ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ФОМЕНКО

Евгения Васильевна

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Берестень Наталья Федоровна

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 14
1.1. Дисплазия соединительной ткани: наследственные нарушения соединительной ткани и диспластические фенотипы 14
1.2. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца 15
1.3. Малые аномалии сердца в структуре дисплазии соединительной ткани 16
1.4. Эхокардиография в оценке центральной гемодинамики у лиц с малыми аномалиями сердца 27
1.5. Индекс Tei в оценке миокардиальной дисфункции левого и правого желудочка. 32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 37
2.1. Клиническая характеристика обследованных групп 37
2.2. Методики и технологии исследования 43
2.3. Характеристика методик и технологий эхокардиографии 43
2.3.1. Оценка стандартных показателей центральной гемодинамики 44
2.3.2. Выделение типов центральной гемодинамики по данным постоянно-волновой допплерографии трансаортального потока 48
2.3.3. Импульсно-волновая допплерография трансмитрального и транстрикуспидального потоков 49
2.3.4. Методика импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов 50
2.3.4.1. Оценка систолической функции левого и правого желудочков 51
2.3.4.2. Оценка диастолической функции левого и правого желудочков 53
2.3.5. Оценка производительности миокарда с помощью индекса Tei 55
2.3.5.1. Расчет индекса Tei по данным импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока 55
2.3.5.2. Расчет индекса Tei по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов (модифицированный индекс Tei) 56

2.4. Методики статистического анализа результатов исследования 58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ..... 61
3.1. Распространенность малых аномалий сердца и антропо-демографическая характеристика групп 61
3.2. Сравнительный анализ состояния центральной гемодинамики по данным В-режима в исследуемых группах 63
3.3. Распределение обследованных по типам центральной гемодинамики..... 65
3.4. Оценка диастолической функции левого и правого желудочка по данным импульсно-волновой допплерографии трансмитрального и транстрикуспидального потоков 68
3.5. Оценка производительности миокарда левого и правого желудочка по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движении фиброзных колец 71
3.5.1. Оценка показателей систолической функции левого и правого желудочка 71
3.5.2. Оценка показателей диастолической функции левого желудочка 74
3.5.3. Оценка показателей диастолической функции правого желудочка 77
3.6. Оценка производительности миокарда левого и правого желудочков с помощью индекса Tei 79
3.6.1. Индекс Tei в оценке производительности миокарда левого желудочка по данным импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока 79
3.6.2. Модифицированный индекс Tei в оценке производительности миокарда левого желудочка по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзного кольца митрального клапана 81
3.6.3. Сравнительный анализ значений индекса Tei левого желудочка и временных фаз сердечного цикла в разных режимах 85
3.6.4. Индекс Tei в оценке производительности миокарда правого желудочка по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзного кольца трикуспидального клапана 88

3.7. Диагностическая информативность индекса Tei в оценке диастолической дисфункции левого желудочка у лиц с малыми аномалиями сердца (ROC-анализ) 90
3.7.1. Чувствительность и специфичность индекса $Tei_{МФКм}$ в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка 92
3.8. Диагностическая информативность индекса Tei в оценке диастолической дисфункции правого желудочка у лиц с малыми аномалиями сердца (ROC-анализ) 94
3.9. Корреляционный анализ индекса Tei и показателей центральной гемодинамики 97
3.9.1. Корреляционный анализ индекса Tei и эхокардиографических показателей в В-режиме 97
3.9.2. Корреляционный анализ индекса Tei и показателей импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзных колец 100
3.9.3. Корреляционный анализ времени изоволюмического расслабления и показателей диастолической функции миокарда левого и правого желудочка 102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 105
ВЫВОДЫ 119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 120
СПИСОК СОКРАЩЕНИИ 121
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы к особенностям центральной гемодинамики (ЦГД) при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) растет интерес у врачей различных специальностей, в том числе и у кардиологов [16, 25, 35, 51, 88]. Со стороны сердечно-сосудистой системы спектр диспластических изменений довольно разнообразен, к наиболее частым из них относят малые аномалии сердца (МАС), которые, согласно национальным рекомендациям Российского медицинского научного общества терапевтов, признаны висцеральной формой ДСТ [37]. Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет не только выявить вовлеченность сердца и сосудов в диспластический процесс, но и оценить ультразвуковые показатели ЦГД, однако представления о сократительных свойствах и функциональном состоянии миокарда при МАС остаются до сих противоречивыми. На данный момент описано более 30 видов МАС, некоторые из которых могут быть изолированными и клинически незначимыми либо относиться к анатомо-физиологическим особенностям детского возраста. В другом случае они могут быть проявлением синдрома соединительнотканной дисплазии сердца (СТДС), приобретая самостоятельное клиническое значение, как факторы риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний [12, 19, 35, 54, 65]. Имеются работы, свидетельствующие об ухудшении систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и его ремоделировании без признаков артериальной гипертензии у молодых лиц с пролапсом митрального клапана (ПМК), выявленном с помощью анализа двухмерного серошкального ЭхоКГ-изображения по методике speckle tracking [95]. Множественные ложные хорды и аномальные трабекулы левого желудочка способны вызывать снижение его диастолической функции, возникающее из-за противодействия расслаблению при высоком их расположении. Кроме того, нередко эти аномальные структуры имеют внутри элементы мышечной и проводящей системы, что, в свою очередь, создает условия для развития аритмий по механизму re-entry [22, 32]. С ПМК также связывают экстрасистолию,

вызванную непосредственным механическим воздействием избыточного клапана на эндокард ЛЖ [62]. Часто причинами смерти от кардиальных причин у лиц молодого возраста являются такие осложнения МАС, как отрыв хорд митрального клапана, разрыв аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП), парадоксальные эмболии при открытом овальном окне (ООО), а также острый септический эндокардит [31, 69, 77, 78].

Степень разработанности проблемы

Значительное количество научных работ посвящено изучению негативного влияния МАС на течение и прогноз ряда сердечно-сосудистых заболеваний, однако единое мнение о состоянии ЦГД и сократительных свойствах миокарда при МАС отсутствует [13]. Большинство исследований в этой области касаются детей и подростков и весьма мало публикаций по данной тематике у лиц старшей возрастной категории [14, 34]. В отечественных работах оценка производительности миокарда у лиц с МАС производилась с помощью высокотехнологичных, но трудновоспроизводимых методов, в частности, изучались деформационные свойства миокарда с помощью режима двухмерного отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения [46]. Вышесказанное сформировало необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и поиска информативных эхокардиографических показателей.

Цель исследования

Оптимизация ультразвукового исследования центральной гемодинамики у лиц с дисплазией соединительной ткани с локализацией поражения внутрисердечных структур в виде малых аномалий сердца.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости малых аномалий сердца, изучить их ультразвуковую семиотику по данным полипозиционной трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии.
2. Изучить возможности эхокардиографии и режима импульсно-волновой тканевой допплерографии в определении типа центральной гемодинамики и ранних диагностических маркеров дисфункции миокарда обоих желудочков у пациентов с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани.
3. Определить диагностическую значимость и информативность индекса Tei у лиц с малыми аномалиями сердца в оценке систолической и диастолической функций миокарда.
4. Установить оптимальный метод измерения и определить пороговые значения индекса Tei для выявления миокардиальной дисфункции.

Научная новизна исследования

В сравнении с анализом ранее опубликованных работ по данной проблеме [13, 19, 46], в настоящем исследовании получены результаты, которые позволяют оценить состояние центральной гемодинамики у лиц с малыми аномалями сердца более легко воспроизводимыми методами и выявить ранние ультразвуковые предикторы дисфункции миокарда не только левого, но и правого желудочка.

Доказано, что импульсно-волновая тканевая допплерография (ИТД) движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов (МФК и ТФК) позволяет выявить нарушение релаксационной функции миокарда обоих желудочков, проявляющееся удлинением времени изоволюмического расслабления (ИВР) и снижением максимальной скорости раннего диастолического движения фиброзных колец.

Установлено, что для определения типа центральной гемодинамики у данной категории лиц информативен расчёт ударного индекса ($УИ_{доп}$) и удельного

периферического сопротивления (УПС) по данным постоянноволновой допплерографии трансаортального потока, что позволяет уточнить границы диапазонов типа центральной гемодинамики: гипо-, гипер-, эукинетический и неопределенный.

Выявлено, что индекс Tei характеризует релаксационную функцию миокарда и увеличивается уже в группе с единичными МАС, что позволяет использовать его в качестве раннего маркера диастолической дисфункции обоих желудочков.

Доказано, что наибольшей диагностической ценностью при оценке диастолической функции ЛЖ обладает индекс $Tei_{МФКм}$, рассчитанный в режиме импульсно-волновой тканевой допплерографии движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана [площадь под характеристической кривой 0,754±0,070 (95% доверительный интервал 0,583-0,858), p=0,001].

Теоретическая и практическая значимость работы

Эхокардиографические параметры ЦГД, скоростные и временные параметры движения фиброзных колец в разные фазы сердечного цикла по данным ИТД и индекс Tei имеют научно-практическое значение. Критерии диагностики структурно-функциональных нарушений, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о ремоделировании сердца и формировании миокардиальной дисфункции на ранних этапах. Представленный алгоритм ультразвукового обследования больных с ДСТ позволяет оценить факторы риска развития сердечной патологии и прогноз. Доступность использования индекса Tei в качестве раннего диагностического маркера диастолической дисфункции может служить обоснованием для включения его в расширенный протокол эхокардиографии при обследовании лиц с МАС. Полученные данные, в том числе уточнение параметров типов ЦГД, позволяют повысить качество эхокардиографии в практике работы отделений ультразвуковой и функциональной диагностики медицинских организаций. Результаты настоящей работы могут быть использованы в

методологической работе на кафедрах ультразвуковой и функциональной диагностики, а так же в соответствующих пособиях и руководствах.

Методология и методы исследования

Предмет исследования: эхокардиографические показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функцию сердца, параметры скоростных и фазовых результатов ИТД. Объект исследования: здоровые лица, пациенты с ДСТ с поражением внутрисердечных структур в виде МАС. Теоретическая база: идея работы основывается на трудах отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующих о том, что МАС способны приводить к раннему нарушению расслабления миокарда и в последующем к ухудшению его систолической функции [19]. Индекс Tei, являясь одним из ранних информативных показателей как систолической, так и диастолической функции миокарда, успешно применяется в кардиологии [1, 24, 53, 117].

Методологией является комплексный подход оценки ЦГД, сократительных свойств миокарда и фазового анализа у лиц с МАС, включающий совокупность инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы (измерение АД, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, трансторакальная эхокардиография с режимом ИТД, данные чреспищеводной эхокардиографии). Осмысление полученных результатов исследования опиралось на системный подход аналитического и статистического методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что удлинение времени изоволюмического расслабления, и снижение ранней диастолической скорости ($E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$, $E'_{ТФК}$) на фоне сохраненной максимальной систолической скорости движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов ($S'_{МФКл}$, $S'_{МФКм}$, $S'_{ТФК}$) отражает нарушение диастолической функции миокарда левого и правого желудочков. При

этом измерение времени ИВР в режиме ИТД, в отличие от допплерографии трансмитрального потока, позволяет выявить указанные изменения уже в группе с единичными МАС, что делает данный метод предпочтительным.

2. Определено, что оценка состояния ЦГД с помощью постоянно-волновой допплерографии трансаортального потока с расчетом ударного индекса ($УИ_{доп}$) и удельного периферического сопротивления (УПС) позволяет выявить у лиц с МАС преобладающий гиперкинетичский тип ЦГД, который в сочетании с нарушением ритма и/или проводимости является прогностически неблагоприятным фактором.

3. Выявлено, что индекс Tei увеличивается в группе с минимальными кардиальными проявлениями ДСТ, что обосновывает его использование в качестве раннего маркера диастолической дисфункции миокарда обоих желудочков. Между количеством МАС и величиной индекса Tei выявлена тесная корреляционная связь, что подтверждает его значение как показателя, отражающего степень выраженности диспластического процесса.

4. Доказано, что оптимальным способом измерения индекса Tei левого желудочка является его расчёт в режиме импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзного кольца митрального клапана, что позволяет выявить нарушение диастолической функции при значении индекса $Tei_{МФКм} \geq 0{,}46$ усл.ед. с чувствительностью 93,3%, специфичностью 50%.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационная работа Фоменко Евгении Васильевны соответствует формуле специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия и области исследования: п.1 – «Диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)».

Степень достоверности результатов

Обеспечивается научной постановкой цели и задач, достаточным числом наблюдений (107 человек), обоснованным выбором методов исследования - комплексное клинико-лабораторное и инструментальное исследование, включающее полипозиционную трансторакальную ЭхоКГ, с использованием современной технологии тканевого допплеровского исследования, а так же данные чреспищеводной ЭхоКГ. Результаты получены на сертифицированном оборудовании, не нуждающемся в калибровке – на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare) с использованием матриксного секторного фазированного датчика частотой 3 МГц и чреспищеводного датчика для четырехмерной визуализации в режиме реального времени частотой 5 МГц. Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета статистической обработки Statistica StatSoft 8.0, Microsoft Office Excel (2007). Выборка является репрезентативной, численность групп обследованных достаточна для формулирования обоснованных заключений. Теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены на VI конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» (Москва, 2015), на научно-практической конференции «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы» (Иваново, 2015), на VIII Всероссийской конференции «Функциональная диагностика-2015» (Москва), на VI международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2017), на X юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная диагностка-2018» (Москва). Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической

конференции кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики и кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО 04 апреля 2017 г., протокол № 12. Результаты работы доложены на объединенной научной конференции ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» 15 января 2019 г.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования – проведении анализа обзора литературы по выбранной теме, обосновании степени разработанности проблемы, формулировании цели и задач исследования, разработке дизайна диссертационной работы, подборе методов исследования. Самостоятельно проводила трансторакальную эхокардиографию с использованием тканевого допплеровского исследования, принимала участие при проведении чреспищеводной эхокардиографии, в разработке комплексного подхода при оценке ультразвуковых показателей центральной гемодинамики и создании расширенных протоколов исследования у лиц с ДСТ. Автором проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы основные положения работы, изложены результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации по оценке производительности миокарда у лиц с МАС. С соавторами подготовила к печати публикации по выполненной теме.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (акт внедрения от 17.09.2018 г.), а так же используются в практической деятельности отделения функциональной и ультразвуковой диагностики филиала №2 городской поликлиники №109 ДЗМ (акт внедрения от 08.06.2016 г.).

Публикации

По теме диссертации автором опубликовано 16 работ, из них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, – 4 работы, а так же одна работа в зарубежном печатном издании (Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences), входящем в состав базы данных «SCOPUS».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, содержащего 65 отечественных и 58 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 41 рисунком и 23 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Дисплазия соединительной ткани: наследственные нарушения соединительной ткани и диспластические фенотипы

На протяжении последних двух десятилетий дисплазии соединительной ткани уделяется большое внимание, особенно в кардиологии. Повышенный интерес к этой проблеме обусловлен повсеместным присутствием соединительной ткани, что делает понятным разнообразие клинических проявлений, связанных с ее дефектами. Об актуальности данного направления клинической медицины свидетельствуют многочисленные не только российские, но и зарубежные публикации [16, 21, 25, 51, 88]. В 2009 г. появились первые рекомендации по диагностике наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [36] с их последующим пересмотром в 2012г. [35]. Далее вышли в свет белорусские национальные рекомендации (2014 г.), проект российских рекомендаций по проблемам ДСТ у детей (2015 г.), национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), в которых приведены общие принципы диагностики и лечения различных форм ННСТ [16, 34, 37]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний аорты (2014-2015 гг.) включен раздел по наследственным аортопатиям при ННСТ и эхокардиографической оценке дефектов межпредсердной перегородки и открытого овального окна [66, 88]. Обобщенные данные по структурным аномалиям сердца представлены в совместных международных рекомендациях Евразийской ассоциации терапевтов (ЕАТ), Белорусского научного общества кардиологов (БНОК) и РНМОТ (2016 г.) [51]. Классификация ННСТ до сих пор остается одним из самых дискутабельных научных вопросов. Согласно последним данным, выделяют синдромные моногенные или дифференцированные формы с согласованными критериями и несиндромные формы мультифакториальной природы, которые, собственно, и

принято называть «дисплазией соединительной ткани». К первым относят гетерогенную группу заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани: синдром Марфана, MASS–синдром, первичный пролапс митрального клапана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром гипермобильности суставов и др. На основании четких критериев диагностики эти заболевания были объединены в группу моногенных форм ННСТ. Их отличительной особенностью является специфический характер поражения, яркая клиническая картина и малая частота встречаемости [37].

Под ДСТ подразумевают нарушения соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы, объединенные в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Эту группу составляют MASS-подобный фенотип, элерсоподобный фенотип, пограничный пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип и др. Клинические проявления ДСТ не укладываются ни в одну из известных дифференцированных наследственных болезней, хотя иногда могут их напоминать. В отличие от моногенных синдромов диспластические фенотипы характеризуются доброкачественным течением и встречаются крайне часто [34, 35].

1.2. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца

Особое место среди всех проявлений наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани занимает синдром соединительнотканной дисплазии сердца (СТДС). В 1989 году Нью-Йоркской Ассоциацией Кардиологов он был выделен в самостоятельную нозологическую форму в классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы, однако понятие остается несогласованным и многие исследователи вкладывают в него разный смысл [14, 23, 96]. Одни авторы полагают, что выявление пролапса митрального клапана или трех каких-либо малых аномалий сердца достаточно

для того, чтобы говорить о синдроме СТДС [40, 64], по мнению других, такой количественный подход формален и чреват гипердиагностикой [19, 31]. Э. В. Земцовский предлагает понимать под синдромом СТДС структурно-функциональный континуум, обусловленный дефектами соединительно-тканного каркаса и клапанного аппарата сердца, нарушениями структуры и функции соединительной ткани и межтканевых отношений, а так же пространственным несоответствием между размерами сердца и грудной клетки, которые определяют патогенетические механизмы адаптации и характер ремоделирования сердечно-сосудистой системы [22]. Таким образом, можно выделить три составляющих синдрома СТДС (рис. 1), он устанавливается при наличии как минимум двух из них. Проявлением одного из компонентов, а именно дефектов соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца, являются МАС [22], прижизненная диагностика которых стала возможной благодарю внедрению эхокардиографии (ЭхоКГ).

Рис. 1. Составляющие синдрома соединительнотканной дисплазии сердца.

1.3. Малые аномалии сердца в структуре дисплазии соединительной ткани

Сам термин «малые аномалии сердца» сегодня не имеет согласованного определения. Многие исследователи предлагают понимать под МАС наследственно

обусловленные структурно-метаболические изменения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающихся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями [32, 55]. В свете Российских рекомендаций по ННСТ МАС наряду с изменениями строения других внутренних органов (удвоение чашечно-лоханочного аппарата почек, добавочная долька селезенки и пр.) относятся к висцеральным признакам дисплазии соединительной ткани, иными словами являются проявлениями малых аномалий развития со стороны сердечно-сосудистой системы [35]. Первая попытка систематизировать МАС принадлежит С.Ф. Гнусаеву и Ю.М. Белозерову, которые выделили 29 аномалий и предложили рабочую классификацию, положив в ее основу принцип анатомической локализации выявленного отклонения [15]. В дальнейшем она была дополнена и доработана Е.Л. Трисветой с соавт. и Э.В. Земцовским с соавт. Различные варианты известных на данный момент МАС представлены на рис. 2 [20, 22, 35, 64]. Каждая из МАС может быть изолированной и клинически не значимой. В другом случае, эти же аномалии могут быть проявлением синдрома соединительнотканной дисплазии сердца [26, 31, 52] и приобретать самостоятель ное клиническое значение, способствуя развитию различных сердечно-сосудистых заболеваний или становясь фактором риска кардиальной патологии (парадоксальные эмболии при открытом овальном окне, стеноз аорты при асимметрии трехстворчатого аортального клапана, тромбоэмболические осложнения при аневризме межпредсердной перегородки) [20, 27, 40].

Именно поэтому в свете международных рекомендаций, разработанных EAT, БНОК и РНМОТ, не отрицая актуальности термина и определения «малых аномалии сердца», предложено использовать термин «структурные аномалии сердца» (САС), акцентируя тем самым основное внимание на доказанной клинической значимости той или иной внутрисердечной структуры [51]. Во избежание путаницы терминологии в нашем исследовании мы будем употреблять устоявшийся ранее термин «малые аномалии сердца».

Предсердия	
Правое: − Увеличенная заслонка нижней полой вены (евстахиева заслонка) ≥ 1 см − Аномально расположенные трабекулы, исходящие из устья полых вен, прикрепляющиеся к межпредсердной перегородке − Аномально расположенные хорды − Сеть Киари − Расширенная нижняя полая вена	Левое: − Аномально расположенные трабекулы
Перегородки	
Межпредсердная: − Открытое овальное окно − Аневризма межпредсердной перегородки	Межжелудочковая: − Небольшая аневризма
Атриовентрикулярные клапаны	
Трикуспидальный: − Смещение септальной створки в полость правого желудочка ≤ 1 см − Дилатация отверстия − Двойное устье клапана − Фенестрация створоки (-ок) − Пролабирование створки (-ок) − Изменение количества створок и их размеров − Асимметрия смыкания створок, индекс эксцентричности в М-режиме > 1,3 − Хаотичное распределение и частичное отсутствие деления на ряды створочных хорд	Митральный: − Пролабирование створок − Изменение количества и симметричности створок − Двойное устье митрального клапана − Фенестрация створки (-ок) − Хаотичное распределение и частичное отсутствие деления на ряды створочных хорд − Удлинение и избыточная подвижность створочных хорд − Наросты Ламбла
Желудочки	
Правый − Избыточная трабекулярность − Смещение модераторного тяжа в среднюю либо базальную часть желудочка − Аномалии (количества, формы, положения) папиллярных мышц − Аномально расположенные хорды	Левый: − S-образная деформация выносящего тракта желудочка с систолическим валиком в верхней трети межжелудочковой перегородки − Продольная, поперечная, диагональная трабекулы − Избыточная трабекулярность − Аномалии (количества, формы, положения) папиллярных мышц − Аномально расположенные хорды
Крупные сосуды	
Легочная артерия: − Дилатация ствола − Пролабирование створок клапана	Аорта: − Погранично узкий или широкий корень − Дилатация синусов Вальсальвы − Четырехстворчатый клапан − Асимметрия створок трехстворчатого клапана со значением эксцентриситета при исследовании в М-режиме ≥1,2 − Фенестрация створки (-ок) − Пролабирование створки (-ок)

Рис. 2. Рабочая классификация малых аномалий сердца.

Трансторакальная эхокардиография на данный момент представляет собой основной метод прижизненной диагностики вышеперечисленных МАС и тем самым помогает оценить их клиническую значимость. Вместе с тем, ЭхоКГ является наиболее важной среди инструментальных методов исследования лиц с ННСТ, поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти таких пациентов. Кроме того, именно ЭхоКГ позволяет выявить вовлеченность сердца и сосудов в диспластический процесс, рассчитать основные показатели центральной гемодинамики [13, 35].

Для пролапса митрального клапана (ПМК) долгое время существовали разрозненные ЭхоКГ критерии диагностики [90, 96, 118]. Сегодня ПМК определяется как ЭхоКГ феномен выбухания одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия на 3 мм и более над уровнем митрального кольца с наличием/отсутствием их миксоматозной дегенерации и митральной регургитации [35, 67]. При этом оценка клапанного аппарат должна производиться из парастернальной позиции по длинной оси во избежание гипердиагностики, которая возможна при визуализации изолированного смещения передней створки митрального клапана из четырехкамерного верхушечного доступа за счет особенностей формы его фиброзного кольца [29]. В зависимости от толщины створки различают классический ПМК – при толщине створок в диастолу более 5 мм (отражает наличие миксоматозной дегенерации) и неклассический ПМК – при толщине менее 5 мм (рис. 3).

Определение степени митральной регургитации проводится согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS) по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца [67]. Специфичной для ПМК является митральная регургитация, возникающая в конце систолы (рис. 4), она, как правило, высокоскоростная и эксцентричная [22].

Рис. 3. В-режим, парастернальная позиция по длинной оси. Неклассический ПМК – смещение передней и задней створки за линию кольца митрального клапана на 8 мм.

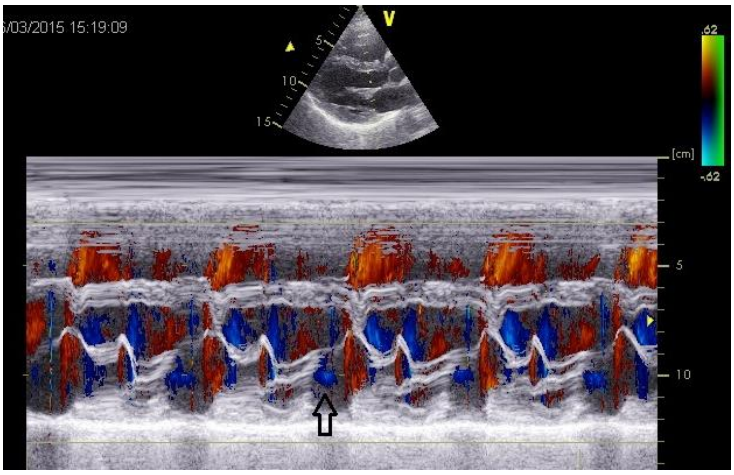

Рис. 4. Цветовой допплеровский М-режим. Стрелкой обозначена позднесистолическая митральная регургитация.

Использование современных высокотехнологичных методов исследования, к которым относится анализ двухмерного серошкального ЭхоКГ изображения с помощью методики speckle tracking, позволяет выявить ряд особенностей деформации миокарда, характерных для молодых бессимптомных пациентов с ПМК - снижение деформации в септальных сегментах. Оценка систолический функции ЛЖ, определенной как при двухмерной ЭхоКГ по методу Симпсона, так и продольной деформации миокарда, показала тенденцию к ее снижению, даже при отсутствии значимой митральной регургитации. Снижение амплитуды волн е и SR_E по данным тканевой допплерографии и деформации миокарда

соответственно свидетельствуют о раннем нарушении диастолической функции. Данное ухудшение систолической и диастолической функции ЛЖ некоторыми авторами предлагается расценивать как проявление вторичной кардиомиопатии, развившейся на фоне наследственного нарушения соединительной ткани [46, 95]. По мнению некоторых исследователей, при выявлении первичного семейного (Familian mitral valve prolapsed) или первичного миксоматозного пролапса (Myxomatous mitral valve prolapsed) речь должна идти не о МАС, а о самостоятельной нозологической форме с характерной клинической картиной, серьезным прогнозом и осложнениями, включающими желудочковые нарушения ритма и внезапную смерть [20, 23, 62, 63]. К такому понятию, как «пограничный ПМК» следует относить пограничные значения пролабирования створок митрального клапана (менее 3 мм) без признаков их миксоматозной дегенерации и значимой митральной регургитации (не более 1 степени) [30, 31].

Долгое время дискутабельным также являлся вопрос отнесения двустворчатого аортального клапана (ДАК) к МАС [7, 31, 60]. Согласно международным рекомендациям по САС он исключен из классификации и должен рассматриваться как врожденный порок сердца, который долгое время может не проявляться клинически, однако в возрасте 30-40 лет приводит к формированию кальцифицирующего стеноза аорты [51, 71, 74, 101]. Кроме того, существует несколько МАС, имеющих самостоятельное клиническое значение, к ним относятся открытое овальное окно (ООО) и аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) [20, 61]. Диагностическим ЭхоКГ критерием АМПП является экскурсия, как правило ее средней части – овальной ямки, либо постоянное выпячивание в полость того/иного предсердия более 10 мм или суммарно более 15мм. В случаях с меньшей экскурсией правомочен термин «мобильная МПП» [51, 88]. ЭхоКГ семиотика выделяет несколько типов межпредсердных аневризм (рис. 5) в зависимости от того, в какую сторону выбухает мембрана овальной ямки [49].

Частота встречаемости при скрининговой трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ достигает 1-4,9% [102]. На данный момент выявлена тесная взаимосвязь

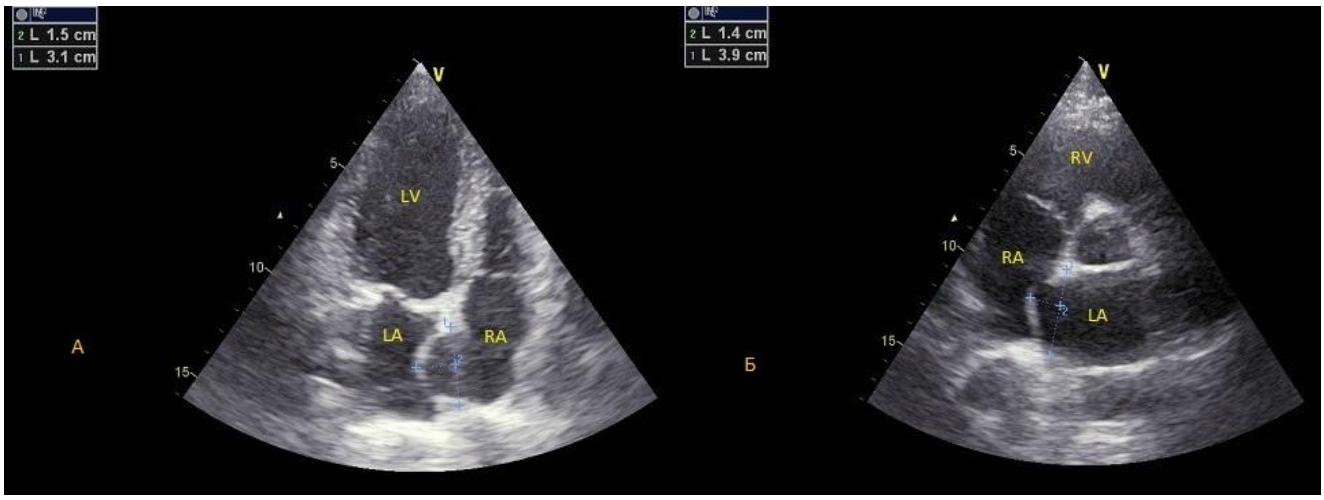

Рис. 5. Апикальная четырехкамерная позиция, АМПП, тип L (А). Парастернальная позиция по короткой оси, АМПП, тип R (Б). LA - левое предсердия, RA - правое предсердие, LV - левый желудочек, RV - правый желудочек.

АМПП с ООО: они признаны независимыми предикторами эмболических эпизодов, ООО среди лиц с АМПП встречается чаще, чем изолированно [72, 77, 92].

Открытое овальное окно является формой межпредсердной коммуникации, представляет собой отверстие, прикрытое со стороны левого предсердия клапанной заслонкой вторичной межпредсердной перегородки (ostium secundum), которая после рождения не срастается с краями овального окна и продолжает функционировать с возможностью право-левого сброса при повышении давления в правом предсердии [20]. Это создает условия для возникновения парадоксальной эмболии: проникновению тромбов, эмболов, вазоактивных субстанций из венозной части кровотока в артериальную с развитием цереброваскулярных событий. При гемодинамически значимых размерах ООО у детей и подростков могут наблюдаться обмороки и динамические нарушения мозгового кровообращения [69, 75, 78, 100, 108, 114]. Кроме того, доказана взаимосвязь ООО с такими состояниями, как декомпрессионная болезнь, мигрень с аурой, синдром обструктивного ночного апноэ, транзиторная глобальная амнезия и синдром постуральной гипоксемии, сопровождающийся одышкой [48, 116, 123]. Распространенность в общей популяции по данным аутопсии достигает

35% [103]. Трансторакальная ЭхоКГ малоэффективна в обнаружении малого межпредсердного шунта, так как в покое он незначителен или вообще отсутствует, ввиду этого более информативной методикой является чреспищеводное исследование [81, 120]. В В-режиме наблюдается постепенное клиновидное истончение межпредсердной перегородки, в отличие от ДМПП, когда присутствует перерыв эхо-сигнала (минус-ткань). При допплеровском исследовании может выявляться турбулентный поток крови в области овального отверстия, а в режиме цветового допплеровского картирования – небольшой сброс крови [32]. ЭхоКГ диагностика ООО и оценка его гемодинамической значимости детально разработана Е. Ф. Онищенко: эталонной малоинвазивной методикой признана пролонгированная инфузионная контрастная ЭхоКГ с применением слабого раствора перекиси водорода на фоне стресс-тестового комплекса [39].

Таким образом, самостоятельное клиническое значение АМПП и ООО не вызывает сомнения. Частой находкой при ООО также является удлиненный евстахиев клапан (ЕК) и сеть Киари – остатки эмбрионального правого клапана венозного синуса. Евстахиев клапан отходит от места впадения нижней полой вены в правое предсердие и выглядит как нитчатое образование, флотирующее в кровотоке. Идеальной позицией для его диагностики служит длинная ось нижней полой вены. Сеть Киари представляет собой продолжение евстахиева клапана нижней полой вены в коронарный синус. В апикальной четырехкамерной позиции выглядит как мембрана, пересекающая правое предсердие (рис. 6А, Б), создается впечатление, что эта структура крепится к межпредсердной перегородке. Однако сеть Киари начитается около места впадения нижней полой вены в правое предсердие [32] и заканчивается около места впадения коронарного синуса (рис. 6В, Г). Ранее считалось, что данные МАС не играют никакой роли в гемодинамике сердца. Последние исследования указывают на то, что ЕК и сеть Киари мешают закрытию ООО ввиду того, что направляют поток крови из нижней полой вены к межпредсердной перегородке, что, в свою очередь, создает предрасположенность к формированию ее аневризмы и парадоксальной

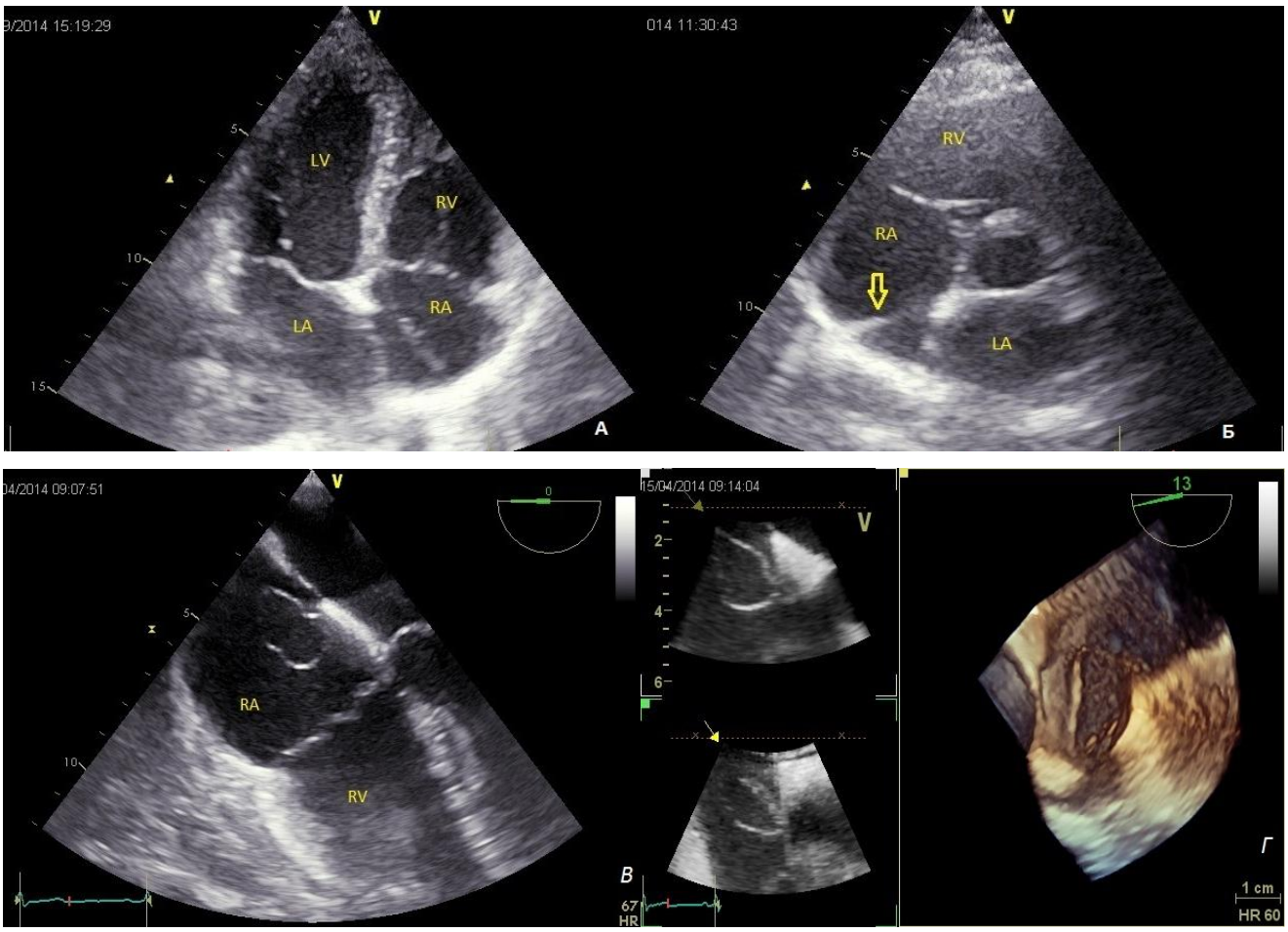

Рис. 6. Сеть Киари. Трансторакальная ЭхоКГ: А – апикальная четырехкамерная позиция, Б – парастернальная позиция по короткой оси. Чреспищеводная ЭхоКГ: В – 2D режим, Г – 4D режим.

эмболии [115]. Было показано, что 83% пациентов с сетью Киари и 70% пациентов с ЕК имеют открытое овальное окно [4, 56, 94, 93]. Кроме того, при наличии сети Киари чаще выявляется право-левое шунтирование у пациентов с ООО, чем при ее отсутствии. Таким образом, ЕК, сеть Киари и АММП являются филогенетически связанными друг с другом. Их выявление должно быть основанием для прицельного поиска межпредсердных коммуникаций при проведении ЭхоКГ [20].

Расширение корня аорты и синусов Вальсальвы так же следует рассматривать как самостоятельное клинически значимое нарушение. Пограничное расширение аорты может быть как МАС [31], так и ранним симптом таких моногенных ННСТ, как синдром Шпринцена-Гольдберга, Луиса-Дитца, Элерса-Данло сосудистого типа, MASS-фенотип, а так же является большим

критерием синдрома Марфана согласно Гентским критериям. При указанных состояниях не существует безопасного размера аорты, а расслоение или разрыв могут происходить при диаметре 40–45 мм, что гораздо меньше предельно допустимого размера (55 мм и более). Таким образом, существует риск диссекции аорты даже без формирования первичной аневризмы [35, 84, 109]. Эхокардиографическое измерение диаметра аорты проводится из парастернального доступа по длинной оси по методике «от переднего края до переднего края» (leading edgeto-leading edge). При этом предпочтение отдают В-режиму, так как в М-режиме выявляется погрешность 1–2 мм, связанная с отсутствием коррекции угла ультразвукового луча при движении аорты во время фаз сердечного цикла. Проводится измерение следующих диаметров аорты: фиброзного кольца аортального клапана, синусов Вальсальвы, сино-тубулярного соединения, тубулярной части (проксимального отдела) восходящей аорты [106]. Однако использование абсолютных значений перечисленных размеров приводит к гипердиагностике данной соединительнотканной дисплазии [12]. Именно поэтому необходимо использовать номограмму (рис. 7), позволяющую нормировать полученное значение на величину поверхности тела и учитывать возраст пациента [19, 121].

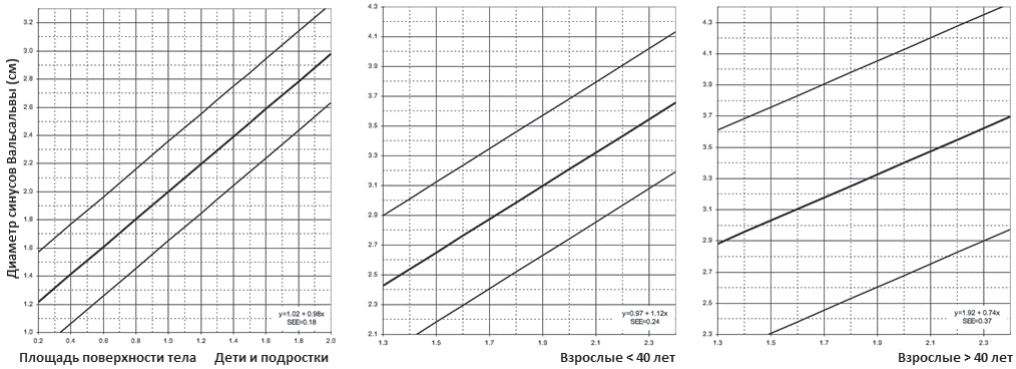

Рис. 7. Номограммы для оценки размеров корня аорты с учетом допустимых колебаний в зависимости от площади поверхности тела.

Должный диаметр корня аорты (ДДКа) так же можно измерить по формуле M. J. Roman et al. (1989) [121]:

ДДКа (см) = 1,92 + 0,74 х ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела.

Пересмотренные Гентские критерии рекомендуют использовать Z-критерий, который представляет собой разность между истинным и должным диаметрами корня аорты, деленную на поправочный коэффициент (k), различный в зависимости от возраста пациента. Значение Z ≥3 для пациентов в возрасте до 20 лет и Z-критерия ≥2 для лиц старше 20 лет является критерием увеличения размера аорты [35].

Вопрос о самостоятельной клинической значимости таких МАС, как ложных хорд (ЛХ ЛЖ) и аномальных трабекул левого желудочка (АТ ЛЖ) так же дискутабелен [20]. При проведении ЭхоКГ важно обращать внимание на их пространственное расположение и места прикрепления (рис. 8), так как это во многом определяет изменение геометрии левого желудочка. При их расположении в зоне путей притока и/или оттока из левого желудочка может возникать локальный феномен сверхвысоких скоростей, который вызывает нарушения гемодинамики, способствует механической травматизации самих хорд, развитию их фиброзных изменений и даже разрывов [23, 32]. Натяжение аномально расположенных хорд в диастолу может приводить к «механической»

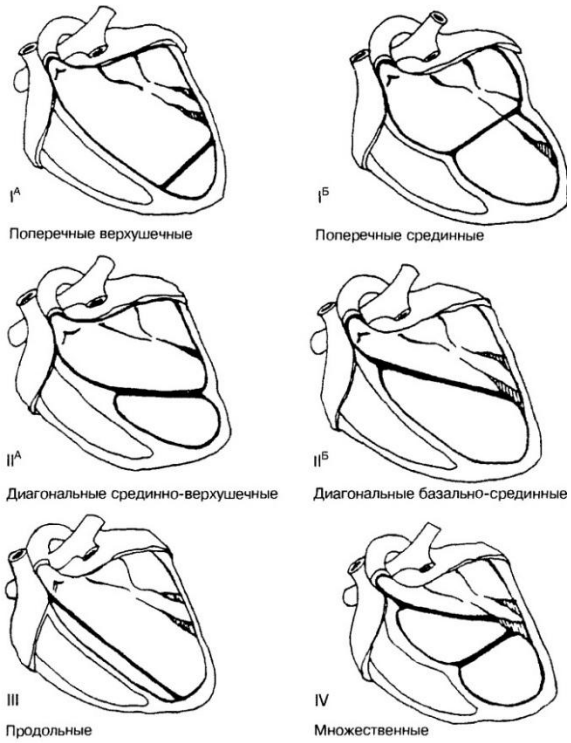

Рис. 8. Схематическое изображение различных вариантов расположения ЛХ ЛЖ и АТ ЛЖ по Т. Ф. Перетолчиной (1996); Э. В. Земцовскому (2000).

ишемии миокарда. Наиболее неблагоприятными являются поперечно-срединные, диагональные и множественные хорды и трабекулы, которые способны вызвать нарушение внутрисердечной гемодинамики и привести к раннему снижению его диастолической функции [19, 23]. Клетки проводящей системы сердца, обнаруживающиеся в АТ ЛЖ, могут способствовать возникновению сердечных аритмий [65]. Однако единичные верхушечные ЛХ ЛЖ и АТ ЛЖ, на ряду с повышенной трабекулярностью правого и/или левого желудочков, следует рассматривать как вариант нормы [31].

Исходя из вышесказанного, видно, что клиническая значимость МАС и их взаимосвязь с системным дефектом соединительной ткани неравнозначны. Вместе с тем, течение МАС следует рассматривать как динамический процесс и иметь в виду, что не сопровождающаяся значимыми нарушениями аномалия с возрастом может трансформироваться в клинически значимую патологию. В таких случаях полипозиционная ЭхоКГ позволяет осуществлять динамическое наблюдение и оценку центральной гемодинамики у данной группы лиц. Важным достоинством ЭхоКГ, наряду с ее информативностью, являются неинвазивность и полная безопасность, позволяющие проводить ее как в состоянии покоя, так и при выполнении физических и фармакологических проб, в том числе многократно.

1.4. Эхокардиография в оценке центральной гемодинамики у лиц с малыми аномалиями сердца

Трансторакальная эхокардиография на данный момент является основным методом диагностики МАС, составляющих основу синдрома СТДС и тем самым помогает оценить их клиническую значимость. Вопрос о состоянии центральной гемодинамики при синдроме СТДС остается спорным [41]. ЭхоКГ позволяет рассчитать такие основные показатели, как ударный и минутный объем сердца, ударный и сердечный индекс, на основе которых определяется тип ЦГД. Вариант или тип ЦГД – это конкретный, генетически заданный и реализуемый в условиях основного обмена уровень функционирования сердечно-сосудистой системы,

характеризующийся соотношением функционального состояния сердца как «насоса», с одной стороны, и реакции постнагрузки периферических резистивных сосудов – с другой (т.е. соотношение значений сосудистого сопротивления и сердечного выброса) [38]. В отечественной литературе представлены данные, согласно которым у лиц с ПМК преобладает гиперкинетический тип ЦГД. Его своевременная диагностика является важной, поскольку он способствует развитию ишемии миокарда, а так же формированию миокардиодистрофии [28].

При традиционном исследовании ЦГД используют показатели функционального состояния большого круга кровообращения, т.е. выброса ЛЖ: ударного и минутного объема, ударного и сердечного индекса. Обычно на основе анализа ударного выброса выделяют три типа ЦГД: эукинетический (нормокинетический), гипо- и гиперкинетический. Уровень общего и удельного периферического сосудистого сопротивления учитывается не всегда, и редко используются параметры функции малого круга кровообращения или выброса правого желудочка. Допплеровская технология оценки аортального и пульмонального потоков позволяет точнее определить сердечный выброс без учета атриовентрикулярной регургитации ЛЖ и ПЖ. Берестень Н.Ф. и соавт. предложили новый подход к выделению критериев неинвазивной оценки типов ЦГД, основанный на кросс-корреляционном многофакторном анализе показателей ЦГД по данным ЭхоКГ и допплерографии с комплексом других физикальных, клинических и гемодинамических параметров. Главным отличием являются уточненные границы диапазонов типа ЦГД (табл. 1) и расчет его на основе ударного индекса по данным допплерографии трансаортального потока ($УИ_{доп}$,) и удельного периферического сопротивления (УПС). Гиповолемический тип ЦГД характерен для лиц с резко сниженным объемом циркулирующей крови (массивная кровопотеря, анафилактический шок, коллапс), застойный вариант ЦГД типичен для больных с застойной сердечной недостаточностью. Так называемый неопределенный ЦГД, который не вписывается ни в один из перечисленных, наблюдается у обследованных на фоне приема вазоактивных препаратов, влияющих на базальный уровень гемодинамики [38].

Таблица 1. Новый подход к выделению критериев типа центральной гемодинамики (цит. по [38])

Тип центральной гемодинамики	Диапазон $УИ_{доп}$, мл/м^2	Диапазон УПС, ед. Уиггерса
Эукинетический	33-45	55-75
Гипокинетический	25-33	>60
Гиперкинетический	>45	<55
Застойный	<25	>88(ДЛА>35 мм.рт.ст.)
Гиповолемический	<25	>88(ДЛА<18 мм.рт.ст.)
Неопределенный	>25	40-80

Примечание : ДЛА – средней давление легочной артерии.

ЭхоКГ позволяет выявить не только вовлеченность сердца и сосудов в диспластический процесс, но и оценить показатели центральной гемодинамики в режиме тканевого допплеровского исследования (ТДИ). Метод ТДИ базируется на тех же принципах, которые используются в обычном допплеровском формировании изображения кровотока. При этом ТДИ позволяет задействовать два главных отличия между сигналами, получаемыми от крови и от ткани. Скорости кровотока в полостях желудочков и крупных сосудах сравнительно высоки, и достигают 100-150 см/сек. В то время как, скорость движения миокарда медленнее, по сравнению со скоростью внутрисердечных потоков крови (5-15 см/сек). Скорости миокарда могут быть записаны в импульсно-волновом или цветовом допплеровских тканевых форматах исследования. Цветовые данные в свою очередь могут выводиться на дисплей в виде М-режима, либо в виде двухмерного режима с наложением цветового кодирования серошкального изображения. Импульсно-волновая тканевая допплерография (ИТД) используется для исследования движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов, по движению которых судят о продольной, как глобальной, так и локальной сократимости миокарда желудочков [53]. Имеются работы, свидетельствующие об ухудшении как систолической, так и диастолической функции ЛЖ и его ремоделировании без признаков артериальной гипертензии у молодых лиц с ПМК [46, 95]. Однако в зарубежной и отечественной литературе отсутствуют данные

об использовании ИТД движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов (ФК АВ) у лиц с МАС.

Импульсно-волновая тканевая допплерография имеет свои возможности и ограничения:

1. ИТД позволяет исследовать скорость движения миокарда только в одном выбранном объеме.

2. ИТД имеет высокое временное и низкое пространственное разрешение, поэтому невозможно провести раздельное исследование субэндо- и субэпикардиальных слоев миокарда.

3. С помощью ИТД нельзя отличить активное сокращение миокарда от пассивного, так как движение и перемещение всего сердца, а так же активное сокращение сегментов миокарда, смежных с анализируемым сегментом, влияют на определяемую скорость в зоне интереса.

4. Скорость движения миокарда стенки в исследуемой зоне, определяемая методом ИТД, не отражает сократительную способность анализируемого сегмента, так как полученная скорость сегмента представляет собой «обобщенную» скорость всех сегментов, расположенных «апикально» к анализируемому сегменту стенки.

5. Движение сегментов, «апикально расположенных» к изучаемому, не позволяет точно определить «собственную» скорость движения анализируемого сегмента стенки [53].

Систолические скорости движения ФК АК и амплитуда их движений коррелируют с глобальной сократимостью желудочков [1, 49]. Так, при сравнении максимальной систолической скорости движения медиального и латерального отделов ФК митрального клапана (S´), измеренной в режиме ИТД, с фракцией выброса ЛЖ, определенной при радионуклидной вентрикулографии, оказалось, что показатель S´ < 8 см/с свидетельствует о сниженной фракции выброса (< 50%). Чувствительность метода ИТД движения медиального отдела ФК составила 80%, латерального – 92%, специфичность 89% [85].

Имеются сведения и об оценке глобальной сократимости правого желудочка с помощью ИТД ФК трехстворчатого клапана [1]. Систолическая скорость

смещения ФК трикуспидального клапана коррелирует с фракцией выброса ПЖ (r=0,65, p< 0,001). Так при ее значении менее 11,5 см/с фракция выброса ПЖ составляет < 45% с чувствительностью 90% и специфичностью 85% [104]. Такая оценка систолической функции ПЖ вдвойне актуальна в связи с тем, что прямое вычисление объемов и ФВ ПЖ затруднено из-за сложной его формы и недостатков стандартных методов оценки, разработанных для ЛЖ. Другой причиной является существенное отличие механизма сокращения ПЖ, которое происходит преимущественно за счет движения его свободной стенки внутрь с относительно небольшим движением длинных стенок по направлению друг к другу. Весомая роль укорочения в продольном направлении для функции ПЖ доказывается более высокой систолической скоростью движения ФК трикуспидального клапана по сравнению с ФК митрального клапана [45, 50].

При оценке диастолической функции ЛЖ ИТД так же играет важную роль. По аналогии с трансмитральным кровотоком максимальные скорости диастолических движений ФК чаще всего обозначаются E´ и A´. У пациентов с нарушенной релаксацией ЛЖ максимальная скорость движения МФК в раннюю диастолу уменьшается, приводя к реверсии соотношения E´/A´. Традиционно используемые показатели трансмитрального потока имеют ряд ограничений, включая зависимость от возраста и условий преднагрузки, диастолические же показатели движения ФК митрального клапана не зависят от ЧСС, систолического АД и фракции выброса ЛЖ [1]. В ряде работ была отмечена меньшая зависимость движения ФК по сравнению с трансмитральным кровотоком от состояния преднагрузки [49].

Таким образом, ИТД движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов с использованием минимальных измерений позволяет определять нормальную или сниженную глобальную сократимость, а так же оценить диастолическую функцию желудочков сердца [1, 2, 5].

1.5. Индекс Tei в оценке миокардиальной дисфункции левого и правого желудочка.

В медицинской литературе последних лет индекс Tei упоминается, как чувствительный эхокардиографический показатель количественной оценки систолической и диастолической функции левого и правого желудочка. Однако в литературе нет упоминаний об использовании этого индекса при исследовании центральной гемодинамики у лиц с соединительнотканной дисплазией сердца, хотя общеизвестно, что многие малые аномалии сердца способны приводить к раннему нарушению расслабления миокарда. Идея создания этого показателя принадлежит C. Tei et al., которые впервые предложили рассчитывать его по допплеровскому спектру трансмитрального и трансаортального потоков при допплер-эхокардиографии в 1995г. [108]. Данный показатель называют так же «индексом производительности желудочков сердца», «миокардиальным индексом общей дисфункции сердца», «индексом производительности миокарда», «допплеровским эхокардиографическим индексом», «допплер-индексом» (Doppler Index), «миокардиальным рабочим индексом» [1, 24, 42, 49, 53, 113].

В диагностике миокардиальной дисфункции левого желудочка индекс Tei может рассчитываться в двух режимах: по данным импульсно-волновой допплерэхокардиографии и по данным ИТД. В последнем случае его принято называть модифицированным индексом Tei:

1. Индекс Tei в режиме Д-ЭхоКГ измеряется по графику допплеровского спектра трансмитрального диастолического и трансаортального систолического потоков по формуле: ИВС + ИВР / ПИК, где ИВС и ИВР - время изоволюмического сокращения и расслабления левого желудочка, ПИК – период изгнания крови в аорту. Показатель вычисляется в результате усреднения значения за несколько сердечных циклов (для исключения влияния ЧСС) [97, 98].
2. Индекс Tei в режиме ИТД рассчитывается по максимальной скорости движения ФК атривентрикулярных клапанов как отношение разницы временного интервала между началом положительной волны ИВС до начала E´ (a) и временем систолической волны S´ (b) по формуле: (a-b) / (b), где E´ -

максимальная скорость раннего диастолического движения ФК, S´ - максимальная систолическая скорость движения ФК. Измерение временных интервалов по данным ИТД удобнее, так как проводится анализ одного сердечного цикла. Для расчета индекса Tei ЛЖ исследуется латеральная и медиальная части ФК митрального клапана [1, 42, 53, 113]. Согласно литературным данным можно использовать более удобную для визуализации стенку, т.к. показатели от обеих стенок равнозначны [6]. Для оценки функционального состояния правого желудочка применяется свободная часть фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Теоретический смысл индекса Tei состоит в оценке соотношения потенциальной и кинетической энергий миокарда ЛЖ, следовательно, он характеризует глобальную (по движению фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов) или сегментарную (по движению определенного сегмента стенки желудочков) функцию миокарда ЛЖ. Изменение индекса Tei связано с нарушением систолической и диастолической функции миокарда. Индекс Tei считают ранним маркером возникновения гипертрофии миокарда ЛЖ при гипертонической болезни, он характеризует глобальную сократимость ЛЖ при таких заболеваниях как артериальная гипертензия, дилатационная кардиомиопатия, амилоидоз сердца [6, 42, 53, 87]. Индекс Tei признан независимым предиктором исхода хронической сердечной недостаточности (ХСН) как у взрослых, так и у детей [24, 119]. При этом ИТД является предпочтительным методом в педиатрической практике, потому что он наименее чувствителен к вариабельности сердечного ритма. По мнению Sanchez Mejia et al. индекс Tei, рассчитанный в режиме ИТД межжелудочковой перегородки, отражает степень тяжести сердечной недостаточности у детей, и является более точным, чем фракция выброса ЛЖ. Оптимальные значения чувствительности (100%) и специфичности (60%) оценки степени тяжести ХСН с помощью индекса Tei были получены при величине показателя > 0,51 усл.ед. [119].

Более поздние публикации свидетельствуют о новых диагностических возможностях индекса Tei и, тем самым, расширяют его применение на практике.

Ozturk S et al. выявили взаимосвязь индекса Tei, измеренного в режиме ИТД, и систолического асинхронизма ЛЖ у лиц с эктазией коронарных артерий, верифицированной по данным коронарангиографии. Индекс Tei у них оказался значительно выше, чем в контрольной группе (0,63 ± 0,12 усл.ед. и 0,52 ± 0,12 усл.ед. соответственно, p <0,001). По результатам исследования, высокий показатель индекса Tei признан независимым фактором риска развития систолического асинхронизма у лиц с данной патологией [80].

Bruch C. et al. определили диагностическую значимость индекса Tei у больных с выраженной митральной недостаточностью различного генеза по данным Д-ЭхоКГ. С этой целью были обследованы 12 пациентов с первичной митральной регургитацией (первая группа), включая лиц с пролапсом или миксоматозными изменениями митрального клапана, разрывом хорд и формированием «молотящей створки» митрального клапана. Группу с вторичной митральной регургитацией, развывшейся на фоне ишемической или дилатационной кардиомиопатии составили 25 пациентов (вторая группа), 16 человек вошли в контрольную группу. Во второй группе отмечалось достоверное снижение фракции выброса ЛЖ (29±13%, p <0,001) по сравнению с контрольной и первой группой, индекс Tei наоборот оказался максимальным, составив 0,87±0,3 усл.ед., 0,42±0,07 усл.ед. и 0,38±0,05 усл.ед. соответственно (p<0,001). Кроме того, у пациентов с вторичной митральной регургитацией была выявлена значительная корреляция данного показателя с конечно-систолическим объемом ЛЖ. Значения индекса Tei > 0,51 усл.ед. с чувствительностью 92% и специфичностью 88% позволяют дифференцировать вторичную митральную регургитацию от первичной. Таким образом, данный показатель является чувствительным индикатором систолической дисфункции у пациентов с выраженной недостаточностью митрального клапана и может быть использован в качестве маркера вторичной митральной регургитации [117].

Индекс Tei информативен не только при оценке систолической, но и диастолической функции ЛЖ [33]. Описана диагностическая значимость индекса Tei в выявлении диастолической дисфункции в работе Baykan M. et al. у

пациентов с синдромом Иценко-Кушинга. Индекс Tei, рассчитанный по данным ИТД латеральной части митрального фиброзного кольца у лиц с данной патологией оказался значительно выше, чем в контрольной группе и положительно коррелировал с уровнем кортизола в сыворотке крови [73]. По данным Васюк А.Ю. и соавт., уменьшение индекс Tei на фоне антигипертензивной терапии признано наиболее ранним маркером улучшения диастолической функции миокарда левого и правого желудочка в режимах Д-ЭхоКГ и ИТД [11].

Следует учитывать ограниченную чувствительность индекса Tei при комбинации ишемической болезни сердца с клапанными пороками и артериальной гипертензией. Наличие выраженных атриовентрикулярных регургитаций является основным ограничением для использования этого показателя [42]. Согласно более ранним исследованиям, использование этого индекса ограничено при правожелудочковой дисфункции у больных с легочной патологией и заболеваниях, связанных с нагрузкой на правые отделы сердца, при легочной гипертензии [53]. Однако Hilde J.M. et al. продемонстрировали успешное использование индекс Tei для оценки функции ПЖ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без признаков легочной гипертензии. Была установлена значительная корреляция индекса Tei, измеренного по данным ИТД базальной части боковой стенки правого желудочка с величиной систолического давления в легочной артерии и толщиной стенки ПЖ. Данное исследование показано, что индекс Tei является ранним индикатором правожелудочковой дисфункции и служит маркером субклинической стадии ХОБЛ у пациентов без признаков легочной гипертензии [110]. В работе Bhat P.K. et al., Потешкиной Н. Г. и соавт. индекс Tei использовался для оценки функции правого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии [10, 111].

Успешное использование индекса Tei при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы не вызывает сомнения в его актуальности. Однако в литературе нет упоминаний об использовании этого показателя при исследовании ЦГД у лиц с ДСТ с локализацией поражения внутрисердечных

структур в виде МАС, некоторые из которых могут приобретать самостоятельное клиническое значение, становясь фактором риска кардиальной патологии [35, 51]. Учитывая этот факт, нам представляется важным оценить индекс Tei в качестве информативного показателя, отражающего наличие или отсутствие дисфункции миокарда ЛЖ у данной категории лиц.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных групп

Работа была выполнена на кафедре клинической физиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Для решения поставленных задач были обследованы здоровые лица и пациенты, проходившие ежегодные профилактические осмотры и получавшие амбулаторное лечение в поликлинике №109 г. Москвы в период с 2012 по 2015 гг.

Исследование проводилось в два этапа.

На первом этапе в скрининговом порядке было обследовано 1240 человек в возрасте от 20 до 80 лет, направленных на эхокардиографию по различным показаниям. МАС были выявлены у 285 человек, что составило 23%.

На втором этапе для углубленного обследования, а так же для изучения структурно-функциональных особенностей сердца и показателей центральной гемодинамики с помощью ИТД было отобрано 107 человек в возрасте от 20 до 40 лет, которые и составили основу данной работы. Из них 77 человек с МАС, верифицированными на первом этапе и 30 практически здоровых лиц, у которых по данным ЭхоКГ не было обнаружено кардиальных проявлений ДСТ. Далее отобранные пациенты были разделены на две группы по количеству выявленных МАС (рис. 9).

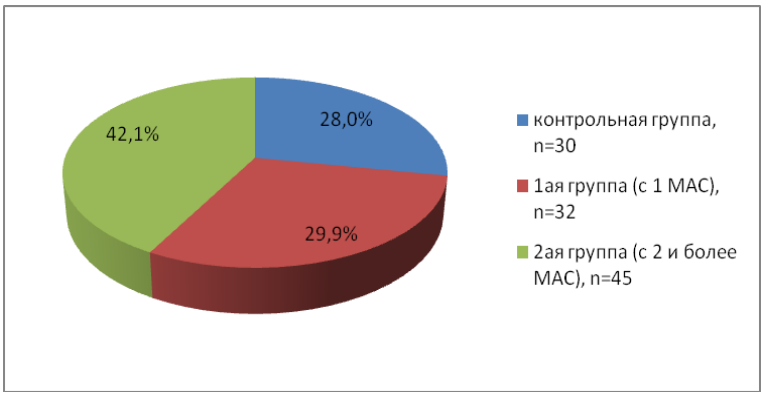

Рис. 9. Распределение обследованных по группам.

В 1ую группу были включены 32 человека с одной МАС (29,9 %), из них подавляющее большинство составили мужчины – 28 человек (87,5%), женщин – 4

человека (12,5%). Средний возраст составил 28,5±5,5 лет. В данной группе кардиальные проявления ДСТ были представлены следующими МАС (рис. 10). Пролапс митрального клапана 1 степени (ПМК1) встречался у 17 человек, среди них преобладал ПМК без митральной регургитации (МР 0) - 21,9 %, митральная регургитация 1 степени (МР 1) была выявлена у 10 человек (31,2 %), митральная регургитация 2 степени и ПМК 2 степени (ПМК2) не встречались. Гемодинамически значимые ЛХ ЛЖ и АТ ЛЖ, а так же пролапс трикуспидального клапана без трикуспидальной регургитации (ПТК, ТР 0) и «мобильная» МПП (ММПП) были представлены в одинаковом количестве (12,5 % и 6,3% соответственно).

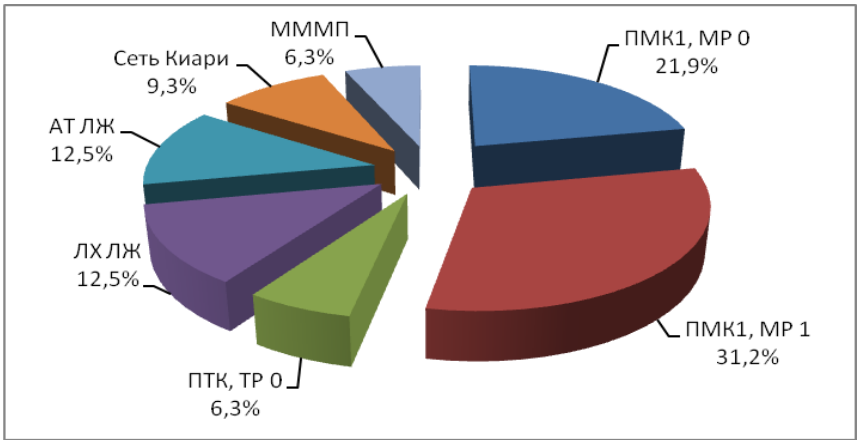

Рис. 10. Распределение малых аномалий сердца в 1ой группе. Обозначения в тексте.

Во 2ую группу вошли 45 человек с двумя и более МАС (42,1%), из них мужчин так же было большинство – 34 человека (75,6%), женщин - 11 человек (24,4%). Средний возраст составил 30,9±4,9 лет. Среди лиц с множественными МАС первое место по частоте встречаемости заняли пациенты с ПМК 1 степени (53,3%), среди которых в отличие от предыдущей группы пролапс без митральной регургитации не встречался вообще (Таблица 2). Появление лиц с ПМК 2 степени (13,3%) и миксоматозом митрального клапана (6,6%), а так же преобладание лиц с митральной регургитацией 1 степени в структуре ПМК говорит о более выраженных диспластических изменениях сердца по сравнению с группой с единственной МАС. На втором месте оказались ложные хорды и аномальные трабекулы ЛЖ (по 33,3%), на третьем – сеть Киари (20%), далее – МППП (15,5%),

Таблица 2. Частота встречаемости различных МАС в 1ой и 2-й группах (в абсолютных значениях и в %)

МАС	1ая группа (n=32)	2ая группа (n=45)
ПМК 1	17 (53,1 %)	24 (53,3 %)
ПМК1, МР 0	7 (21,9 %)	-
ПМК1, МР 1	10 (31,2 %)	24 (53,3 %)
ПМК 2	-	6 (13,3 %)
ПМК2, МР 0	-	1 (2,2 %)
ПМК2, МР 1	-	5 (11,1 %)
Миксоматоз митрального клапана	-	3 (6,6 %)
ПТК	2 (6,3%)	6 (13,3 %)
ПТК, ТР 0	2 (6,3 %)	2 (4,4 %)
ПТК, ТР 1	-	4 (8,8 %)
ПАК, АР 0-1	-	1 (2,2 %)
АТАК	-	5 (11,1 %)
Аномалии сосочковых мышц	-	4 (8,8 %)
АТ ЛЖ	4 (12,5 %)	15 (33,3 %)
ДХ ЛЖ	4 (12,5 %)	15 (33,3 %)
Сеть Киари	3 (9,3 %)	9 (20 %)
Евстахиев клапан	-	3 (6,6 %)
АМПП	-	3 (6,6 %)
ММПП	2 (6,3 %)	7 (15,5 %)
ООО	-	1 (2,2 %)
Нити Ламбла	-	1 (2,2 %)
Высокое расположение ТФК	-	1 (2,2 %)
Погранично узкий корень аорты	-	1 (2,2 %)

чуть реже ПТК (13,3%) и асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК) – 11,1%. Аневризма межпредсердной перегородки и удлиненный евстахиев клапан (ЕК) были обнаружены у трех человек. Другие МАС, такие как пролапс аортального клапана с аортальной регургитацией 0-1 степени (ПАК, АР 0-1), высокое расположение трикуспидального фиброзного кольца (ТФК) и др. встречались с меньшей частотой (рис. 11).

В группу контроля были включены 30 здоровых лиц (28%), 26 мужчин (86,6%), 4 женщины (13,3%), у которых при скрининговой ЭхоКГ на первом этапе не было выявлено признаков соединительнотканной дисплазии сердца. Средний возраст составил 30,5±5,0 лет.

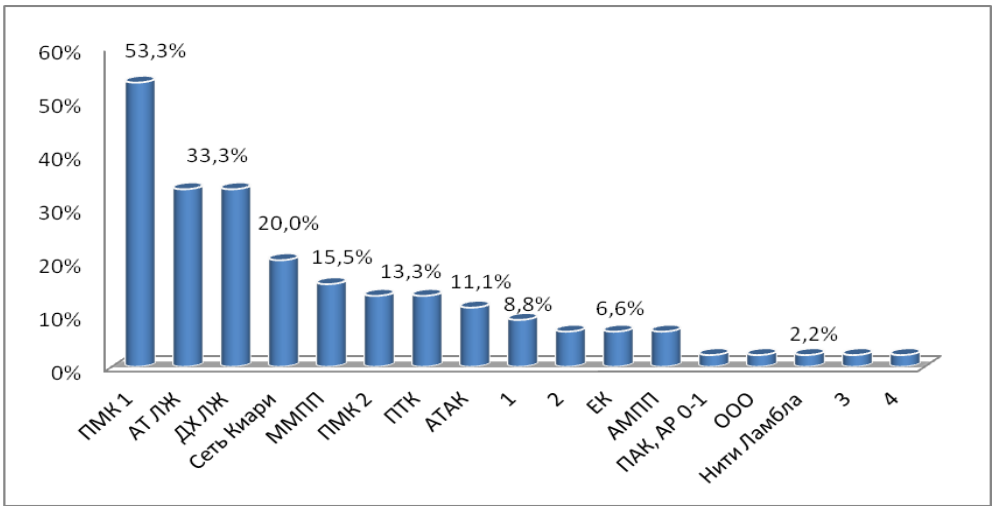

Рис. 11. Распределение малых аномалий сердца во 2-й группе. 1 – аномалии сосочковых мышц, 2 – миксоматоз митрального клапана, 3 – погранично узкий корень аорты, 4 – высокое расположение ТФК.

Все пациенты исследуемых групп первично направлялись клиницистами с диагнозами «практически здоров», «нейро-циркуляторная дистония», либо при выслушивании «неуточненного функционального шума сердца» по данным аускультации. По результатам анализа клинико-анамнестических данных у лиц 1ой группы кардиальные жалобы встречались у 15 человек, во 2-й группе – у 26 человек, среди них кардиалгии у 12 и 20 человек соответственно, ощущение перебоев в работе сердца беспокоили троих из 1ой группы и 6 человек из второй. Среди других жалоб встречались головные боли, слабость и быстрая утомляемость (табл. 3). Среди лиц контрольной группы вышеуказанные жалобы встречались гораздо реже. Лица, состоявшие на диспансерном учете по поводу выявленных ранее МАС направлялись на трансторакальную ЭхоКГ повторно с целью динамического наблюдения.

Таблица 3. Жалобы у лиц исследуемых групп

Жалобы	1ая группа	2ая группа	Контрольная группа
Кардиалгии	12	20	2
Цефалгии	14	19	4
Слабость, быстрая утомляемость	8	12	4
Ощущение перебоев в работе сердца	3	6	-

По данным ЭКГ случаи выявления МАС сопровождались нарушением ритма и/или проводимости более, чем у половины обследованных: в 1ой группе у 17 человек (53,1%), во 2-й группе – у 25 человек, что составило 55,5%. Чаще встречались синусовая тахи- и брадикардия, во 2-й группе увеличились случаи выявления предсердной экстрасистолии и появились лица с желудочковой экстрасистолией (2 человека). Нарушение проводимости в основном было представлено блокадой ножек и ветвей пучка Гиса, нарушением внутрижелудочковой проводимости, синдромом CLC и ранней реполяризацией желудочков. Во 2-й группе частота данных изменений на ЭКГ была выше, чем в 1ой группе, так же появились и другие изменения, которые отображены в табл. 4. Таким образом, у лиц с множественными МАС изменения на ЭКГ встречались чаще, чем у лиц 1ой группы.

Таблица 4. Изменения на ЭКГ у исследуемых групп

Изменения по данным ЭКГ	1ая группа	2ая группа	Контрольная группа
Синусовая аритмия	3	6	1
Синусовая тахикардия	1	2	-
Синусовая брадикардия	3	4	1
Миграция водителя ритма	2	1	-
Предсердный ритм	1	2	-
Предсердная экстрасистолия	2	5	-
Желудочковая экстрасистолия	-	2	-
Синоатриальная блокада	-	1	-
Полная блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ)	-	5	-
Неполная БПНПГ	1	-	-
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	1	1	-
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	4	10	1
Синдром CLC	1	3	-
Синдром ранней реполяризации желудочков	1	4	1

Все обследованные группы были сопоставимы по возрасту и полу. Количество обследованных лиц в группах с точки зрения требований к статистическому анализу было необходимым и достаточным. На втором этапе у

всех пациентов проводился анализ медицинской документации, сбор анамнеза с целью выявления наличия сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний. Так же измерялись антропометрические параметры: рост и вес с последующим определением площади поверхности тела (для индексации морфологических параметров сердца) и индекса массы тела (для оценки наличия/отсутствия ожирения).

Критериями исключения из исследования служили ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, выраженные нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, частая наджелудочковая или желудочковая экстрасистолия), пороки сердца, хронические обструктивные заболевания легких. Пациенты с двустворчатым аортальным клапаном из второго этапа исследования были исключены. Так же исключались лица с моногенными наследственными нарушениями соединительной ткани (такими как синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром гипермобильности суставов и пр., в том числе первичный семейный пролапс митрального клапана), системными заболеваниями соединительной ткани.

В контрольной группе наличие патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем исключалось при условии нормальных заключений ЭКГ, ЭхоКГ, функции внешнего дыхания и рентгенографии грудной клетки в двух проекциях. Ни у одного из включенных в контрольную группу не выявлены стандартные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, изменений со стороны липидного спектра крови, не включались лица, злоупотребляющие алкоголем и с повышенным индексом массы тела (ИМТ) выше 29 кг/м^2.

2.2. Методики и технологии исследования

Оценка состояния обследованных лиц проводилась на основании данных физикального осмотра и по результатам дополнительных методов исследования: лабораторных тестов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови: АЛТ, АСТ, креатинин, мочевина, глюкоза, триглицериды); методик функциональной диагностики (ЭКГ, суточного мониторирования артериального давления, холтеровское мониторирование ЭКГ, функции внешнего дыхания); методик ультразвуковой диагностики (УЗИ органов брюшной полости, эхокардиография); рентгенологических методов (рентгенография грудной клетки и сердца в 2-х проекциях).

ЭКГ исследование проводилось в покое в 12 стандартных отведениях на аппарате CARDIOVIT AT-2 PLUS. У всех обследуемых лиц оценивался уровень систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) по стандартной методике.

2.3. Характеристика методик и технологий эхокардиографии

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare) матриксным секторным фазированным датчиком частотой 3,5 Мгц в В-, М- и допплеровских режимах по стандартной методике [58]. Исследование проводилось после 15 минут отдыха из стандартных эхокардиографических позиций с синхронной записью ЭКГ: парастернальная позиция по длинной и короткой оси, апикальная 2-, 4- и 5-камерная позиция, субкостальная и супрастернальная позиции. Для улучшения качества визуализации пациента укладывали на левый бок с приподнятой верхней частью туловища на 45°, при этом левая рука находилась под головой, а правая – вытянута вдоль туловища. Такое положение способствует некоторому смещению сердца к поверхности грудной клетки и увеличению межреберных промежутков [43].

На втором этапе исследования в сомнительных случаях для верификации МАС назначалсь чреспищеводная ЭхоКГ, которая проводилась с использованием

датчика 4D с частотой 5-7МГц в режиме реального времени, результаты были использованы в нашей работе.

2.3.1. Оценка стандартных показателей центральной гемодинамики

Измерения размеров и объемов камер сердца, а также фракции выброса (ФВ ЛЖ) проводились в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [45, 105].

Линейные измерения ЛЖ проводились из парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в В-режиме на уровне малой оси ЛЖ, приблизительно на уровне кончиков створок митрального клапана [45]. Внутренние размеры ЛЖ измеряли в конце диастолы и в конце систолы в нескольких сердечных циклах с их последующим усреднением:

КДР, мм - конечно-диастолический размер

КСР, мм - конечно-систолический размер

ТМЖП, мм - толщина межжелудочковой перегородки

ТЗС, мм - толщина задней стенки ЛЖ

Из этой же позиции определялся базальный диаметр правого желудочка и толщина свободной стенки правого желудочка, а так же проводилась оценка размеров левого предсердия, аорты и степени раскрытия створок аортального клапана. Измерение фиброзного кольца аортального клапана, максимального диаметра корня аорты на уровне синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения (рис. 12) проводилось по методике «от переднего края до переднего» (leading edgeto–leading edge), так же оценивался проксимальный отдел восходящей аорты [45, 121]. Для исключения гипердиагностики расширения аорты при оценке размеров использовали номограмму, позволяющую нормировать полученное значение на величину поверхности тела и учитывать возраст пациента (рис. 6). Передне-задний линейный размер левого предсердия рассчитывался от переднего края его задней стенки до заднего края стенки аорты.

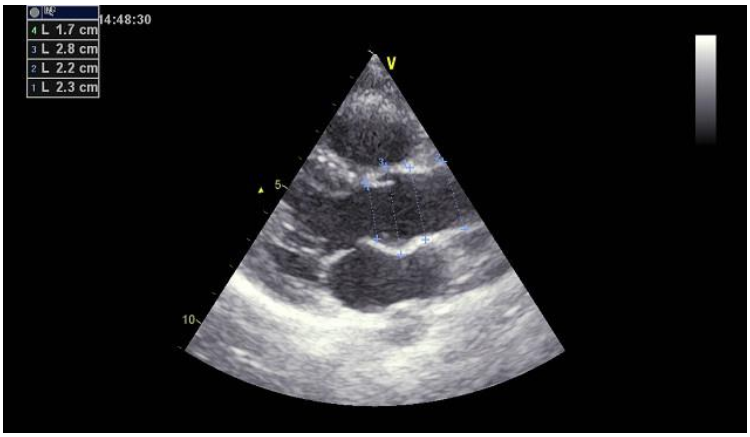

Рис. 12. Измерение аорты в В-режиме из парастернальной позиции по длинной оси.

Для измерения объемов ЛЖ, оценки систолической функции ЛЖ использовался биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме из апикальной четырехкамерной и двухкамерной позиции в конце диастолы и в конце систолы (рис. 13). При обведении полости папиллярные мышцы включались в контур полости. Данная методика расчета объемов камер сердца учитывает стереометрическую модель эллипсоида вращения для ЛЖ [45, 57]. Рассчитывались следующие показатели центральной гемодинамики: конечный диастолический объем ЛЖ (КДО, мл), конечный систолический объем (КСО, мл).

Ударный объем (УО, мл) вычисляется как разница КДО и КСО.

Минутный объем сердца (МОС, л/мин) рассчитывается как произведение УО на число сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, в норме составляет 5-7 л/мин:

$$\text{МОС} = \frac{\text{УО} \times \text{ЧСС}}{1000} \quad (1)$$

Фракция выброса (ФВ, %) характеризует соотношение ударного и конечно-диастолического объемов ЛЖ. За норму принималось значение ФВ ≥ 55%, что служило объективным показателем нормальной сократительной функции ЛЖ [58]

$$\text{ФВ} = \frac{\text{КДО} - \text{КСО}}{\text{КДО}} \times 100\% \quad (2)$$

Фракция укорочения волокон миокарда (ФУ, %) производилась одновременно в расчетом фракции выброса по формуле

$$\text{ФУ} = \frac{\text{КДР} - \text{КСР}}{\text{КДР}} \times 100\% \quad (3)$$

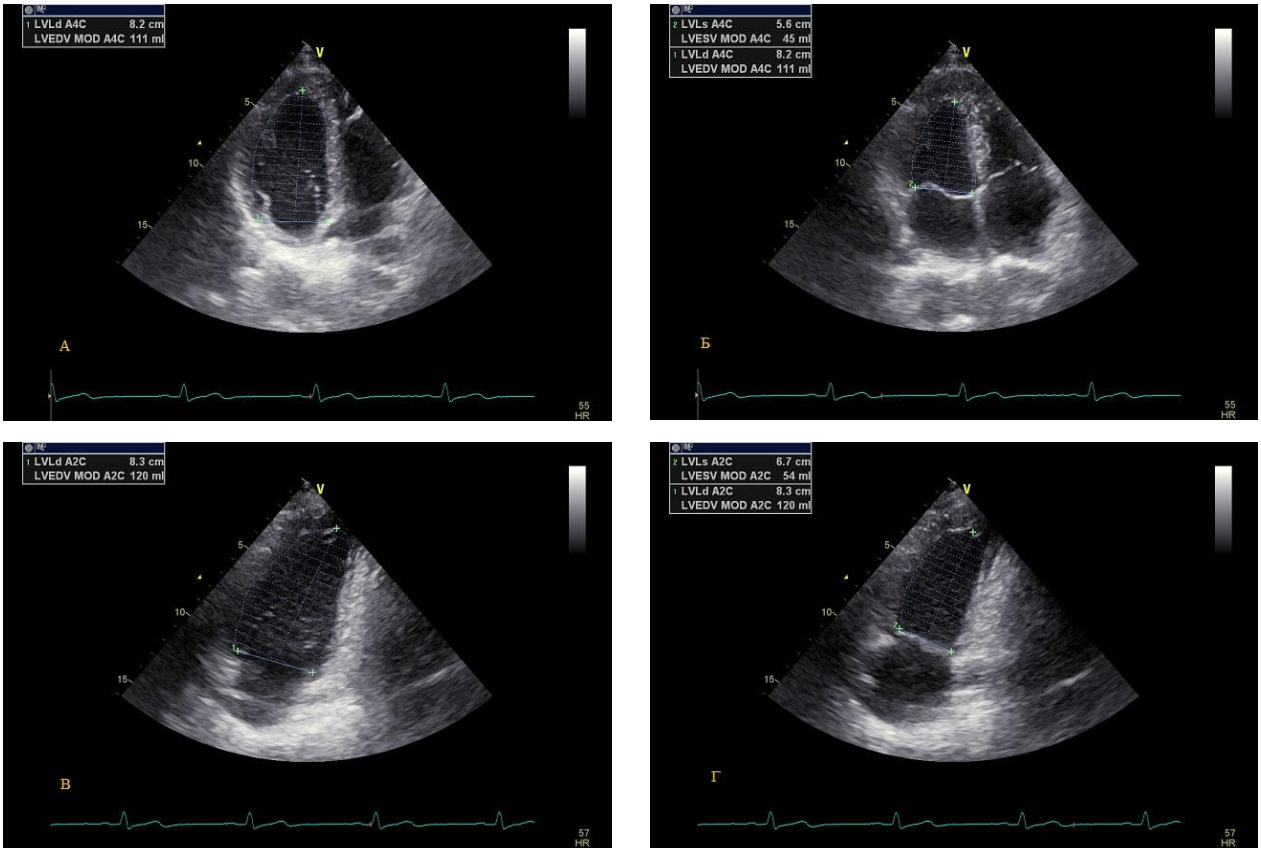

Рис. 13. Расчет показателей центральной гемодинамики ЛЖ: КДО, КСО, ФВ по модифицированному методу Симпсона. В-режим, 4-камерная позиция в диастолу (А) и систолу (Б), 2-камерная позиция в диастолу (В) и систолу (Г).

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) определялась по методу «площадь-длина» в апикальной 4-камерной и парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ согласно формуле Devereux R. B. et al. [83]

$$ММЛЖ= 1,05*\{[5/6*A_1*(a+d+t)]-[5/6*A_2*(a+d)]\}, \quad (4)$$

где A_1 и A_2 - площади эпикардиального и эндокардиального контуров ЛЖ;

a – длинная полуось ЛЖ;

d – короткая полуось ЛЖ.

t – толщина миокарда;

Площадь миокарда измеряется на уровне папиллярных мышц. Для получения общей площади (А1) обводится эпикард, а для получения площади полости (A_2) – эндокард. Площадь миокарда рассчитывается как разница A_1 и A_2, при этом допускается, что площадь ЛЖ имеет форму круга.

Для расчета индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) полученные показатели индексировали по отношению к площади поверхности тела (ППТ, кг/м^2),

рассчитанной по формуле Du Bois [82]:

$$ППТ = 0{,}007184 \times Рост^{0{,}725} \times Вес^{0{,}425} \quad (5)$$

В качестве нормативных показателей ММЛЖ и ИММЛЖ использовались следующие значения у женщин 66-150 г, 44-88 г/м^2 и у мужчин 96-200г, 50-102 г/м^2 соответственно [45].

Локальная сократимость ЛЖ оценивалась согласно 17-сегментарной модели ЛЖ [45, 112].

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали показатели импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока: Е - скорость в фазу раннего наполнения желудочка, в норме составляет 70-100 см/с, А - скорость в фазу систолы предсердий, в норме равна 45-70 см/с и соотношение Е/А, нормальное значение которого 1,0-1,5 [49].

На 2-м этапе исследования линейные и объемные размеры камер сердца, а так же показатели гемодинамики индексировали по отношению к площади поверхности тела. Размеры левого и правого предсердий (ЛП и ПП) измерялись в апикальной 4-камерной позиции с расчетом их индексов: индекс ЛП (ИЛП, мм/м^2), индекс ПП (ИПП, мм/м^2). Линейные размеры ЛЖ измерялись в В-режиме из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ, объемные размеры и ФВ - согласно модифицированному методу Симпсона аналогично первому этапу с расчетом индексированных показателей:

ИКДР - индекс КДР, мм/м^2

ИКСР - индекс КСР, мм/м^2)

ИКДО - индекс КДО, мл/м^2)

ИКСО - индекс КСО, мл/м^2)

УИ - ударный индекс, мл/м^2

Сердечный индекс СИ, мл/м2 рассчитывался по формуле

$$СИ = \frac{мос}{ппт} \quad (6)$$

2.3.2. Выделение типов центральной гемодинамики по данным постоянно-волновой допплерографии трансаортального потока

Параметры насосной функции ЛЖ дополнительно рассчитывались допплерографически по скорости аортального потока: $УО_{доп}$, $МОС_{доп}$, $УИ_{доп}$, $СИ_{доп}$ (рис. 14). Градиенты давления на путях притока и оттока крови определялись по формуле Бернулли, средние скорости изменения объемов камер сердца в систолу и диастолу рассчитывались как тангенциальные скорости изменения камер за текущее время.

Ударный индекс $УИ_{доп}$, мл/м^2 характеризует одновременно насосную и контрактильную функции миокарда ЛЖ, его ударную работу и отражает распределение ударного объема ($УО_{доп}$, мл) на площадь поверхности тела [49]:

$$УИ_{доп} = \frac{УО_{доп}}{ППТ}, \quad (7)$$

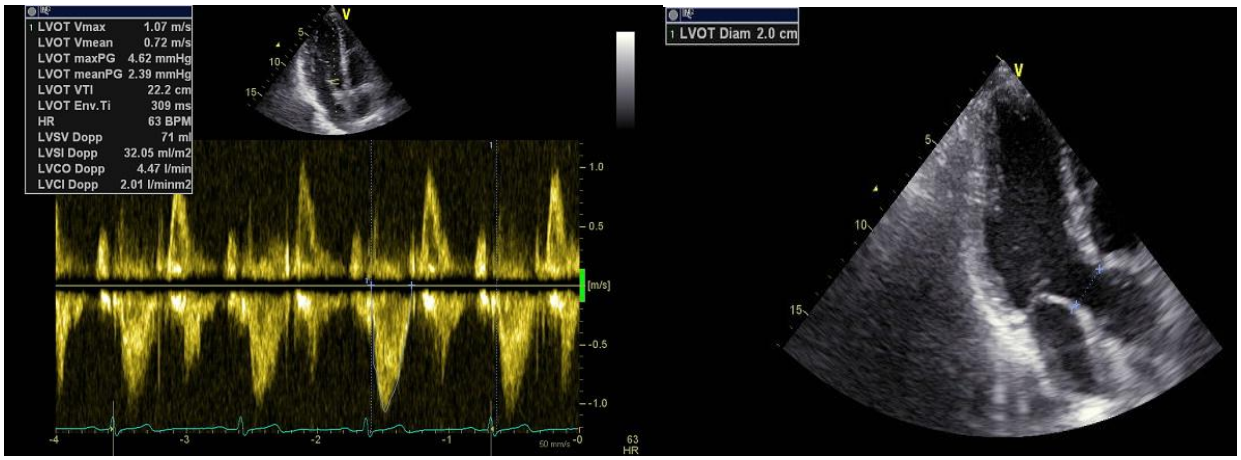

Рис. 14. Расчет показателей центральной гемодинамики по данным допплерографии. $LVSV_{Dopp}$ – ударный объем ($УО_{доп}$), $LVSI_{Dopp}$ – ударный индекс ($УИ_{доп}$), $LVCO_{Dopp}$ – минутный объем сердца ($МОС_{доп}$), $LVCI_{Dopp}$ – сердечный индекс ($СИ_{доп}$), $LVOT_{Diam}$ - диаметр выходного тракта ЛЖ.

Сердечный индекс $СИ_{доп}$, л/мин/м^2 рассчитывался по формуле

$$СИ_{доп} = \frac{МОС_{доп}}{ППТ} = 0{,}001\, УИ_{доп} \times ЧСС \quad (8)$$

Удельное периферическое сопротивление УПС, ед. Уиггерса вычислялось на основе $УИ_{доп}$ по формуле

$$УПС_1 = \frac{ОПСС}{ППТ} = \frac{79{,}98\ АДср}{УО_{доп}} = \frac{79{,}98\ АДср}{УИ_{доп} \times ППТ}, \quad (9)$$

где ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление, дин/с/см$^{-5}$*мл;

АДср - среднее артериальное давление или среднегемодинамическое давление в артериальной системе, мм.рт.ст, рассчитывалось по формуле

$$АДср = \frac{САД + 2*ДАД}{3} \quad (10)$$

На основании этих показателей определялся тип центральной гемодинамики.

2.3.3. Импульсно-волновая допплерография трансмитрального и транстрикуспидального потоков

Из апикальной 4-камерной позиции в импульсно-волновом допплеровском режиме (рис. 15) оценивались параметры спектров трансмитрального и транстрикуспидального диастолических потоков с измерением показателей:

Е – максимальная скорость раннего наполнения левого ($Е_м$) и правого желудочка ($Е_т$), см/с; А – максимальная скорость систолы левого ($А_м$) и правого предсердия ($А_т$), см/с; соотношения $Е_м$/ $А_м$, $Е_т$/ $А_т$.

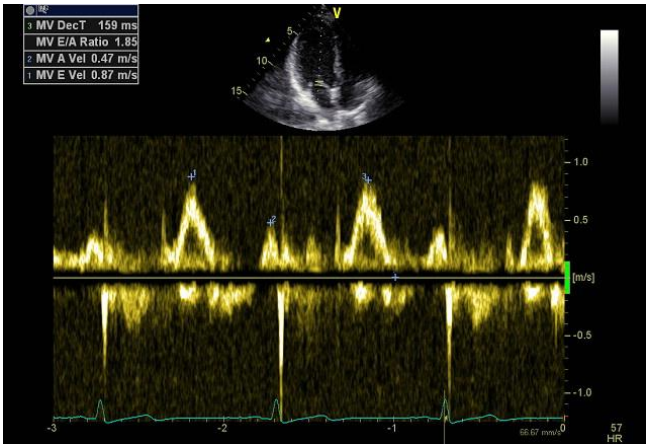

Рис. 15. Оценка диастолической функции ЛЖ в режиме импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока: пики $Е_м$ (1), $А_м$ (2), время $DT_м$ (3).

DT - время замедления трансмитрального ($DT_м$) и трантрикуспидального ($DT_т$) потока в фазу раннего наполнения, в норме 150-220 мс. $DT_м$ измеряется от вершины пика $Е_м$ до пересечения нисходящей части спектра раннего трансмитрального кровотока. Удлинение данного показателя возникает при

диастолической дисфункции 1 типа, когда уменьшение наполнения левого желудочка в раннюю диастолу приводит к более позднему выравниванию давлений в левом предсердии и желудочке. При увеличении жесткости миокарда, напротив, давление в полости ЛЖ быстро возрастает и DT укорачивается [49].

$ИВС_м$, $ИВС_т$ – время изоволюмического сокращения ЛЖ и ПЖ, мс.

$ИВР_м$, $ИВР_т$ – время изоволюмического расслабления левого и правого желудочка, мс. Измеряется как интервал между щелчком закрытия створок аортального/пульмонального клапана и началом пика Е трансмитрального/транстрикуспидального потока при исследовании трансклапанного потока и потока в выносящем тракте соответствующего желудочка (рис. 16). В норме составляет 74±26 мс, с возрастом этот показатель увеличивается [28].

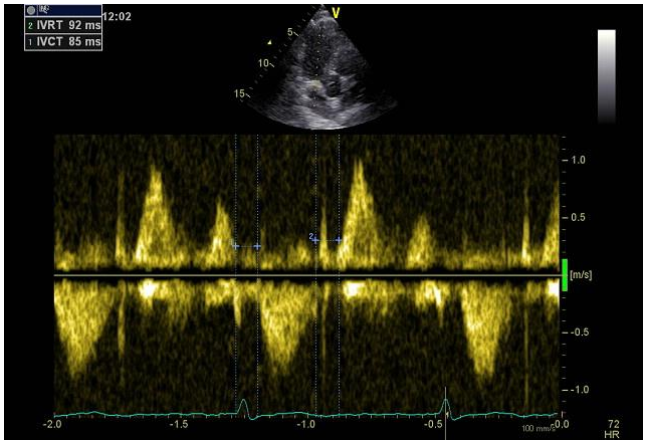

Рис. 16. Измерение фаз изометрии сердечного цикла по данным импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока и потока в выносящем тракте ЛЖ: $ИВС_м$ (1), $ИВР_м$(2).

2.3.4. Методика импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов

Одним из режимов тканевого допплеровского исследования является имупульсно-волновая тканевая допплерография движения фиброзных колец, которая позволяет оценить глобальную продольную и диастолическую функцию миокарда как левого, так и правого желудочков [3, 53, 68].

Анализ продольного движения миокарда левого и правого желудочка проводился с использованием ИТД в верхушечном 4-ех камерном срезе сердца с синхронной записью мониторного отведения ЭКГ при задержке дыхания пациента на протяжении 5-10 циклов. Измеряли параметры спектров движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов. Выбранный контрольный объем ИТД, равный 5х8 мм, размещался в латеральной и медиальной частях фиброзного кольца митрального клапана (МФК) в его наиболее яркой цветовой зоне - в месте соединения свободных стенок ЛЖ со створками митрального клапана. При исследовании движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТФК) контрольный объем устанавливали только с латеральной стороны в месте соединения свободной стенки ПЖ с передней створкой трехстворчатого клапана. Точкой начала отсчета временных фаз считали зубец R ЭКГ. Измеряли временные и скоростные параметры движения ФК митрального клапана, его латеральной ($МФК_л$) и медиальной ($МФК_м$) части, и трикуспидального клапана: S´, E´, A´ (см/с), E´/A´ (усл.ед.), DT´ (мс), E/E´ (усл.ед.), время изоволюмического расслабления и сокращения (мс).

2.3.4.1. Оценка систолической функции левого и правого желудочков

Систолические скорости движения ФК атриовентрикулярных клапанов и амплитуда их движений коррелируют с глобальной сократимостью желудочков [1, 49]. Для оценки систолической функции левого и правого желудочков измеряли:

$S'_{МФКл}$ - максимальная систолическая скорость движения латеральной части МФК, см/с; $S'_{МФКм}$ - максимальная систолическая скорость движения медиальной части МФК, см/с (рис. 17).

$S'_{ТФК}$ - максимальная систолическая скорость движения ТФК, см/с

ИВС – время изоволюмического сокращения, измеряется от 0-точки пересечения графика волны позднего расслабления (A´) на изолинии до начала систолического движения ткани МФК и ТФК (S´): $ИВС_{МФКл}$, $ИВС_{МФКм}$, $ИВС_{ТФК}$, мс.

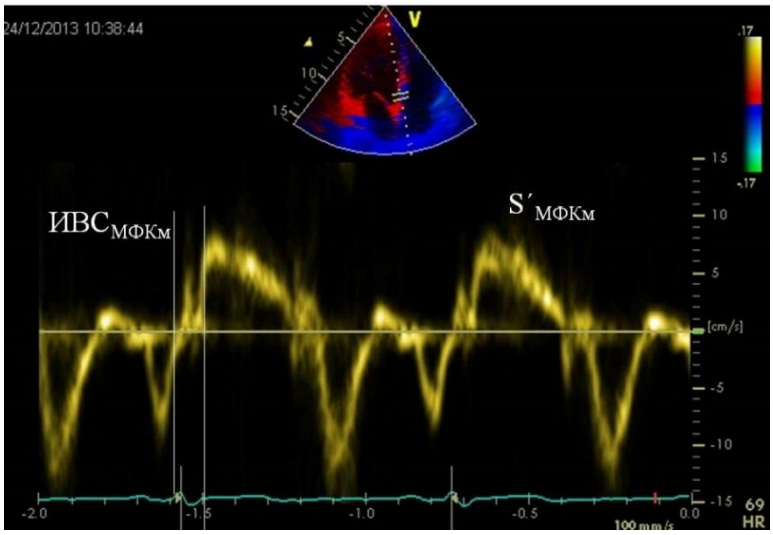

Рис. 17. Оценка систолической функции ЛЖ по данным ИТД движения медиальной части митрального фиброзного кольца. Пояснения в тексте.

Значения S´$_{МФКм}$ и S´$_{МФКл}$ у здоровых людей вариабельны от возраста (табл. 5), S´$_{ТФК}$ = 14,1±2,3 см/с [85, 104]. За норму принимались значения: S´$_{МФК}$ ≥ 8 см/сек, S´$_{ТФК}$ ≥ 11,5 см/сек [105].

Таблица 5. Значения некоторых параметров тканевой допплерографии фиброзного кольца митрального клапана у здоровых лиц (цит. по [47])

Все обследованные (m±Σ и пределы значений)		Возрастные группы, лет (m±Σ)		
		20-39	40-59	60-81
N	88	25	34	29
Латеральный отдел МФК				
S´$_{МФКл}$, см/с	9,9±2,9 (5,0-15,7)	11,3±2,6	10,4±2,7	8,1±2,6
E´$_{МФКл}$, см/с	12,8±4,3 (4,0-23,3)	16,9±3,4	13,0±3,1	9,1±2,5
A´$_{МФКл}$, см/с	9,2±2,9 (3,7-16,0)	7,3±2,7	9,8±2,4	10,2±2,8
E´$_{МФКл}$/A´$_{МФКл}$	1,6±1,0 (0,4-5,5)	2,7±1,2	1,4±0,5	0,9±0,3
ИВР$_{МФКл}$, мс	76,1±27 (33-200)	62,7±16,8	69,8±23,4	93,9±29,7
Медиальный отдел МФК				
S´$_{МФКм}$, см/с	7,7±1,4 (5,3-13,0)	8,2±1,1	8,2±1,5	6,9±1,1
E´$_{МФКм}$, см/с	9,7±2,8 (4,5-16,7)	12,3±2,3	10,3±1,8	7,0±1,7
A´$_{МФКм}$, см/с	9,2±2,3 (4,0-14,3)	7,5±2,2	10,0±2,1	9,7±1,7
E´$_{МФКм}$/A´$_{МФКл}$	1,2±0,6 (0,4-2,8)	1,8±0,6	1,1±0,3	0,8±0,2
ИВР$_{МФКм}$, мс	82,2±24 (35-137)	66,6±23	79,1±22	99,2±25

2.3.4.2. Оценка диастолической функции левого и правого желудочков

Для оценки диастолической функции левого и правого желудочков в режиме импульсно-волновой тканевой допплерографии движения МФК (рис. 18) и ТФК использовались следующие показатели:

Е´ - максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзных колец, см/с ($Е´_{МФКл}$ – митрального с латеральной стороны, $Е´_{МФКм}$ – митрального с медиальной стороны, $Е´_{ТФК}$ – трикуспидального с латеральной стороны)

А´ - максимальная скорость позднего диастолического движения фиброзных колец, см/с ($А´_{МФКл}$ – митрального с латеральной стороны, $А´_{МФКм}$ – митрального с медиальной стороны, $А´_{ТФК}$ – трикуспидального с латеральной стороны).

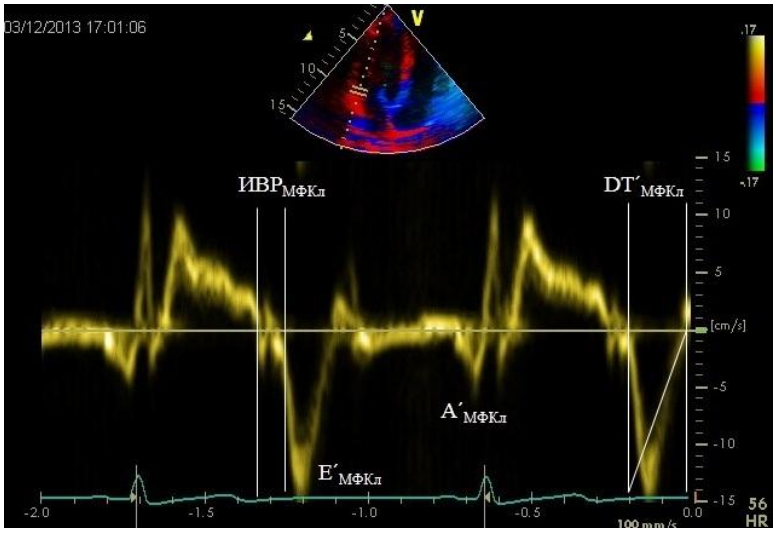

Рис. 18. Оценка диастолической функции ЛЖ в режиме ИТД движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана: $Е´_{МФКл}$, $А´_{МФКл}$, $DT´_{МФКл}$, $ИВР_{МФКл}$. Пояснения в тексте.

У здорового взрослого человека максимальные ранняя и поздняя диастолические скорости движения МФК равняются 12±2,8 см/с и 8,4±2,4 см/с соответственно [76]. По другим данным их значения разнятся в зависимости от возраста (табл. 5). Диастолические скорости движения ТФК (рис. 19) составляют: $Е´_{ТФК}$ = 15,6±3,9 см/с, $А´_{ТФК}$ = 15,4±4,5 см/с (33), по другим данным $Е´_{ТФК}$ = 14,0±3,1 см/с [105]. В нашем исследовании за норму принимались значения: $Е´_{МФКл} \geq 10$ см/с, $Е´_{МФКм} \geq 8$ см/с, $Е´_{ТФК} \geq 12$ см/с [8, 47, 107].

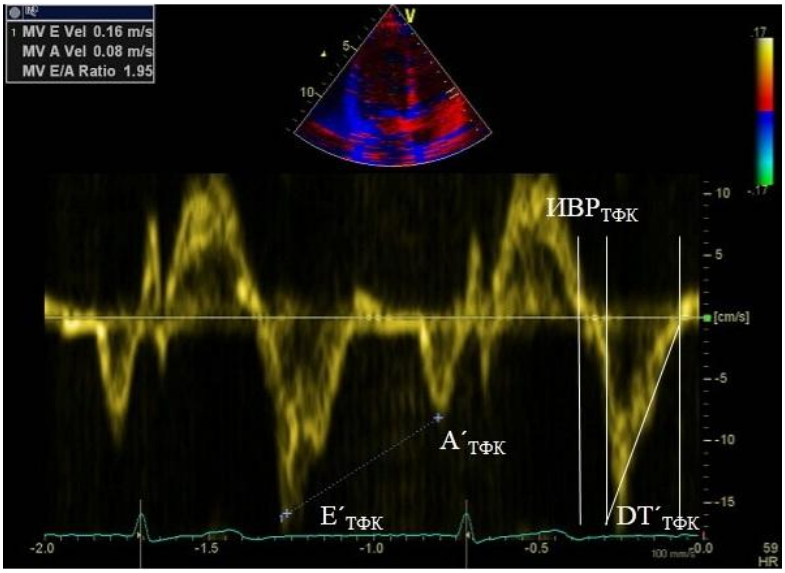

Рис. 19. Оценка диастолической функции ПЖ в режиме ИТД движения фиброзного кольца трикуспидального клапана: Е´$_{ТФК}$, А´$_{ТФК}$, DT´$_{ТФК}$, ИВР $_{ТФК}$. Пояснения в тексте.

Е´/А´ - отношение ранней и поздней диастолической скорости движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, (усл. ед.): Е´$_{МФКл}$/А´$_{МФКл}$, Е´$_{МФКм}$/А´$_{МФКм}$, Е´$_{ТФК}$/А´$_{ТФК}$. У здорового взрослого человека отношение Е´$_{МФК}$/А´$_{МФК}$ составляет 1,4±0,4 усл.ед., по другим данным это значение меняется в зависимости от возраста (табл. 5). Е´$_{ТФК}$/А´$_{ТФК}$ > 1,4-2,0 усл.ед. [8, 47, 76, 107] по другим данным Е´$_{ТФК}$/А´$_{ТФК}$=1,18±0,33 усл.ед. [105]. За норму принимались значения Е´$_{МФК}$/А´$_{МФК}$ ≥ 1, Е´$_{ТФК}$/А´$_{ТФК}$ ≥ 1,4 усл.ед.

$Е_м$/Е´$_{МФК}$ – отношение стандартного показателя пиковой скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения левого желудочка к максимальной скорости раннего диастолического движения латеральной и медиальной части МФК: $Е_м$/ Е´$_{МФКл}$, $Е_м$/ Е´$_{МФКм}$.

$Е_т$/Е´$_{ТФК}$ – отношение стандартного показателя пиковой скорости транстрикуспидального кровотока в фазу раннего наполнения правого желудочка к максимальной скорости раннего диастолического движения ТФК, усл.ед.

В норме значение $Е_м$/ Е´$_{МФК}$ < 8 усл.ед., $Е_т$/ Е´$_{ТФК}$ < 6 усл.ед. [105, 107].

DT´ - время замедления раннего диастолического движения фиброзных колец: DT´$_{МФКл}$, DT´$_{МФКм}$, DT´$_{ТФК}$, мс. В норме DT´$_{МФК}$ составляет 166±14 мс [107], DT´$_{ТФК}$ = 180±31 мс [105].

ИВР – время изоволюмического расслабления, измеряется от 0-точки пересечения графика нисходящей части систолического движения (S) до начала волны раннего расслабления (E´) в области МФК и ТФК: $ИВР_{МФКл}$, $ИВР_{МФКм}$, $ИВР_{ТФК}$, мс. ИВР<90 мс, нормативные значения зависят от возраста (табл. 5).

2.3.5. Оценка производительности миокарда с помощью индекса Tei

2.3.5.1. Расчет индекса Tei по данным импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока

Расчет индекса Tei в режиме Д-ЭхоКГ трансмитрального потока проводился из верхушечной пятикамерной позиции (рис. 20), при этом контрольный объем располагался в выходном тракте ЛЖ ближе к передней створке митрального клапана. Такая регистрация потока часто позволяет регистрировать щелчки закрытия аортального и открытия митрального клапанов, что упрощает измерение временных интервалов [1]. При этом для исключения влияния ЧСС брали среднее

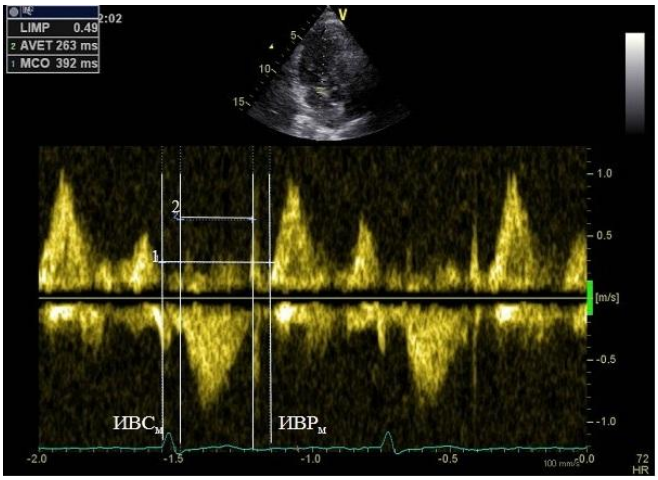

Рис. 20. Расчет индекса Tei для ЛЖ в режиме импульсно-волновой допплерографии транмитрального потока: $MCO_м$ (1), $AVET_м$ (2).

значение за несколько сердечных циклов. Индекс равен сумме времени изоволюмического сокращения и расслабления ЛЖ, деленной на время выброса. В нашем исследовании для его расчета использовали формулу [97,98]

$$\mathrm{LIMP} = \frac{\mathrm{MCO} - \mathrm{AVET}}{\mathrm{AVET}}, \qquad (11)$$

где LIMP (left index of myocardial performance) – индекс Tei, усл.ед.;

MCO (mitral valve closure to opening) - интервал от закрытия до открытия митральных створок, т.е. период закрытых митральных створок (а), мс;

AVET (aortic valve ejection time) период изгнания крови в аорту (в), мс.

2.3.5.2. Расчет индекса Tei по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов (модифицированный индекс Tei)

В последние годы предложено использовать модифицированный Tei-индекс, рассчитывающийся по графикам максимальной скорости движения ФК атривентрикулярных клапанов в режиме допплеровской визуализации тканей. Данный режим имеет такие преимущества, как высокое разрешение, хорошая визуализация зоны атривентрикулярного фиброзного кольца и удобство измерения временных интервалов, так как проводится анализ одного сердечного цикла [1, 53].

Модифицированный индекс Tei вычисляли в режиме ИТД в верхушечном 4-ех камерном срезе сердца с синхронной записью мониторного отведения ЭКГ при задержке дыхания пациента по графикам максимальной скорости движения фиброзных колец. Точкой начала отсчета временных фаз считали зубец R ЭКГ.

Индекс Tei для ЛЖ вычислялся по графику ИТД движения латеральной и медиальной части МФК (рис. 21) - индекс $Tei_{МФКл}$ и индекс $Tei_{МФКм}$ соответственно по формуле

$$LIMP = \frac{MCO - AVET}{AVET}, \quad (12)$$

где MCO ($MCO_{МФКл}$, $MCO_{МФКм}$) – период закрытых митральных створок («а»), в режиме ИТД соответствует интервалу между началом положительной волны изоволюмического сокращения ($ИВС_{МФКл}$, $ИВС_{МФКм}$) до начала пика E´ ($E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$), мс;

AVET ($AVET_{МФКл}$, $AVET_{МФКм}$) - период изгнания крови в аорту («b»), соответствует времени систолической волны S´($S'_{МФКл}$, $S'_{МФКм}$), мс.

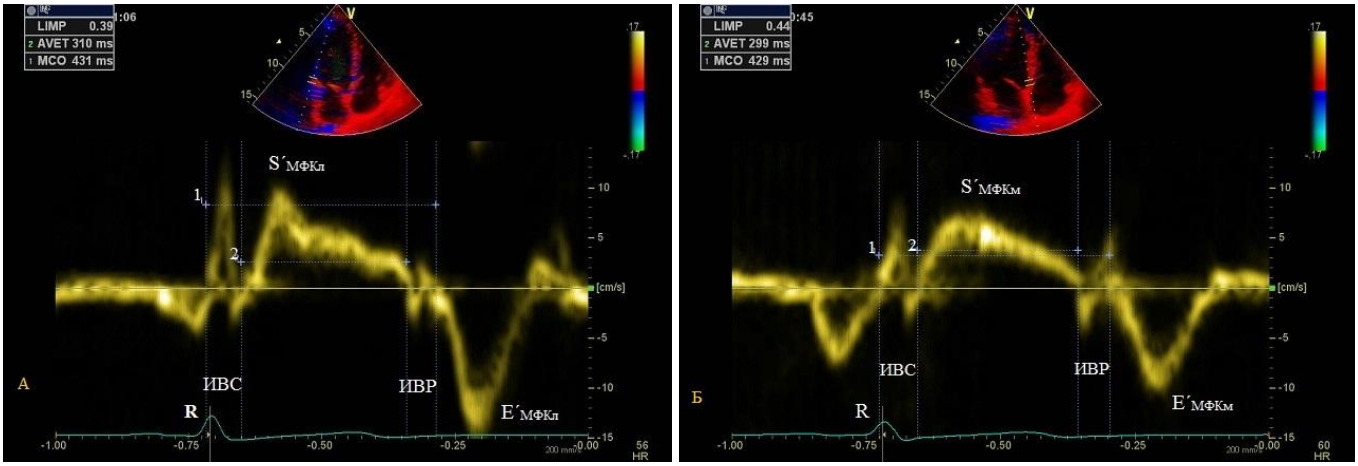

Рис. 21. Расчет индекса Tei для левого желудочка (LIMP) в режиме ИТД движения латеральной (А) и медиальной (Б) части фиброзного кольца митрального клапана. Обозначения в тексте.

Для оценки функционального состояния правого желудочка индекс Tei рассчитывался аналогично (рис. 22) по графику движения максимальной скорости ФК трикуспидального клапана по формуле [111]

$$\mathrm{RIMP} = \frac{\mathrm{TCO_{ТФК}} - \mathrm{PVET_{ТФК}}}{\mathrm{PVET_{ТФК}}}, \qquad (13)$$

где RIMP (right index of myocardial performance) - индекс $\mathrm{Tei_{ТФК}}$, усл.ед.;

$\mathrm{TCO_{ТФК}}$ (tricuspid valve closure to opening) – период закрытых трикуспидальных створок, в режиме ИТД соответствует временному интервалу «a», мс;

$\mathrm{PVET_{ТФК}}$ (pulmonic valve ejection time) – период изгнания крови из правого желудочка, соответствует интервалу «b», мс

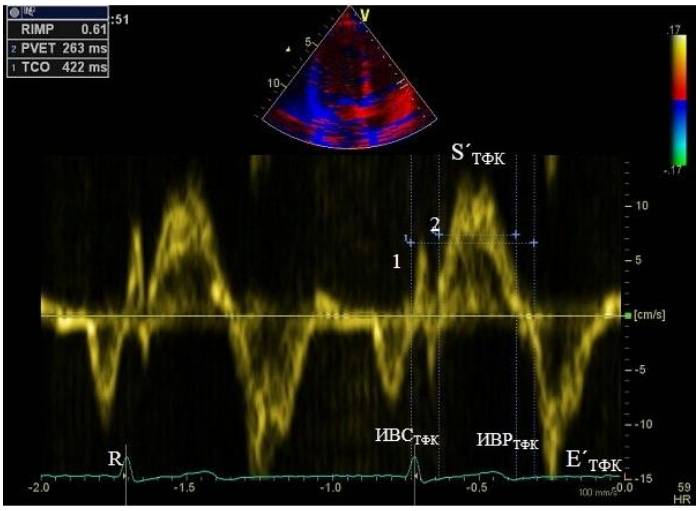

Рис. 22. Расчет индекса $\mathrm{Tei_{ТФК}}$ для правого желудочка (RIMP) в режиме ИТД движения фиброзного кольца трикуспидального клапана. Обозначения в тексте.

2.4. Методики статистического анализа результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 8». Уровень статистической значимости различия (p) принят < 0,05. Соответствие выборочных распределений критериям нормальности проверялось тестом Шапиро-Уилка. Значимость различия выборочных распределений показателей в группах сравнения определялась критерием Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для связанных выборок использовался тест Вилкоксона. Взаимосвязь непрерывных выборочных распределений устанавливалась согласно коэффициентам корреляции Пирсона или Спирмена [59].

Для оценки прогностической ценности индекса Tei в качестве раннего маркера дистолический дисфункции (ДД) миокарда обоих желудочков использовалось сравнение площадей «ROC – кривых». Для каждого индекса Tei, рассчитанного в разных режимах, строили характеристическую кривую и оценивали значения площади под ней (AUC, area under the curve). Диагностический тест считается тем эффективнее, чем больше AUC. Качество теста рассматривалось как отличное при значениях AUC 0,9 – 1,0; очень хорошее – 0,8–0,9; хорошее – 0,7 – 0,8; среднее – 0,6 – 0,7; неудовлетворительное – менее 0,6 [122].

Диагностические результаты представляются в виде четырехпольной таблицы (табл. 6)

Таблица 6. Характеристики диагностического теста (цит. по [59])

Тест	Патологическое состояние (МАС)	
	присутствует	отсутствует
Положительный	*a* (истинно положительный результат, или true positive – *TP*)	*b* (ложноположительный результат, или false positive –*FP*)
Отрицательный	*c* (ложноотрицательный результат, или false negative – *FN*)	*d* (истинно отрицательный результат, или true negative – *TN*)

Далее вычислялись чувствительность и специфичность диагностического теста. Чувствительность (sensitivity – Se, %) – доля лиц с положительным

результатом теста в группах с изучаемым признаком (диастолическая дисфункция) рассчитывалась по формуле

$$Se = \frac{a}{a+c} \tag{14}$$

Специфичность (specificity – Sp, %) – доля лиц с отрицательным результатом теста в группе без изучаемого признака (диастолическая дисфункция) рассчитывалась по формуле

$$Sp = \frac{d}{b+d} \tag{15}$$

Распространенность (prevalence – P, %) ДД вычисляли по формуле

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d} \tag{16}$$

Прогностическую ценность положительного результата теста (positive predictive value или+*PV, %*) – вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате теста вычисляли по формуле

$$+PV = \frac{a}{a+b} \tag{17}$$

Прогностическую ценность отрицательного результата теста (negative predictive value или – PV, %) – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста вычисляли по формуле

$$-PV = \frac{d}{c+d} \tag{18}$$

Точность (E, %) теста – долю правильных результатов теста (*TP* и *TN*) в общем количестве полученных результатов вычисляли по формуле

$$E = \frac{a+d}{a+b+c+d} \tag{19}$$

Совокупная оценка чувствительности и специфичности теста определялась с помощью индекса Youden (Youden W.J.) который рассчитывался по формуле

$$J = 100 - (FP + FN) \tag{20}$$

Чем меньше доля ложноположительных и ложноотрицательных результатов, тем выше Youden индекс (максимальное значение 100) и тем выше совокупная

оценка чувствительности и специфичности. Оптимальная точка разделения (cut-off point) диагностического теста - это то значение показателя, для которого получено наиболее высокое значение чувствительности и специфичности, соответствующее наиболее высокому значению Youden индекса. При анализе чувствительности и специфичности показателей для диагностики ДД левого и правого желудочка у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ учитывали также точки разделения, в которых показатель отвечал минимальным требованиям, предъявляемым к скрининговом тесту – чувствительность не менее 80 %, специфичность – не менее 50 % [59].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Распространенность малых аномалий сердца и антропо-демографическая характеристика групп

На первом этапе из 1240 обследованных лиц МАС были обнаружены у 285 человек (23%), при этом распространенность самих МАС составила 40% (496 случаев выявления МАС). Это обусловлено тем, что в большинстве случаев у одного человека имелось сочетание МАС.

По частоте встречаемости первое место заняли дополнительные хорды ЛЖ (ДХ ЛЖ), которые были выявлены у 187 человек, что составило 15,1% от числа всех обследованных. На втором месте оказались аномальные трабекула (АТ ЛЖ), на третьем – пролапс митрального клапана (4,5%). Другие МАС встречались с меньшей частотой: «мобильная» межпредсердная перегородка (ММПП) - 2,9%, аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) - 2,1%, сеть Киари - 1,6%. Асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК) и аневризма синусов Вальсальвы (СВ), а так же удлиненный евстахиев клапан (ЕК) и пролапс трикуспидального клапана (ПТК) встречались с одинаковой частотой – 0,8% и 0,4% соответственно. Открытое овальное окно (ООО) было выявлено в 0,5% случаев, патология сосочковых мышц (СМ) – 0,3 % (рис. 23).

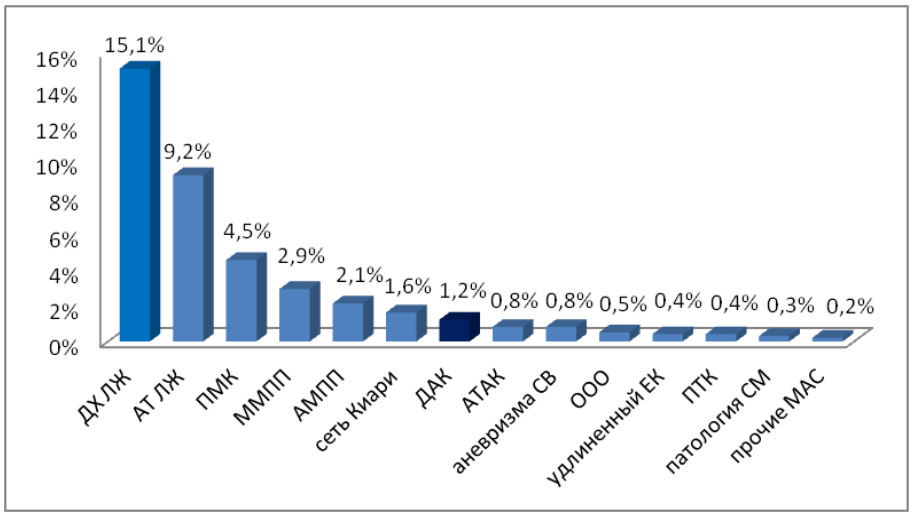

Рис. 23. Распространенность малых аномалий сердца среди всех обследованных лиц. Сокращения в тексте.

Двустворчатый аортальный клапан по частоте встречаемости занял 7 место (1,2%). Согласно последним данным [51] ввиду его принадлежности к врожденным порокам сердца из последующего этапа исследования он был исключен. Распределение МАС внутри обследуемых групп представлено во второй главе.

На втором этапе анализ возрастно-полового состава, ЧСС и морфометрических параметров в исследуемых группах показал, что лица с МАС и лица из контрольной группы вполне сопоставимы (табл. 7). Так, возраст всех обследуемых достоверно не отличался, составляя 28,5±5,5 лет у лиц контрольной группы, 30,9±4,9 лет в 1-й группе и 30,5±5,0 лет во 2-й группе (p>0,05).

Таблица 7. Демографические и антропометрические характеристики групп

Показатель	Контрольная группа, n=30	Группа 1, n=32	Группа 2, n=45	p
Возраст, годы	28,5±5,5	30,8±4,9	29,9±5,0	*0,15 **0,23 ***0,40
Рост, м	178,2±5,1	179,64±5,7	181,1±5,7	*0,67 **0,78 ***0,80
Вес, кг	79,4±10,3	76,96±10,1	77,23±10,8	*0,44 **0,56 ***0,90
ППТ, м/см^2	1,88±0,1	1,92±0,1	1,94±0,1	*0,89 **0,76 ***0,82
ЧСС, уд. в мин.	68,2±10,9	68,5±9,2	69,5±8,4	*0,61 **0,73 ***0,92
САД, мм рт.ст.	118,2±6,4	118,6±8,8	121,29±10,6	*0,95 **0,87 ***0,81
ДАД, мм рт.ст.	75,2±5,3	76±6,3	77,74±7,8	*0,83 **0,78 ***0,96
АДср, мм рт.ст.	89,5±5,1	90,2±6,9	92,26±8,3	*0,94 **0,52 ***0,98

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

Поверхность тела, как интегративный параметр морфометрии, составила 2,0±0,1 $м^2$ в контроле, 1,94±0,1 $м^2$ в 1-й группе и 1,96±0,1 $м^2$ во второй (при $p>0,05$). Частота сердечных сокращений (ЧСС) во время проведения исследования находилась в физиологическом диапазоне и составила 69,5±8,4 уд. в минуту в контроле, 68,2±10,9 уд. в минуту в 1-й группе и 68,5±9,2 уд. в минуту во второй (при $p>0,05$). Артериальное давление САД и ДАД, а так же среднее АД было нормальным во всех исследуемых группах.

По данным ЭКГ случаи выявления МАС сопровождались нарушением ритма и/или проводимости более чем у половины обследованных в 1ой группе у 17 человек (53,1%), во 2-й группе – у 25 человек, что составило 55,5% (более подробно см. главу 2).

3.2. Сравнительный анализ состояния центральной гемодинамики по данным В-режима в исследуемых группах

При сравнении размеров камер сердца оказалось, что лица с множественными МАС имели статистически значимо больший размер левого предсердия, чем в контрольной группе (36,0±2,3 мм и 34,0±1,3 мм соответственно, $p=0,02$). При его соотнесении к площади поверхности тела аналогичная тенденция сохранилась (18,6±1,6 мм/$м^2$ и 17,4±1,1 мм/$м^2$ соответственно, $p=0,01$). Размер правого предсердия и его индексированный показатель так же были достоверно выше у лиц из 2-й группы (34,2±2,7 мм и 17,6±1,6 мм/$м^2$, $p=0,04$).

Стандартные эхокардиографические показатели гемодинамики (табл. 8), такие как конечный систолический и диастолический объемы и размеры левого желудочка, ударный и минутный объем сердца, а так же их индексированные показатели были в пределах нормальных значений, между группами существенно не отличались. Фракция выброса, а так же ММЛЖ были несколько больше в группах с МАС, но достоверных отличий выявлено не было. Индекс массы миокарда левого желудочка у лиц 2-й группы оказался выше, чем в контрольной (92,5±10,8 г/$м^2$ и 84,4±16,6 г/$м^2$ соответственно, $p=0,02$).

Таблица 8. Стандартные эхокардиографические показатели центральной гемодинамики в группах обследованных

Показатели ЦГД	Контрольная группа, n=30	Группа 1, n=32	Группа 2, n=45	p
ЛП, мм	34,0±1,3	34,9±2,1	36,0±2,3	*0,65 **0,02 ***0,06
ИЛП, мм/м^2	17,4±1,1	17,9±1,2	18,6±1,6	*0,89 **0,01 ***0,09
ПП, мм	31,9±1,7	32,5±2,4	34,2±2,7	*0,69 **0,04 ***0,08
ИПП, мм/м^2	16,5±1,3	16,6±1,2	17,6±1,6	*0,92 **0,04 ***0,31
КДР, мм	48,0±4,5	48,6±3,1	49,3±3,2	*0,83 **0,96 ***0,91
ИКДР, мм/ м^2	25,2±1,9	26,1±1,9	26,8±1,5	*0,21 **0,87 ***0,59
КСР, мм	29,8±3,3	30,1±2,6	30,3±2,2	*0,88 **0,71 ***0,99
ИКСР, мм/ м^2	15,6±1,5	15,5±1,2	16,1±1,7	*0,92 **0,39 ***0,64
КДО, мл	109,1±23,6	110,9±16,2	114,6±16,8	*0,79 **0,67 ***0,84
ИКДО, мл/ м^2	56,8±9,0	56,9±6,4	60,6±7,0	*0,90 **0,89 ***0,73
КСО, мл	35,2±9,3	35,3±7,4	36,2±6,1	*0,94 **0,68 ***0,79
ИКСО, мл/ м^2	18,3±4,0	18,1±3,2	19,2±3,5	*0,89 **0,55 ***0,66
УО, мл	73,9±15,9	75,3±11,4	78,3±13,9	*0,79 **0,64 ***0,49
УИ, мл/ м^2	38,5±6,3	38,9±4,6	41,4±5,7	*0,84 **0,17 ***0,09

Продолжение таблицы 8

Показатели ЦГД	Контрольная группа, n=30	Группа 1, n=32	Группа 2, n=45	p
МОС, л	5,0±1,3	5,2±1,0	5,3±1,3	*0,94 **0,61 ***0,75
СИ, л/мин/м^2	2,6±0,3	2,7±0,6	2,8±0,6	*0,54 **0,89 ***0,77
ФВ, %	67,8±4,5	67,9±4,5	68,1±4,0	*0,78 **0,57 ***0,89
ФУ, %	37,6±4,1	38,9±3,3	39,8±3,6	*0,82 **0,73 ***0,95
ММЛЖ, г	163,3±44,0	173,8±27,0	175,5±28,8	*0,58 **0,09 ***0,84
ИММЛЖ, г/м^2	84,4±16,6	89,4±10,6	92,5±10,8	*0,39 **0,02 ***0,79

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

Таким образом, с помощью стандартных эхокардиографичеких показателей в В-режиме выявить особенности центральной гемодинамики у лиц с МАС не удалось.

3.3. Распределение обследованных по типам центральной гемодинамики

Показатели ЦГД дополнительно рассчитывались допплерографически по скорости аортального потока с учетом оценки ударного индекса УИ$_{доп}$ и удельного периферического сопротивления, таким образом они отличались от традиционных показателей. Из табл. 9 видно, что ударный и минутный объем сердца, ударный и сердечный индекс у лиц с МАС незначительно увеличивались с достижением достоверных различий между группами по показателю УИ$_{доп}$. Удельное периферическое сопротивление при этом наоборот уменьшалось и оказалось

минимальным во 2-й группе (51,2±10,1 дин/с/см$^{-5}$*мл). Увеличение УИ$_{доп}$ на фоне уменьшения УПС может свидетельствовать о тенденции к формированию гиперкинетического типа ЦГД у лиц с синдромом СТДС.

Таблица 9. Показатели центральной гемодинамики по данным постоянно-волновой допплерографии трансаортального потока

Показатели ЦГД	Контрольная группа, n=30	Группа 1, n=32	Группа 2, n=45	p
ЧСС, уд. в мин.	69,5±8,4	68,2±10,9	68,5±9,2	*0,61 **0,73 ***0,92
УО$_{доп}$, мл	70,9±14,4	73,1±9,9	76,3±13,3	*0,89 **0,90 ***0,16
УИ$_{доп}$, мл/м^2	37,0±5,6	37,5±4,8	40,4±6,3	*0,25 **0,04 ***0,92
УПС, дин/с/см$^{-5}$*мл	56,6±15,2	51,4±11,4	51,2±10,1	*0,81 **0,52 ***0,33
МОС$_{доп}$, л/мин	4,8±1,0	5,1±1,0	5,2±1,2	*0,67 **0,52 ***0,61
СИ$_{доп}$, л/мин/м^2	2,5±0,4	2,6±0,5	2,7±0,6	*0,78 **0,96 ***0,20

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

По результатам исследования данных допплерографии аортального потока был проведен анализ распределения по типам ЦГД внутри каждой из исследуемых групп, который подтверждает вышесказанное. Результаты анализа приведены в табл. 10. Гипокинетический и застойный тип гемодинамики не встречались ни в одной группе, что связано с критериями отбора пациентов на исследование (лица с ХСН не участвовали в данном исследовании). Эукинетический, гипер- и гипокинетический, а так же неопределенный типы ЦГД встречались во всех группах. Гиперкинетический тип преобладал у лиц с МАС, эукинетический тип ЦГД характеризовал контрольную группу.

Таблица 10. Распределение по типам центральной гемодинамики внутри исследуемых групп

Тип ЦГД	Контрольная группа, n=30	Группа 1, n=32	Группа 2, n=45
Эукинетический	16 (53,3%)	10 (31,3%)	12 (26,7%)
Гиперкинетический	9 (30%)	15 (46,9%)	24 (53,3%)
Гипокинетический	1 (3,3%)	1 (3%)	1 (2,2%)
Гиповолемический	0	0	0
Застойный	0	0	0
Неопределенный	4 (13,4%)	6 (18,8%)	8 (17,8%)

В контрольной группе преобладающим был эукинетический тип ЦГД (16 человек). Доля пациентов с гипер-, гипокинетическим и неопределенным типами составила 30%, 13,4% и 3,3% соответственно (рис. 25).

Рис. 25. Доля выявленных типов ЦГД в контрольной группе.

В 1-й группе выявлялись лица с эукинетическим (10 человек – 31,3%), гиперкинетическим (15 человек – 46,9%), гипокинетическим (1 человек – 3%) и неопределенным (6 человек – 18,8%) типами центральной гемодинамики. Преобладающим в данной группе является гиперкинетический тип ЦГД.

Во 2-й группе так же преобладал гиперкинетический тип ЦГД, который встречался больше, чем у половины обследованных с множественными МАС. Эукинетический тип был выявлен в 26,7% случаев, гипокинетический – в 2,2 % случаев, неопределенный тип составил 17,8 % (рис. 26).

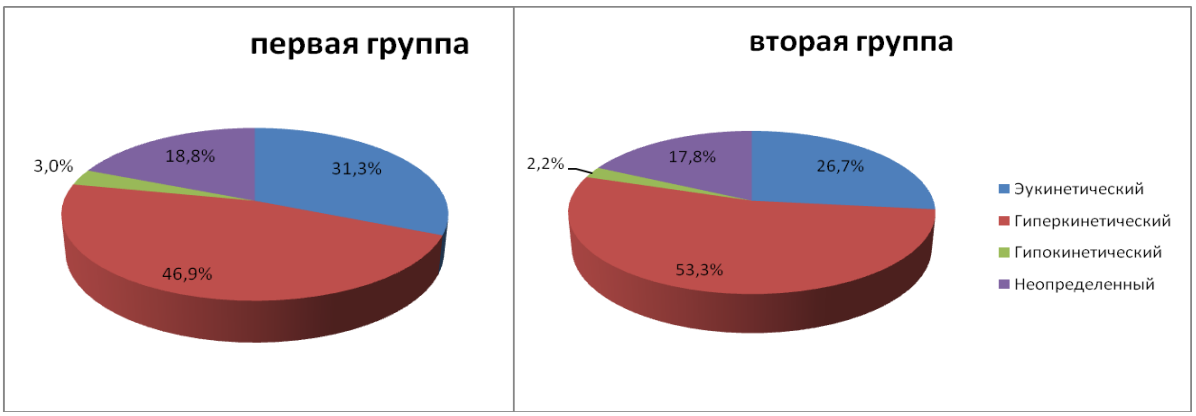

Рис. 26. Доля выявленных типов центральной гемодинамики у лиц с МАС.

Таким образом, у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца преобладающим оказался гиперкинетический тип ЦГД (рис. 27). При этом случаи его выявления сочетались с наличием изменений на ЭКГ у 21 человека из 2-й группы (87,5%) и 10 человек из 1-й группы (66,7%), что является прогностически неблагоприятным фактором.

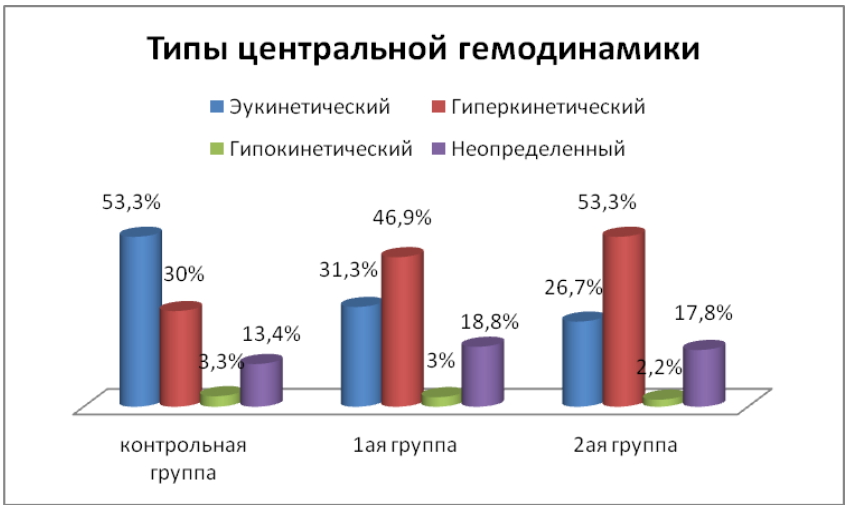

Рис. 27. Распределение по типам центральной гемодинамики внутри исследуемых групп.

3.4. Оценка диастолической функции левого и правого желудочка по данным импульсно-волновой допплерографии трансмитрального и транстрикуспидального потоков

Традиционная оценка диастолической функции ЛЖ с помощью импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока показала следующие результаты, которые представлены в табл. 11.

Таблица 11. Параметры трансмитрального и транстрикуспидального потоков в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p
$E_м$, см/с	92,4±12,3	90,0±11,9	83,2±13,3	*0,80 **0,01 ***0,58
$A_м$, см/с	59,4±9,8	57,8±8,5	55,5±7,5	*0,84 **0,50 ***0,77
$E_м/A_м$, усл.ед.	1,64±0,3	1,56±0,3	1,50±0,3	*0,91 **0,73 ***0,85
$DT_м$, мс	131,1±20,9	133,8±18,2	141,8±21,2	*0,71 **0,08 ***0,49
$ИВР_м$, мс	55,8±6,6	61,0±10,8	66,5±8,9	*0,32 **0,001 ***0,11
$E_т$, см/с	70,1±11,5	68,9±10,8	66,1±12,0	*0,82 **0,08 ***0,39
$A_т$, см/с	38,6±8,9	36,9±8,5	36,1±7,9	*0,54 **0,97 ***0,57
$E_т/A_т$, усл.ед.	1,88±0,3	1,84±0,3	1,79±0,3	*0,78 **0,51 ***0,89
$DT_т$, мс	132,4±19,0	130,2±17,5	129,7±16,5	*0,81 **0,49 ***0,91
$ИВР_т$, мс	47,0±9,8	52,0±14,1	55,9±15,2	*0,29 **0,02 ***0,31

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

Соотношение скорости пика $E_м$ и $A_м$ (соответствующих раннему и позднему диастолическому наполнению) оказалось более единцы практически у всех исследуемых лиц и составило 1,64±0,3 усл.ед. в контрольной группе, 1,56±0,3

усл.ед. в 1-й группе и 1,50±0,3 усл.ед. во 2-й группе. Однако при этом было отмечено достоверное снижение пика $E_м$ у лиц с двумя и более МАС по сравнению с группой контроля (83,2±13,3 см/с и 92,4±12,3 см/с соответственно, p=0,01). Кроме этого среди них у двух человек было выявлено, что показатель $E_м/A_м < 1$. Достоверное отличие количественных показателей трансмитрального потока у лиц с множественными МАС от контрольной группы заключалось так же в увеличении продолжительности времени изоволюмического расслабления, которое составило 66,5±8,9 мс и 55,8±6,6 мс соответственно (p=0,001). У лиц 1-й группы $ИВР_м$ оказалось несколько выше (61,0±10,8 мс), но достоверно не отличалось от здоровых лиц.

Время замедления трансмитрального потока в фазу раннего наполнения между группами достоверно не отличалось, однако имелась тенденция к его увеличению с достижением максимального значения во 2-й группе (141,8±21,2 мс), что в совокупности с удлинением времени $ИВР_м$ может свидетельствовать о нарушении релаксации ЛЖ.

Анализ показателей трантрикуспидального потока показал аналогичную динамику времени $ИВР_т$ правого желудочка с достоверным увеличением у лиц 2-й группы по сравнению с контрольной: 55,9±15,2 мс и 47,0±9,8 мс соответственно (p=0,02). В 1-й группе $ИВР_т$ составило 52,0±14,1 мс, что оказалось несколько выше, чем в группе контроля (рис. 28).

Пиковые скорости раннего и позднего наполнения правого желудочка, соотношение $E_т/A_т$, а так же время $DT_т$ между группами достоверно не различались. Отмечалось относительное снижение пика $E_т$ у лиц с множественными МАС по сравнению с контрольной группой (66,1±12,0 см/с и 70,1±11,5 см/с соответственно).

Снижение скорости раннего диастолического наполнения $E_м$ и удлинение времени $ИВР_м$ по данным Д-ЭхоКГ трансмитрального потока свидетельствует об ухудшении релаксационной функции миокарда ЛЖ у лиц с множественными МАС. Д-ЭхоКГ транстрикуспидального потока показала аналогичные изменения для ПЖ, однако, менее выраженные. Удлинение фазы ИВР сердечного цикла может быть

использовано в качестве маркера нарушенного расслабления миокарда при кардиальных проявлениях ДСТ.

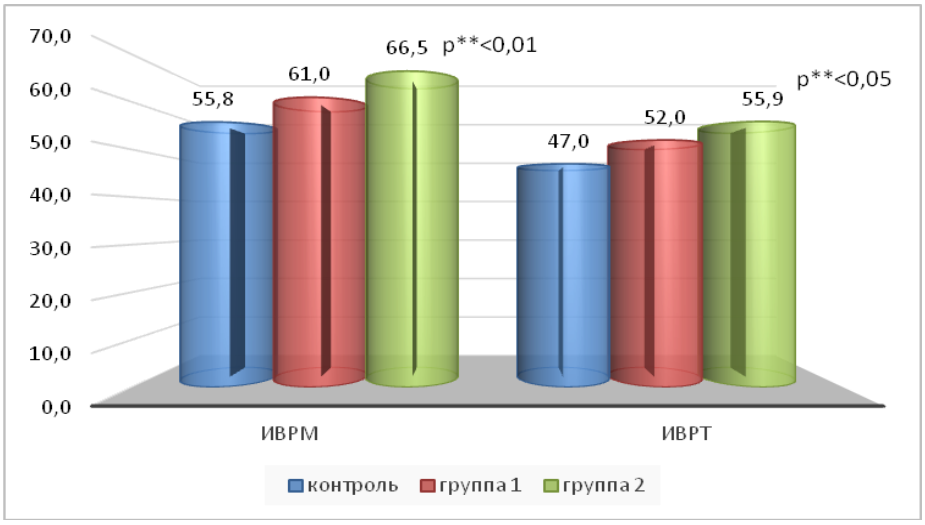

*Рис. 28. Диаграмма значений времени изоволюмического расслабления по данным Д-ЭхоКГ трансмитрального ($ИВР_м$) и транстрикуспидального ($ИВР_т$) потоков, где p** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой.*

3.5. Оценка производительности миокарда левого и правого желудочка по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движении фиброзных колец

3.5.1. Оценка показателей систолической функции левого и правого желудочка

Анализ продольной сократительной функции левого желудочка с помощью ИТД движения фиброзного кольца митрального клапана показал лишь тенденцию к снижению максимальной систолической скорости движения его латеральной и медиальной части в обоих группах по сравнению с контрольной, но значения не выходили за пределы нормальных: $S'_{МФКл}$ в контрольной группе составила 12,8±2,9 мс, в 1-й группе 12,6±2,2 мс, во 2-й группе 11,8±2,6 мс; $S'_{МФКм}$ 10,9±1,1мс, 10,1±0,9 мс, 9,6±1,1 мс соответственно. Время изоволюмического сокращения по данным ИТД МФКл удлинялось и у лиц с множественными МАС оказалось максимальным, составив 82,4±16,6 мс, что достоверно выше, чем в контрольной группе (65,7±11,1

мс, p=0,001). В 1-й группе время $ИВС_{МФКл}$ составило 73,1±12,0 мс, что несколько длиннее, чем в контрольной группе, но короче, чем у лиц 2-й группы (рис. 29).

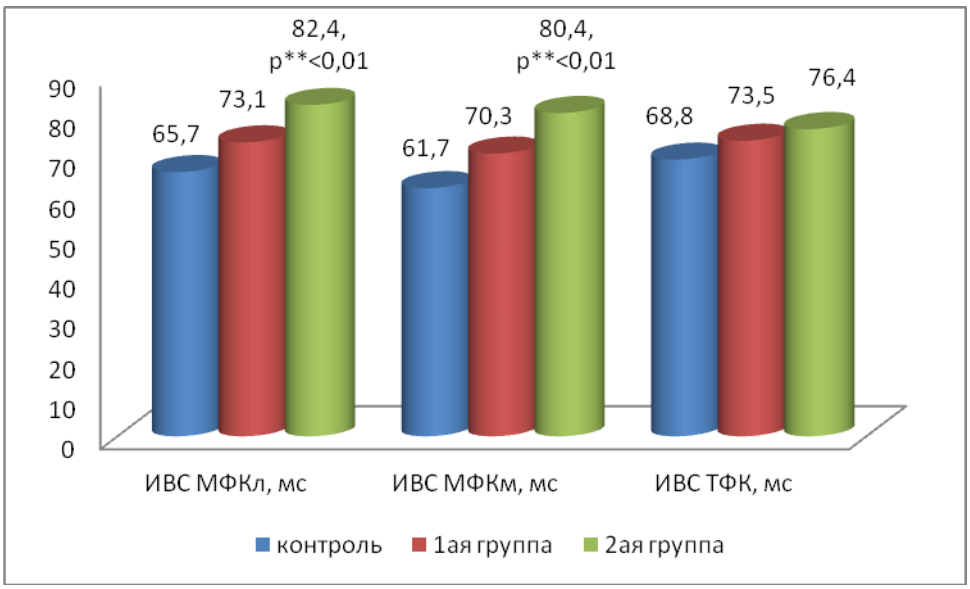

Рис. 29. Диаграмма значений времени ИВС по данным ИТД движения латеральной ($ИВС_{МФКл}$) и медиальной части ($ИВС_{МФКм}$) фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов ($ИВС_{ТФК}$).

Время $ИВС_{МФКм}$ так же оказалось максимальным у лиц 2-й группы, составив 80,4±9,8 мс, что достоверно длиннее чем в контрольной группе (61,7±10,6 мс, p=0,001) и незначительно выше чем в 1-й группе (70,3±12,6 мс).

Аналогичные изменения были выявлены при анализе сократительной функции правого желудочка с помощью ИТД движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, который показал незначительное снижение его максимальной систолической скорости движения у лиц с МАС ($S'_{ТФК}$ в контрольной группе составил 15,4±1,4 мс, в 1-й группе 14,7±1,9 мс, во 2-й группе 14,5±1,6 мс), однако достоверных различий выявлено не было (табл. 12).

Время $ИВС_{ТФК}$ правого желудочка по мере увеличения МАС удлинялось и во 2-й группе оказалось максимальным (76,4±14,0 мс), что выше, чем в контрольной и 1-й группе (68,8±10,7 мс и 73,5±12,5 мс соответственно), однако достоверных различий так же выявлено не было (p>0,05).

По данным ИТД существенного снижения систолической скорости движения митрального и трикуспидального фиброзного кольца, характеризующей систолическую функцию миокарда, у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ

выявлено не было. Однако, данный режим позволяет выявить ухудшение продольной сократительной функции миокарда обоих желудочков, в большей степени левого желудочка, в виде удлинения времени изоволюмического сокращения в группе с множественными МАС. Удлинение времени ИВС в группе с множественными МАС по данным ИТД движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов свидетельствует о тенденции к ухудшению продольной сократительной функции миокарда обоих желудочков, преимущественно левого.

Таблица 12. Оценка систолической функции левого и правого желудочков по данным ИТД движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p
$S'_{МФКл}$, см/с	12,8±2,9	12,6±2,2	11,8±2,6	*0,91 **0,38 ***0,41
$ИВС_{МФКл}$, мс	65,7±11,1	73,1±12,0	82,4±16,6	*0,27 **0,001 ***0,19
$S'_{МФКм}$, см/с	10,9±1,1	10,1±0,9	9,6±1,1	*0,72 **0,31 ***0,27
$ИВС_{МФКм}$, мс	61,7±10,6	70,3±12,6	80,4±9,8	*0,11 **0,001 ***0,29
$S'_{ТФК}$, см/с	15,4±1,4	14,7±1,9	14,5±1,6	*0,79 **0,41 ***0,89
$ИВС_{ТФК}$, мс	68,8±10,7	73,5±12,5	76,4±14,0	*0,89 **0,10 ***0,93

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

3.5.2. Оценка показателей диастолической функции левого желудочка

Импульсно-волновая тканевая допплерография движения МФК позволила выявить нарушение диастолической функции ЛЖ у 18 человек с синдромом СТДС. Отношение $E'_{МФКл}/A'_{МФКл} \leq 1$ оказалось у четырех человек из 2-й группы. У этих же лиц было обнаружено снижение показателя $E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$ медиальной части МФК, а так же еще у семи человек из обоих группы. Соотношение пика раннего диастолического наполнения и ранней диастолической скорости движения медиальной части МФК оказалось более восьми у семи человек, в то время как показатель $E_м/E'_{МФКл}$ оставался нормальным у всех исследуемых лиц. Важно отметить, что с увеличением количества МАС диастолическая дисфункция (ДД) выявлялась как по показателям скорости движения латеральной части МФК, так и медиальной, в то время, как у лиц с единственной аномалий ДД удалось выявить лишь по соотношению $E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$, что может свидетельствовать о более раннем нарушении процесса релаксации миокарда межжелудочковой перегородки.

В целом, между группами были выявлены следующие различия по стандартным показателям диастолической функции ЛЖ, оцененной по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии (табл. 13).

Значения пиковых скоростей движения латеральной части МФК $E'_{МФКл}$, $A'_{МФКл}$ и отношений $E'_{МФКл}/A'_{МФКл}$, $E_м/E'_{МФКл}$, а так же время замедления $DT'_{МФКл}$ и изоволюмического расслабления в контрольной группе составили: 17,8±2,8 см/с, 7,1±2,2 см/с, 2,5±0,9 усл.ед., 5,3±1,1 усл.ед., 87,9±18,7 мс и 48,8±11,0 мс.

У лиц 1-й группы по сравнению с контрольной отмечается незначительное уменьшение скорости $E'_{МФКл}$ на фоне увеличения скорости $A'_{МФКл}$ в фазу быстрого наполнения (16,9±2,2 см/с и 7,5±2,4 см/с соответственно).

У лиц 2-й группы по сравнению с контрольной отмечается достоверное уменьшение скорости $E'_{МФКл}$ (15,7±3,4 см/с, p=0,01) на фоне незначительного увеличения пика $A'_{МФКл}$ до 7,9±2,6 см/с. Соотношение $E'_{МФКл}/A'_{МФКл}$ так же имеет небольшую тенденцию к снижению в обоих группах, но в пределах нормальных

Таблица 13 - Показатели импульсно-волновой тканевой допплерографии движения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p
$E'_{МФКл}$, см/с	17,8±2,7	16,9±2,3	15,7±3,4	*0,53 **0,01 ***0,49
$A'_{МФКл}$, см/с	7,1±2,2	7,5±2,4	7,9±2,6	*0,67 **0,71 ***0,85
$E'_{МФКл}/A'_{МФКл}$, (усл.ед.)	2,5±0,9	2,4±0,8	2,2±0,9	*0,89 **0,64 ***0,98
$DT'_{МФКл}$, мс	87,9±18,7	90,9±16,6	94,9±14,0	*0,94 **0,78 *** 0,92
$E_м/ E'_{МФКл}$ (усл.ед.)	5,3±1,1	5,4±0,8	5,5±1,3	*0,84 **0,74 *** 0,97
$ИВР_{МФКл}$, мс	48,8±11,0	59,6±11,1	64,4±12,9	*0,02 **0,001 ***0,89
$E'_{МФКм}$, см/с	14,5±2,4	13,6±2,2	12,4±2,5	*0,50 **0,03 ***0,79
$A'_{МФКм}$, см/с	8,6±1,8	9,3±1,7	9,6±1,5	*0,78 **0,59 ***0,92
$E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$ (усл.ед.)	1,7±0,6	1,6±0,4	1,5±0,4	*0,81 ** 0,76 ***0,92
$DT'_{МФКм}$, мс	113,4 ±14,9	114,5±13,9	124±20,0	*0,99 **0,07 ***0,27
$E_м/ E'_{МФКм}$ (усл.ед.)	6,2±1,4	6,6±1,1	6,9±1,1	*0,97 ** 0,68 ***0,99
$ИВР_{МФКм}$, мс	58,9±11,7	69,0±11,8	72,1±11,7	*0,03 **0,001 ***0,93

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

значений. Показатели $E_м/E'_{МФКл}$ и $DT'_{МФКл}$ не отличались между группами.

Время $ИВР_{МФКл}$, как в 1-й, так и во 2-й группах достоверно увеличивалось по сравнению с контрольной и составило 59,6±11,1 мс (p=0,02) и 64,4±12,9 мс (p=0,001) соответственно.

Значения пиковых скоростей движения медиальной части МФК $E'_{МФКм}$, $A'_{МФКм}$ и отношений $E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$, $E_м/E'_{МФКм}$, а так же время замедления $DT'_{МФКм}$ и изоволюмического расслабления у лиц контрольной группы составили: 14,5±2,4 см/с, 8,6±1,8 см/с, 1,7±0,6 усл.ед., 6,2±1,4 усл.ед, 113,4 ±14,9 мс, 58,9±11,7 мс соответственно.

У лиц 1-й группы по сравнению с контрольной отмечается незначительное уменьшение максимальной скорости раннего диастолического движения медиальной части МФК (13,6±2,2 см/с), у лиц с множественными МАС - достоверное снижение $E'_{МФКм}$ (12,4±2,5 см/с, p=0,03). Отличие 1-й и 2-й групп от контрольной проявляется в увеличении пика $A'_{МФКм}$ (9,3±1,7 см/с и 9,6±1,5 см/с соответственно), в связи с чем соотношение $E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$ имеет тенденцию к снижению (1,6±0,4 усл.ед и 1,5±0,4 усл.ед.), однако остается в пределах нормальных значений. Время замедления раннего диастолического движения $МФК_м$ в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной незначительно увеличивается и составляет 114,5±13,9 мс и 124±20,0 мс соответственно. Показатель $E_м/E'_{МФКм}$ достоверно не отличался в 1-й и 2-й группах (6,6±1,1 усл.ед. и 6,9±1,1 усл.ед. соответственно).

Время $ИВР_{МФКм}$, как в 1-й, так и во 2-й группах характеризуется достоверным удлинением по сравнению с контрольной и составило 69,0±11,8 мс (p=0,03) и 72,1±11,7 мс (p=0,001) соответственно (рис. 30).

По данным ИТД достоверное удлинение времени изоволюмического расслабления в обеих группах наряду с уменьшением ранней диастолической скорости движения как латеральной, так и медиальной части МФК во 2-й группе свидетельствует о нарушении процессов релаксации миокарда левого желудочка у лиц с МАС.

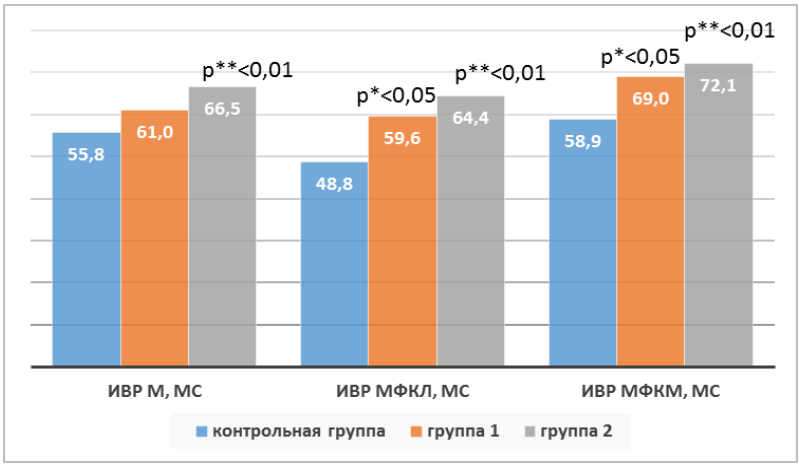

Рис. 30. Диаграмма значений времени ИВР по данным Д-ЭхоКГ трансмитрального ($ИВР_м$) потока и ИТД движения латеральной ($ИВР_{МФКл}$) и медиальной части ($ИВР_{МФКм}$) фиброзного кольца митрального клапана.

Таким образом, режим ИТД позволяет выявить нарушение диастолической функции ЛЖ уже при минимальных кардиальных проявлениях ДСТ, в то время как режим Д-ЭхоКГ только у лиц с множественными МАС, что делает данный метод более предпочтительным.

3.5.3. Оценка показателей диастолической функции правого желудочка

Значения пиковых скоростей движения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца $E'_{ТФК}$, $A'_{ТФК}$ и отношений $E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$, $E_т/E'_{ТФК}$, а так же время замедления $DT'_{ТФК}$ и изоволюмического расслабления в контрольной группе составили: 15,8±3,2 см/с, 11,6±2,9 см/с, 1,4±0,5 усл.ед., 5,8±1,2 усд.ед., 134,0±20,5 мс и 48,6±10,0 мс, что отображено в табл. 14.

Отличие 1-й и 2-й групп от контрольной проявляется в незначительном снижении пика ранней диастолической скорости движения ТФК и увеличении пика $A'_{ТФК}$ (15,4±2,3 см/с и 14,8±3,0 см/с; 11,9±3,0 см/с и 12,1±3,5 см/с соответственно), соотношение $E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$ практически не отличается (1,3±0,3 усл.ед. и 1,3±0,5 усл.ед.) Время замедления раннего диастолического движения ТФК в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной незначительно увеличивается и составляет 134,7±24,9 мс и 141,2±32,5 мс соответственно.

Показатель $E_т/E'_{ТФК}$ достоверно не отличался в 1-й и 2-й группах (5,9±1,2 усл.ед. и 6,0±1,1 усл.ед. соответственно), что свидетельствует о нормальном давлении в правом предсердии. Время $ИВР_{ТФК}$ в 1-й группе имело тенденцию к удлинению (51,8±14,4 мс), в группе с множественными МАС было достоверно длиннее по сравнению с контрольной группой (59,4±15,1 мс, p=0,02).

Таблица 14. Показатели импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзного кольца трикуспидального клапана

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p
$E'_{ТФК}$, см/с	15,8±3,2	15,4±2,3	14,8±3,0	*0,96 **0,48 ***0,95
$A'_{ТФК}$, см/с	11,6±2,9	11,9±3,0	12,1±3,5	*0,87 **0,71 ***0,93
$E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$ (усл.ед.)	1,4±0,5	1,3±0,3	1,3±0,5	*0,88 **0,88 ***0,98
$DT'_{ТФК}$, мс	134,0±20,5	134,7±24,9	141,2±32,5	*0,94 **0,26 *** 0,78
$E_т/E'_{ТФК}$ (усл.ед.)	5,8±1,2	5,9±1,2	6,0±1,1	*0,91 **0,89 *** 0,96
$ИВР_{ТФК}$, мс	48,6±10,0	51,8±14,4	59,4±15,1	*0,69 **0,02 ***0,23

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

Достоверное увеличение ИВР по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзного кольца трикуспидального клапана может свидетельствовать об ухудшении релаксационной функции миокарда правого желудочка у лиц с множественными МАС.

3.6. Оценка производительности миокарда левого и правого желудочков с помощью индекса Tei

3.6.1. Индекс Tei в оценке производительности миокарда левого желудочка по данным импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока

В табл. 15 представлены результаты анализа относительных временных параметров изометрических и динамических фаз сокращения миокарда ЛЖ и индекса Tei, полученных методом Д-ЭхоКГ трансмитрального потока. Интервал R-R и, соответственно, ЧСС во всех группах и контроле достоверно не отличались, таким образом, исключено влияние хроноинотропии.

Таблица 15. Индекс Tei и временные параметры трансмитрального потока по данным импульсно-волновой допплерографии

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p
R-R, мс	1036,4±182,4	901,8±140,1	900,6±119,9	*0,61 **0,73 ***0,92
$ИВС_м$, мс	68,7±10,3	75,9±12,4	81,2±10,2	*0,12 **0,002 ***0,45
$ИВР_м$, мс	55,8±6,6	61,0±10,8	66,5±8,9	*0,32 **0,001 ***0,11
индекс $Tei_м$, усл.ед.	0,40±0,04	0,48±0,05	0,53±0,07	*0,0001 **0,000 ***0,01
$МСО_м$, мс	411,6±23,8	423,9±25,8	435,0±29,2	*0,21 **0,002 ***0,39
$AVET_м$, мс	293,5±19,2	286,4±18,9	285,1±22,4	*0,68 **0,28 ***0,93

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

Индекс $Tei_м$, период закрытых митральных створок ($МСО_м$), время выброса в аорту ($AVET_м$) у здоровых лиц составили 0,40±0,04 усл.ед, 411,6±23,8 мс и 293,5±19,2 мс соответственно. Периоды изометрии – время изоволюмического расслабления и сокращения равны 55,8±6,6 мс и 68,7±10,3 мс.

У лиц 1 группы обнаружено меньшее время $AVET_м$ (286,4±18,9 мс) и большее время $МСО_м$ (423,9±25,8 мс), в связи с чем достоверно значительно выше оказался индекс $Tei_м$ 0,48±0,05 усл.ед. ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. Продолжительность фаз изометрии сердечного цикла, как изоволюмического сокращения, так и изоволюмического расслабления так же увеличивалась и составила 75,9±12,4 мс и 61,0±10,8 мс соответственно.

У лиц 2-й группы аналогичные изменения были максимально выражены: отмечалось достоверно большее время $МСО_м$ (435,0±29,2 мс, $p=0,002$) на фоне незначительного уменьшения времени выброса в аорту $AVET_м$ (285,1±22,4 мс), в связи с чем достоверно значительно выше оказался индекс $Tei_м$ 0,53±0,07 усл.ед. по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Фазы изоволюмического сокращения и расслабления достоверно удлинялись и составили 81,2±10,2 мс ($p=0,002$) и 66,5±8,9 мс ($p=0,001$) соответственно.

Отличие групп между собой заключается в достоверном увеличении индекса $Tei_м$ ($p=0,01$). Максимальное его значение в 1-й группе составило 0,53 усл.ед., во 2-й группе 0,61 усл.ед. (рис. 31).

Индекс $Tei_м$ по данным Д-ЭхоКГ трансмитрального потока является наиболее ранним маркером нарушения диастолической функции ЛЖ у лиц с ДСТ по сравнению с такими традиционными эхокардиографическими показателями, как $Е_м$, $Е'_{МФКл}$, $Е'_{МФКм}$ и время $ИВР_м$, которые достоверно увеличивались лишь в группе с множественными МАС, в то время, как данный показатель изменялся уже у лиц с единичными кардиальными проявлениями ДСТ. Увеличение индекса $Tei_м$ происходило преимущественно за счет удлинения периода закрытых митральных створок, иными словами за счет изометрии сердечного цикла, преимущественно времени изоволюмического расслабления. Таким образом, у лиц с МАС увеличение индекса $Tei_м$ свидетельствует преимущественно об истощении

потенциальной энергии миокарда, в то время как кинетическая компонента существенно не меняется.

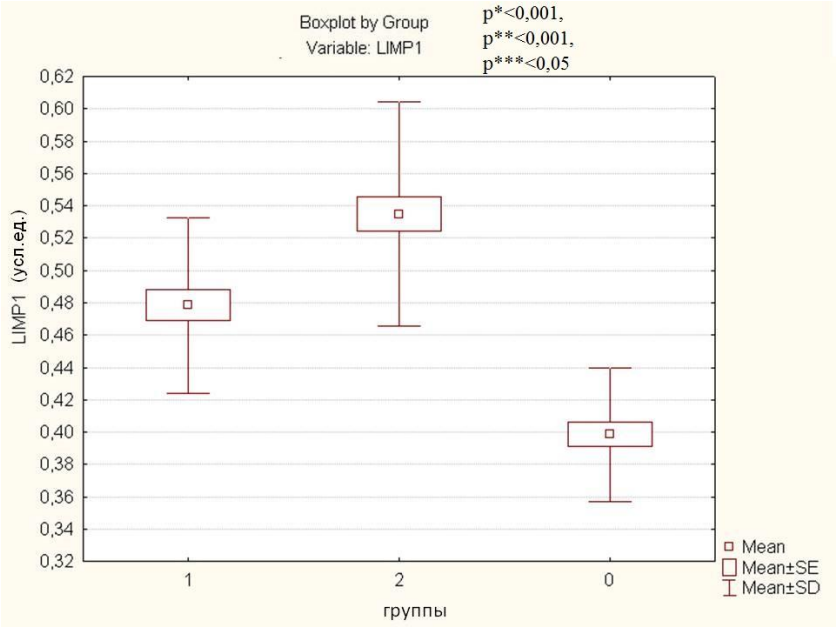

Рис. 31. Диаграмма индекса Tei$_м$ ЛЖ (LIMP1) в режиме Д-ЭхоКГ в норме (контрольная группа 0) и у лиц с МАС (группа 1 и 2).

3.6.2. Модифицированный индекс Tei в оценке производительности миокарда левого желудочка по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзного кольца митрального клапана

Расчет модифицированного индекса Tei в режиме ИТД проводился по графику движения латеральной и медиальной части МФК. По сравнению с предыдущим методом измерения наблюдалась аналогичная динамика: у лиц с МАС отмечалось достоверное увеличение индекса Tei по сравнению со здоровыми с достижением его пикового значения у пациентов в группе с множественными аномалиями. Интервал R-R и, соответственно, ЧСС во всех группах и контроле достоверно не отличались, таким образом, исключено влияние хроноинотропии.

При анализе данных ИТД движения латеральной части МФК у здоровых лиц из контрольной группы индекс Tei$_{МФКл}$, время МСО$_{МФКл}$, AVET$_{МФКл}$, ИВС$_{МФКл}$ и ИВР$_{МФКл}$ составили: 0,37±0,05 усл.ед.; 405,9±31,5 мс; 296,1±20,9 мс; 65,7±11,1 мс; 48,8±11,0 мс соответственно (табл. 16).

Таблица 16. Временные параметры движения фиброзного кольца митрального клапана и индекс Tei по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p
R-R, мс	1036,4±182,4	901,8±140,1	900,6±119,9	*0,61 **0,73 ***0,92
$ИВС_{МФКл}$, мс	65,7±11,1	73,1±12,0	82,4±16,6	*0,27 **0,001 ***0,19
$ИВР_{МФКл}$, мс	48,8±11,0	59,6±11,1	64,4±12,9	*0,02 **0,001 ***0,89
индекс $Tei_{МФКл}$, усл.ед.	0,37±0,05	0,44±0,05	0,51±0,09	*0,001 **0,000 ***0,01
$МСО_{МФКл}$, мс	405,9±31,5	419,7±26,5	437,5±34,3	*0,44 **0,001 ***0,12
$AVET_{МФКл}$, мс	296,1±20,9	292,2±18,0	291,0±22,3	*0,98 **0,52 ***0,99
$ИВС_{МФКм}$, мс	61,7±10,6	70,3±12,6	80,4±9,8	*0,11 **0,001 ***0,29
$ИВР_{МФКм}$, мс	58,9±11,7	69,0±11,8	72,1±11,7	*0,03 **0,001 ***0,93
индекс $Tei_{МФКм}$, усл.ед.	0,41±0,05	0,49±0,06	0,52±0,08	*0,0001 **0,000 ***0,14
$МСО_{МФКм}$, мс	399,7±25,6	418,2±26,5	430,5±28,2	*0,05 **0,001 ***0,24
$AVET_{МФКм}$, мс	283,2±17,9	281,4±15,7	279,5±34,6	*0,96 **0,89 ***0,91

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

У лиц с одной МАС обнаружено несколько большее время $МСО_{МФКл}$

(419,7±26,5 мс) и в связи с этим достоверно выше оказался индекс $Tei_{МФКл}$ (0,44±0,05 усл.ед.; p=0,001) по сравнению с группой контроля. При этом период изгнания крови в аорту практически не отличался (292,2±18,0 мс). В отношении фаз изометрии сердечного цикла отмечалось незначительное удлинение времени $ИВС_{МФКл}$ (73,1±12,0 мс) на фоне достоверного удлинения времени $ИВР_{МФКл}$ (59,6±11,1 мс; p=0,02).

У лиц из 2-ой группы так же отмечалось достоверное удлинение времени $МСО_{МФКл}$ (437,5±34,3 мс; p=0,001), что привело к значительному увеличению индекса $Tei_{МФКл}$ (0,51±0,09; p<0,001) по сравнению с контрольной группой. Таким образом, увеличение показателя происходило преимущественно за счет его потенциальной компоненты – удлинения времени изоволюмического сокращения (82,4±16,6 мс; p=0,001) и расслабления (64,4±12,9 мс; p=0,001), в то время как период изгнания крови в аорту практически не менялся (291,0±22,3 мс).

Отличие между 1-й и 2-й группами заключалось в достоверном увеличении индекса $Tei_{МФКл}$ (p=0,01) с достижением максимального значения у лиц с множественными МАС (рис. 32). Максимальный показатель в 1-й группе оказался равен 0,50 усл.ед, во 2-й группе 0,60 усл.ед.

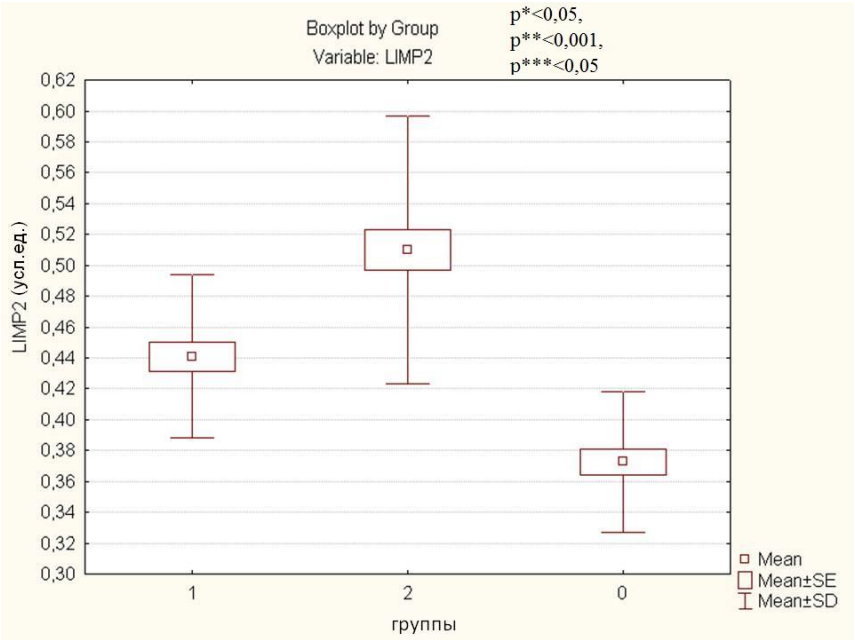

Рис. 32. Диаграмма индекса $Tei_{МФКл}$ (LIMP2) в режиме ИТД движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в норме (контрольная группа 0) и у лиц с МАС (группа 1 и 2).

При анализе данных ИТД движения медиальной части МФК значения индекса $Tei_{МФКм}$, $МСО_{МФКм}$, $AVET_{МФКм}$, $ИВС_{МФКм}$, $ИВР_{МФКм}$ у здоровых лиц составили 0,41±0,05 усл.ед., 399,7±25,6 мс; 283,2±17,9 мс; 61,7±10,6 мс и 58,9±11,7 мс соответственно (табл. 16).

У лиц 1-й группы обнаружено несколько большее время $МСО_{МФКм}$ (418,2±26,5 мс) и в связи с этим достоверно выше оказался индекс $Tei_{МФКм}$ (0,49±0,06 усл.ед.; $p<0,001$) по сравнению с группой контроля. При этом период изгнания крови в аорту имел тенденцию к уменьшению, но практически не отличался (281,4±15,7 мс). В отношении фаз изометрии сердечного цикла отмечалось удлинение как времени $ИВС_{МФКм}$ (70,3±12,6 мс), так и времени $ИВР_{МФКм}$ (69,0±11,8 мс, $p=0,03$) с преобладанием последнего.

У лиц 2-й группы изменения были аналогичные и более выраженные: индекс $Tei_{МФКм}$ оказался максимальным и составил 0,52±0,08 усл.ед., что достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).Увеличение показателя происходило преимущественно за счет удлинения времени $МСО_{МФКм}$ (430,5±28,2 мс, $p=0,001$), а именно за счет увеличения фазы изоволюмического сокращения и расслабления миокарда ЛЖ (80,4±9,8 мс и 72,1±11,7 мс соответственно, $p=0,001$), в то время как время $AVET_{МФКм}$ существенно не менялось (279,5±34,6 мс).

Отличие между 1-й и 2-й группами заключалось в увеличении индекса $Tei_{МФКм}$ с достижением максимального значения у лиц с множественными МАС, однако достоверных различий выявлено не было (рис. 33). Максимальный показатель в 1-й группе оказался равен 0,54 усл.ед, во 2-й группе 0,60 усл.ед.

Увеличение модифицированного индекса Tei по данным ИТД движения фиброзного кольца митрального клапана свидетельствует о нарушении диастолической функции ЛЖ у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца. Увеличение данного показателя отражает степень выраженности диспластического процесса, влияющего на производительность миокарда ЛЖ: у лиц с множественными МАС он оказался максимальным при измерении в режиме ИТД как латеральной, так и медиальной части МФК. Увеличение индекса $Tei_{МФКл}$ и индекса $Tei_{МФКм}$ так же, как и по данным Д-ЭхоКГ, происходило за счет

достоверного удлинения периода закрытых митральных створок на фоне незначительного укорочения времени выброса в аорту, то есть за счет увеличения продолжительности изометрии сердечного цикла, преимущественно времени ИВР. То есть, качество миокарда у лиц с МАС отличается изменением, главным образом, потенциальной энергии, в то время как кинетическая компонента существенно не меняется.

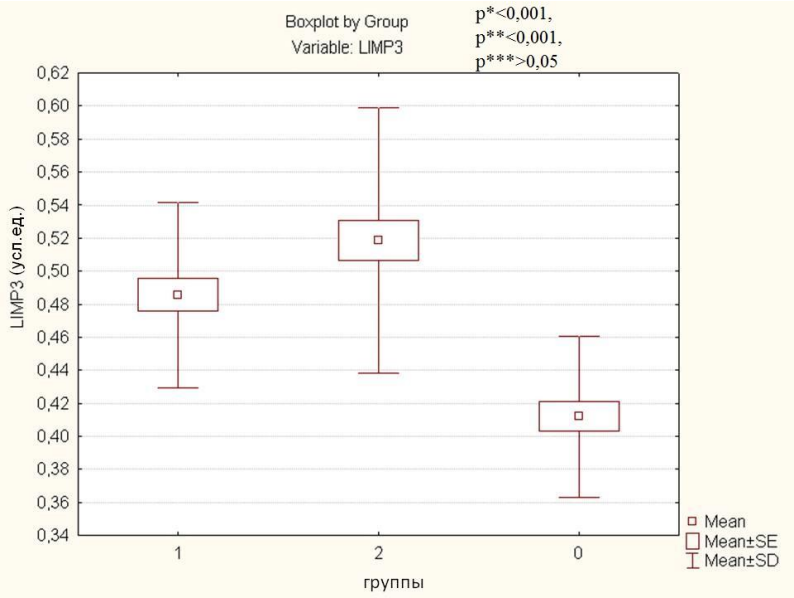

Рис. 33. Диаграмма индекса $Tei_{МФКм}$ (LIMP3) в режиме ИТД движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана в норме (контрольная группа 0) и у лиц с МАС (группа 1 и 2).

Индекс Tei, измеренный тремя способами, как по данным Д-ЭхоКГ, так и ИТД движения латеральной и медиальной части МФК, оказался наиболее ранним маркером диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ.

3.6.3. Сравнительный анализ значений индекса Tei левого желудочка и временных фаз сердечного цикла в разных режимах

При анализе индекса Tei и временных параметров сердечного цикла была произведена оценка методов измерения: в режимах Д-ЭхоКГ трансмитрального

потока и ИТД движения латериальной и медиальной части митрального фиброзного кольца как в контрольной группе, так и в группах с МАС.

У лиц контрольной группы индекс $Tei_{МФКм}$ оказался достоверно выше, чем индекс $Tei_{МФКл}$ (0,41±0,05 усл.ед. и 0,37±0,05 усл.ед., p=0,004) и практически не отличался от индекса, рассчитанного традиционным способом (0,40±0,04 усл.ед., p=0,09), при этом последний так же был выше индекса $Tei_{МФКл}$ (p=0,02). Аналогичные изменения наблюдались и по показателю времени изоволюмического расслабления. Время ИВР, рассчитанное в режиме Д-ЭхоКГ трансмитрального потока, отличалось от времени ИВР по данным ИТД как латеральной, так и медиальной части МФК: показатель $ИВР_м$ составил 55,8±6,6 мс, что достоверно выше $ИВР_{МФКл}$ (48,8±11,0 мс, p=0,02), но несколько ниже $ИВР_{МФКм}$ (58,9±11,7 мс). Таким образом, как время ИВР, так и индекс Tei при измерении по данным ИТД медиальной части МФК оказались максимальными (рис. 34 А). При этом время выброса в аорту $AVET_{МФКм}$ наоборот оказалось минимальным и составило 283±17,9 мс.

У лиц 1-й группы наблюдалась аналогичная динамика: индекс $Tei_{МФКм}$ оказался максимальным (0,49±0,06 усл.ед.), что достоверно выше индекса $Tei_{МФКл}$ (0,44±0,05 усл.ед., p=0,001). Традиционный показатель при этом был достоверно выше индекса $Tei_{МФКл}$ (0,48±0,05, p=0,003), но практически не отличался от индекса $Tei_{МФКм}$ (рис. 34 Б). Время $ИВР_{МФКм}$ так же, как и в контрольной группе оказалось максимальным и составило 69,0±11,8 мс, что достоверно выше, чем время $ИВР_{МФКл}$ (59,6±11,1 мс, p=0,01) и $ИВР_м$ по данным Д-ЭхоКГ трансмитрального потока (61,0±10,8 мс, p=0,01).

У лиц 2-й группы индекс Tei по данным всех трех методов измерения оказался максимальным и составил 0,53±0,07 усл.ед.; 0,51±0,09 усл.ед., 0,52±0,08 усл.ед. соответственно, однако различия нивелировались (рис. 34 В).

Анализ методов измерения индекса Tei выявил, что показатель, рассчитанный по данным ИТД медиальной части МФК, достоверно выше индекса $Tei_{МФКл}$ в первой группе (p<0,01), что может свидетельствовать о более раннем нарушении процесса расслабления в межжелудочковой перегородке по сравнению

с боковой стенкой ЛЖ. Сравнение режима Д-ЭхоКГ и режима ИТД показало, что значения традиционного индекса $Tei_м$ тождественны значениям индекса $Tei_{МФКм}$ в контрольной и 1-й группах, из чего можно сделать вывод о том, что модифицированный индекс предпочтительнее измерять по графику движения медиальной части МФК.

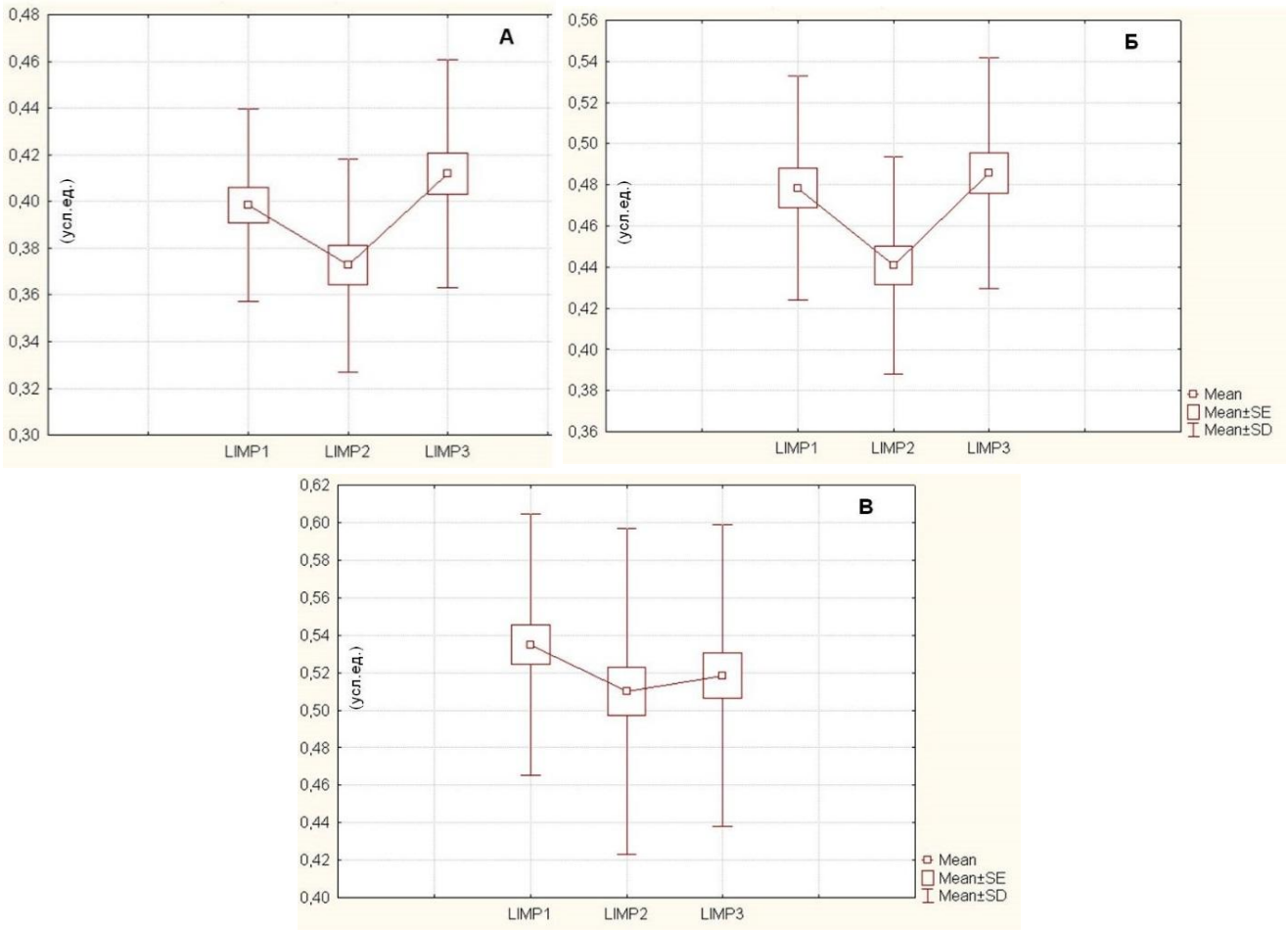

Рис. 34. Диаграмма индекса $Tei_м$ (LIMP1), индекса $Tei_{МФКл}$ (LIMP 2) и индекса $Tei_{МФКм}$ (LIMP3) в контрольной группе (А), в группе 1 (Б) и в группе 2 (В), где Mean - среднее значение, Mean±SE – среднее ± стандартизированная ошибка среднего, Mean±SD – среднее ± среднеквадратичное отклонение.

3.6.4. Индекс Tei в оценке производительности миокарда правого желудочка по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзного кольца трикуспидального клапана

Оценка относительных временных параметров изометрических и динамических фаз сокращения миокарда ПЖ по данным ИТД движения ТФК так же выявила увеличение индекса $Tei_{ТФК}$ у лиц с МАС. Интервал R-R и, соответственно, ЧСС во всех группах и контроле достоверно не отличались, таким образом, исключено влияние хроноинотропии.

При анализе данных ИТД ТФК у здоровых лиц из контрольной группы индекс $Tei_{ТФК}$, время $ТСО_{ТФК}$, $PVET_{ТФК}$, $ИВС_{ТФК}$ и $ИВР_{ТФК}$ составили: 0,40±0,04 усл.ед., 377,6±31,9 мс; 273,3±25,6 мс, 68,8±10,7 мс, 48,6±10,0 мс соответственно. Максимальное значение индекса $Tei_{ТФК}$ составило 0,45 усл.ед. (табл. 17).

Таблица 17 - Временные параметры движения трикупидального фиброзного кольца и индекса $Tei_{ТФК}$ по данным импульсно-волновой тканевой допплерографии

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p
R-R	1036,4±182,4	901,8±140,1	900,6±119,9	*0,61 **0,73 ***0,92
$ИВС_{ТФК}$, мс	68,8±10,7	73,5±12,5	76,4±14,0	*0,89 **0,10 ***0,93
$ИВР_{ТФК}$, мс	48,6±10,0	51,8±14,4	59,4±15,1	*0,69 **0,02 ***0,23
индекс $Tei_{ТФК}$, усл.ед.	0,40±0,04	0,48±0,06	0,50±0,08	*0,000 **0,000 ***0,29
$ТСО_{ТФК}$, мс	377,6±31,9	391,6±36,1	407,7±33,9	*0,10 **0,001 ***0,32
$PVET_{ТФК}$, мс	273,3±25,6	270,3±24,7	268,4±19,6	*0,71 **0,84 ***0,68

*Примечание: * – достоверность различий группы 1 с контрольной группой; ** – достоверность различий группы 2 с контрольной группой; *** – достоверность различий между группой 1 и группой 2.*

У лиц в 1-й группе индекс $Tei_{ТФК}$ оказался достоверно выше, чем в контрольной группе и составил 0,48±0,06 усл.ед. (p<0,001). Его повышение связано с преимущественным увеличением периода $ТСО_{ТФК}$ (391,6±36,1 мс) на фоне незначительного уменьшения времени $PVET_{ТФК}$ (270,3±24,7 мс), то есть с удлинением фазы изометрии сердечного цикла. Так, время $ИВС_{ТФК}$ составило 73,5±12,5 мс, время $ИВР_{ТФК}$ 51,8±14,4 мс, что несколько выше, чем у здоровых лиц. Максимальное значение индекса $Tei_{ТФК}$ составило 0,54 усл.ед.

У лиц 2-й группы существенное увеличение индекса $Tei_{ТФК}$ до 0,50±0,08 усл.ед. (p<0,001) по сравнению с контрольной группой так же было связано с преимущественным удлинением периода $ТСО_{ТФК}$ 407,7±33,9 мс (p=0,001) на фоне тенденции к укорочению $PVET_{ТФК}$ (268,4±19,6 мс). При этом время изоволюмического сокращения и расслабления увеличивалось (76,4±14,0 мс; 59,4±15,1 мс) с преобладанием последнего (p=0,02). Максимальное значение индекса $Tei_{ТФК}$ составило 0,58 усл.ед.

Различие между первой и второй группами по индексу $Tei_{ТФК}$ оказалось не столь существенно, как при оценке диастолической функции ЛЖ (рис. 35).

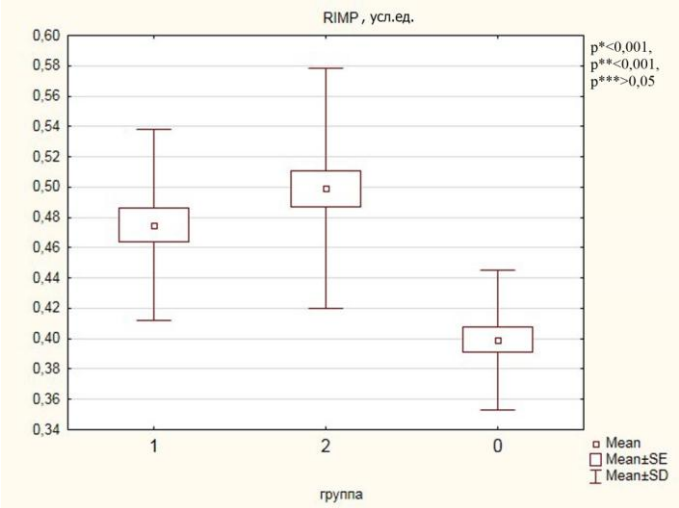

Рис. 35. Диаграмма индекса $Tei_{ТФК}$ (RIMP) в режиме ИТД движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в контрольной группе (0) и у лиц с МАС (группа 1 и 2).

Увеличение индекса $Tei_{ТФК}$, рассчитанного в режиме ИТД, в 1-й и 2-й группах за счет суммарного изометрического состояния с преимущественным удлинением фазы $ИВР_{ТФК}$ свидетельствует о нарушении диастолической функции

ПЖ у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца. При этом в группе с множественными МАС индекс $Tei_{ТФК}$ оказался максимальным, что предполагает наличие влияния степени выраженности диспластических изменений сердечно-сосудистой системы на процессы релаксации миокарда правого желудочка.

3.7. Диагностическая информативность индекса Tei в оценке диастолической дисфункции левого желудочка у лиц с малыми аномалиями сердца (ROC-анализ)

ROC-анализ дает представление о диагностической ценности индекса Tei при выявлении диастолической дисфункции ЛЖ и позволяет сравнить эффективность его различных способов измерения. Для каждого индекса Tei, рассчитанного в разных режимах, строили характеристическую ROC-кривую и оценивали значения площади под ней (AUC, area under the curve). Кривые индекса $Tei_{м}$ и индекса $Tei_{МФКм}$ расположены выше и левее диагонали, соединяющей левый нижний и правый верхний углы графика чувствительность/специфичность, а так же кривой индекс $Tei_{МФКл}$ (рис. 36).

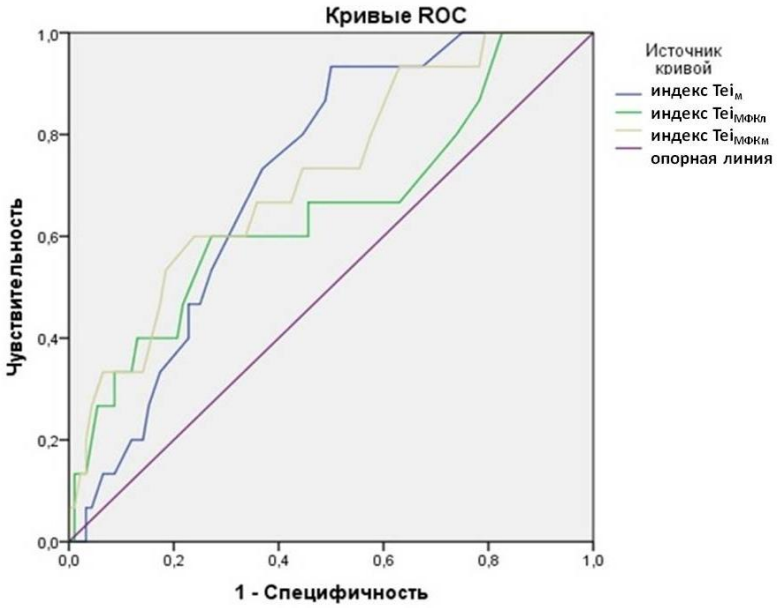

Рис. 36. Характеристические кривые индексов Tei для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с МАС.

Это говорит о том, что эффективность индекса $Tei_{м}$ и индекса $Tei_{МФКм}$ как диагностического теста диастолической дисфункции ЛЖ выше, чем индекса индекс $Tei_{МФКл}$.

Более наглядно это подтверждается значением площади под характеристическими кривыми: чем больше эта площадь, тем эффективнее тест (табл.18). Общая эффективность ROC-кривой индекса $Tei_{МФКл}$ для диагностики ДД ЛЖ является средней, так как площадь под ней оказалась меньше 0,7 и равна 0,652±0,083 (95% доверительный интервал 0,489-0,815, p=0,04). Максимальной оказалась площадь под кривой индекса $Tei_{МФКм}$, которая составила 0,754±0,070 (95% доверительный интервал 0,583-0,858, p=0,001), что по экспертной шкале расценивается как «хорошее» качество классификатора при решении поставленной задачи (интервал AUC 0,7-0,8). Площадь под характеристической кривой индекса $Tei_{м}$ оказалась чуть меньше и составила 0,718±0,075 (95% доверительный интервал 0,605-0,830, p=0,007), что так же соответствует хорошей предсказательной способности модели.

Таблица 18. Характеристики индексов Tei в качестве диагностического теста диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с МАС

Тестовая переменная	AUC	p	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
индекс $Tei_{м}$	0,718±0,075	0,007	0,605	0,830
индекс $Tei_{МФКл}$	0,652±0,083	0,044	0,489	0,815
индекс $Tei_{МФКм}$	0,754±0,070	0,001	0,583	0,858

Таким образом, из трех способов измерения индекса Tei предпочтение следует отдавать методу импульсно-волновой тканевой допплерографии медиальной части МФК, так как эффективность индекса $Tei_{МФКм}$ в качестве диагностического теста диастолической дисфункции ЛЖ оказалась максимальной.

3.7.1. Чувствительность и специфичность индекса $Tei_{МФКм}$ в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка

Выбор порогового значения индекса $Tei_{МФКм}$ с целью раннего выявления нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ зависел, прежде всего, от клинической задачи, определяющей «цену потерь» при различных соотношениях ожидаемых ложно-положительных и ложно-отрицательных находок. Положительным считался результат, при котором нарушение диастолической функции ЛЖ по значению индекса $Tei_{МФКм}$ подтверждалось при ее традиционной оценке согласно рекомендациям Европейской ассоциации и Американского общества специалистов по ЭхоКГ (с помощью показателей $Е_м/А_м$, $Е'_{МФКл}/А'_{МФКл}$, $Е'_{МФКм}/А'_{МФКм}$, $Е_м/Е'_{МФКл}$, $Е_м/Е'_{МФКм}$). Ложноположительный результат – при котором ДД выявлялась на основании увеличения индекса $Tei_{МФКм}$, но не подтверждалась при традиционной оценке диастолической функции. Ложноотрицательный результат – при котором ДД при оценке с помощью индекса $Tei_{МФКм}$ не выявлялась, но была подтверждена «золотым стандартом». Отрицательным признан результат, при котором ДД не выявлялась как с помощью индекса $Tei_{МФКм}$, так и при традиционной оценке диастолической функции. В приведенной ниже табл. 19 отражены показатели диагностической эффективности для ряда пороговых значений индекса $Tei_{МФКм}$. Как следует из таблицы, наиболее высокое совокупное значение чувствительности и специфичности теста, определено в оптимальная точке разделения (J=43,3), соответствующей значению индекса $Tei_{МФКм}$ 0,46 усл.ед. При данном значении чувствительность теста составила 93,3%, специфичность – 50%, предсказательная ценность положительного теста 23,3%, предсказательная ценность отрицательного теста 97,9%. Это означает, что у 93,3% пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ диагностический тест будет положителен, у 50% лиц, не имеющих нарушения релаксационной функции миокарда ЛЖ, результаты будут отрицательными. При использовании данного значения теста окажутся пропущены всего 6,7% лиц с

диастолической дисфункцией, однако 50% пациентов без ДД будут ошибочно отнесены к больным. В этом случае, несмотря на невысокие значения специфичности, обеспечиваются высокие значения чувствительности и предсказательной ценности отрицательного теста, что отвечает задачам исследования по поиску раннего маркера нарушения производительности миокарда и выявления лиц, нуждающихся в динамическом наблюдении. Кроме того, в данной точке разделения индекс $Tei_{МФКм}$ отвечает минимальным требованиям,

Таблица 19. Точность индекса $Tei_{МФКм}$ для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с МАС

Cut-off point, усл.ед.	Se, %	Sp, %	FP, %	FN, %	J	P, %	+PV, %	-PV, %	E, %
0,00	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	14,0	14,0	100,0	14,0
0,30	100,0	1,1	98,9	0,0	1,1	14,0	14,2	100,0	15,0
0,33	100,0	2,2	97,8	0,0	2,2	14,0	14,3	100,0	15,9
0,34	100,0	3,3	96,7	0,0	3,3	14,0	14,4	100,0	16,8
0,35	100,0	4,3	95,7	0,0	4,3	14,0	14,6	100,0	17,8
0,36	100,0	6,5	93,5	0,0	6,5	14,0	14,9	100,0	19,6
0,37	100,0	8,7	91,3	0,0	8,7	14,0	15,2	100,0	21,5
0,38	100,0	12,0	88,0	0,0	12,0	14,0	15,6	100,0	24,3
0,39	100,0	16,3	83,7	0,0	16,3	14,0	16,3	100,0	28,0
0,40	100,0	21,7	78,3	0,0	21,7	14,0	17,2	100,0	32,7
0,41	100,0	25,0	75,0	0,0	25,0	14,0	17,9	100,0	35,5
0,42	93,3	32,6	67,4	6,7	25,9	14,0	18,4	96,8	41,1
0,44	93,3	39,1	60,9	6,7	32,5	14,0	20,0	97,3	46,7
0,45	93,3	42,4	57,6	6,7	35,7	14,0	20,9	97,5	49,5
0,46	**93,3**	**50,0**	**50,0**	**6,7**	**43,3**	**14,0**	**23,3**	**97,9**	**56,1**
0,47	86,7	51,1	48,9	13,3	37,8	14,0	22,4	95,9	56,1
0,48	80,0	55,4	44,6	20,0	35,4	14,0	22,6	94,4	58,9
0,49	73,3	63,0	37,0	26,7	36,4	14,0	24,4	93,5	64,5
0,50	53,3	72,8	27,2	46,7	26,2	14,0	24,2	90,5	70,1
0,51	46,7	75,0	25,0	53,3	21,7	14,0	23,3	89,6	71,0
0,52	46,7	77,2	22,8	53,3	23,8	14,0	25,0	89,9	72,9
0,53	40,0	77,2	22,8	60,0	17,2	14,0	22,2	88,8	72,0
0,54	33,3	82,6	17,4	66,7	15,9	14,0	23,8	88,4	75,7
0,55	26,7	84,8	15,2	73,3	11,4	14,0	22,2	87,6	76,6
0,56	20,0	85,9	14,1	80,0	5,9	14,0	18,8	86,8	76,6
0,57	20,0	88,0	12,0	80,0	8,0	14,0	21,4	87,1	78,5
0,58	13,3	91,3	8,7	86,7	4,6	14,0	20,0	86,6	80,4
0,59	13,3	92,4	7,6	86,7	5,7	14,0	22,2	86,7	81,3
0,61	13,3	93,5	6,5	86,7	6,8	14,0	25,0	86,9	82,2
0,62	6,7	95,7	4,3	93,3	2,3	14,0	20,0	86,3	83,2
0,63	6,7	96,7	3,3	93,3	3,4	14,0	25,0	86,4	84,1
0,66	0,0	96,7	3,3	100,0	-3,3	14,0	0,0	85,6	83,2
1,00	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	14,0	0,0	86,0	86,0

предъявляемым к скриниговому тесту – чувствительность не менее 80%, специфичность не менее 50%.

Точкой баланса, в которой чувствительность и специфичность примерно совпадают, является точка, соответствующая значению индекса $Tei_{МФКм}$ 0,49 усл.ед (J=36,4). При данной точке разделения увеличивается точность теста (64,5%) и возрастает специфичность (63%), однако это происходит за счет потери чувствительности до 73%. С одной стороны, на 13% уменьшится число лиц, у которых ошибочно будет диагностирована ДД ЛЖ (37% ложноположительных результатов), а с другой стороны на 20% увеличится доля пропущенных лиц с нарушенной производительностью миокарда ЛЖ (26,7% ложноотрицательных результатов). Уменьшение числа ложноположительных результатов на фоне превалирующего увеличения ложноотрицательных не способствует раннему выявлению лиц с ДД ЛЖ.

Если выбрать порог индекса Tei 0,41 усл.ед., при котором чувствительность теста максимально высокая (100%), то получим гипердиагностику ДД у лиц с МАС. А если зафиксировать порог на уровне 0,66 усл.ед., то будем диагностировать лиц, только доподлинно имеющих нарушение диастолической функции ЛЖ (специфичность 96,7%), что так же не способствует решению поставленных задач.

Таким образом, значение индекса $Tei_{МФКм} \geq 0,46$ усл.ед. позволяет выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ у лиц с МАС с чувствительностью 93,3% и специфичностью 50%.

3.8. Диагностическая информативность индекса Tei в оценке диастолической дисфункции правого желудочка у лиц с малыми аномалиями сердца (ROC-анализ)

Возможности индекса $Tei_{ТФК}$ в дифференциальной диагностике нормальной и нарушенной диастолической функции миокарда правого желудочка так же были оценены методом ROC-анализа.

Анализ характеристической кривой индекса $Tei_{ТФК}$ как диагностического теста диастолической дисфункции ПЖ у лис с МАС показал, что она расположена выше и левее диагонали, соединяющей левый нижний и правый верхний углы графика чувствительность/специфичность (рис. 37). Общая эффективность теста для диагностики ДД ПЖ оказалась чуть ниже, чем для ЛЖ. Прогностическая сила теста является средней, так как площадь под характеристической кривой составляет 0,687 ± 0,068 (95% доверительный интервал 0,537-0,804, p=0,02).

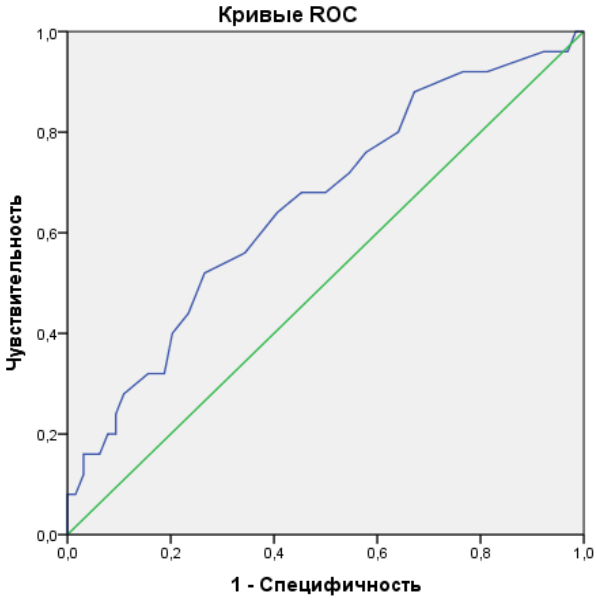

Рис. 37. Характеристическая кривая индекса $Tei_{ТФК}$ для диагностики диастолической дисфункции ПЖ у лиц с МАС.

Как следует из табл. 20, наиболее высокое совокупное значение чувствительности и специфичности теста, определено в оптимальная точке разделения (J=29,5), соответствующей значению индекса $Tei_{ТФК}$ 0,48 усл.ед. При данном значении специфичность оказалась высокой – 71,6%, однако чувствительность теста составила всего 57,9%, точность теста 69,2%. Это означает, что у 71,6% лиц, у которых нет нарушения диастолической функции миокарда ПЖ, результаты будут отрицательными и всего 26,4% пациентов без ДД будут ошибочно отнесены к больным. При этом у 57,9% пациентов с ДД диагностический тест будет положителен, однако чуть меньше половины лиц (42,1%) с нарушением диастолической функции ПЖ окажутся пропущены. Данное значение индекса

$Tei_{ТФК}$ не может быть использовано, так как не способствует раннему выявлению лиц с диастолической дисфункцией ПЖ.

Таблица 20. Точность индекса $Tei_{ТФК}$ для диагностики диастолической дисфункции правого желудочка у лиц с МАС

Cut-off point, усл.ед.	Se, %	Sp, %	FP, %	FN, %	J	P, %	+PV, %	-PV, %	E, %
0,32	100,0	1,1	98,9	0,0	1,1	17,8	17,9	100,0	18,7
0,34	100,0	3,4	96,6	0,0	3,4	17,8	18,3	100,0	20,6
0,35	94,7	4,5	95,5	5,3	-0,7	17,8	17,6	80,0	20,6
0,37	94,7	8,0	92,0	5,3	2,7	17,8	18,2	87,5	23,4
0,38	94,7	18,2	81,8	5,3	12,9	17,8	20,0	94,1	31,8
0,39	94,7	22,7	77,3	5,3	17,5	17,8	20,9	95,2	35,5
0,40	89,5	29,5	70,5	10,5	19,0	17,8	21,5	92,9	40,2
0,41	84,2	33,0	67,0	15,8	17,2	17,8	21,3	90,6	42,1
0,42	84,2	40,9	59,1	15,8	25,1	17,8	23,5	92,3	48,6
0,43	73,7	44,3	55,7	26,3	18,0	17,8	22,2	88,6	49,5
0,44	68,4	47,7	52,3	31,6	16,1	17,8	22,0	87,5	51,4
0,45	68,4	53,4	46,6	31,6	21,8	17,8	24,1	88,7	56,1
0,46	68,4	59,1	40,9	31,6	27,5	17,8	26,5	89,7	60,7
0,47	63,2	65,9	34,1	36,8	29,1	17,8	28,6	89,2	65,4
0,48	**57,9**	**71,6**	**28,4**	**42,1**	**29,5**	**17,8**	**30,6**	**88,7**	**69,2**
0,49	52,6	76,1	23,9	47,4	28,8	17,8	32,3	88,2	72,0
0,50	42,1	78,4	21,6	57,9	20,5	17,8	29,6	86,3	72,0
0,51	36,8	80,7	19,3	63,2	17,5	17,8	29,2	85,5	72,9
0,52	36,8	83,0	17,0	63,2	19,8	17,8	31,8	85,9	74,8
0,53	26,3	83,0	17,0	73,7	9,3	17,8	25,0	83,9	72,9
0,54	21,1	86,4	13,6	78,9	7,4	17,8	25,0	83,5	74,8
0,55	21,1	88,6	11,4	78,9	9,7	17,8	28,6	83,9	76,6
0,56	21,1	89,8	10,2	78,9	10,8	17,8	30,8	84,0	77,6
0,57	21,1	92,0	8,0	78,9	13,1	17,8	36,4	84,4	79,4
0,59	15,8	94,3	5,7	84,2	10,1	17,8	37,5	83,8	80,4
0,60	15,8	95,5	4,5	84,2	11,2	17,8	42,9	84,0	81,3
0,62	15,8	96,6	3,4	84,2	12,4	17,8	50,0	84,2	82,2
0,63	15,8	97,7	2,3	84,2	13,5	17,8	60,0	84,3	83,2
0,64	10,5	98,9	1,1	89,5	9,4	17,8	66,7	83,7	83,2
0,65	10,5	100,0	0,0	89,5	10,5	17,8	100,0	83,8	84,1
0,66	5,3	100,0	0,0	94,7	5,3	17,8	100,0	83,0	83,2

Точкой баланса, в которой чувствительность и специфичность примерно совпадают, является точка, соответствующая значению индекса $Tei_{ТФК}$ 0,47 усл.ед. (J=29,1). При этом чувствительность теста увеличивается до 63,2% с незначительной потерей специфичности до 65,9%. Однако 36,8% лиц с ДД правого желудочка окажутся пропущены. В точке разделения, соответствующей значению

показателя 0,46 усл.ед. (J=27,5), чувствительность возрастает до 68,4%, что приведет к уменьшению числа ложноотрицательных результатов до 31,6%, то есть меньшее количество людей с нарушением релаксации ПЖ окажутся пропущены. В точке разделения соответствующей значению показателя 0,42 усл.ед., при котором тест обладает достаточной чувствительностью (84,2%), специфичность очень низкая – 40,9%. При анализе чувствительности и специфичности теста не найдено ни одной точки разделения, при которой он отвечал бы минимальным требованиям, предъявляемым к скрининговому тесту.

Таким образом, значение индекса $Tei_{ТФК} \geq 0,46$ усл.ед. позволяет выявить диастолическую дисфункцию ПЖ у лиц с МАС с чувствительностью 68,4% и специфичностью 59,1%. Данные значение эффективности теста менее информативны для диагностики диастолической дисфункции ПЖ и могут свидетельствовать о том, что релаксационная функция правого желудочка у лиц с ДСТ страдает в меньшей степени, чем левого.

3.9. Корреляционный анализ индекса Tei и показателей центральной гемодинамики

3.9.1. Корреляционный анализ индекса Tei и эхокардиографических показателей в В-режиме

С целью выявления тесных взаимосвязей между этими параметрами был выполнен корреляционный анализ индекса Tei для ЛЖ по данным Д-ЭхоКГ и ИТД латеральной и медиальной части МФК и индекса Tei для ПЖ в режиме ИТД ТФК с показателями центральной гемодинамики по данным стандартной ЭхоКГ.

Полученные результаты показали высокую положительную связь количества МАС и индекса Tei, как левого, так и правого желудочка: для индекса $Tei_{м}$ r=0,722, индекса $Tei_{МФКл}$ r=0,698, индекса $Tei_{МФКм}$ r=0,767, индекса $Tei_{ТФК}$ r=0,637 (p=0,0001). Это отражает наличие влияния степени выраженности кардиальных проявлений ДСТ на производительность миокарда обоих желудочков (рис. 38).

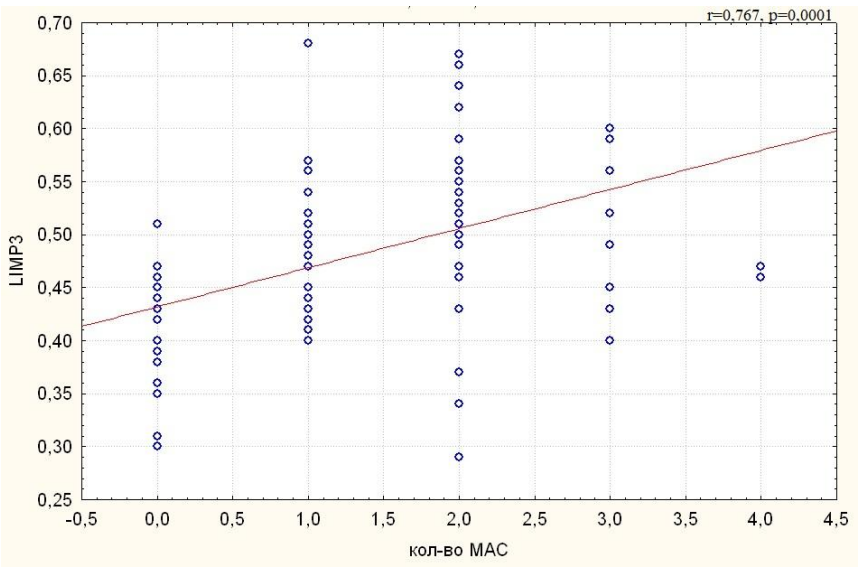

Рис. 38. Диаграмма рассеяния корреляции индекса $Tei_{МФКм}$(LIMP3) и количества МАС.

Представленными результатами корреляционного анализа (табл. 21) доказано, что имеется прямая статистически значимая корреляционная связь разной силы индексов Tei ЛЖ с показателями АД – систолического, диастолического и среднего, более выраженная с индексом $Tei_{МФКм}$ (r=0,321, r=0,319, r=0,361, p=0,0001 соответственно). Достоверной корреляции индекса $Tei_{ТФК}$ ПЖ с указанными показателями не выявлено.

Стандартные показатели ЦГД такие, как конечный систолический и диастолический размеры и объемы не имели достоверной корреляции с индексами Tei ЛЖ, рассчитанными тремя способами. Обнаружилась слабая положительная корреляционна связь индекса $Tei_м$ с ударным объёмом и ударным индексом (r=0,199, r=0,198, p=0,04), а так же с минутным объемом сердца (r=0,220, p=0,04) и сердечным индексом (r=0,283, p=0,03).

Имеется положительная корреляционная связь как традиционного, так и модифицированного индекса Tei с размерами левого и правого предсердий (рис. 39), более выраженная с индексом Tei, рассчитанном в режиме ИТД медиальной части МФК (r=-0,278, p=0,001; r=-0,446, p=0,0001 соответственно). Прямая корреляционная связь индекса $Tei_{ТФК}$ с правым предсердием оказалась менее выражена (r=0,192, p=0,04).

Таблица 21. Корреляционные связи индекса Tei и показателей центральной гемодинамики по данным В-режима, Д-ЭхоКГ

Показатель ЦГД	Индекс $Tei_м$	Индекс $Tei_{МФКл}$	Индекс $Tei_{МФКм}$	Индекс $Tei_{ТФК}$
САД, мм.рт.ст.	0,212*	0,217*	0,321**	0,141#
ДАД, мм.рт.ст.	0,215*	0,225*	0,319**	0,142#
АДср	0,250*	0,250*	0,361**	0,147#
ЛП, мм	0,297*	0,262*	0,384**	0,075#
ПП, мм	0,269*	0,287*	0,311**	0,192*
КДР, мм	0,155#	0,39#	0,143#	0,079#
ИКДР, мм/ $м^2$	0,037#	0,039#	0,067#	0,061#
КСР, мм	0,048#	0,023#	0,164#	0,069#
ИКСР, мм/ $м^2$	0,141#	0,039#	0,030#	0,087#
КДО, мл	0,166#	0,054#	0,148#	0,089#
ИКДО, мл/ $м^2$	0,129	0,081	0,096	0,112
КСО, мл	0,061#	0,011#	0,161#	0,053#
ИКСО, мл/ $м^2$	0,019#	0,021#	0,096#	0,069#
$УО_{доп}$, мл	0,199*	0,073#	0,137#	0,106#
$УИ_{доп}$, мл/ $м^2$	0,198*	0,117#	0,112#	0,098#
$МОС_{доп}$, л	0,220*	0,043#	0,132#	0,140#
$СИ_{доп}$, л/мин/$м^2$	0,283*	0,079#	0,124#	0,139#
УПС,дин/с/$см^{-5}$*мл	0,020#	0,064#	0,086#	0,016#
$Е_м$, см/с	-0,321**	-0,260*	-0,446**	-0,314**
$Е_м/А_м$, усл.ед.	-0,170*	-0,144*	-0,288**	-0,333**

*Примечание: * p<0,05,** p<0,001, # p>0,05 - показатели достоверности различий между группами сравнения*

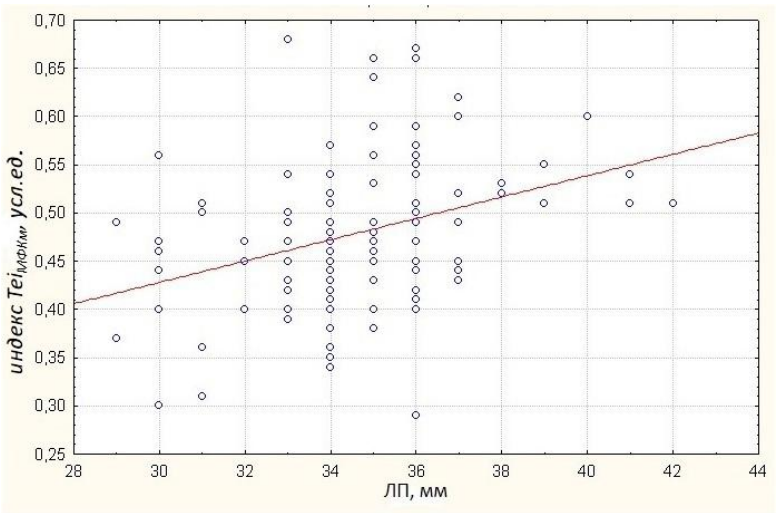

Рис. 39. Диаграмма рассеяния корреляции индекса $Tei_{МФКм}$ и размера левого предсердия.

По данным Д-ЭхоКГ выявлена отрицательная корреляционная связь разной силы скорости в фазу раннего наполнения ЛЖ, характеризующей его диастолическую функцию, с индексом $Tei_м$ (r=-0,321, p=0,0004), индексом $Tei_{МФКл}$ (r=-0,260, p=0,003), индексом $Tei_{МФКм}$ (r=-0,446, p=0,000), а так же соотношения $Е_м/А_м$ (r=-0,170, p=0,03; r=-0,144, p=0,04; r=-0,288, p=0,001 соответственно). Указанные взаимосвязи были более выражены с индексом $Tei_{МФКм}$. Индекс $Tei_{ТФК}$ так же отрицательно прокоррелировал с такими показателями трансмитрального потока, как $Е_м$ (r=-0,314, p=0,0005) и $Е_м/А_м$ (r=-0,333, p=0,0002).

Таким образом, увеличение индекса Tei ЛЖ, измеренного тремя методами, взаимосвязано с увеличением полостей обоих предсердий и уменьшением пика $Е_м$, соотношения $Е_м/А_м$, что свидетельствует о диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с МАС.

3.9.2. Корреляционный анализ индекса Tei и показателей импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзных колец

Результаты корреляционного анализа между параметрами ИТД, характеризующими продольную сократительную и диастолическую функции миокарда левого и правого желудочка с индексами Tei представлены в табл. 22.

Таблица 22. Корреляционные связи индекса Tei и показателей ИТД ФК

Показатель ИТД	Индекс $Tei_м$	Индекс $Tei_{МФКл}$	Индекс $Tei_{МФКм}$	Индекс $Tei_{ТФК}$
$S'_{МФКл}$, см/с	-0,069#	-0,102#	-0,090#	-0,140#
$E'_{МФКл}$, см/с	-0,299*	-0,335**	-0,388**	-0,166*
$E'_{МФКл}/A'_{МФКл}$, усл.ед.	-0,174*	-0,140*	-0,209*	-0,131#
$S'_{МФКм}$,см/с	-0,104#	-0,095#	-0,208#	-0,126#
$E'_{МФКм}$, см/с	-0,237*	-0,149*	-0,312**	-0,190*
$E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$, усл.ед.	-0,177*	-0,125*	-0,232*	-0,116#
$S'_{ТФК}$, см/с	-0,089#	-0,109#	-0,050#	-0,024#
$E'_{ТФК,}$ см/с	-0,178*	-0,067#	-0,224*	-0,196*
$E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$	-0,070#	-0,119#	-0,102#	-0,138*

*Примечание: * p<0,05 ,** p<0,001, # p>0,05 - показатели достоверности различий между группами сравнения.*

Между систолической скоростью движения латеральной и медиальной части МФК, скоростью $S'_{ТФК}$ и индексом Tei достоверной корреляционной связи не выявлено. Это говорит о том, что сократительная способность миокарда обоих желудочков страдает в меньшей степени, чем релаксационная функция.

Выявлена достоверная обратная слабая взаимосвязь между уменьшением максимальной скорости раннего диастолического движения латеральной части МФК и увеличением индекса $Tei_{м}$, индекса $Tei_{МФКл}$ и индекса $Tei_{МФКм}$ (r=-0,299, p=0,01; r=-0,335, p=0,0002; r=-0,388, p=0,0001 соответственно), что отображено на рис. 40. Аналогичная корреляционная связь была выявлена между скоростью $E'_{МФКм}$ и индексом $Tei_{м}$ (r=-0,237, p=0,007), индексом $Tei_{МФКл}$ (r=0,149, p=0,04) и индексом $Tei_{МФКм}$ (r=-0,312, p=0,001).

Отрицательная слабая корреляционная зависимость прослеживалась между индексом Tei ЛЖ, измеренном тремя способами и соотношением скорости раннего и позднего диастолического движения $МФК_{л}$ ($E'_{МФКл}/A'_{МФКл}$), характеризующим диастолическую функцию миокарда ЛЖ (r=-0,174, p=0,03; r=-0,14, p=0,07; r=-0,209, p=0,01). Отрицательно прокоррелировало и соотношение скоростей $E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$ с индексом $Tei_{м}$ (r=-0,177, p=0,03), индексом $Tei_{МФКл}$ (r=-0,125, p=0,04), индексом $Tei_{МФКм}$ (r=0,232, p=0,008).

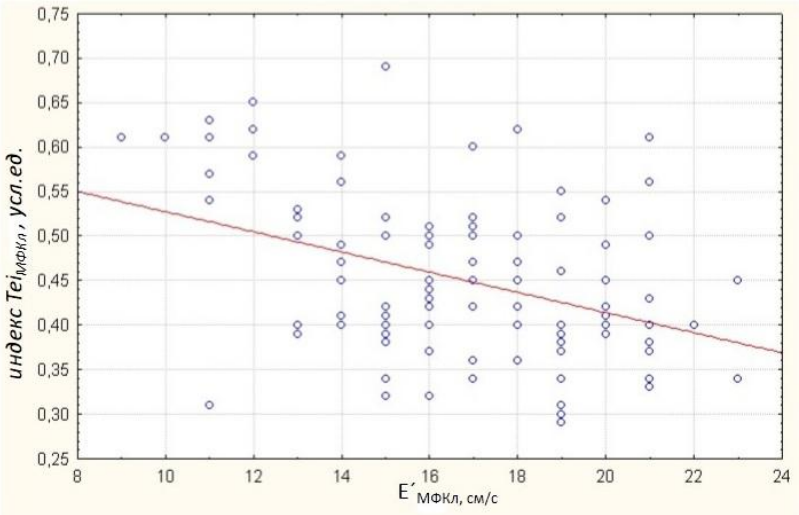

Рис. 40. Диаграмма рассеяния корреляции индекса $Tei_{МФКл}$ и скорости $E'_{МФКл}$.

Была выявлена слабая корреляционная зависимость индекса $Tei_{ТФК}$ с пиком $E'_{ТФК}$ и соотношением $E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$ (r=-0,196, r=-0,138 соответственно, p=0,04). Это говорит о том, что диастолическая функция правого желудочка страдает, однако в

меньшей степени, чем левого. Обнаружилась отрицательная корреляционная связь индекса $Tei_{ТФК}$ с такими показателями диастолической функции ЛЖ, как скорости $E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$. Скорость раннего диастолического движения ТФК отрицательно коррелировала с индексом $Tei_{м}$ (r=-0,178, p=0,03), индексом $Tei_{МФКм}$ (r=-0,224, p=0,01).

Таким образом, увеличение индекса Tei ЛЖ как традиционного, так и модифицированного, взаимосвязано со снижением скоростей $E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$ и уменьшением соотношения ранней и поздней диастолической скорости движения латеральной и медиальной части МФК, что свидетельствует об ухудшении релаксационных свойств миокарда ЛЖ. Сила корреляционной зависимости указанных показателей максимально выражена была с индексом $Tei_{МФКм}$, что отражает более ранние нарушения в миокарде межжелудочковой перегородки и является еще одним основанием для рекомендации измерения индекса в режиме ИТД медиальной части МФК. Для ПЖ отмечена взаимосвязь индекса $Tei_{ТФК}$ с показателями $E'_{ТФК}$ и $E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$, однако слабая степень корреляционной зависимости говорит о том, что диастолическая функция миокарда правого желудочка страдает в меньшей степени, чем левого.

3.9.3. Корреляционный анализ времени изоволюмического расслабления и показателей диастолической функции миокарда левого и правого желудочка

Результаты корреляционного анализа между фазой ИВР сердечного цикла и параметрами, характеризующими диастолическую функцию миокарда обоих желудочков, в режиме Д-ЭхоКГ и ИТД митрального и трикуспидального фиброзных колец представлены в табл. 23. Они убедительно доказывают, что при удлинении времени ИВР уменьшается скорость раннего наполнения и максимальная скорость раннего расслабления миокарда ЛЖ.

Таблица 23. Корреляционные связи времени ИВР и показателей диастолической функции миокарда левого и правого желудочка

Показатель	$ИВР_{м}$	$ИВР_{МФКл}$	$ИВР_{МФКм}$	$ИВР_{ТФК}$
$Е_{м}$, см/с	-0,507**	-0,348*	-0,310*	-0,018#
$Е_{м}/А_{м}$, усл.ед.	-0,382**	-0,313*	-0,225*	-0,009#
$Е'_{МФКл}$, см/с	-0,232*	-0,404*	-0,302*	-0,008#
$Е'_{МФКл}/А'_{МФКл}$, усл.ед.	-0,172#	-0,215*	-0,210#*	-0,085#
$Е'_{МФКм}$, см/с	-0,431**	-0,350*	-0,443**	-0,022#
$Е'_{МФКм}/А'_{МФКм}$, усл.ед.	-0,242*	-0,193*	-0,377*	-0,111#
$Е'_{ТФК}$, см/с	-0,230*	-0,221*	-0,247*	-0,272*
$Е'_{ТФК}/А'_{ТФК}$, усл.ед.	-0,087#	-0,058#	-0,028#	-0,169#

*Примечание: * $p<0,05$,** $p<0,001$, # $p>0,05$ - показатели достоверности различий между группами сравнения.*

По данным Д-ЭхоКГ выявлена достоверная обратная связь показателей трансмитрального потока (пика $Е_{м}$ и соотношения $Е_{м}/А_{м}$) с общей продолжительностью фазы ИВР, измеренной тремя методами. Максимальная связь оказалась с временем $ИВР_{м}$ (r=-0,507, p=0,0001 и r=-0,382, p=0,001) что обусловлено измерением в режиме Д-ЭхоКГ.

По данным ИТД скорость Е´ латеральной части МФК отрицательно коррелировала с длительностью времени $ИВР_{м}$ (r=0,232, p=0,03), $ИВР'_{МФКл}$ (r=-0,404, p=0,001), $ИВР'_{МФКм}$ (r=-0,302, p=0,006). Так же была выявлена достоверная обратная зависимость продолжительности времени $ИВР_{м}$, $ИВР'_{МФКл}$, $ИВР'_{МФКм}$ (рис. 41) со скоростью раннего расслабления миокарда $Е'_{МФКм}$ (r=-0,431, p=0,0001; r=-0,350, p=0,003; r=-0,377, p=0,0001 соответственно) и соотношением $Е'_{МФКм}/А'_{МФКм}$. Взаимосвязь длительности фазы $ИВР_{м}$ с отношением $Е'_{МФКл}/А'_{МФКл}$ оказалась менее выраженной.

Была выявлена слабая достоверная корреляционная зависимость времени $ИВР'_{ТФК}$ со скоростью раннего диастолического движения $Е'_{ТФК}$ (r=0,272, p=0,01) и тенденция к отрицательной взаимосвязи с показателем $Е'_{ТФК}/А'_{ТФК}$ (r=169, p=0,06). Это говорит о том, что релаксационные свойства миокарда правого желудочка страдают в меньшей степени, чем левого.

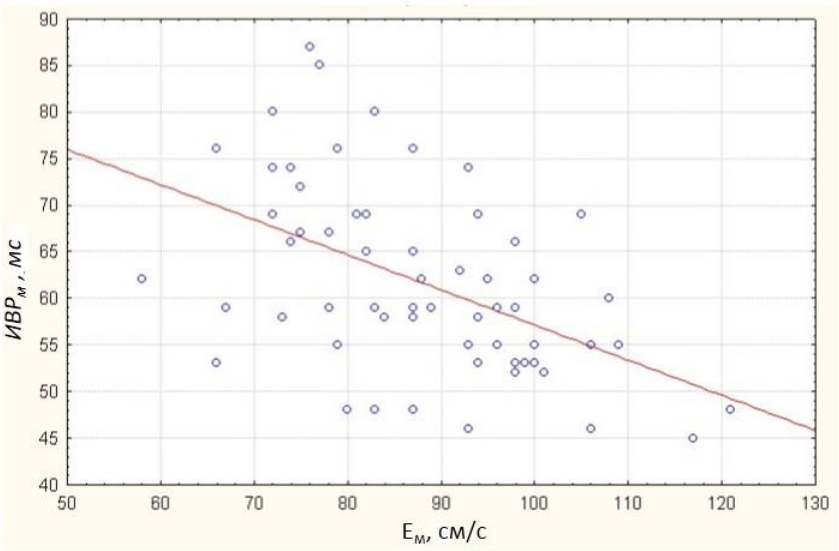

Рис. 41. Диаграмма рассеяния корреляции времени ИВР$_м$ и скорости раннего наполнения левого желудочка Е$_м$.

Выявленная обратная корреляционная связь общей продолжительности фазы ИВР, измеренной тремя методами, со скоростью раннего наполнения и пиковой скоростью раннего расслабления миокарда ЛЖ свидетельствует об ухудшении его диастолической функции. Ухудшение релаксационных свойств правого желудочка в виде отрицательной корреляционной зависимости времени ИВР со скоростью Е´$_{ТФК}$ удалось выявить с помощью импульсно-волновой тканевой допплерографии движения ТФК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние центральной гемодинамики при кардиальных проявлениях ДСТ остается по-прежнему одним из обсуждаемых и неоднозначных вопросов в кардиологии. Малые аномалии сердца, являясь висцеральной формой ДСТ, могут быть как изолированными и клинически незначимыми [22, 26, 52], так и приобретать самостоятельное клиническое значение, становясь фактором риска кардиальной патологии [20, 27, 40]. У бессимптомных пациентов с пролапсом митрального клапана было выявлено ухудшение диастолической деформации миокарда, которое обусловлено повышенной активностью профибротического цитокина TGF-β и миокардиальным фиброзом [46]. Раннее снижение диастолической функции ЛЖ так же могут вызвать множественные поперечно-срединные и диагональные хорды и трабекулы за счет их натяжения и изменения внутрисердечной гемодинамики [19, 32]. Открытое овальное окно и аневризма межпредсердной перегородки признаны независимыми предикторами эмболических эпизодов и цереброваскулярных событий [69, 72, 77]. Высокая распространенность МАС в общей популяции и их негативное влияние на течение и прогноз ряда сердечно-сосудистых заболеваний определяют актуальность поиска ранних ультразвуковых маркеров миокардиальной дисфункции. Анализ данных литературы показывает, что существующие в эхокардиографии методы, применяемые для оценки ЦГД у лиц с МАС, имеют те или иные ограничения. Так в работе Малева Э.Г. и соавт. глобальное ухудшение систолической и диастолической функции ЛЖ у молодых лиц с ПМК было выявлено с использование современных высокотехнологичных методов исследования, в частности анализа двухмерного серошкального ЭхоКГ изображения с помощью методики speckle tracking [95], однако оно является трудновоспроизводимым. Кроме того практически отсутствуют работы, посвящённые функциональному состоянию миокарда правого желудочка у таких пациентов.

Изложенное выше обусловило необходимость дальнейшего поиска эхокардиографических показателей, которые с проведением минимальных

измерений позволят выявить миокардильную дисфункцию на ранних этапах у лиц с ДСТ с локализацией поражения внутрисердечных структур в виде МАС. В своей работе мы использовали индекс Tei, который успешно применяется при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, дилатационная кардиомиопатия, амилоидоз сердца и др. На первом этапе было обследовано 1240 лиц на амбулаторно-поликлиническом этапе здравоохранения, у 285 из которых выявлены МАС, что составило 23%. При этом распространенность самих МАС оказалась равной 40% (496 случаев выявления МАС). Это обусловлено тем, что в большинстве случаев у одного человека имело место несколько МАС. По частоте встречаемости первое место заняли дополнительные хорды, затем аномальные трабекулы ЛЖ (15,1% и 9,2% соответственно), на третьем месте - ПМК (4,5%). Другие МАС встречались с меньшей частотой: «мобильная» межпредсердная перегородка - 2,9%, АМПП - 2,1%, сеть Киари - 1,6%, открытое овальное окно – 0,5% и пр.

На втором этапе между группами обследованных не было выявлено различий по большинству демографических и антропометрических данных, таких как возраст, половое распределение в группах, вес, артериальное давление в покое. По результатам анализа клинико-анамнестических данных у 15 человек из 1-й группы и 26 человек из 2-й группы встречались кардиальные жалобы (кардиалгии, ощущение перебоев в работе сердца), так же были отмечены головные боли, слабость и быстрая утомляемость. Среди лиц контрольной группы вышеуказанные жалобы встречались гораздо реже.

По данным ЭКГ случаи выявления МАС сопровождались нарушением ритма и/или проводимости более чем у половины обследованных: в 1-й группе у 17 человек (53,1%), во 2-й группе – у 25 человек, что составило 55,5%.

Наличие у лиц 2-й группы ПМК 2 степени (6 человек) и миксоматоза митрального клапана (3 человека), а так же преобладание ПМК с митральной регургитацией 1 степени в структуре выявленных МАС говорит о более выраженных диспластических изменениях сердца по сравнению с лицами 1-й группы. При сравнении размеров камер сердца оказалось, что лица с множественными МАС

имели больший размер левого предсердия, чем в контрольной группе (36,0±2,3 мм и 34,0±1,3 мм соответственно, p=0,02). При его соотнесении к площади поверхности тела аналогичная тенденция сохранилась (18,6±1,6 мм/м^2 и 17,4±1,1 мм/м^2 соответственно, p=0,01). Размер правого предсердия и его индексированный показатель так же были достоверно выше у лиц из 2-й группы (34,2±2,7 мм и 17,6±1,6 мм/м^2, p=0,04).

Эхокардиографические показатели гемодинамики, такие как конечный систолический и диастолический объемы и размеры, ударный и минутный объем сердца, а так же ФВ и ММЛЖ были несколько выше в группах с МАС, но не выходили за пределы нормативных значений. Индекс массы миокарда левого желудочка у лиц 2-й группы оказался больше, чем в контрольной (92,5±10,8 г/м^2 и 84,4±16,6 г/м^2 соответственно, p=0,02), что согласуется с литературными данными, где в группе с ПМК были выявлены лица с концентрическим ремоделированием и эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ при отсутствии артериальной гипертензии [46]. С помощью других стандартных эхокардиографичеких показателей в В-режиме выявить достоверных различий между группами и особенностей центральной гемодинамики у лиц с МАС не удалось.

Для анализа ЦГД более информативными оказались показатели ударного индекса, рассчитанного методом постоянно-волновой допплерографии трансаортального потока ($УИ_{доп}$) в сочетании с удельным периферическим сосудистым сопротивлением (УПС). У лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца преобладает гиперкинетический тип ЦГД (в 1-й группе у 15 человек, во 2-й группе у 24 человек), который сочетался с нарушениями ритма и/или проводимости в 66,7% и 87,5% случаев соответственно, что является прогностически неблагоприятным фактором. Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым лиц с гиперкинетическим типом кровообращения предлагается рассматривать как группу риска формирования миокардиодистрофии, так как на фоне гиперкинеза с гиперкатехоламинемией в миокарде развиваются биоэнергетические и метаболические нарушения [28].

Традиционная оценка диастолической функции ЛЖ по данным Д-ЭхоКГ трансмитрального потока с помощью таких показателей, как соотношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ ($Е_м/А_м$), а так же время замедления трансмитрального потока в фазу раннего наполнения ($DT_м$) не выявила диастолической дисфункции в исследуемых группах. Однако при этом было отмечено достоверное снижение пика $Е_м$ у лиц с двумя и более МАС по сравнению с группой контроля (83,2±13,3 см/с и 92,4±12,3 см/с соответственно, p=0,01). Уменьшение пика $Е_м$ связано с замедлением расслабления миокарда, которое приводит к снижению скорости падения давления в ЛЖ до открытия митрального клапана, что в свою очередь влечет за собой удлинение времени изоволюмического расслабления [28]. Данные изменения гемодинамики нашли отражение и в нашем исследовании, где достоверное отличие количественных показателей трансмитрального потока у лиц с множественными МАС от контрольной группы заключалось в увеличении продолжительности времени $ИВР_м$, которое составило 66,5±8,9 мс и 55,8±6,6 мс соответственно (p=0,001).

Анализ показателей транстрикуспидального потока в режиме Д-ЭхоКГ с целью оценки диастолической функции ПЖ показал статистически значимое удлинение времени $ИВР_т$ у лиц 2-й группы по сравнению с контрольной (55,9±15,2 мс и 47,0±9,8 мс, p=0,02) на фоне тенденции к снижению пика раннего диастолического наполнения ПЖ ($Е_т$). При этом отношение максимальной скорости раннего и позднего наполнения правого желудочка ($Е_т/А_т$), а так же время $DT_т$ между группами достоверно не различались.

Режим импульсно-волновой допплерографии трансмитрального потока позволяет выявить ухудшение релаксационной функции миокарда ЛЖ в виде снижения скорости раннего диастолического наполнения и удлинения времени изоволюмического расслабления у лиц с множественными МАС, то есть в случае более выраженных кардиальных проявлений ДСТ. Д-ЭхоКГ транстрикуспидального потока отражает аналогичные изменения диастолической функции миокарда ПЖ, однако, менее выраженные. Удлинение фазы ИВР

сердечного цикла может быть использовано в качестве одного из маркеров нарушенного расслабления миокарда при МАС.

Далее была проведена оценка производительности миокарда левого и правого желудочка с помощью импульсно-волновой тканевой допплерографии движения фиброзных колец. Как известно, систолические скорости движения ФК атриовентрикулярных клапанов и амплитуда их движений коррелируют с глобальной сократимостью желудочков [1]. Анализ продольной сократительной функции левого желудочка с помощью ИТД митрального фиброзного кольца показал что, максимальная систолическая скорость движения его латеральной ($S'_{МФКл}$) и медиальной ($S'_{МФКм}$) части в обоих группах имела тенденцию к снижению, но существенно не отличалась от контрольной группы. Более информативным показателем оказалась продолжительность времени изоволюмического сокращения. Время ИВС по данным ИТД как латеральной ($ИВС_{МФКл}$), так и медиальной части МФК ($ИВС_{МФКм}$) удлинялось и у лиц с множественными МАС оказалось максимальным, составив 82,4±16,6 мс и 80,4±9,8 мс соответственно, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,001$). Подобная оценка систолической функции ПЖ в режиме ИТД вдвойне актуальна в связи с тем, что прямое вычисление объемов и фракции выброса ПЖ затруднено из-за сложной его формы и недостатков стандартных методов, разработанных для ЛЖ [45]. Анализ сократительной функции правого желудочка с помощью ИТД трикуспидального фиброзного кольца выявил аналогичные, но менее выраженные изменения в виде удлинения времени $ИВС_{ТФК}$ до 73,5±12,5мс и 76,4±14,0 мс в 1-й и 2-й группе соответственно ($p>0,05$).

По данным ИТД существенного снижения систолической скорости движения митрального и трикуспидального фиброзного кольца, характеризующей систолическую функцию миокарда, у лиц с ДСТ выявлено не было. Однако, удлинение времени изоволюмического сокращения свидетельствует об ухудшении продольной сократительной функции миокарда преимущественно левого желудочка в группе с множественными МАС. Это подтверждается литературными данными, согласно которым у небольшой группы молодых пациентов с ПМК было

выявлено глобальное ухудшение систолической функции ЛЖ, не связанное с клапанной недостаточностью, но предположительно обусловленное развитием фиброза у таких пациентов на фоне наследственного нарушения соединительной ткани [95].

Для оценки диастолической функции ЛЖ с помощью ИТД использовались следующие показатели движения латеральной и медиальной части митрального фиброзного кольца: максимальная скорость раннего и позднего диастолического движения МФК ($Е'_{МФКл}$, $Е'_{МФКм}$ и $А'_{МФКл}$, $А'_{МФКм}$ соответственно), их отношение $Е'_{МФКл}/А'_{МФКл}$, $Е'_{МФКм}/А'_{МФКм}$, а так же соотношение ранних диастолических волн при Д-ЭхоКГ и ИТД ($Е_м/Е'_{МФКл}$, $Е_м/Е'_{МФКм}$), время замедления раннего диастолического движения МФК ($DT'_{МФКл}$, $DT'_{МФКм}$) и время изоволюмического расслабления ($ИВР_{МФКл}$, $ИВР_{МФКм}$). Как известно, ранняя диастолическая скорость миокарда обратно пропорциональна степени интерстициального фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Проведенное нами ее измерение у лиц с МАС показало следующие результаты. У лиц 1-й группы отмечалось незначительное уменьшение как скорости $Е'_{МФКл}$, так и скорости $Е'_{МФКм}$ (16,9±2,3 см/с и 13,6±2,2 см/с соответственно) с достижением минимальных значений во 2-й группе (15,7±3,4 см/с, p=0,01 и 12,4±2,5 см/с, p=0,03 соответственно) что достоверно ниже, чем в группе контроля. Таким образом, снижение ранней диастолической скорости миокарда преимущественно в группе с множественными МАС может быть обусловлено развитием фиброза ЛЖ у данных лиц. Уменьшение максимальной скорости раннего диастолического движения латеральной и медиальной частей МФК происходило на фоне незначительного увеличения пиков $А'_{МФКл}$, $А'_{МФКм}$, за счет чего соотношения $Е'_{МФКл}/А'_{МФКл}$, $Е'_{МФКм}/А'_{МФКм}$ так же имели небольшую тенденцию к снижению в обоих группах, но оставались в пределах нормальных значений. Еще несколько традиционных показателей оценки диастолической функции, таких как время замедления раннего диастолического движения $МФК_м$ и $МФК_л$ и соотношение $Е_м/Е'_{МФКл}$, $Е_м/Е'_{МФКм}$ между группами достоверно не отличались.

Как уже было сказано, замедление расслабления миокарда приводит к увеличению времени ИВР. Это же было обнаружено и при измерении фаз сердечного цикла в режиме ИТД у лиц с МАС. Время $ИВР_{МФКл}$ как в 1-й, так и во 2-й группах достоверно увеличивалось по сравнению с контрольной и составило 59,6±11,1 мс (p=0,02) и 64,4±12,9 мс (p=0,001) соответственно. Время $ИВР_{МФКм}$ так же характеризуется достоверным удлинением в 1-й и 2-й группах и составило 69,0±11,8 мс (p=0,03) и 72,1±11,7 мс (p=0,001) соответственно.

Удлинение времени изоволюмического расслабления в обеих группах по данным ИТД движения как латеральной, так и медиальной части МФК наряду с уменьшением пиков $E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$ во второй группе свидетельствует о нарушении процессов релаксации миокарда левого желудочка у лиц с МАС. Измерение времени ИВР в режиме ИТД позволяет выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ уже при минимальных кардиальных проявлениях ДСТ, что делает данный метод предпочтительным.

Оценка диастолической функции правого желудочка с использованием ИТД ТФК показала аналогичные результаты. Соотношение пиков ранней и поздней диастолической скорости движения ТФК ($E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$), так же максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения ПЖ к пику $E'_{ТФК}$, время замедления $DT'_{ТФК}$ практически не отличались в группах. У лиц с МАС отмечалось незначительное снижение максимальной скорости раннего диастолического движения ТФК. Более информативным показателем оказалось время изоволюмического расслабления. Время $ИВР_{ТФК}$ в 1-й группе имело тенденцию к увеличению (51,8±14,4 мс), в группе с множественными МАС было достоверно выше по сравнению с контрольной группой (59,4±15,1 мс, p=0,02). Удлинение ИВР по данным ИТД трикуспидального фиброзного кольца свидетельствует об ухудшении релаксационной функции миокарда правого желудочка у лиц с множественными МАС.

Измерение времени изоволюмического расслабления в режиме ИТД фиброзных колец можно использовать для оценки диастолической функции миокарда обоих желудочков при синдроме СТДС. При этом выявлено, что

диастолическая функция левого желудочка у лиц с МАС страдает в большей степени, чем правого. Так, удлинение времени $ИВР_{МФКл}$ и $ИВР_{МФКм}$ наблюдалось в обоих группах, в то время, как время $ИВР_{ТФК}$ достоверно увеличивалось только во 2-й группе.

Важно отметить, что режим Д-ЭхоКГ позволяет выявить нарушение процессов релаксации миокарда ЛЖ только у лиц с множественными МАС, а режим ИТД отражает данные изменения уже при минимальных кардиальных проявлениях ДСТ, что делает его предпочтительным при оценке гемодинамических параметров. Измерение времени изоволюмического расслабления, как в режиме Д-ЭхоКГ, так и в режиме ИТД фиброзных колец, показало, что у лиц с МАС оно удлиняется, что можно использовать в качестве маркера диастолической дисфункции при кардиальных проявлениях ДСТ.

Для более подробной оценки диастолической функции миокарда обоих желудочков мы обратились к расчету индекса Tei, который является одним из информативных показателей оценки производительности миокарда [3, 4, 14]. Васюк А. Ю. и соавт. предложили использовать его уменьшение в качестве наиболее раннего маркера улучшения диастолической функции левого и правого желудочка на фоне антигипертензивной терапии [11]. Мы использовали данный показатель для оценки производительности миокарда обоих желудочков у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ. В нашем исследовании индекс Tei для ЛЖ измерялся тремя способами: по данным традиционной Д-ЭхоКГ (по допплеровскому спектру смещения частот трансмитрального потока) и в режиме ИТД по допплерограмме движения латеральной и медиальной части митрального фиброзного кольца (модифицированный индекс). Для оценки функционального состояния правого желудочка индекс Tei рассчитывался по графику движения максимальной скорости трикуспидального фиброзного кольца.

Оценка производительности миокарда левого желудочка с помощью индекса Tei показала следующие результаты. По данным Д-ЭхоКГ трансмитрального потока отмечалось удлинение времени $МСО_м$, как в 1-й (423,9±25,8 мс), так и во 2-й группе (435,0±29,2 мс, p=0,002) на фоне практически

неизменного времени выброса в аорту $AVET_м$ (286,4±18,9 мс и 285,1±22,4 мс), в связи с чем достоверно выше оказался индекс $Tei_м$ по сравнению с группой контроля (0,48±0,05 усл.ед.и 0,53±0,07 усл.ед. соответсвенно, p<0,001). Таким образом, увеличение индекса происходило преимущественно за счет удлинения фаз изометрии сердечного цикла, преимущественно изоволюмического расслабления. Увеличение индекса $Tei_м$ по данным Д-ЭхоКГ, наряду с удлинением времени $ИВР_м$ свидетельствует о нарушении диастолической функции ЛЖ у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца.

При расчете модифицированного индекса Tei в режиме ИТД латеральной и медиальной части МФК (индекс $Tei_{МФКл}$ и индекс $Tei_{МФКм}$) по сравнению с предыдущим методом наблюдалась аналогичная динамика. У лиц с МАС отмечалось достоверное увеличение показателя, по сравнению со здоровыми с достижением его пикового значения в группе с множественными аномалиями. В 1-й группе обнаружено несколько большее время $МСО_{МФКл}$ и $МСО_{МФКм}$ (419,7±26,5 мс и 418,2±26,5 мс соответственно), в связи с этим достоверно выше оказался индекс $Tei_{МФКл}$ и индекс $Tei_{МФКм}$ (0,44±0,05 усл.ед., p=0,001 и 0,49±0,06 усл.ед., p<0,001). При этом период изгнания крови в аорту ($AVET_{МФКл}$ и $AVET_{МФКм}$) имел тенденцию к уменьшению, но практически не отличался от контрольной группы (292,2±18,0 мс и 281,4±15,7 мс). В отношении фаз изометрии сердечного цикла наблюдалось незначительное удлинение времени $ИВС_{МФКл}$ и $ИВС_{МФКм}$ (73,1±12,0 мс и 70,3±12,6 мс) на фоне преимущественного удлинения времени $ИВР_{МФКл}$ (59,6±11,1 мс, p=0,02) и $ИВР_{МФКм}$ (69,0±11,8 мс, p=0,03). У лиц 2-й группы изменения были аналогичные и более выраженные: индекс $Tei_{МФКл}$ и индекс $Tei_{МФКм}$ оказались максимальными и составили 0,51±0,09 усл.ед. и 0,52±0,08 усл.ед, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой (p<0,001). Увеличение показателя происходило преимущественно за счет удлинения времени $МСО_{МФКл}$ и $МСО_{МФКм}$ (437,5±33 мс и 430,5±28,2 мс соответственно, p=0,001), а именно за счет увеличения фазы изоволюмического сокращения и расслабления миокарда ЛЖ, в то время как время $AVET_{МФКл}$ и $AVET_{МФКм}$ существенно не менялось (291±22,3 мс и 279,5±34,6 мс). Увеличение модифицированного индекса

Tei по данным ИТД митрального фиброзного кольца в совокупности с удлинением фазы ИВР отражает нарушение диастолической составляющей производительности миокарда ЛЖ у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ.

Индекс Tei, измеренный тремя способами, как по данным Д-ЭхоКГ, так и ИТД латеральной и медиальной части МФК, является наиболее ранним маркером диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с ДСТ. По сравнению с такими традиционными эхокардиографическими показателями, как $E_м$, $E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$ и время $ИВР_м$, которые достоверно увеличивались лишь в группе с множественными МАС, данный показатель отражал нарушение расслабления миокарда уже у лиц с единичными кардиальными проявлениями ДСТ при любом методе измерения. Увеличение индекса Tei преимущественно за счет удлинения периода закрытых митральных створок, иными словами за счет изометрии сердечного цикла свидетельствует об истощении потенциальной энергии миокарда у лиц с МАС, в то время как кинетическая компонента существенно не меняется. Данный показатель зависит от количества МАС и таким образом, косвенно отражает степень выраженности диспластического процесса: у лиц с двумя и более МАС он оказался максимальным при измерении в режиме Д-ЭхоКГ, так и ИТД.

Далее нами был проведен сравнительный анализ методов измерения индекса Tei, который выявил, что показатель, рассчитанный по данным ИТД медиальной части МФК, достоверно выше индекса $Tei_{МФКл}$ в 1-й группе ($p<0,01$), что может свидетельствовать о более раннем нарушении процесса расслабления в межжелудочковой перегородке по сравнению с боковой стенкой ЛЖ. Сравнение режима Д-ЭхоКГ и режима ИТД показало, что значения традиционного индекса $Tei_м$ тождественны значениям индекса $Tei_{МФКм}$, из чего можно сделать вывод о том, что модифицированный индекс предпочтительнее измерять по медиальной части МФК.

Оценка диастолической функции правого желудочка по данным ИТД трикуспидального фиброзного кольца так же выявила увеличение индекса $Tei_{ТФК}$ у лиц с МАС. Индекс $Tei_{ТФК}$ в 1-й и 2-й группе оказался достоверно выше, чем в контрольной группе и составил 0,48±0,06 усл.ед. и 0,50±0,08 усл.ед. соответственно

(p<0,001). Его увеличение связано с преимущественным удлинением периода закрытых трикуспидальных створок $ТСО_{ТФК}$ (391,6±36,1 мс и 407,7±33,9 мс) на фоне незначительного уменьшения времени $PVET_{ТФК}$, то есть отмечалось удлинение фаз изометрии сердечного цикла. Так, время $ИВС_{ТФК}$ в 1-й группе составило 73,5±12,5 мс, время $ИВР_{ТФК}$ 51,8±14,4 мс, что было несколько выше, чем у здоровых лиц. Во 2-й группе различия были более значимыми, преобладало увеличение времени $ИВР_{ТФК}$ (59,4±15,1 мс, p=0,02). Увеличение индекса $Tei_{ТФК}$, рассчитанного в режиме ИТД трикуспидального фиброзного кольца, за счет суммарного изометрического состояния с преимущественным удлинением фазы $ИВР_{ТФК}$ свидетельствует о нарушении диастолической функции не только левого, но и правого желудочка у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца. При этом в группе с множественными МАС индекс $Tei_{ТФК}$ так же оказался максимальным, что предполагает наличие влияния степени выраженности диспластических изменений сердечно-сосудистой системы и на процессы релаксации миокарда ПЖ.

На основе полученных данных, увеличение индекса Tei предложено использовать в качестве раннего маркера диастолической дисфункции как левого, так и правого желудочка у лиц с МАС. Ухудшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах и диастолической функции ПЖ у лиц с множественными МАС могло послужить причиной большего размера левого и правого предсердий, а так же их индексированных показателей в соответствующих группах по сравнению с контрольной.

Далее нами был проведена ROC-анализ, который дает представление о диагностической ценности индекса Tei при выявлении диастолической дисфункции ЛЖ и позволяет сравнить эффективность его различных способов измерения. В целом, метод импульсно-волновой допплерографии является предпочтительным для измерения индекса Tei и временных фаз, потому что он наименее чувствителен к вариабельности сердечного ритма [119]. По данным некоторых авторов значения индекса $Tei_{МФКл}$ и индекса $Tei_{МФКм}$ равнозначны между собой, поэтому на практике предлагают использовать как удобнее исследователю [6]. Однако согласно нашим

данным анализ ROC-кривых показал, что предпочтение следует отдавать методу ИТД медиальной части МФК, так как эффективность индекса $Tei_{МФКм}$ в качестве диагностического теста диастолической дисфункции ЛЖ оказалась максимальной. При этом предсказательную способность модели можно охарактеризовать как хорошую: площадь под кривой составила 0,754±0,070 (95% доверительный интервал 0,583-0,858, p=0,001). Значение индекса $Tei_{МФКм} \geq 0,46$ усл.ед. позволяет выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ у лиц с МАС с чувствительностью 93,3% и специфичностью 50%.

Анализ характеристической ROC-кривой как диагностического теста для оценки диастолической функции ПЖ у лиц с МАС показал, что общая эффективность теста оказалась ниже, чем для ЛЖ. Прогностическая сила теста является средней, так как площадь под характеристической кривой составляет 0,687±0,068 (95% доверительный интервал 0,537-0,804, p=0,02). Значение индекса $Tei_{ТФК} \geq 0,46$ усл.ед. позволяет выявить диастолическую дисфункцию ПЖ у лиц с МАС с чувствительностью 68,4% и специфичностью 59,1%. Данные значение эффективности теста менее информативны и могут быть обусловлены тем, что релаксационная функция правого желудочка у лиц с ДСТ страдает в меньшей степени, чем левого.

Корреляционный анализ индекса Tei и показателей центральной гемодинамики показал, что имеется высокая положительная связь количества МАС и индекса Tei, как левого, так и правого желудочка: для индекса $Tei_м$ r=0,722, индекса $Tei_{МФКл}$ r=0,698, индекса $Tei_{МФКм}$ r=0,767, индекса $Tei_{ТФК}$ r=0,637 (p<0,001). Это подтверждает наличие влияния степени выраженности кардиальных проявлений ДСТ на производительность миокарда обоих желудочков. Выявлена положительная корреляционная связь как традиционного, так и модифицированного индекса Tei ЛЖ с уровнем систолического, диастолического и среднего АД, что согласуется с литературными данными, согласно которым у лиц с артериальной гипертензией отмечается уменьшение регионарного Tei-индеска вследствие антигипертензивной терапии [11]. Так же была выявлена положительная корреляция с размерами обоих предсердий. Достоверная

корреляция индекса $Tei_{ТФК}$ ПЖ была получена только с размером правого предсердия. По данным Д-ЭхоКГ прослеживалась отрицательная статистически значимая корреляционная зависимость разной силы индекса Tei ЛЖ, измеренного тремя методами, с такими показателями диастолической функции ЛЖ, как пик раннего наполнения левого желудочка $E_м$ (r=-0,321, r=-0,260, r=-0,446, p<0,001) и соотношение $E_м/A_м$ (r=-0,170, r=-0,144, p<0,05; r=-0,278, p<0,001).

Корреляционный анализ индекса $Tei_м$, индекса $Tei_{МФКл}$, индекс $Tei_{МФКм}$, индекс $Tei_{ТФК}$ не выявил достоверной корреляционной связи с максимальной систолической скоростью движения митрального ($S'_{МФКл}$, $S'_{МФКм}$) и трикуспидального фиброзного кольца ($S'_{ТФК}$). Это свидетельствует о том, что продольная сократительная способность миокарда обоих желудочков страдает в меньшей степени, чем релаксационная функция.

По данным ИТД увеличение индекса Tei ЛЖ как традиционного, так и модифицированного, взаимосвязано со снижением скоростей $E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$ и уменьшением соотношения ранней и поздней диастолической скорости движения латеральной и медиальной части МФК, что свидетельствует об ухудшении релаксационных свойств миокарда ЛЖ. Выявленная достоверная обратная корреляционная связь продолжительности фазы изоволюмического расслабления ($ИВР_м$, $ИВР'_{МФКл}$, $ИВР'_{МФКм}$), со скоростью раннего наполнения (r=-0507, p<0,001; r=-0,348, r=-0,310, p<0,05) и скоростью раннего расслабления миокарда ЛЖ ($E'_{МФКл}$ $E'_{МФКм}$) так же свидетельствует о нарушении его диастолической функции. Сила корреляционной зависимости вышеуказанных показателей более выражена с индексом $Tei_{МФКм}$, что отражает более ранние нарушения в миокарде межжелудочковой перегородки и является еще одним основанием для рекомендации измерения индекса в режиме ИТД медиальной части МФК. Таким образом, увеличение индекса Tei ЛЖ, измеренного тремя методами, взаимосвязано с увеличением полости левого предсердия, уменьшением пиков $E_м$, $E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$ соотношения $E_м/A_м$, $E'_{МФКл}/A'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$, что в сочетании с удлинением времени ИВР свидетельствует о диастолической дисфункции ЛЖ.

Сила корреляционной зависимости индекса $Tei_{ТФК}$ ПЖ и фазы $ИВР_{ТФК}$ с максимальной скоростью раннего диастолического движения ТФК (r=-0,196, p=0,04; r=0,272, p=0,01 соответственно) и соотношением $E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$ оказалась менее выражена. Это говорит о том, что релаксационные свойства миокарда правого желудочка страдают в меньшей степени, чем левого.

Итак, все представленные результаты исследования и корреляционного анализа убедительно свидетельствуют о несомненной диагностической ценности индекса Tei, а так же скоростных и, особенно, временных параметров движения фиброзных колец митрального и триуспидального клапана в оценке производительности миокарда как левого, так и правого желудочка у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца. Начальные признаки адаптивных изменений миокарда обоих желудочков характеризуются склонностью к формированию гиперкинетического типа гемодинамики с нарушением процессов его релаксации и развитием последующей диастолической дисфункции.

ВЫВОДЫ

1. Малые аномалии сердца выявляются в 23% случаев при проведении скрининговой эхокардиографии, в их структуре преобладают дополнительные хорды (15,1%) и аномальные трабекулы (9,2%) левого желудочка.
2. Установлено, что у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ преобладает гиперкинетический тип центральной гемодинамики (у 46,9% пациентов из группы с одной МАС и у 53,3% пациентов из группы с множественными МАС), что может служить прогностическим фактором риска формирования миокардиодистрофии.
3. Выявлено, что начальные признаки изменения миокарда обоих желудочков характеризуются преимущественным нарушением процессов релаксации, что проявляется удлинением времени изоволюмического расслабления, уменьшением скорости раннего наполнения ЛЖ и ПЖ ($E_м$, $E_т$) и скорости раннего диастолического движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов ($E_{МФКл}'$, $E_{МФКм}'$ и $E_{ТФК}'$).
4. Доказано, что индекс Tei является ранним маркером диастолической дисфункции обоих желудочков у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ и отражает степень выраженности структурно-функционального ремоделирования миокарда.
5. Установлено, что метод расчета индекса Tei в режиме импульсно-волновой тканевой допплерографии движения медиальной части МФК обладает наибольшей общей точностью/эффективностью в качестве диагностического теста диастолической дисфункции ЛЖ [площадь под характеристической кривой 0,754±0,070 (95% доверительный интервал 0,583-0,858), p=0,001]. Увеличение индекса $Tei_{МФКм} \geq 0,46$ усл.ед. позволяет выявить диастолическую дисфункцию с чувствительностью 93,3% и специфичностью 50%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритме обследования лиц с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани в виде малых аномалий сердца необходимо использовать импульсно-волновую тканевую допплерографию с определением индекса Tei, скоростных и фазовых показателей движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов.
2. В качестве диагностического теста ранней диастолической дисфункции левого желудочка следует использовать индекс Tei, измеренный в режиме импульсно-волновой тканевой допплерографии движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (индекс $Tei_{МФКм}$).
3. У лиц с МАС при увеличении индекса $Tei_{МФКм} \geq 0{,}46$ усл.ед. и выявлении гиперкинетического типа центральной геподинамики по данным эхокардиографии рекомендуется проводить диспансерное наблюдение с целью оценки факторов риска развития кардиальной патологии, дальнейшей профилактики возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, характерных для кардиальных проявлениях ДСТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	- максимальная скорость систолы предсердия
А´	- максимальная скорость позднего диастолического движения фиброзного кольца
АМПП	– аневризма межпредсердной перегородки
АТ ЛЖ	- аномальные трабекулы левого желудочка
АТАК	- асимметрия трехстворчатого аортального клапана
БНОК	- Белорусское научное общество кардиологов
ДСТ	- дисплазия соединительной ткани
ДХ ЛЖ	- дополнительные хорды левого желудочка
Д-ЭхоКГ	- импульсно-волновая допплерография потока
Е	- максимальная скорость раннего наполнения желудочка
Е/Е´	- отношение максимальной скорости раннего наполнения желудочка и максимальной скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу
Е/А	- отношение скорости раннего и позднего наполнения желудочка
ЕАТ	- Евразийская ассоциация терапевтов
ЕК	- евстахиев клапан
ИВР	- изоволюмическое расслабление
ИВС	- изоволюмическое сокращение
ИТД	- импульсно-волновая тканевая допплерография
КДО	- конечный диастолический объем
КДР	- конечный диастолический размер
КСО	- конечный систолический объем
КСР	- конечный систолический размер
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предердие
МАС	- малые аномалии сердца
ММПП	- мобильная межпредсердная перегородка
МСО	- период закрытых митральных створок (mitral valve closure to opening)

$МФК_л$ – латеральная часть фиброзного кольца митрального клапана

$МФК_м$ – медиальная часть фиброзного кольца митрального клапана

ННСТ - наследственные нарушения соединительной ткани

ООО – открытое овальное окно

ПЖ - правый желудочек

ПМК – пролапс митрального клапана

ПП - правое предсердие

РНМОТ - Российское научное медицинское общество терапевтов

СТДС – соединительнотканная дисплазия сердца

ТФК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана

$УИ_{доп}$ - ударный индекс по данным постоянно-волновой допплерографии трансаортального потока

УПС - удельное периферическое сопротивление

ЦГД – центральная гемодинамика

ЭхоКГ – эхокардиография

AVET - период изгнания крови в аорту (aortic valve ejection time)

DT - время замедления потока

DT´ - время замедления раннего диастолического движения фиброзного кольца

E´ - максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца

E´/A´ - отношение ранней и поздней диастолической скорости движения фиброзного кольца

LIMP - индекс Tei левого желудочка (left index of myocardial performance)

PVET - период изгнания крови из правого желудочка (pulmonic valve ejection time)

RIMP - индекс Tei правого желудочка (right index of myocardial performance)

S´ - максимальная систолическая скорость движения фиброзного кольца

TCO - период закрытых трикуспидальных створок (tricuspid valve closure to opening)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого допплера. Лекция 2. Тканевой допплер фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов / М.Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. - № 4. – С. 112-118.
2. Алехин М.Н. Проблемы и перспективы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №. 1. – С. 71-75.
3. Алехин М.Н. Сопоставление эхокардиографических алгоритмов оценки диастолической функции у кардиологических пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка / М.Н. Алехин, А.М. Гришин, О.А. Петрова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – №. 1. – С. 76-83.
4. Алехин М.Н. Эхокардиографическая диагностика сети Хиари / М.Н. Алехин, Е.Д. Докина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2014. - № 5. - С. 119-127.
5. Алехин М.Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса / М.Н. Алехин, А.М. Гришин, О.А. Петрова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №. 2. – С. 40-45.
6. Амаржаргал Б. Деформационные свойства миокарда при гипертрофии левого желудочка / Б. Амаржаргал, Н.Ф. Берестень, С.Б. Ткаченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 3. – С. 8-14.
7. Белоконь Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей: В 2 т. / Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергер //– М.: Медицина, 1987. – Т. 2. - 447 с.
8. Бокерия О.Л. Использование новых технологий оценки функции миокарда в клинической практике / О.Л. Бокерия, И.И. Аверина // Кардиология. – 2015. - Т.55, №1. – С. 52-56.
9. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью / С.В. Реева, Э.Г. Малев, И.А. Панкова,

Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. - 2013 – Том 18, № 1. – С. 23-27.

10. Вклад дисфункции правого желудочка в картину хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Н.Г. Потешкина, А.Е. Демкина, Н.С. Крылова, Е.А. Ковалевская, Ф.М. Хашиева // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, №. 8. – С. 53-57.
11. Возможности использования индекса производительности миокарда левого и правого желудочков (tei-индекс) в оценке эффективности лечения артериальной гипертензии / Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, С.В. Иванова, Е.Н. Ющук, И.М. Амирбигешвили и др. // Сердечная недостаточность. – 2012. - № 3. – С. 162-166.
12. Гнусаев С. Ф. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков //Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – №. 4. – С. 13-18.
13. Гнусаев С.Ф. Значение эхокардиографии в оценке внутрисердечной гемодинамики диспластического сердца, возможности терапии / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль // Материалы региональной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 60-летию кафедры детских болезней ТГМУ «Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии». – Тверь, 2018. – С.67 – 71.
14. Гнусаев С.Ф. Клинические аспекты соединительнотканной дисплазии сердца у детей / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Том 13, № 1. – С. 64-69.
15. Гнусаев С.Ф. Рабочая классификация малых аномалий сердца / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров // Ультразвуковая диагностика. - 1997. - № 3. - С. 21-27. 10
16. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации / Минск: «Профессиональные издания», 2015. – 47с.
17. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, С.В. Реева, Е.Б. Лунёва, Н.Н. Парфенова и др. // Трансляционная медицина. – 2015. - № 5. – С. 73-82.

18. Диспластическое сердце: возможно ли прогнозировать электрическую нестабильность миокарда? / М.Ю. Сметанин, Т.Е. Чернышова, Л.Т. Пименов, Н.Ю. Кононова, //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, №. 2-2. – С. 353-354.
19. Земцовский Э.В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев // – СПб.: Изд-во ИВЭСЭП, 2012. – 160 с.
20. Земцовский Э.В. Малые аномалии сердца: попытка ревизии рабочей классификации с позиций кардиолога-клинициста / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2011. - №4. - С. 67-73.
21. Земцовский Э.В. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? / Э.В. Земцовский, Е.В. Тимофеев, Э.Г. Малев // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – №. 4. – С. 6-18.
22. Земцовский Э.В. Пролапс митрального клапана: Монография / Э.В. Земцовский // - СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с.
23. Земцовский Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. // – СПБ: Политекс, 2000. – 115 с.
24. Индекс производительности миокарда левого желудочка сердца: возможности применения для оценки прогноза у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, Е.Н. Дергунова, М.Н. Алехин // Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т.15, № 6 (87). – С. 339-346.
25. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова // - СПб.: Элби. - 2009.- 714 с.
26. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования / И.В. Друк,

Г.И. Нечаева, Е.А. Лялюкова, О.В. Дрокина // Лечащий врач. – 2014. – № 6. – С. 72–75.

27. Кузнецов В.А. Взаимосвязь малых аномалий развития соединительной ткани сердца с риском внезапной сердечной смерти / В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, А.В. Фанаков // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22. – №. 1. – С. 16-21.
28. Мазур Н.А. Диастолическая дисфункция миокарда / Н.А. Мазур — М.: Dr. Reddy's, 2001. —72 с.
29. Малев Э.Г. Пролапс митрального клапана / Э.Г. Малев, С.В. Реева, Э.В. Земцовский // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – №. 1 (8). – С. 39-47.
30. Малев Э.Г. Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.01.05 / Э.Г. Малев. – СПб., 2014. – 42 с.
31. Малые аномалии сердца // Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, М. Ю. Лобанов Н.Н. Парфенова, С.В. Реева и др. // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 1. – С. 77-81.
32. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян // - СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 480 с.
33. Мухаметзянова Н.А. Возможности допплерографии в диагностике ранних нарушений диастолической функции миокарда / Н.А. Мухаметзянова, М.Р. Валеева //Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, №. 6. – С.70-75.
34. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л.Н. Аббакумова, В.Г. Арсентьев, С.Ф Гнусаев, И.И. Иванова, Т.И. Кадурина и др. // Педиатр. - 2015. - Т. 7, № 2. - С. 5-39.
35. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. - 2013. -. №1, приложение 1. - С. 5-32.

36. Наследственные нарушения соединительной ткани: Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Том 8, № 6. - Приложение 5. – С. 2–24.
37. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А. и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. - Т. 11, № 1. - С. 2-76.
38. Новый подход в оценке типа центральной гемодинамики при патологии печени / Н.Ф. Берестень, С.Н. Романов, Л.И. Барвинченко, А.О. Цыпунов // Эхография. - 2002. – Т. 3, №1. – С. 19-27.
39. Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике / Е.Ф. Онищенко // - СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2005. - 192 с.
40. Особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей с малыми аномалиями сердца / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова, Л.К. Самошкина, В.В. Шкворова, С.В. Лисицина // Практика педиатрии. – 2016. - № 3. – С. 5-9.
41. Показатели кардиогемодинамики при малых аномалиях развития сердца / И. Горшенина, М.Д. Харитонова, Н.М. Селезнева, Н.В. Куркина, Л.Н. Скоробогатова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – Т. 36. – №. 26 (247).- С. 31-37.
42. Прогностическое значение индекса производительности миокарда левого желудочка сердца у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, Е.Н. Дергунова, М.Н. Алехин // Кардиология. – 2013. – Том 53, № 11. – С.37-44.
43. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство: Пер. с англ. – 3-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 280 с.
44. Резник Е.В. Эхокардиография в практике кардиолога / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // М.: Практика. – 2013. – 212с.

45. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции сердца / Российский кардиологический журнал, Приложение 4. – 2012. - Том 4, № 96. - С. 1-28.
46. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана / Э.Г Малев, А.Р. Пшепий, Л.В. Васина, С.В. Реева, Е.В. Тимофеева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. - № 2. - С. 12-17.
47. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клинические интерпретации / Под. Ред. Ю.А. Васика. - М.: Практическая медицина, 2012 – 164 с.
48. Рыбакова М. К. Малые аномалии развития сердца и открытое овальное окно: мифы и реальность / М.К. Рыбакова, В.В. Митьков, Д.Г. Балдин //Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, №. 5. – С. 76-80.
49. Рыбакова М.К. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой / М.К. Рыбакова, В.В. Митьков, Д.Г. Балдин // - Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Издательский дом Видар, 2018 – 600 с.
50. Современные методы эхокардиографии в оценке функции правого желудочка / Ж. Пичкуре, А. Калинин, А. Лейниекс, М.Н. Алехин // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №. 9. – С. 54-64.
51. Структурные аномалии сердца. Наднациональные (международные) рекомендации / Минск: «Профессиональные издания», 2016. – 91с.
52. Тимофеев Е.В. Распространенность малых аномалий сердца у практически здоровых лиц молодого возраста / Е.В. Тимофеев, М.Ю. Лобанов, Э.В. Земцовский // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. - № 2. – С. 47-50.
53. Ткаченко С.Б. Тканевое допплеровское исследование миокарда / С.Б. Ткаченко, Н.Ф. Берестень // - М.: Реал Тайм, 2006. – 176 с.
54. Трисветова Е.Л. Аритмии и функция эндотелия у мужчин призывного возраста с наследственными нарушениями соединительной ткани / Е.Л. Трисветова, О.А. Паторская // Материалы ежегодной итоговой научно-практической

конференции «Актуальные проблемы медицины»: в 2 ч. – Гродно: ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. - С. 256.

55. Трисветова Е.Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // – Минск: «Белпринт», 2006. – 104 с.
56. Тромбоэмболия сети Хиари и легочной артерии / М.Н. Алехин, С.Б. Ваниев, А.В. Павлов, Е.М. Носенко, О.В. Крючкова и др. //Кардиология. – 2015. – Т. 55, №. 1. – С. 88-91.
57. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / Под ред. О.Ю. Атькова. – 2-е изд., доп. и расшир. – Москва: Эксмо, 2015. – 465 с.
58. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. 5-е издание: Пер. с англ. - М.: Видар, 1999. - 512 с.
59. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер: Пер. с англ. // - М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
60. Шарыкин А. С. Двустворчатый аортальный клапан у детей: малая аномалия или серьезный порок сердца? / А.С. Шарыкин // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – №. 3. – С. 99-102.
61. Шарыкин А.С. Открытое овальное окно – малая аномалия сердца или порок? / А.С. Шарыкин // Педиатрия. – 2013. - №1. – С. 24 – 27.
62. Ягода А.В. Аритмический синдром у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 57, №1. – С. 249-255.
63. Ягода А.В. Взаимосвязь нарушений сердечного ритма с ремоделированием миокарда и экспрессией молекул адгезии при пролапсе митрального клапана / А.В. Ягода, Л.Н. Гладких, Н.Н. Гладких // Анналы аритмологии. – 2014. – №3. – С. 152–160.
64. Ягода А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // – Ставрополь: СтГМА, 2005. – 248 с.

65. Ягода А.В. Факторы риска прогностически значимых нарушений сердечного ритма при дисплазии соединительной ткани / А.В. Ягода, М.В. Новикова, Н.Н. Гладких // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1. – С. 60–63.
66. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases / R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau, E. Bossone, R. Di Bartolomeo et al. //European heart journal. – 2014. – Vol. 35. – №. 41. – P. 2873-2926.
67. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / H. Baumgartner, V. Falk, J.J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm et al. // European heart journal. – 2017. – Vol. 38, №. 36. – С. 2739-2791.
68. A simple, fastand reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function / B.M. van Dalen, M. Strachinaru, J. van der Swaluw, M.L. Geleijnse // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2016. - Vol. 32, № 5. - P. 743-752.
69. Abhishek B.S. Role of closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current status / B.S. Abhishek, A. Bhambhani // The National medical journal of India. - 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 268-271.
70. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies / M.K. Mojadidi, S.C. Roberts, J.S. Winoker, J. Romero, D. Goodman-Meza et al. // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2014. – Vol. 7, №. 3. – P. 236-250.
71. Aortic dissection in patients with bicuspid aortic valve–associated aneurysms / C.M. Wojnarski, L.G. Svensson, E.E. Roselli, J.J. Idrees, A.M. Lowry et al. // The Annals of thoracic surgery. – 2015. – Vol. 100, №. 5. – P. 1666-1674.
72. Atrial septal aneurysm in adult patients: spectrum of clinical, echocardiographic presentation and to propose a new classification on the basis of trans-thoracic-two-dimensional echocardiography / R. Jatav, M. Kumbhare, T. Surender, C. Rachan, T. Krishna // Int J Res Med Sci. – 2014. - Vol. 2, № 2. – P. 708-717.
73. Baykan M. Assessment of left ventricular diastolic function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with Cushing's Syndrome / M. Baykan, C. Erem, O.

Gedikli, A. Hacihasanoglu, T. Erdogan et al. // Echocardiography. – 2008. - Vol. 25, № 2. – P. 182-190.

74. Bicuspid aortic valve and unruptured sinus of Valsalva aneurysm, a rare association / P. Carita, G. Dendramis, G. Novo, E.C. Bertolino, L. Neglia et al. //International journal of cardiology. – 2016. – Vol. 202. – P. 103-105.

75. Cardiac diagnostic work-up of ischaemic stroke / H.Yang, M. Nassif, P. Khairy, J.R. de Groot, Y.B.W.E.M. Roos et al. // European heart journal. – 2018. – Vol. 39, №. 20. – C. 1851-1860.

76. Classification of left ventricular diastolic function using American Society of Echocardiography Guidelines: agreement among echocardiographers / C.B. Chapman, S.M. Ewer, A.F. Kelly, K.M. Jacobson, M.A. Leal et al. // Echocardiography. – 2013. - Vol. 30, №9. – P. 1022-1031.

77. Clinical relevance of patent foramen ovale and atrial septum aneurysm in stroke: findings of a single-center cross-sectional study / M. Schnieder, T. Siddiqui, A. Karch,·M. Bähr, G. Hasenfuss et al. // European neurology. – 2017. – Vol. 78, №. 5-6. – P. 264-269.

78. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale / M.K. Mojadidi, M.O. Zaman, I. Y. Elgendy, A.N. Mahmoud, N.K. Patel et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71, №. 9. – P. 1035-1043.

79. Demirdas E. Repair of coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve, subaortic membrane and ascending aotic aneurysm in a single session / E. Demirdas, K. Atılgan, O. Tasdemir // EJCM. – 2016. – Vol. 4, №. 4. – C. 89-92.

80. Detection of left ventricular asynchrony and its relationship with the Tei index in patients with coronary artery ectasia / S. Ozturk, S. Ayhan, Y. Aslantas, A. Erdem, M.F. Ozlu et al. // Experimental and clinical cardiology. – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 8-11.

81. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis / M.K. Mojadidi, N. Bogush, J.D. Caceres, P. Msaouel, J.M. Tobis // Echocardiography. – 2014. – Vol. 31, №. 6. – C. 752-758.

82. Du Bois D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. Du Bois, E. F. Du Bois // Nutrition. - 1989. - Vol. 5. - №5. - P .303-311.
83. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas, G.J. Gottlieb, E. Campo et al. // Am. J. Cardiol. – 1986. - Vol. 57, № 6. – P. 450–458.
84. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann, P. Tsipouras, R.J. Wenstrup // American Journal of Medical Genetics. – 1998. – Vol. 77, № 1. - P. 31-37.
85. Estimation of global left ventricular function from the velocity of longitudinal shortening / D. Vinereanu, A. Khokhar, A.C. Tweddel, M. Cinteza, A.G. Fraser // Echocardiography. - 2002. - Vol. 19. - P. 177–185.
86. 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, E. Agricola, B.A. Popescu et al. // Eur. J. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 307–332. 78 Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance / Zoghbi et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2017. – P.1-69.
87. Feasibility of myocardial performance index for evaluation of left ventricular function during dobutamine stress echocardiography before and after coronary artery bypass grafting / N. Hashemi, B.A. Samad, A. Hedman, L.A. Brodin, M. Alam // Echocardiography - 2014. - Vol.31, № 8. – P. 989-995.
88. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial septal defect and patent foramen ovale: from the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions / F.E. Silvestry, M.S. Cohen, L.B. Armsby, N.J. Burkule, C.E. Fleishman et al. //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, №. 8. – P. 910-958.

89. Hoffman R. Tricuspid annular velocity measurement. Simple and accurate solution for a delicate problem? / R. Hoffman, P. Hanrath // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 280–282.
90. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression / R.B. Devereux, W.T. Brown, R. Kramer-Fox, I. Sachs // Ann. Intern. Med. – 1982. – Vol. 97. – P. 826 –832.
91. Is the search for right-to-left shunt still worthwhile? / A. Tanzi, E. Onorato, F. Casilli, G.P. Anzola //Acta Neurologica Scandinavica. – 2016. – Vol. 133, №. 4. – P. 281-288.
92. Ischemic stroke in an atrial septal aneurysm individual-a case report / S.I. Mallick, S. Dasgupta, A. Kar, S. Mukherjee, S.J. Bothra et al. // International Journal of Current Research and Review. – 2015. – Vol. 7, №. 7. – C. 32-34.
93. Jain A. Persistens Eusthachian valve in adults – a cadaveric study / A. Jain, R. Kumar // International Journal of Basic and Applied Medical Sciences. – 2013. - Vol. 3, № 3. – P. 132-137.
94. Laguna G. Giant Chiari network, foramen ovale, and paradoxical embolism / G. Laguna, N. Arce, M. Blanco // Rev Esp Cardiol. 2015. - Vol. 68, № 3. – P. 250.
95. Left ventricular function in mitral valve prolapsed / E.G. Malev, S.V. Reeva, A.R. Pshepiy, E.V. Timofeev, E.V. Zemtsovsky // Russian biomedical research. – 2016. - Vol. 1, № 1. – P. 23-29.
96. Mitral valve disease-current management and future challenges / R.A. Nishimura, A. Vahanian, M.F. Eleid, M.J. Mack // Lancet. – 2016. - № 387. – P. 1324-1334.
97. New index of combined systolic and diastolic function myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy / C. Tei, L.H. Ling, D.O. Hodge, K.R. Bailey, J.K. Oh et. al. // J. Cardiol. – 1995. - Vol. 26, № 6. – P. 357-366.
98. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements / C. Tei, R.A. Nishimura, J.B. Seward, A.J. Tajik // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 1997. - Vol.10, № 2. – P. 169–178.

99. Onorato E. M. Echocardiographic detection and transcranial Doppler quantification of right-to-left shunting / E. M. Onorato, F. Casilli, G. P. Anzola //Patent Foramen Ovale. – Springer, London, 2015. – P. 33-47.
100. Practice advisory: recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology / S.R. Messe, G. Gronseth, D.M. Kent, J.R. Kizer, S. Homma et al. // Neurology. – 2016. - Vol. 87, № 8. – P. 815-821.
101. Prevalence and complications of bicuspid aortic valve in Chinese according to echocardiographic database / Y. Li, X. Wei, Z. Zhao, Y. Liao, J. He et al. //The American journal of cardiology. – 2017. – Vol. 120, №. 2. – P. 287-291.
102. Prevalence of aneurysm of the interatrial septum in the general population and in patients with a recent episode of cryptogenetic ischemic stroke: a tissue harmonic imaging transthoracic ecocardiography study in 5.631 patients / O.Serafini, G. Misuraca, A. Siniscalchi, M.T. Manes, G. Meringolo et al. // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2016. – Vol. 66, №. 4. – P. 264-269.
103. Prevalence of patent foramen ovale in ischaemic stroke in Italy: results of SISIFO study / D. Consoli, M. Paciaroni, F. Galati, M. Aguggia, M. Melis et al. // Cerebrovasc Dis. – 2015. - №39. – P. 162–169.
104. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion / J. Meluzin, L. Spinarova, J. Bakala, J. Toman, J. Krejci et. al. // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22, № 4. - P. 340–348.
105. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Associationof Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, P.L. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. - Vol. 28, № 1. – P. 1-39.
106. 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 / Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E. et al. // J Am Soc Echocardiogr. - 2005. - Vol. 18, № 12. – P. 1440–1463.

107. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert, P.N. Marino, J.K. Oh et al. // Eur. J. Echocardiogr. 2009. - Vol.10, № 2. – P. 165–193.
108. Recurrent stroke and patent foramen ovale a systematic review and meta-analysis / A.H. Katsanos, J.D. Spence, C. Bogiatzi, J. Parissis, S. Giannopoulos et al. //Stroke. – 2014. – Vol. 45, №. 11. – P. 3352-3359.
109. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe, R.B. Devereux, H.C. Deitz, R.C. Hennekam, R.E. Pyeritz // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 62. – P. 417-426.
110. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. / J.M. Hilde, I. Skjorten, O.J. Grotta, V. Hansteen, M.N. Melsom et. al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. - Vol. 62, № 12. – P. 1103-1111.
111. Right Ventricular Myocardial Performance Index Derived from Tissue Doppler Echocardiography Is Useful in Differentiating Apical Ballooning Syndrome from Cardiomyopathy Due to Left Anterior Descending Coronary Artery Disease / P.K. Bhat, I. Khan, R.S. Finkelhor, R.C. Bahler, A.L. Rovner // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2014. – Vol. 27, №1. – P. 101-106.
112. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association / M.D. Cerqueira, N.J. Weissman, V. Dilsizian, A.K. Jacobs, S. Kaul et. al. // Circulation. – 2002. - Vol. 105. – P. 539-42.
113. Stoylen A. Left ventricular mechanics during exercise: a Doppler and tissue Doppler study / A. Stoylen, U. Wisloff, S. Slordahl // Eur J Echocardiogr. - 2003. - Vol. 4, №4. - P. 286-291.

114. Sun Y.P. Patent foramen ovale and stroke / Y.P. Sun, S. Homma // Circ J. – 2016. - № 80. - P 1665–1673.
115. Suradi H. S. Patent foramen ovale: Stroke and device closure / H.S. Suradi, Z.M. Hijazi //Cardiology clinics. – 2016. – Vol. 34, №. 2. – P. 231-240.
116. Systemic right-to-left shunts, ischemic brain lesions, and persistent migraine activity / H. Koppen, I. H. Palm-Meinders, W.H. Mess, R.W. Keunen, G.M. Terwindt et al. //Neurology. – 2016. – Vol. 86, №. 18. – P. 1668-1675.
117. Tei-index in symptomatic patients with primary and secondary mitral regurgitation / C. Bruch, A. Schmermund, N. Dagres, M. Katz, T. Bartel et al. // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2002. - Vol.18, № 2. – P. 101-110.
118. TGF-beta1 pathway activation and adherens junctionmolecular pattern in nonsyndromic mitral valve prolapsed / S. Rizzo, C. Basso, E. Lazzarini, R. Celeghin, A. Paolin et al.// Cardiovasc Pathol. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 359-67.
119. Tissue doppler septal Tei index indicates severity of illness in pediatric patients with congestive heart failure / A.A. Sanchez Mejia, K.E. Simpson, C.F. Hildebolt, E. Pahl, K.L. Matthews et al. // Pediatr. Cardiol. – 2014. - Vol.35, № 3. – P. 411-418.
120. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database / B.S. Wessler, D.E. Thaler, R. Ruthazer, C. Weimar, M.R. Di Tullio et al. // Circ Cardiovasc Imaging. - 2014. - Vol. 3, №7. – P. -125–131.
121. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults / M.J. Roman, R.B. Devereux, R. Kramer-Fox, J. O'Loughlin // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 64, № 8. – P. 507–512.
122. Weinstein S. Clinical evaluation of diagnostic tests / S. Weinstein, N.A. Obuchowski, M.L. Lieber // AJR Am. J. Roentgenol. – 2005. – Vol. 184, № 1. – P. 14-19.
123. Wilmshurst P.T. Comparison of the size of persistent foramen ovale and atrial septal defects in divers with shunt-related decompression illness and in the general population / P.T. Wilmshurst, W.L. Morrison, K.P. Walsh // Diving Hyperb Med. - 2015. - Vol. 45, № 2. – P. 89-93.