responses to closed repair for pectus excavatum / P.M. Huang, C.M. Liu, Y.J. Cheng et al. // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – V. 56. – № 6. – P. 353–8.
213. Huminiecki, L. Emergence, development and diversification of the TGF- β signalling pathway within the animal kingdom / L. Huminiecki, L. Goldovsky, S. Freilich et al. // *BMC Evol Biol.* – 2009. – V. 9. – P. 28.

214. Hung, H.F. Changes of serum beta-endorphin by programmed exercise training are correlated with improvement of clinical symptoms and quality of life in female mitral valve prolapse syndrome / H.F. Hung, P.F. Kao, Y.S. Lin et al. // *Cardiology*. – 2007. – V. 108. – № 4. – P. 252–7.
215. Icardo, J.M. Structural analysis of chordae tendineae in degenerative disease of the mitral valve / J.M. Icardo, E. Colvee, J.M. Revuelta // *Int J Cardiol*. – 2012. – V. 167. – № 4. – P. 1603–9.
216. Iwasaki, J. Relationship between circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy / J. Iwasaki, K. Nakamura, H. Matsubara et al. // *Cardiovasc Pathol*. – 2009. – V. 18. – № 6. – P. 317–22.
217. Janiec, I. Quality of life of children with mitral valve prolapse / I. Janiec, B. Werner, J. Sieminska, U. Ravens-Sieberer // *Qual Life Res*. – 2011. – V. 20. – № 4. – P. 537–41.
218. Jones J.A. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis / J.A. Jones, F.G. Spinale, J.S. Ikonomidis // *J Vasc Res*. – 2009. – V. 46. – № 2. – P. 119–37.
219. Judge, D.P. Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders / D.P. Judge, R. Rouf, J. Habashi, H.C. Dietz // *J Cardiovasc Transl Res*. – 2011. – V. 4. – № 6. – P. 741–7.
220. Kalogeropoulos, A. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B.M. Psaty et al. // *J Am Coll Cardiol*. 2010. – V. 55. – № 19. – P. 2129–37.
221. Kapur, N.K. Transforming growth factor- β : governing the transition from inflammation to fibrosis in heart failure with preserved left ventricular function / N.K. Kapur // *Circ Heart Fail*. – 2011. – V. 4. – № 1. – P. 5–7.
222. Kasner, M. Global strain rate imaging for the estimation of diastolic function in HFNEF compared with pressure-volume loop analysis / M. Kasner, R. Gaub, D. Sinning et al. // *Eur J Echocardiogr*. – 2010. – V. 11. – № 9. – P. 743–51.

223. Katsi, V. Tricuspid regurgitation after successful mitral valve surgery / V. Katsi, L. Raftopoulos, C. Aggeli et al. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2012. – V. 15. – № 1. – P. 102–8.
224. Kelly, R.E. Twenty–one years of experience with minimally invasive repair of pectus excavatum by the Nuss procedure in 1215 patients / R.E. Kelly, M.J. Goretsky, R. Obermeyer et al. // *Ann Surg.* – 2010. – V. 252. – № 6. – P. 1072–81.
225. Kelly, R.E. Pectus excavatum: historical background, clinical picture, pre–operative evaluation and criteria for operation / R.E. Kelly // *Semin Pediatr Surg.* – 2008. – V. 17. – № 3. – P. 181–93.
226. Kenney, W.L. *Physiology of Sport and Exercise*, 5th edition / W.L. Kenney, J. Wilmore, D. Costill. – Champaign: Human Kinetics Publishers, 2012. – 640 p.
227. Kerr, L.D. TGF–beta 1 inhibition of transin/stromelysin gene expression is mediated through a Fos binding sequence / L.D. Kerr, D.B. Miller, L.M. Matrisian // *Cell.* – 1990. – V. 61. – P. 267–278.
228. Khan, R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor–beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia / R. Khan, R. Sheppard // *Immunology.* – 2006. – V. 118. – № 1. – P. 10–24.
229. Kielty, C.M. Elastic fibres in health and disease / C.M. Kielty // *Expert Rev Mol Med.* – 2006. – V. 8. – № 19. – P. 1–23.
230. Kim, E.S. TGF–beta–induced upregulation of MMP–2 and MMP–9 depends on p38MAPK, but not ERK signaling in MCF10A human breast epithelial cells / E.S. Kim, M.S. Kim, A. Moon // *Int J Oncol.* – 2004. – V. 25. – P. 1375–1382.
231. Kim, H. Two–dimensional strain or strain rate findings in mild to moderate diastolic dysfunction with preserved ejection fraction / H. Kim, H.W. Shin, J. Son et al. // *Heart Vessels.* – 2011. – V. 26. – № 1. – P. 39–45.
232. Kim, H.J. IL–18 downregulates collagen production in human dermal fibroblasts via the ERK pathway / H.J. Kim, S.B. Song, J.M. Choi et al. // *J Invest Dermatol.* – 2010. – V. 130. – № 3. – P. 706–15.

233. Kim, S.K. High plasma concentrations of transforming growth factor- β and tissue inhibitor of metalloproteinase-1: potential non-invasive predictors for electroanatomical remodeling of atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation / S.K. Kim, J.H. Park, J.Y. Kim et al. // *Circ J.* – 2011. – V. 75. – № 3. – P. 557–64.
234. Kim, S.Y. Coronary artery anomalies: classification and ECG-gated multi-detector row CT findings with angiographic correlation / S.Y. Kim, J.B. Seo, K.H. Do et al. // *Radiographics.* – 2006. – V. 26. – № 2. – P. 317–33.
235. Kiotsekoglou, A. Biventricular and atrial diastolic function assessment using conventional echocardiography and tissue-Doppler imaging in adults with Marfan syndrome / A. Kiotsekoglou, J.C. Moggridge, B.H. Bijmens et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – V. 10. – № 8. – P. 947–55.
236. Kiotsekoglou, A. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients / A. Kiotsekoglou, S. Saha, J.C. Moggridge et al. // *Echocardiography.* – 2011. – V. 28. – № 4. – P. 416–30.
237. Kiotsekoglou, A. The unravelling of primary myocardial impairment in Marfan syndrome by modern echocardiography / A. Kiotsekoglou, G.R. Sutherland, J.C. Moggridge et al. // *Heart.* – 2009. – V. 95. – № 19. – P. 1561–6.
238. Kisseleva, T. Mechanisms of fibrogenesis / T. Kisseleva, D.A. Brenner // *Exp Biol Med.* – 2008. – V. 233. – P. 109–22.
239. Kitliński, M. Is magnesium deficit in lymphocytes a part of the mitral valve prolapse syndrome? / M. Kitliński, M. Stepniewski, J. Nessler et al. // *Magnes Res.* – 2004. – V. 17. – № 1. – P. 39–45.
240. Klein, G. Increased collagen deposition and diastolic dysfunction but preserved myocardial hypertrophy after pressure overload in mice lacking PKCepsilon / G. Klein, A. Schaefer, D. Hilfiker-Kleiner et al. // *Circ Res.* – 2005. – V. 96. – № 7. – P. 748–55.
241. Klingbeil, A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A.U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus et al. // *Am J Med.* – 2003. – V. 115. – № 1. – P. 41–6.

242. Klinghammer, L. Impact of telmisartan on the inflammatory state in patients with coronary atherosclerosis – influence on IP-10, TNF- α and MCP-1 / L. Klinghammer, K. Urschel, I. Cicha et al. // *Cytokine*. – 2013. – V. 62. – № 2. – P. 290–6.
243. Koeppe, S. MR-based analysis of regional cardiac function in relation to cellular integrity in Fabry disease / S. Koeppe, H. Neubauer, F. Breunig et al. // *Int J Cardiol*. – 2011. – V. 160. – № 1. – P. 53–8.
244. Kosmala, W. Plasma levels of TNF- α , IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance / W. Kosmala, R. Derzhko, M. Przewlocka-Kosmala et al. // *Coron Artery Dis*. – 2008. – V. 19. – № 6. – P. 375–82.
245. Krysiak, R. Different effects of perindopril and enalapril on monocyte cytokine release in coronary artery disease patients with normal blood pressure / R. Krysiak, B. Okopień // *Pharmacol Rep*. – 2012. – V. 64. – № 6. – P. 1466–75.
246. Kühne, K. FBN1 gene mutation characteristics and clinical features for the prediction of mitral valve disease progression / K. Kühne, B. Keyser, E.F. Groene et al. // *Int J Cardiol*. – 2012. – V. 168. – № 2. – P. 953–9.
247. Kupfahl, C. Angiotensin II directly increases transforming growth factor beta 1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart / C. Kupfahl, D. Pink, K. Friedrich et al. // *Cardiovasc Res*. – 2000. – V. 46. – P. 463–75.
248. Kyndt, F. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy / F. Kyndt, J.P. Gueffet, V. Probst et al. // *Circulation*. – 2007. – V. 115. – № 1. – P. 40–9.
249. Lalkhen, A.G. Clinical tests: sensitivity and specificity / A.G. Lalkhen, A. McCluskey // *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain*. – 2008. – V. 8. – № 6. – P. 221–223.
250. Lancellotti, P. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by

- two-dimensional speckle tracking / P. Lancellotti, B. Cosyns, D. Zacharakis et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2008. – V. 21. – № 12. – P. 1331–6.
251. Lancellotti, P. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) / P. Lancellotti, L. Moura, L.A. Pierard et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2010. – V. 11. – № 4. – P. 307–32.
252. Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2006. – V. 7. – P. 79–108.
253. Lardeux, A. Filamin-a-related myxomatous mitral valve dystrophy: genetic, echocardiographic and functional aspects / A. Lardeux, F. Kyndt, S. Lecointe et al. // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2011. – V. 4. – № 6. – P. 748–56.
254. Laurence, A. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation / A. Laurence, C.M. Tato, T.S. Davidson et al. // *Immunity.* – 2007. – V. 26. – P. 371–381.
255. Laviades, C. Transforming growth factor beta in hypertensives with cardio-renal damage / C. Laviades, N. Varo, J. Díez // *Hypertension.* – 2000. – V. 36. – № 4. – P. 517–22.
256. Leask, A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation / A. Leask // *Circ Res.* – 2010. – V. 106. – № 11. – P. 1675–80.
257. Lee, A.A. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor-beta 1 in adult rat cardiac fibroblasts / A.A. Lee, W.H. Dillmann, A.D. McCulloch, F.J. Villarreal // *J Mol Cell Cardiol.* – 1995. – V. 27. – P. 2347–57.

258. Lee, T.M. Excessive papillary muscle traction and dilated mitral annulus in mitral valve prolapse without mitral regurgitation / T.M. Lee, S.F. Su, T.Y. Huang et al. // *Am J Cardiol.* – 1996. – V. 78. – № 4. – P. 482–5.
259. Lee, W.R. Prevalence of mitral valve prolapse in presumably healthy Korean adults / W.R. Lee, M.U. Sheikh, K.J. Lee // *Clin. Cardiol.* – 1985. – V. 8. – № 6. – P. 356–8.
260. Levine, R.A. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse / R.A. Levine, M.D. Handschumacher, A.J. Sanfilippo et al. // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 589–98.
261. Levine, R.A. Molecular genetics of mitral valve prolapse / R.A. Levine, S.A. Slaugenhaupt // *Current opinion in cardiology.* – 2007. – V. 22. – № 3. – P. 171–5.
262. Li, B. TGF- β 1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure / B. Li, A. Khanna, V. Sharma et al. // *Hypertension.* – 1999. – V. 33. – № pt 2. – P. 271–275.
263. Lijnen, H.R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling / H.R. Lijnen // *Thromb Haemost.* – 2001. – V. 86. – P. 324–333.
264. Lijnen, P.J. Association between transforming growth factor-beta and hypertension / P.J. Lijnen, V.V. Petrov, R.H. Fagard // *Am J Hypertens.* – 2003. – V. 16. – № 7. – P. 604–11.
265. Lin, M.J. Comparison of different body habitus between patients with mitral valve prolapse and normal populations in young Taiwanese females / M.J. Lin, T.H. Lin, H.D. Lin, C.S. Lin // *Int J Cardiol.* – 2011. – V. 147. – № 2. – P. 338–40.
266. Lisi, M. Mitral annular longitudinal function preservation after mitral valve repair: The MARTE study / M. Lisi, P. Ballo, M. Cameli et al. // *Int J Cardiol.* 2010. – V. 157. – № 2. – P. 212–5.

267. Liu, W. Lentivirus mediated IL-17R blockade improves diastolic cardiac function in spontaneously hypertensive rats / W. Liu, X. Wang, W. Feng, et al. // *Exp Mol Pathol.* – 2011. – V. 91. – № 1. – P. 362–7.
268. Liu, Y. IL-17 contributes to cardiac fibrosis following experimental autoimmune myocarditis by a PKC β /Erk1/2/NF- κ B-dependent signaling pathway / Y. Liu, H. Zhu, Z. Su et al. // *Int Immunol.* – 2012. – V. 24. – № 10. – P. 605–12.
269. Liu, Y.T. A retrospective study of congenital scoliosis and associated cardiac and intraspinal abnormalities in a Chinese population / Y.T. Liu, L.L. Guo, Z. Tian et al. // *Eur Spine J.* – 2011. – V. 20. – № 12. – P. 2111–4.
270. Loeys, B.L. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.C. Braverman et al. // *J Med Genet.* – 2010. – V. 47. – P. 476–485.
271. Loeys, B.L. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 / B.L. Loeys, J. Chen, E.R. Neptune et al. // *Nat Genet.* – 2005. – V. 37. – № 2. – P. 275–81.
272. Lumia, F.J. Exercise first-pass radionuclide assessment of left and right ventricular function and valvular regurgitation in symptomatic mitral valve prolapse / F.J. Lumia, M.M. LaManna, M. Atfeh, V. Maranhao // *Angiology.* – 1998. – V. 40. – № 5. – P. 443–9.
273. Luneva, E. Relation between aortic dilatation and systemic involvement of the connective tissue in patients of different age groups / E. Luneva, E. Vutrikh, E. Beljaeva, E. Malev, E. Zemtsovsky // *Journal of Hypertension.* – 2012. – V. 30. – Supplement A. – P. e426.
274. Lung, F.W. Anxiety and mood disorder in young males with mitral valve prolapse / F.W. Lung, C.T. Cheng, W.T. Chang, B.C. Shu // *J Multidiscip Healthc.* – 2008. – V. 1. – P. 89–92.
275. Ma, F. Macrophage-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 is essential for TGF β /Smad activation and cardiac fibrosis induced by angiotensin II / F. Ma, Y. Li, L. Jia et al. // *PLoS ONE.* – 2012. – V. 7. – № 5. – P. e35144.

276. MacKenna, D.A. Microstructural model of perimysial collagen fibers for resting myocardial mechanics during ventricular filling / D.A. MacKenna, S.M. Vaplon, A.D. McCulloch // *Am J Physiol.* – 1997. – V. 273. – P. H1576–86.
277. Madhur, M.S. Interleukin 17 promotes angiotensin II–induced hypertension and vascular dysfunction / M.S. Madhur, H.E. Lob, L.A. Mccann et al. // *Hypertension.* – 2010. – V. 55. – № 2. – P. 500–7.
278. Mahimkar, R. Cardiac transgenic matrix metalloproteinase–2 expression induces myxomatous valve degeneration: a potential model of mitral valve prolapse disease / R. Mahimkar, A. Nguyen, M. Mann et al. // *Cardiovasc Pathol.* – 2009. – V. 18. – № 5. – P. 253–61.
279. Marciniak, A. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study / A. Marciniak, P. Claus, G.R. Sutherland et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – V. 28. – № 21. – P. 2627–36.
280. Marciniak, A. Prediction of postoperative left ventricular systolic function in patients with chronic mitral regurgitation undergoing valve surgery – the role of deformation imaging / A. Marciniak, G.R. Sutherland, M. Marciniak et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2011. – V. 40. – № 5. – P. 1131–1137.
281. Marcus, K.A. Reference values for myocardial two–dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort / K.A. Marcus, A.M. Mavinkurve–Groothuis, M. Barends et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2011. – V. 24. – № 6. – P. 625–36.
282. Markiewicz, W. Mitral valve prolapse in one hundred presumably healthy young females / W. Markiewicz, J. Stoner, E. London et al. // *Circulation.* – 1976. – V. 53. – № 3. – P. 464–73.
283. Maron, B.J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee / B.J. Maron, J.A. Towbin, G. Thiene et al. // *Circulation.* – 2006. – V. 113. – № 14. – P. 1807–16.

284. Marwick, T.H. Myocardial strain measurement with 2–dimensional speckle–tracking echocardiography: definition of normal range / T.H. Marwick, R.L. Leano, J. Brown et al. // *JACC Cardiovasc Imaging*/ – 2009. – V. 2. – P. 80–4.
285. Mascle, S. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation / S. Mascle, F. Schnell, C. Thebault et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2012. – V. 25. – № 7. – P. 766–72.
286. Matos–Souza, J.R. Isolated mitral valve prolapse is an independent predictor of aortic root size in a general population / J.R. Matos–Souza, M.E. Fernandes–Santos, E.L. Hoehne et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2010. – V. 11. – № 3. – P. 302–5.
287. Matt, P. Circulating transforming growth factor–beta in Marfan syndrome / P. Matt, F. Schoenhoff, J. Habashi et al. // *Circulation.* – 2009. – V. 120. – № 6. – P. 526–32.
288. Mattioli, A.V. The association between atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse in patients with recent stroke and normal carotid arteries / A.V. Mattioli, L. Bonetti, M. Aquilina et al. // *Ital Heart J.* – 2003. – V. 4. – № 9. – P. 602–6.
289. McDonnell, N.B. Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers–Danlos syndromes / N.B. McDonnell, B.L. Gorman, K.W. Mandel et al. // *Am J Med Genet A.* – 2006. – V. 140. – № 2. – P. 129–36.
290. McKusick, V.A. Heritable disorders of connective tissue / V.A. McKusick. – St. Louis: CV Mosby, 1956. – 231 p.
291. McKusick, V.A. Heritable disorders of connective tissue: a personal account of the origins, evolution, validation and expansion of the concept / V.A. McKusick // *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects* / Edited by Peter M. Royce and Beat Steinmann. – 2nd ed. – New York: Wiley–Liss, 2002. – P. 13–18.
292. Meris, A. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking–derived strain study of normal subjects and patients with right

- ventricular dysfunction / A. Meris, F. Faletra, C. Conca et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – V. 23. – № 8. – P. 823–31.
293. Meyer, A. Platelet TGF- β 1 contributions to plasma TGF- β 1, cardiac fibrosis, and systolic dysfunction in a mouse model of pressure overload / A. Meyer, W. Wang, J. Qu et al. // *Blood.* – 2012. – V. 119. – № 4. – P. 1064–74.
294. Migliaccio, S. Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: casualty or causality? / S. Migliaccio, G. Barbaro, R. Fornari et al. // *Int J Cardiol.* – 2009. – V. 131. – № 2. – P. 200–3.
295. Möberg, K. The Ghent Marfan Trial – a randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with β -blockers / K. Möberg, S. De Nobele, D. Devos et al. // *Int J Cardiol.* – 2012. – V. 157. – № 3. – P. 354–8.
296. Moehle, C.W. Bone marrow-derived MCP1 required for experimental aortic aneurysm formation and smooth muscle phenotypic modulation / C.W. Moehle, C.M. Bhamidipati, M.R. Alexander et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – V. 142. – № 6. – P. 1567–74.
297. Moltzer, E. The role of the renin-angiotensin system in thoracic aortic aneurysms: clinical implications / E. Moltzer, J. Essers, J.H. Van Esch et al. // *Pharmacol Ther.* – 2011. – V. 131. – № 1. – P. 50–60.
298. Monteleone, P.L. Possible X-linked congenital heart disease / P.L. Monteleone, L.F. Fagan // *Circulation.* – 1969. – V. 39. – № 5. – P. 611–4.
299. Morales, A.R. Myxoid heart disease: An assessment of extravalvular cardiac pathology in severe mitral valve prolapse / A.R. Morales, R. Romanelli, R.J. Boucek et al. // *Human Pathology.* – 1992. – V. 23. – № 2. – P. 129–137.
300. Mor-Avi, V. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2011. – V. 12. – № 3. – P. 167–205.

301. Moussad, E.E. Connective tissue growth factor: what's in a name? / E.E. Moussad, D.R. Brigstock // *Mol Genet Metab.* – 2000. – V. 71. – P. 276–292.
302. Moustakas, A. The regulation of TGFbeta signal transduction / A. Moustakas, C.H. Heldin // *Development.* – 2009. – V. 136. – № 22. – P. 3699–714.
303. Mügge, A. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography / A. Mügge, W.G. Daniel, C. Angermann et al. // *Circulation.* – 1995. – V. 91. – № 11. – P. 2785–92.
304. Mumtaz, M.A. Surgery for anomalous aortic origin of the coronary artery / M.A. Mumtaz, R.E. Lorber, J. Arruda et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2011. – V. 91. – № 3. – P. 811–4.
305. Murphy–Ryan, M. Hereditary disorders of connective tissue: a guide to the emerging differential diagnosis / M. Murphy–Ryan, A. Psychogios, N.M. Lindor // *Genet Med.* – 2010. – V. 12. – № 6. – P. 344–54.
306. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. // *Eur J Echocardiogr* 2009. – V. 10. – P. 165–93.
307. Nakanishi, K. Interleukin–18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2001. – V. 12. – P. 53–72.
308. Nazli, C. Use of tissue Doppler echocardiography in early detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with mitral regurgitation / C. Nazli, O. Kinay, O. Ergene et al. // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2003. – V. 19. – № 3. – P. 199–209.
309. Nesta, F. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies / F. Nesta, M. Leyne, C. Yosefy et al. // *Circulation.* – 2005. – V. 112. – № 13. – P. 2022–30.

310. Ng, C.M. TGF-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome / C.M. Ng, A. Cheng, L. Myers et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – V. 114. – № 11. – P. 1586–1592.
311. Nguyen, L.D. Left ventricular systolic and diastolic function by echocardiogram in pseudoxanthoma elasticum / L.D. Nguyen, M. Terbah, P. Daudon, L. Martin // *Am J Cardiol*. – 2006. – V. 97. – № 10. – P. 1535–7.
312. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014.
313. Noah, M.S. Prevalence of mitral valve prolapse in healthy Saudi women / M.S. Noah, S.S. Alharthy, I.A. Joharjy, R.M. Alsedairy // *Int. J. Cardiol*. – 1987. – V. 14. – № 1. – P. 65–9.
314. Norris, R.A. Expression of the familial cardiac valvular dystrophy gene, filamin-A, during heart morphogenesis / R.A. Norris, R. Moreno-Rodriguez, A. Wessels et al. // *Dev Dyn*. – 2010. – V. 239. – № 7. – P. 2118–27.
315. Nousi, D. Factors affecting the quality of life in children with congenital heart disease / D. Nousi, A. Christou // *Health Science Journal*. – 2010. – V. 4. – № 2. – P. 94–100.
316. Obayashi, K. Effects of transforming growth factor- β 3 and matrix metalloproteinase-3 on the pathogenesis of chronic mitral valvular disease in dogs / K. Obayashi, S. Miyagawa-Tomita, H. Matsumoto et al. // *Am J Vet Res*. – 2011. – V. 72. – № 2. – P. 194–202.
317. Ogata, S. TGF-beta signaling-mediated morphogenesis: modulation of cell adhesion via cadherin endocytosis / S. Ogata, J. Morokuma, T. Hayata, et al. // *Genes Dev*. – 2007. – V. 21. – № 14. – P. 1817–31.
318. Ogawa, N. Circulating transforming growth factor β -1 level in Japanese patients with Marfan syndrome / N. Ogawa, Y. Imai, H. Nishimura et al. // *Int Heart J*. – 2013. – V. 54. – № 1. – P. 23–6.

319. Olmez, D. Retrospective evaluation of 113 children with scoliosis / D. Olmez, A. Babayiğit, M. Kir et al. // *Tuberk Toraks*. – 2009. – V. 57. – № 1. – P. 56–61.
320. O'Reilly, S. Interleukin-6 (IL-6) Trans Signaling Drives a STAT3-dependent Pathway That Leads to Hyperactive Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Signaling Promoting SMAD3 Activation and Fibrosis via Gremlin Protein / S. O'Reilly, M. Ciechomska, R. Cant, J.M. Van laar // *J Biol Chem*. – 2014. – V. 289. – № 14. – P. 9952–60.
321. Orhan, A.L. Assessment of autonomic dysfunction and anxiety levels in patients with mitral valve prolapse / A.L. Orhan, N. Sayar, Z. Nurkalem et al. // *Turk Kardiyol Dern Ars*. – 2009. – V. 37. – № 4. – P. 226–33.
322. Otto, C.M. Valvular Heart Disease / C.M. Otto, R.O. Bonow // *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* / R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby. – 9th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2011. – P. 1468–1539.
323. Otto, C.M. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease / C.M. Otto, R.O. Bonow. – 3th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2009. – 452 p.
324. Oxborough, D. Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (epsilon) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology? / D. Oxborough, A.M. Batterham, R. Shave et al. // *Eur J Echocardiogr*. – 2009. – V. 10. – № 5. – P. 677–82.
325. Park, T.H. Impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability / T.H. Park, S.F. Nagueh, D.S. Khoury et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – V. 290. – P. H724–31.
326. Pellerin, D. Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse / D. Pellerin, S. Brecker, C. Veyrat // *Heart*. – 2002. – V. 88 (Suppl. 4). – P. iv20–8.
327. Pellikka, P.A. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography / P.A.

- Pellikka, S.F. Nagueh, A.A. Elhendy et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2007. – V. 20. – № 9. – P. 1021–41.
328. Petersen, J.W. Quantification of Myocardial Segmental Function in Acute and Chronic Ischemic Heart Disease and Implications for Cardiovascular Cell Therapy Trials / J.W. Petersen, J.R. Forder, J.D. Thomas et al. // *J Am Coll Cardiol Img.* – 2011. – V. 4. – № 6. – P. 671–679
329. Pitt, B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B. Pitt, P.A. Poole–Wilson, R. Segal, et al. // *Lancet.* – 2000. – V. 355. – P. 1582–1587.
330. Platis, A. The effect of daily administration of IL–18 on cardiac structure and function / A. Platis, Q. Yu, D. Moore et al. // *Perfusion.* – 2008. – V. 23. – P. 237–242.
331. Pope, A.J. Three–dimensional transmural organization of perimysial collagen in the heart / A.J. Pope, G.B. Sands, B.H. Smaill, I.J. LeGrice // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – V. 295. – № 3. – P. H1243–H1252.
332. Procacci, P.M. Prevalence of clinical mitral–valve prolapse in 1169 young women / P.M. Procacci, S.V. Savran, S.L. Schreiter, A.L. Bryson // *N Engl J Med.* – 1976. – V. 294. – № 20. – P. 1086–8.
333. Prunotto, M. Cellular pathology of mitral valve prolapse / M. Prunotto, P.P. Caimmi, M. Bongiovanni // *Cardiovasc Pathol.* – 2010. – V. 19. – № 4. – P. e113–7.
334. Qin, H. TGF–beta promotes Th17 cell development through inhibition of SOCS3 / H. Qin, L. Wang, T. Feng et al. // *J Immunol.* – 2009. – V. 183. – № 1. – P. 97–105.
335. Radonic, T. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi–center randomized controlled COMPARE trial / T. Radonic, P. De Witte, M.J. Baars et al. // *Trials.* – 2010. – V. 11. – P. 3.
336. Rambihar, S. Chordal leaflet–myocardial interactions using applied speckle–tracking echocardiography in mitral valve prolapse / S. Rambihar, A. Sanfilippo,

- Z. Sasson // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2012. – V. 28. – № 5. – P. S304–S305.
337. Ramos–Mondragón, R. Role of TGF–beta on cardiac structural and electrical remodeling / R. Ramos–Mondragón, C.A. Galindo, G. Avila // *Vasc Health Risk Manag.* – 2008. – V. 4. – № 6. – P. 1289–300.
338. Reeva, S. Physical capacity in young age persons with mitral valve prolapse and marfanoid habitus / S. Reeva, I. Pankova, E. Malev et al. // *Journal of Heart Disease*. – 2011. – V.8. – №1. – P. 128.
339. Richardson, P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies / P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow et al. // *Circulation*. – 1996. – V. 93. – № 5. – P. 841–2.
340. Ridker, P.M. Plasma concentration of interleukin–6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P.M. Ridker, N. Rifai, M.J. Stampfer, C.H. Hennekens // *Circulation*. – 2000. – V. 101. – P. 1767–1772.
341. Rizzi, E. Temporal changes in cardiac matrix metalloproteinase activity, oxidative stress, and TGF– β in renovascular hypertension–induced cardiac hypertrophy / E. Rizzi, C.S. Ceron, D.A. Guimaraes et al. // *Exp Mol Pathol*. – 2013. – V. 94. – № 1. – P. 1–9.
342. Rizzo, S. Non syndromic mitral valve prolapse: evidence of TGF–beta pathway activation in surgically resected leaflets / S. Rizzo, E. Carturan, G. Gerosa et al. // *Circulation*. – 2008. – V. 118. – P. S1072.
343. Robertson, S.P. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans / S.P. Robertson, S.R.F. Twigg, A.J. Sutherland–Smith et al. // *Nat Genet*. – 2003. – V. 33. – P. 487–491.
344. Robicsek, F. Pectus carinatum / F. Robicsek, L.T. Watts // *Thorac Surg Clin*. – 2010. – V. 20. – № 4. – P. 563–74.
345. Roman, M.J. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome / M.J. Roman, R.B. Devereux, R. Kramer–Fox, M.C. Spitzer // *Am J Cardiol*. – 1989. – V. 63. – P. 317–21.

346. Romanelli, P. Clinical significance of cutaneous proteoglycan (mucin) infiltration in patients with mitral valve prolapse / P. Romanelli, R. Romanelli, F. Rongioletti et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – V. 59. – № 1. – P. 168–9.
347. Rosenberger, E.M. Psychosocial factors and quality-of-life after heart transplantation and mechanical circulatory support / E.M. Rosenberger, K.R. Fox, A.F. Dimartini, M.A. Dew // *Curr Opin Organ Transplant.* – 2012. – V. 17. – № 5. – P. 558–63.
348. Rosenkranz, S. TGF- β 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling / S. Rosenkranz // *Cardiovasc Res.* – 2004. – V. 63. – № 3. – P. 423–32.
349. Rosenkranz, S. Alterations of beta-adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF- β (1) / S. Rosenkranz, M. Flesch, K. Amann et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – V. 283. – P. H1253–62.
350. Rosner, B.A. Fundamentals of biostatistics / B.A. Rosner. – 6th ed. – Duxbury: Cengage Learning, 2006. – 868 p.
351. Ross, S. How the Smads regulate transcription / S. Ross, C.S. Hill // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2008. – V. 40. – P. 383–408.
352. Royce, P.M. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects / P.M. Royce, B. Steinmann. – 2nd ed. – New York: Wiley-Liss, 2002. – 1201 p.
353. Rubegni, P. Mitral valve prolapse in healthy relatives of patients with familial Pseudoxanthoma elasticum / P. Rubegni, S. Mondillo, G. De Aloe et al. // *Am J Cardiol.* – 2000. – V. 85. – № 10. – P. 1268–71.
354. Rybczynski, M. Tissue Doppler imaging identifies myocardial dysfunction in adults with Marfan syndrome / M. Rybczynski, D.H. Koschyk, M.A. Aydin et al. // *Clin Cardiol.* – 2007. – V. 30. – № 1. – P. 19–24.
355. Rybczynski, M. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome / M. Rybczynski, T.S. Mir, S. Sheikhzadeh et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – V. 106. – № 7. – P. 1048–1053.

356. Ryczek, R. Two-dimensional longitudinal strain for the assessment of the left ventricular systolic function as compared with conventional echocardiographic methods in patients with acute coronary syndromes / R. Ryczek, P. Krzesiński, P. Krzywicki et al. // *Kardiol Pol.* – 2011. – V. 69. – № 4. – P. 357–62.
357. Samad, Z. Impact of early surgery on survival of patients with severe mitral regurgitation / Z. Samad, P. Kaul, L.K. Shaw et al. // *Heart.* – 2011. – V. 97. – № 3. – P. 221–4.
358. Sampaio, R.O. Effect of enalapril on left ventricular diameters and exercise capacity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with regurgitation secondary to mitral valve prolapse or rheumatic heart disease / R.O. Sampaio, M. Grinberg, J.J. Leite et al. // *Am J Cardiol.* – 2005. – V. 96. – № 1. – P. 117–21.
359. Sanderson, J.E. Transforming growth factor-beta (1) expression in dilated cardiomyopathy / J.E. Sanderson, K.B. Lai, I.O. Shum et al. // *Heart.* – 2001. – V. 86. – P. 701–8.
360. Sanfilippo, A.J. Papillary muscle traction in mitral valve prolapse: quantitation by two-dimensional echocardiography / A.J. Sanfilippo, P. Harrigan, A.D. Popovic et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1992. – V. 19. – № 3. – P. 564–71.
361. Santibañez, J.F. TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions / J.F. Santibañez, M. Quintanilla, C. Bernabeu // *Clin Sci.* – 2011. – V. 121. – № 6. – P. 233–51.
362. Santos, J.L. Subclinical regional left ventricular dysfunction in obese patients with and without hypertension or hypertrophy / J.L. Santos, V.M. Salemi, M.H. Picard et al. // *Obesity.* – 2011. – V. 19. – № 6. – P. 1296–303.
363. Saracini, C. Polymorphisms of genes involved in extracellular matrix remodeling and abdominal aortic aneurysm / C. Saracini, P. Bolli, E. Sticchi et al. // *J Vasc Surg.* – 2012. – V. 55. – № 1. – P. 171–179.e2.
364. Sattur, S. Prevalence of mitral valve prolapse and associated valvular regurgitations in healthy teenagers undergoing screening echocardiography / S. Sattur, S. Bates, M.R. Movahed // *Exp Clin Cardiol.* – 2010. – V. 15. – P. e13–5.

365. Scherptong, R.W. Biventricular performance in patients with Marfan syndrome without significant valvular disease: comparison to normal subjects and longitudinal follow-up / R.W. Scherptong, H.W. Vliegen, E.E. van der Wall et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2011. – V. 24. – № 12. – P. 1392–1399.e1.
366. Schiffrin, E.L. The immune system: role in hypertension / E.L. Schiffrin // *Can J Cardiol.* – 2013. – V. 29. – № 5. – P. 543–8.
367. Schneider, A. Definition and diagnosis of mitral valve prolapse [Электронный ресурс] / A. Schneider, M.Sorrentino // 2013. – Режим доступа: http://medicine.ucsf.edu/education/resed/Chiefs_cover_sheets/mvp.pdf.
368. Schultz Jel, J. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II / J. Schultz Jel, S.A. Witt, B.J. Glascock et al. // *J Clin Invest.* – 2002. – V. 109. – P. 787–96.
369. Schwedt, T.J. The migraine association with cardiac anomalies, cardiovascular disease, and stroke / T.J. Schwedt // *Neurol Clin.* – 2009. – V. 27. – № 2. – P. 513–23.
370. Seliem, M.A. Echocardiographic evaluation of the aortic root and mitral valve in children and adolescents with isolated pectus excavatum: comparison with Marfan patients / M.A. Seliem, C.E. Duffy, S.S. Gidding et al. // *Pediatr Cardiol.* – 1992. – V. 13. – P. 20–3.
371. Selvamurugan, N. Transforming growth factor-beta 1 regulation of collagenase-3 expression in osteoblastic cells by cross-talk between the Smad and MAPK signaling pathways and their components, Smad2 and Runx2 / N. Selvamurugan, S. Kwok, T. Alliston et al. // *J Biol Chem.* – 2004. – V. 279. – P. 19327–19334.
372. Sénéchal, M. Relation of mitral valve morphology and motion to mitral regurgitation severity in patients with mitral valve prolapse / M. Sénéchal, N. Michaud, J. Machaalany et al. // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2012. – V. 10. – P. 3.
373. Shah, P.M. Current concepts in mitral valve prolapse – diagnosis and management / P.M. Shah // *J Cardiol.* – 2010. – V. 56. – № 2. – P. 125–33.

374. Sheen, V.L. Filamin A mutations cause periventricular heterotopia with Ehlers–Danlos syndrome / Sheen VL, Jansen A, Chen MH, et al. // *Neurology*. – 2005. – V. 64. – P. 254–262.
375. Shimokawa, T. Mechanisms of recurrent regurgitation after valve repair for prolapsed mitral valve disease / T. Shimokawa, H. Kasegawa, Y. Katayama et al. // *Ann Thorac Surg*. – 2011. – V. 91. – № 5. – P. 1433–8.
376. Shimoni, S. Differential effects of coronary artery stenosis on myocardial function: the value of myocardial strain analysis for the detection of coronary artery disease / S. Shimoni, G. Gendelman, O. Ayzenberg et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2011. – V. 24. – № 7. – P. 748–57.
377. Sicari, R. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography / R. Sicari, P. Nihoyannopoulos, A. Evangelista et al. // *Eur J Echocardiogr*. – 2008. – V. 9. – № 4. – P. 415–37.
378. Singh, J.P. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study) / J.P. Singh, J.C. Evans, D. Levy et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 1999. – V. 83. – № 6. – P. 897–902.
379. Sjøli, B. Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction / B. Sjøli, S. Ørn, B. Grenne et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2009. – V. 22. – № 11. – P. 1232–8.
380. Slaughterhaupt, S. A. Genetic Mechanisms of Mitral Valve Prolapse / S.A. Slaughterhaupt, R.A. Levine, A.A. Hagege // *Current Cardiovascular Risk Reports*. – 2008. – V. 2. – P. 463–467
381. Sokmen, G. Assessment of myocardial velocities and global function of the left ventricle in asymptomatic patients with moderate–to–severe chronic aortic regurgitation: a tissue Doppler echocardiographic study / G. Sokmen, A. Sokmen, A. Duzenli et al. // *Echocardiography*. – 2007. – V. 24. – № 6. – P. 609–14.
382. Starling, M.R. Impaired left ventricular contractile function in patients with long–term mitral regurgitation and normal ejection fraction / M.R. Starling, M.M.

- Kirsh, D.G. Montgomery, M.D. Gross // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. – V. 22. – P. 239–50.
383. Støylen, A. Strain rate imaging. Myocardial deformation imaging by ultrasound / echocardiography. Tissue Doppler and Speckle tracking [Электронный ресурс] / A. Støylen // 2013. – Режим доступа: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/>.
384. Strauss, C.E. Pharmacotherapy in the treatment of mitral regurgitation: a systematic review / Strauss CE, Duval S, Pastorius D, Harris KM. // *J Heart Valve Dis.* – 2012. – V. 21. – № 3. – P. 275–85.
385. Stübgen, J.P. Rigid spine syndrome: a noninvasive cardiac evaluation / J.P. Stübgen // *Pediatr Cardiol.* – 2008. – V. 29. – № 1. – P. 45–9.
386. Stulak, J.M. Does early surgical intervention improve left ventricular mass regression after mitral valve repair for leaflet prolapse? / J.M. Stulak, R.M. Suri, J.A. Dearani et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – V. 141. – № 1. – P. 122–9.
387. Su, Z.L. Effect of IL-17 on collagen I/III expression in cardiac fibroblasts isolated from BALB/c mice / Z.L. Su, Y.M. Wang, Y.F. Liu et al. // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – V. 28. – № 9. – P. 897–8, 902.
388. Suri, R.M. Quality of life after early mitral valve repair using conventional and robotic approaches / R.M. Suri, R.M. Antiel, H.M. Burkhart et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2012. – V. 93. – № 3. – P. 761–9.
389. Suri, R.M. Management of less-than-severe mitral regurgitation: should guidelines recommend earlier surgical intervention? / R.M. Suri, J.F. Avierinos, J.A. Dearani et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2011. – V. 40. – № 2. – P. 496–502.
390. Suri, R.M. Robotic mitral valve repair for all categories of leaflet prolapse: improving patient appeal and advancing standard of care / R.M. Suri, H.M. Burkhart, K.H. Rehfeldt, et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2011. – V. 86. – № 9. – P. 838–44.

391. Suri, R.M. Recovery of left ventricular function after surgical correction of mitral regurgitation caused by leaflet prolapse / R.M. Suri, H.V. Schaff, J.A. Dearani et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – V. 137. – № 5. – P. 1071–6.
392. Szardening–Kirchner, C. Upregulation of mRNA expression of MCP–1 by TGF–beta1 in fibroblast cells from Peyronie's disease / C. Szardening–Kirchner, L. Konrad, E.W. Hauck et al. // *World J Urol.* – 2009. – V. 27. – № 1. – P. 123–30.
393. Takahashi, K. Normal rotational, torsion and untwisting data in children, adolescents and young adults / K. Takahashi, G. Al Naami, R. Thompson et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – V. 23. – № 3. – P. 286–93.
394. Tan, A.Y. Atrial fibrillation and atrial fibrosis / A.Y. Tan, P. Zimetbaum // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2011. – V. 57. – № 6. – P. 625–9.
395. Tariq, R. Congenital anomalies of coronary arteries: Diagnosis with 64 slice multidetector CT / R. Tariq, S.B. Kureshi, U.T. Siddiqui, R. Ahmed // *Eur J Radiol.* 2011. – V. 81. – № 8. – P. 1790–7.
396. Taub, C.C. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited / C.C. Taub, J.M. Stoler, T. Perez–Sanz et al. // *Echocardiography.* – 2009. – V. 26. – № 4. – P. 357–64.
397. Theal, M. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups / M. Theal, K. Sleik, S. Anand et al. // *Can J Cardiol.* – 2004. – V. 20. – № 5. – P. 511–5.
398. Tiamkao, S. Correlation of causes and outcomes in stroke in the young / S. Tiamkao, K. Sawanyawisuth, S. Silaruks et al. // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases.* – 2013. – V. 22. – № 1. – P. 55–7.
399. Thorstensen, A. Reproducibility in echocardiographic assessment of the left ventricular global and regional function, the HUNT study / A. Thorstensen, H. Dalen, B.H. Amundsen et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2010. – V. 11. – № 2. – P. 149–56.
400. Tribouilloy, C. Survival implication of left ventricular end–systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long–term follow–up multicenter

- study / C. Tribouilloy, F. Grigioni, J.F. Avierinos et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – V. 54. – № 21. – P. 1961–8.
401. Tribouilloy, C. Predicting left ventricular dysfunction after valve repair for mitral regurgitation due to leaflet prolapse: additive value of left ventricular end-systolic dimension to ejection fraction / C. Tribouilloy, D. Rusinaru, C. Szymanski et al. // *Eur J Echocardiogr.* 2011. – V. 12. – № 9. – P. 702–10.
402. Tsai, C.T. Tachycardia of atrial myocytes induces collagen expression in atrial fibroblasts through transforming growth factor β 1 / C.T. Tsai, C.D. Tseng, J.J. Hwang et al. // *Cardiovasc Res.* – 2011. – V. 89. – № 4. – P. 805–15.
403. Tsang, T.S. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden / T.S. Tsang, M.E. Barnes, B.J. Gersh et al. // *Am J Cardiol.* – 2002. – V. 90. – P. 1284–9.
404. Tully, P.J. Quality-of-Life measures for cardiac surgery practice and research: a review and primer / P.J. Tully // *J Extra Corpor Technol.* – 2013. – V. 45. – № 1. – P. 8–15.
405. UniProtKB/Swiss-Prot [Электронный ресурс] / Last modified November 13, 2013. Version 181 // 2013. – Режим доступа: <http://www.uniprot.org/uniprot/P21333>.
406. Ussia, G.P. Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System / G.P. Ussia, V. Cammalleri, K. Sarkar et al. // *Int J Cardiol.* – 2012. – V. 155. – № 2. – P. 194–200.
407. Vadakkumpadan, F. Image-based models of cardiac structure in health and disease / F. Vadakkumpadan, H. Arevalo, A.J. Prassl et al. // *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* – 2010. – V. 2. – № 4. – P. 489–506.
408. Van Der Ham, DP. Mitral valve prolapse: a study of 45 children / D.P. Van Der Ham, J.K. De Vries, P.L. Van Der Merwe // *Cardiovasc J S Afr.* – 2003. – V. 14. – № 4. – P. 191–4.
409. Varga, J. Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin

- mRNAs in normal human dermal fibroblasts / J. Varga, J. Rosenbloom, S.A. Jimenez // *Biochem J.* – 1987. – V. 247. – P. 597–604.
410. Venkatachalam, K. Neutralization of interleukin–18 ameliorates ischemia/reperfusion–induced myocardial injury / K. Venkatachalam, S.D. Prabhu, V.S. Reddy et al. // *J Biol Chem.* – 2009. – V. 284. – P. 7853–7865.
411. Verheule, S. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF– β 1 / S. Verheule, T. Sato, T. Everett et al. // *Circ Res.* – 2004. – V. 94. – P. 1458–65.
412. Verrecchia, F. TGF–beta and TNF–alpha: antagonistic cytokines controlling type I collagen gene expression / F. Verrecchia, A. Mauviel // *Cell Signal.* – 2004. – V. 16. – P. 873–880.
413. Vitarelli, A. Echocardiographic myocardial imaging reveals segmental cardiomyopathy in Churg–Strauss syndrome / A. Vitarelli, L. Capotosto, E. Rosato et al. // *Tex Heart Inst J.* – 2010. – V. 37. – № 5. – P. 594–7.
414. Walker, G.A. Valvular myofibroblast activation by transforming growth factor–beta: implications for pathological extracellular matrix remodeling in heart valve disease / G.A. Walker, K.S. Masters, D.N. Shah et al. // *Circ Res.* – 2004. – V. 95. – P. 253–60.
415. Wang, J. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures / J. Wang, D.S. Khoury, V. Thohan et al. // *Circulation.* – 2007. – V. 115. – P. 1376–83
416. Warth, D.C. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children / D.C. Warth, M.E. King, J.M. Cohen et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1985. – V. 5. – № 5. – P. 1173–7.
417. Weir, R.A. Monocyte chemoattractant protein–1: a dichotomous role in cardiac remodeling following acute myocardial infarction in man? / R.A. Weir, C.A. Murphy, C.J. Petrie et al. // *Cytokine.* – 2010. – V. 50. – № 2. – P. 158–62.

418. Welsh, P. Does interleukin-18 or tumor necrosis factor-alpha have an independent association with the risk of coronary heart disease? Results from a prospective study in New Zealand / P. Welsh, M. Woodward, A. Rumley et al. // *Cytokine*. – 2010. – V. 50. – № 1. – P. 94–8.
419. Wecker, T. Effects of TGF- β 2 on cadherins and β -catenin in human trabecular meshwork cells / T. Wecker, H. Han, J. Börner et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2013. – V. 54. – № 10. – P. 6456–62.
420. Weyman, A.E. Marfan syndrome and mitral valve prolapse / A.E. Weyman, M. Scherrer-Crosbie // *J Clin Invest*. – 2004. – V. 114. – № 11. – P. 1543–6.
421. Wolf, G. Existence of a regulatory loop between MCP-1 and TGF-beta in glomerular immune injury / G. Wolf, T. Jocks, G. Zahner et al. // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2002. – V. 283. – № 5. – P. F1075–84.
422. Wu, W. The accuracy of echocardiography versus surgical and pathological classification of patients with ruptured mitral chordae tendineae: a large study in a Chinese cardiovascular center / W. Wu, X. Luo, L. Wang et al. // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2011. – V. 6. – P. 94.
423. Wu, Y. Cellular and molecular mechanisms of systolic and diastolic dysfunction in an avian model of dilated cardiomyopathy / Y. Wu, A.H. Tobias, K. Bell et al. // *J Mol Cell Cardiol*. – 2004. – V. 37. – P. 111–19.
424. Yamanaka, O. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary angiography / Yamanaka O, Hobbs RE. // *Cathet Cardiovasc Diagn*. – 1990. – V. 21. – P. 28–40.
425. Yan, C. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression / C. Yan, D.D. Boyd // *J Cell Physiol*. – 2007. – V. 211. – P. 19–26.
426. Yazici, M. The relationship between echocardiographic features of mitral valve and elastic properties of aortic wall and Beighton hypermobility score in patients with mitral valve prolapse / M. Yazici, S. Ataoglu, S. Makarc, et al. // *Jpn Heart J*. – 2004. – V. 45. – P. 447–60.
427. Yen, J.L. Clinical features of Ehlers-Danlos syndrome / J.L. Yen, S.P. Lin, M.R. Chen, D.M. Niu // *J Formos Med Assoc*. – 2006. – V. 105. – P. 475–80.

428. Yu, Q. IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice / Q. Yu, R. Vazquez, E.V. Khojeini et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2009. – V. 297. – P. H76–H85.
429. Zagorka, J.B. The significance of the ultrasound diagnostics in evaluation of the emboligenic pathogenesis of transient ischemic attacks / J.B. Zagorka, P.M. Aleksandra, V.T. Bosiljka et al. // *Ultrasound Med Biol*. – 2013. – V. 39. – № 4. – P. 597–603.
430. Zhang, Y.E. Non-Smad pathways in TGF-beta signaling / Y.E. Zhang // *Cell Res*. – 2009. – V. 19. – № 1. – P. 128–39.
431. Zheng, G.H. Polymorphisms of -174G>C and -572G>C in the interleukin 6 (IL-6) gene and coronary heart disease risk: a meta-analysis of 27 research studies / G.H. Zheng, H.Y. Chen, S.Q. Xiong // *PLoS ONE*. – 2012. – V. 7. – № 4. – P. e34839.
432. Zhu, S. Transforming growth factor-beta1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker / S. Zhu, Y. Liu, L. Wang, Q.H. Meng // *Nephrol Dial Transplant*. – 2008. – V. 23. – № 9. – P. 2841–6.
433. Zois, N.E. Circulating cytokine concentrations in dogs with different degrees of myxomatous mitral valve disease / N.E. Zois, S.G. Moesgaard, M. Kjelgaard-Hansen, et al. // *Vet J*. – 2012. – V. 192. – № 1. – P. 106–11.
434. Zuppiroli, A. Mitral valve prolapse. A prevalence study using bidimensional echocardiography in a young population / A. Zuppiroli, S. Favilli, A. Risoli et al. // *G. Ital. Cardiol*. – 1990. – V. 20. – № 2. – P. 161–6.