

## СИСТЕМНОЕ ВОВЛЕЧЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ВОВЛЕЧЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА КАК ВАЖНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОГО ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Земцовский Э. В.<sup>1,2</sup>, Малев Э. Г.<sup>1</sup>, Реева С. В.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценка системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) у бессимптомных пациентов молодого возраста с ПМК без значимой митральной регургитации.

**Материал и методы.** В исследование было включено 78 пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) (средний возраст — 19,7±1,6 лет; 72% юноши). Контрольную группу составили 80 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола. Проведено фенотипическое обследование лиц с ПМК и контрольной группы, и ЭхоКГ-исследование для выявления малых аномалий сердца (МАС). Продольная деформация и скорость деформации миокарда оценивались с помощью методики speckle tracking (Vivid 7 Dim, EchoPAC'06, GE).

**Результаты.** Было выделено два кластера пациентов с ПМК. В 1 кластере (17 человек, 28% от всей группы ПМК) наблюдалось значимое снижение продольной систолической деформации по сравнению с контрольной группой и вторым кластером (61 человек, 72%). Глобальный стрейн у лиц 2 кластера достоверно не отличался от контрольной группы. ЭхоКГ-исследование выявило недостоверное увеличение среднего числа баллов СВСТ в 1 кластере и высоко достоверное увеличение числа МАС в этой группе обследованных.

**Заключение.** Оценка деформации миокарда позволила нам выявить у части молодых бессимптомных пациентов с ПМК признаки кардиомиопатии (КМП). Увеличение числа МАС в группе лиц с первичным ПМК и КМП позволяет рассматривать пролапсы других клапанов, расширение магистральных сосудов, базальные и толстые хорды ЛЖ в качестве признаков ВСТС при первичном ПМК. Наличие большого числа этих МАС при первичном ПМК может указывать на изменение экстрацеллюлярного матрикса сердца, способное стать причиной развития КМП при первичном ПМК.

Российский кардиологический журнал 2014, 9 (113): 54–60

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, функция левого желудочка, малые аномалии сердца, системное вовлечение соединительной ткани.

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им В. А. Алмазова, <sup>2</sup>ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

Земцовский Э. В.\* — зав. лабораторией соединительно-тканых дисплазий, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Малев Э. Г. — вед. н. сотр. лаборатории соединительно-тканых дисплазий, Реева С. В. — ст.н. сотр. лаборатории соединительно-тканых дисплазий.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zemtsovsky@mail.ru

АК — аортальный клапан, АТАК — асимметрия трехстворчатого аортального клапана, АЭО — Американское эхокардиографическое общество, ВСТС — вовлечение соединительной ткани сердца, ЕЭА — Европейская эхокардиографическая ассоциация, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛХ — ложные хорды, МАС — малые аномалии сердца, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, МР — митральная регургитация, ННСТ — наследственные нарушения соединительной ткани, ПК — пульмональный клапан, ПМК — пролапс митрального клапана, ППТ — площадь поверхности тела, ПСМК — передняя створка митрального клапана, СВСТ — системное вовлечение соединительной ткани, СД — скорость деформации, СМ — синдром Марфана, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс.

Рукопись получена 08.07.2014

Рецензия получена 11.07.2014

Принята к публикации 18.07.2014

## SYSTEMIC INVOLVEMENT OF CONNECTIVE TISSUE AND THE HEART AS IMPORTANT CHARACTERISTICS OF PRIMARY MITRAL VALVE PROLAPSE

Zemtsovsky E. V.<sup>1,2</sup>, Malev E. G.<sup>1</sup>, Reeva S. V.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To evaluate systemic involvement of connective tissue (SICT) in young adults with mitral valve prolapse (MVP) without significant mitral regurgitation (MR).

**Material and methods.** We studied 78 asymptomatic young subjects (mean age 19,7±1,6, 72% male) with MVP in comparison with 80 sex- and age-matched healthy subjects. We performed phenotypic examination of MVP patients and control group subjects, and echocardiographic study to identify the minor heart anomalies. Longitudinal strain and strain rate (SR) were determined using speckle tracking (Vivid 7 Dimension GE, EchoPAC'08).

**Results.** We identified two clusters of patients with MVP. In the first cluster (17 subjects, 28% of the MVP group) a significant reduction of longitudinal systolic strain observed comparing to the control group and the second cluster (61 subjects, 72%). Global strain in the second cluster did not differ significantly from the control group. Echocardiographic study showed nonsignificant increase in the average number of SICT points in the first cluster and highly significant increase of the minor heart anomalies' number in this group of patients.

**Conclusion.** Myocardial deformation assessment allowed to identify the signs of cardiomyopathy in quarter of young asymptomatic patients with MVP. Increasing number of minor heart anomalies in the group with primary MVP and cardiomyopathy allows considering other valve prolapses, dilatation of major vessels, basal and thick LV chords as features of the SICT in primary MVP. A great number of minor heart anomalies in primary MVP may indicate a change in the heart extracellular matrix that can cause the development of cardiomyopathy in primary MVP.

Russ J Cardiol 2014, 9 (113): 54–60

**Key words:** mitral valve prolapse, left ventricular function, minor heart anomalies, connective tissue involvement.

FSBI Almazov Federal Medical Research Centre<sup>1</sup>; SEI HPE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University<sup>2</sup>; Saint-Petersburg, Russia.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наследственным нарушением соединительной ткани (ННСТ) с аутосомно-доминантным или связанным с X-хромосомой типом наследования [1, 2]. Согласно Фремингемскому исследованию его распространен-

ность в общей популяции составляет 2,4% [3]. Обще-признанной причиной осложнений ПМК является сердечная недостаточность, связанная с развитием митральной регургитации (МР). Много меньше внимания при ПМК уделяется другим признакам, харак-

теризующим дефекты соединительной ткани, в том числе дефекты соединительной ткани сердца. Вместе с тем эти признаки также в существенной мере характеризуют тяжесть течения ПМК, опасность развития осложнений, о чем и пойдет речь в настоящей статье.

Первые данные о возможности нарушений состояния соединительной ткани сердца при ННСТ, ведущих к развитию кардиомиопатии (КМП), были получены у больных с синдромом Марфана (СМ), у которых имело место снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), не связанное с дилатацией аорты и развитием аортальной недостаточности (кардиомиопатия при синдроме Марфана-Marfan-related cardiomyopathy) [4]. Такую КМП авторы объясняют нарушением строения и функции экстрацеллюлярного матрикса, содержащего фибриллярные белки, — такие как коллаген, эластин и фибронектин, сигнальные молекулы и др., измененные в результате генных мутаций [4].

Следует отметить, что в клинической диагностике СМ за последние годы произошли существенные изменения. В Гентских критериях 1996 года изменения соединительной ткани рассматривались по системам [5]. Оценивалась степень выраженности изменений сердца, легких, зрительного анализатора и др. Предлагалось выделять вовлечение отдельных органов и их патологическое изменение. Пересмотр Гентских критериев 2010г вместо анализа выраженности нарушений соединительной ткани отдельных органов и систем перешел к расчету выраженности системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) в баллах [6]. В этом пересмотре предложен пороговый критерий оценки СВСТ при СМ, равный 7 баллам.

ПМК, по мнению авторов пересмотра, характеризуется менее выраженными признаками СВСТ, которые обычно не превышают 5 баллов. Однако, с нашей точки зрения, расчет СВСТ вполне приемлемый для диагностики СМ, вряд ли применим для диагностики ПМК, поскольку *не позволяет учесть степень вовлечения в патологический процесс соединительной ткани сердца*. В этом случае вполне доступным методом оценки вовлечения соединительной ткани сердца (ВСТС) мог бы стать метод оценки числа и выраженности малых аномалий сердца (МАС). Такие МАС, как пролапсы других клапанов сердца, некоторые ложные хорды ЛЖ, и ряд других изменений соединительно-тканного каркаса сердца, могли бы характеризовать степень выраженности ВСТС и нарушение сократительной способности сердца [7].

Вопрос о возможности снижения сократимости при первичном ПМК ставился ранее на основании исследований с использованием компьютерной томографии, радионуклидной ангиографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [8–10]. Было показано снижение показателей деформации миокарда (strain) у пациентов с тяжелой дегенеративной МН [11, 12].

Нами было высказано предположение, что в основе таких нарушений сократимости лежат нарушения состояния экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) сердца. Однако вопрос о том, возможно ли на основании признаков, свидетельствующих о дефектах соединительной ткани, заподозрить наличие нарушений сократительной функции, ранее не рассматривался. Вместе с тем, если ЭЦМ способен играть определенную роль в развитии региональной дисфункции, есть все основания ожидать увеличения признаков нарушения структуры и функции других элементов соединительной ткани и появления у этих пациентов признаков СВСТ и других изменений структуры и функции соединительной ткани сердца [13].

### Материал и методы

В исследование было включено 78 бессимптомных молодых пациентов с ПМК из исследования РЕПЛИКА (Распространенность Пролапса митрального Клапана среди лиц молодого возраста) [14]. Средний возраст составил  $19,7 \pm 1,6$  лет. 72% обследованных были юноши, 28% — девушки. Контрольную группу составили 80 здоровых обследованных без ПМК и других диспластических синдромов и фенотипов [2]. Средний возраст составил  $19,9 \pm 1,5$  лет; 63% обследованных были юноши, 37% — девушки.

Все пациенты обследованы фенотипически. По результатам фенотипического обследования рассчитан балл системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) по таблице, предложенной авторами пересмотра Гентских критериев [6]. Максимально возможное количество баллов равно двадцати, семь и более баллов обозначают наличие СВСТ, которое работает в алгоритме диагностики синдрома Марфана. По мнению авторов пересмотра, при ПМК СВСТ обычно не превышает 5 баллов.

Всем лицам проводилось эхокардиографическое обследование (ЭхоКГ) в 2D, доплеровском и цветном М-режиме (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3.5 МГц). ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца более чем на 2 мм в парастернальном продольном сечении, с различным наклоном датчика для визуализации срединного, медиального и латерального гребней створок. Полипозиционное ЭхоКГ-исследование проводилось для выявления малых аномалий сердца (МАС), среди которых особый интерес представляли пролапсы иных клапанов, расширение магистральных сосудов и анализ толщины и расположения ложных хорд левого желудочка.

Степень МР оценивалась в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕЭА) по степени выраженности клапанной недостаточности [15]. Измерения камер сердца,

**Таблица 1**  
Демографические и антропометрические характеристики групп

Показатели	ПМК (вся группа) n=78	Контрольная группа n=80	p
Возраст, годы	19,7±1,6	19,9±1,5	0,62
Пол, количество мужчин, %	21 (72%)	18 (63%)	0,48
Рост, м	1,89±0,11	1,79±0,09	0,0003
Вес, кг	61,6±7,9	60,5±9,5	0,64
ППТ, м <sup>2</sup>	1,88±0,08	1,78±0,16	0,004
ЧСС, уд/мин	76,8±14,3	74,2±15,7	0,51
Систолическое АД, мм рт.ст.	115,1±8,5	117,8±9,4	0,25
Диастолическое АД, мм рт.ст.	68,6±7,4	71,7±8,9	0,15

**Таблица 3**

Сравнение эхокардиографических показателей в группах обследованных

ЭхоКГ показатели	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Конт- рольная группа n=80	p
КДР, мм	49,8±4,6	46,9±5,0	45,6±4,5	*0,03 **0,0003 ***0,11
КДО, мл	96,8±18,5	92,6±22,9	89,3±19,2	*0,48 **0,12 ***0,35
ФВ ЛЖ, %	56,8±5,2	62,7±6,6	62,0±5,4	*0,0011 **0,0002 ***0,49
E, м/с	0,90±0,15	0,89±0,19	0,90±0,16	*0,84 **1,0 ***0,74
E/A	1,7±0,37	1,66±0,41	1,74±0,42	*0,71 **0,70 ***0,26
E-DT, мс	158±36	167±34	164±42	*0,34 **0,57 ***0,65
e', см/с	14,5±1,1	15,2±1,2	15,4±1,4	*0,01 **0,034 ***0,37
E/e'	6,3±1,5	5,9±1,7	5,8±1,2	*0,38 **0,11 ***0,68
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	90,3±16,7	82,5±21,4	83,5±15,9	*0,17 **0,09 ***0,75
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	24,7±2,5	22,1±2,7	21,6±2,9	*0,03 **0,00001 ***0,18
Корень аорты, мм	31,2±2,5	28,6±2,9	26,7±2,9	*0,0012 **0,00001 ***0,30
Z-критерий, см/м <sup>2</sup>	1,64±0,15	1,59±0,12	1,59±0,17	*0,15 **0,24 ***1,0
Восходящая аорта, мм	27,4±3,6	26,0±4,4	23,7±2,9	*0,23 **0,00001 ***0,0003

**Таблица 2**

Сравнение показателей продольной систолической деформации в различных группах обследованных, %

Локализация	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	Контрольная группа n=80	p
Передне-перегородочная стенка	-15,5±2,2	-17,1±3,2	-18,7±3,4	*0,07 **0,0003 ***0,005
Передняя стенка	-16,5±2,4	-21,8±3,6	-19,9±3,3	*0,00001 **0,00001 ***0,0014
Боковая стенка	-15,7±2,8	-20,3±4,4	-17,3±4,2	*0,0001 **0,12 ***0,0001
Задняя стенка	-15,1±3,1	-20,7±3,8	-18,4±4,1	*0,0013 **0,00001 ***0,0009
Нижняя стенка	-15,9±3,3	-21,6±2,9	-19,9±3,5	*0,00001 **0,00001 ***0,003
Нижне-перегородочная стенка	-14,4±3,6	-19,5±3,6	-20,7±3,1	*0,00001 **0,00001 ***0,06
Глобальный стрейн	-15,5±2,9	-20,6±3,8	-19,6±3,4	*0,00001 **0,00001 ***0,10

**Примечание:** \* — достоверность различий между кластерами, \*\* — достоверность различий кластера 1 с контрольной группой, \*\*\* — достоверность различий кластера 2 с контрольной группой.

а также ФВ ЛЖ проводились в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (АЭО) [16]. Масса миокарда ЛЖ определялась по формуле Devereux R. B. et al. [17]. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась при трансмитральной и тканевой доплерографии в соответствии с рекомендациями ЕЭА [18].

Продольная деформация и скорость деформации оценивались в трех стандартных верхушечных сечениях с помощью методики speckle tracking, при частоте кадров серошкального изображения 50–55/сек [19].

Определение деформации и СД проводилось согласно совместным рекомендациям АЭО и ЕЭА [20].

**Статистика.** Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия Стьюдента, между качественными признаками — при помощи непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, p<0,05). Кластерный анализ проводился с помощью методики “k-means”. Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.).

## Результаты

Между группами обследованных не было выявлено различий по большинству демографических и антропометрических данных — 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 (табл. 1), что, впрочем, характерно для молодых людей с подобной патологией [21].

В ходе кластерного анализа нам удалось выделить подгруппу пациентов с ПМК (кластер 1—17 человек, 28% от группы ПМК) с наименьшими значениями продольной деформации. В этой подгруппе наблюдалось достоверное снижение продольной деформации всех стенок ЛЖ и глобального стрейна (среднее значение пиковой продольной систолической деформации для ЛЖ) по сравнению с контрольной группой, за исключением боковой стенки и по сравнению с другой частью группы ПМК — (кластер 2—61 человек, 72% от всей группы ПМК), за исключением передне-перегородочной стенки (табл. 2).

При сравнении стандартных эхокардиографических параметров, показатели систолической и диастолической функции ЛЖ достоверно не отличались в кластере 2 группы с ПМК и в контрольной группе. Напротив, пациенты первого кластера имели больший конечный диастолический размер ЛЖ, меньшую фракцию выброса ЛЖ, доплерографии ( $e'$ ) и больший индекс объема ЛП не только по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с пациентами второго кластера, имеющими сохранный глобальный стрейн.

Эти изменения могут быть проявлением вторичной КМП на фоне нарушения структуры и функции соединительной ткани при первичном ПМК. Известно, что строение и функция миокарда в большей степени зависит от экстрацеллюлярного матрикса, содержащего фибриллярные белки, такие как коллаген, эластин и фибронектин, сигнальные молекулы и др. [22]. Также изменения систолической и диастолической функций могут наблюдаться при развитии фиброза миокарда ЛЖ, появление которого недавно было описано у симптомных пациентов с ПМК при проведении магнитно-резонансной томографии [23].

Пациенты с ПМК обоих кластеров, как и следовало ожидать, имели большую длину и толщину створок, и больший диаметр кольца митрального клапана, чем у лиц контрольной группы (табл. 3).

Митральная регургитация была преимущественно легкой во всех группах, чаще позднесистолической в группе ПМК (второй кластер). В кластере 1 соотношение пациентов с классическим и неклассическим ПМК отличается от такового во втором

Таблица 3. Продолжение

Легочная артерия	20,7±2,5	19,4±2,6	19,9±2,8	*0,074 **0,32 ***0,28
Длина передней створки МК, мм	26,4±2,9	25,6±3,3	21,8±2,3	*0,36 **0,00001 ***0,00001
Толщина передней створки МК, мм	4,2±0,9	3,4±1,1	2,6±0,6	*0,008 **0,00001 ***0,00001
Длина задней створки МК, мм	15,1±2,3	14,2±2,8	11,3±2,0	*0,23 **0,00001 ***0,00001
Толщина задней створки МК, мм	4,1±0,8	3,5±1,2	2,8±0,6	*0,02 **0,00001 ***0,00001
Диаметр кольца МК, мм	33,1±3,5	31,3±3,7	26,0±3,6	*0,08 **0,00001 ***0,00001
MP, нет/легкая, %	2 (12%) / 15 (79%)	13 (21%) / 48 (79%)	75 (33%) / 149 (66%)	*0,40 **0,07 ***0,089
Позднесистолическая MP, %	68%	59%	26%	*0,50 **0,0002 ***0,0001

**Примечание:** \* — достоверность различий с группой ПМК, \*\* — достоверность различий кластера 1 с контрольной группой, \*\*\* — достоверность различий кластера 2 с контрольной группой.

**Сокращения:** КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, E — величина волны раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока при импульсной доплерографии, E/A — соотношение волн раннего и активного диастолического наполнения,  $e'$  — волна раннего диастолического расслабления при тканевой доплерографии, E/ $e'$  — соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии, ЛП — левое предсердие, Z-критерий — отношение диаметра аорты к площади поверхности тела, МК — митральный клапан.

кластере. В нем было достоверно больше пациентов с классическим ПМК (10 из 17 против 19 из 61;  $p=0,036$ ), чем, вероятно, можно объяснить разницу по целому ряду эхокардиографических параметров — диаметру кольца МК, морфологии (длина и толщина) створок и др., которые, как хорошо известно, увеличены при классическом ПМК [3] и частоте позднесистолической митральной регургитации, которая чаще встречается при классическом ПМК [14]. Но 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 ( $e'$ ), индекс объема ЛП.

В плане нашего изложения особое значение имеет обсуждение вопроса о соединительно-тканых стигмах, выявленных у лиц обоих кластеров. Как показала оценка выраженности системного вовлечения соединительной ткани, количество баллов СВСТ у пациентов исследуемых кластеров было следую-

**Таблица 4**

**Распространенность  
малых аномалий сердца  
в обследованных группах (%)**

Малая аномалия сердца	ПМК (кластер 1) n=17	ПМК (кластер 2) n=61	ПМК (все) n=78	Контрольная группа n=80	p
Пролапс АК	17,6%	4,3%	7,7%	0,85%	*0,06 **0,00001 ***0,03
Пролапс ТК	71%	61%	62,8%	1,7%	*0,45 **0,00001 ***0,00001
Пролапс ПК	11,8%	1,6%	3,8%	0,45%	*0,052 **0,007 ***0,14
Расширение аорты	11,8%	3,3%	5,1%	0%	*0,16 **0,0025 ***0,04
Расширение легочной артерии	24%	7,7%	11,5%	6,1%	*0,06 **0,02 ***0,23
Асимметрия трехстворчатого аортального клапана	47%	38%	39,7%	7,4%	*0,50 **0,0001 ***0,00001
Удлинение ПСМК	71%	64%	65,5%	8,5%	*0,59 **0,00001 ***0,00001
Погранично узкая аорта	5,9%	1,6%	2,5%	0,85%	*0,32 **0,15 ***0,41
Погранично узкая легочная артерия	5,9%	3,8%	4,3%	3%	*0,72 **0,56 ***0,66
АМПП	24%	13%	15,4%	11,4%	*0,13 **0,17 ***0,46
ООО	5,9%	1,6%	2,5%	0,85%	*0,32 **0,15 ***0,42
Расширение НПВ	24%	28%	27,1%	34%	*0,87 **0,43 ***0,35
Удлиненный евстахиев клапан	12%	8,2%	9,0%	7,4%	*0,63 **0,53 ***0,71
Повышенная трабекулярность ЛЖ	24%	23%	23,2%	15%	*0,93 **0,37 ***0,19
Повышенная трабекулярность ПЖ	12%	8,7%	9,4%	4,3%	*0,15 **0,21 ***0,21
Добавочные ПМ	29%	26%	26,7%	41%	*0,68 **0,36 ***0,06
ЛХ любой локализации и морфологии	82%	79%	79,7%	91%	*0,72 **0,280 ***0,46

шим: 1 кластер —  $5,7 \pm 0,95$  и 2 кластер  $-4,7 \pm 1,94$  ( $p=0,13$ ). Таким образом, у лиц 1 кластера со сниженными показателями региональной сократимости отмечена лишь тенденция к увеличению СВСТ, что подтверждает нашу гипотезу о том, что признаки выраженного системного вовлечения не обязательно коррелируют с нарушением систолической и диастолической функции у больных с ПМК.

На следующем этапе нами было проведено сравнение частоты и выраженности МАС в двух кластерах лиц молодого возраста с ПМК. Среди МАС особое внимание мы обращали на гемодинамически не значимые пролапсы аортального (АК), трикуспидального (ТК), и пульмонального (ПК) клапанов, расширение аорты и легочной артерии, удлинение передней створки митрального клапана (ПСМК), асимметрию трехстворчатого аортального клапана (АТАК), наличие базальных и толстых ложных хорд (ЛХ) левого желудочка. Данные о частоте МАС представлены в таблице 4.

Как видно из приведенной таблицы, сопоставление частоты выявления таких МАС как погранично узкая аорта, погранично узкая легочная артерия, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно и расширение нижней полой вены не выявило различий между группами. Это свидетельствует о том, что этиопатогенетическая связь между ПМК и этими МАС отсутствует. Напротив, у пациентов обоих кластеров достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлялись пролапсы других клапанов (трикуспидального, аортального и пульмонального) и расширение аорты и легочной артерии, что, с нашей точки зрения, говорит о единстве патогенетических механизмов развития этих МАС и ПМК. Различия в частоте асимметрии аортального клапана и удлинения передней створки МК имеются лишь с контрольной группой.

Достоверно чаще у лиц первого кластера, который мы оцениваем как кластер лиц с начальными признаками кардиомиопатии при ПМК, по сравнению с лицами второго кластера и контрольной группы, выявлены признаки пролапса ТК, АК и ПК, а также наиболее значимые базальные и толстые (более 2 мм) ложные хорды ЛЖ. Интересно, что и среднее число МАС у лиц первого кластера также достоверно выше, чем у лиц второго кластера и в контроле.

Эти данные позволяют утверждать, что лицам первого кластера, для которого характерны наиболее выраженные нарушения сократительной функции миокарда, свойственно наибольшее число МАС и особенно число пролапсов иных клапанов и патологических базальных и толстых ложных хорд.

Таким образом, можно считать, что лица молодого возраста 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 соединительно-тканного каркаса сердца и рассматривать гемодинамически незначимые пролапсы других клапанов, расширение магистральных сосудов и ряд ложных хорд левого желудочка как проявление вовлечения соединительно-тканного каркаса сердца при первичном ПМК. Интересно, что взаимосвязь ПМК с большим числом ЛХ левого желудочка была отмечена В. А. Кузнецовым и А. А. Корженковым [23].

### Обсуждение

Убедительные различия в частоте выявления некоторых МАС у группы молодых пациентов с ПМК и признаками ухудшения систолической и диастолической функции ЛЖ (кластер 1), может быть, с нашей точки зрения, связано с изменениями структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса сердца, которые, в частности, проявляются большим числом МАС и, особенно, пролапсов различных клапанов. Хотя изменения систолической и диастолической функций может быть обусловлено развитием фиброза миокарда ЛЖ, появление которого, как мы уже отметили, недавно было описано у симптомных пациентов с ПМК при проведении магнитно-резонансной томографии [24] у бессимптомных лиц молодого возраста, наиболее вероятной причиной выявленных нами изменений регионарной сократимости является нарушение структуры и функции соединительной ткани.

### Заключение

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют ведущую роль соединительной ткани в развитии нарушений сократительной и диастолической функций сердца. При сопоставлении признаков СВСТ мы получили незначительные, но не- достоверные различия между кластерами, что, с нашей точки зрения, не удивительно, поскольку таблица балльной оценки СВСТ создана для диагностики синдрома Марфана, — моногенного наследственного заболевания, сопровождающегося вовлечением соединительной ткани различных органов и систем. ПМК далеко не всегда сопровождается марфаноидной внешностью и зачастую является эхокардиографической находкой. Понятно, что выявление признаков СВСТ при ПМК не может быть столь же регулярным и выраженным, как при синдроме Марфана. Именно поэтому, для синдрома ПМК так важно оценивать признаки ВСТС, наличие которых может указывать на нарушение структуры и функции соединительной ткани. Такими признаками ВСТС являются, с нашей точки зрения, малые аномалии сердца.

Таблица 4. Продолжение

Верхушечные ЛХ	65%	61%	61,9%	68%	*0,88 **0,81 ***0,42
– в т.ч. ЛХ, формирующие сеть в верхушке	12%	13%	12,8%	15%	*0,73 **0,75 ***0,69
Верхушечно-срединные ЛХ	12%	8,2%	9,0%	16%	*0,64 **0,68 ***0,18
Срединные ЛХ	24%	15%	17,0%	35%	*0,49 **0,38 ***0,008
Межпапиллярные ЛХ	65%	61%	61,9%	52%	*0,77 **0,33 ***0,21
Срединно-базальные ЛХ	5,9%	4,9%	5,1%	8,3%	*0,89 **0,74 ***0,42
Базальные ЛХ	35%	8,2%	14%	11%	*0,006 **0,014 ***0,57
Толстые ЛХ	29%	10%	14%	9,2%	*0,04 **0,028 ***0,35
Множественные ЛХ	12%	4,9%	6,4%	10,4%	*0,72 **0,85 ***0,37
Общее число МАС	5,1±1,2	4,4±1,3	4,6±1,2	2,3±1,3	*0,035 **0,00001 ***0,00001

**Примечание:** \* — уровень достоверности различий между кластерами, \*\* — уровень достоверности различий первого кластера и контрольной группы, \*\*\* — уровень достоверности различий всей группы ПМК и контрольной группы ( $\chi^2$ ).

Достоверное увеличение числа МАС в группе лиц молодого возраста с первичным ПМК и признаками снижения систолической и диастолической функций наглядно демонстрирует роль соединительной ткани в развитии нарушений сократительной функции сердца. Можно с уверенностью утверждать, что пациенты молодого возраста с выраженными признаками ВСТС имеют высокий шанс развития нарушений систолической и диастолической функций сердца. Об этом свидетельствует большое число МАС и особенно наличие пролапсов других клапанов. Именно эти пациенты должны быть отнесены в группу риска развития вторичной кардиомиопатии, вызванной дисфункцией соединительной ткани. Можно заключить, что наличие большого числа МАС у больных с первичным ПМК и особенно таких МАС как пролапсы других клапанов и расширение аорты и легочной артерии, могут указывать на существование у пациентов с ПМК начальных признаков нарушения сократительной функции сердца и на высокий риск развития вторичной КМП.

## Литература

- Grau JB, Pirelli L, Yu PJ, et al. The genetics of mitral valve prolapse. *Clin Genet* 2007; 72 (4): 288–95.
- Zemtsovsky EV, Malev EG, Berezovskaja GA, et al. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. National guideline (first revision). *Russian Journal of Cardiology* 2013; 1 (99 Suppl 1): 1–32. Russian (Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Бerezовская Г. А. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр). *Российский кардиологический журнал* 2013; 1 (99 Приложение 1): 1–32).
- Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1298–304.
- Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (10): 1085–91.
- De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417–26.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476–85.
- Zemtsovsky EV, Malev EG. Small heart abnormalities and dysplastic phenotypes. SPb.: Izd-vo "IVESEP", 2012. 160 p. Russian (Земцовский Э. В., Малев Э. Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во "ИВЭСЭП", 2012. 160 с).
- Delhomme C, Casset-Senon D, Babuty D, et al. A study of 36 cases of mitral valve prolapse by isotopic ventricular tomography. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89 (9): 1127–35.
- Lumia FJ, LaManna MM, Atfeh M, et al. Exercise first-pass radionuclide assessment of left and right ventricular function and valvular regurgitation in symptomatic mitral valve prolapse. *Angiology* 1989; 40 (5): 443–9.
- Casset-Senon D, Babuty D, Philippe L, et al. 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. *J Nucl Cardiol* 2000; 7 (5): 471–7.
- Marciniak A, Claus P, Sutherland GR, et al. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study. *Eur Heart J* 2007; 28 (21): 2627–36.
- Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, et al. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21 (12): 1331–6.
- Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, et al. Systolic and diastolic left ventricular function in mitral valve prolapse. *Journal of Heart Failure* 2012; 1 (13): 26–31. Russian (Малев Э. Г., Реева С. В., Тимофеев Е. В. и др. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. *Журнал сердечная недостаточность* 2012; 1 (13): 26–31).
- Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, et al. Current approaches to the diagnosis and prevalence estimation of mitral valve prolapse in young subjects. *Russ J Cardiol* 2010; 1: 35–41. Russian (Малев Э. Г., Реева С. В., Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. *Российский кардиологический журнал* 2010; 1: 35–41).
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11 (4): 307–32.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–8.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165–93.
- Kozlov PS, Malev EG, Prokudina MN, et al. Strain and strain rate — novel technique for quantification of regional myocardial function. *Arterial hypertension* 2010; 16 (2): 215–7. Russian (Козлов П. С., Малев Э. Г., Прокудина М. Н. и др. Деформация и скорость деформации — новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда. *Артериальная гипертензия* 2010; 16 (2): 215–7).
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. 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. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12 (3): 167–205.
- Flack JM, Kvasnicka JH, Gardin JM, et al. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J* 1999; 138 (3 Pt 1): 486–92.
- Pope AJ, Sands GB, Smal BH, et al. Three-dimensional transmural organization of perimysial collagen in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295 (3): H1243–H1252.
- Kuznetsov VA, Korzhenkov AA. False tendon of the heart. Diagnosis and clinical significance. *Tyumen: Academy*, 2011. 272 p. Russian (Кузнецов В. А., Корженков А. А. Ложные сухожилия сердца. Диагностика и клиническое значение. Тюмень: Академия, 2011. 272 с.)
- Han Y, Peters DC, Salton CJ, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 294–303.