

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Малев Э. Г.¹, Пшепий А. Р.¹, Васина Л. В.¹, Реева С. В.^{1,2}, Тимофеев Е. В.^{1,2}, Коршунова А. Л.^{1,2}, Земцовский Э. В.^{1,2}

Цель. Оценить выраженность и возможные механизмы ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ у бессимптомных пациентов молодого возраста с ПМК без артериальной гипертензии и значимой митральной регургитации.

Материал и методы. В исследование было включено 78 пациентов с ПМК (средний возраст – 19,7±1,6 лет; 72% юноши). Контрольную группу составили 80 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола. Продольная диастолическая скорость деформации миокарда (SRe) оценивалась с помощью методики speckle tracking (Vivid 7 Dim, EchoPAC[®]06, GE). Содержание TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Bender MedSystems).

Результаты. Обследованные с ПМК имели большие конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ по сравнению с контролем, однако эти различия нивелировались при соотношении размеров ЛЖ к ППТ. Индекс массы миокарда ЛЖ у обследованных с ПМК также не отличался от контрольной группы (84,2±20,4 г/м² и 83,5±15,9 г/м², p=0,80), однако в группе с ПМК достоверно больше было лиц с концентрическим ремоделированием ($\chi^2=5,37$; p=0,02) и эксцентрической гипертрофией ЛЖ ($\chi^2=4,98$; p=0,025). У пациентов с ПМК было выявлено значимое снижение SRe в МЖП и передней стенке ЛЖ. Уровни TGF – β_1 (15,2±12,3 нг/мл и 9,3±7,7 нг/мл; p=0,004) и TGF- β_2 (3,0±1,9 нг/мл и 2,5±1,2 нг/мл; p=0,04) были достоверно выше у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой. Уровень TGF- β_2 положительно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ (r=0,42; p=0,001) и SRe (r=0,76; p=0,0001). Множественный регрессионный анализ также выявил влияние TGF- β_2 на SRe ($\beta=1,95$; p=0,01).

Заключение. Ухудшение диастолической деформации миокарда, выявленное с помощью методики speckle tracking, может быть обусловлено повышенной активностью TGF- β сигнального пути и миокардиальным фиброзом.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, левый желудочек, диастолическая функция, ремоделирование, трансформирующий фактор роста – β .

¹ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова МЗ РФ», ²ФБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ», Санкт-Петербург, Россия.

Малев Э. Г. – к. м. н., докторант, ведущий научный сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, Пшепий А. Р. – н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, кардиолог консультативно-диагностического центра, Васина Л. В. – д. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ микроциркуляции, Реева С. В. – к. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Тимофеев Е. В. – к. м. н., н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Коршунова А. Л. – н. сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Земцовский Э. В. – д. м. н., профессор, зав. НИЛ соединительнотканых дисплазий, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): edwardmalev@hotmail.com

АЭО – Американское эхокардиографическое общество, ЕЭА – Европейская эхокардиографическая ассоциация, КР – концентрическое ремоделирование, ЛЖ – левый желудочек, МК – митральный клапан, ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани, ПМК – пролапс митрального клапана, ППТ – площадь поверхности тела, СД – скорость деформации, СМ – синдром Марфана, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, FLNA – ген, кодирующий филамин-А, SRe – ранняя диастолическая скорость деформации, TGF- β – трансформирующий фактор роста- β .

Рукопись получена 02.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 12-17

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наследственным нарушением соединительной ткани (ННСТ) с аутосомно-доминантным (три локуса на 16, 11 и 13 хромосомах) или связанным с X-хромосомой типом наследования (три мутации гена *FLNA*) со сниженной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [1]. Согласно Framingham Heart Study, распространенность последнего в общей популяции составляет 2,4% [2], в российской популяции она оценивается в 1,3% [3].

Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) наблюдается при некоторых ННСТ, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы, например, при синдроме Марфана (СМ). По данным ряда исследователей, у четверти пациентов с СМ, даже при отсутствии аортальной или митральной недостаточности, выявляется увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ, у большей части пациентов выявляется ухудшение диастолической функции ЛЖ [4]. Данные изменения объясняются нару-

шением строения экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), который не только регулирует пространственное распределение кардиомиоцитов, но также ограничивает растяжение кардиомиоцитов в диастолу и обеспечивает передачу усилия и сохранение энергии при сокращении в систолу [5]. Основное регулирующее влияние на строение ЭЦМ оказывает трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), который, являясь профибротическим цитокином, приводит к повышению экспрессии составляющих ЭЦМ (фибрилярного коллагена, фибронектина и протеогликанов) кардиальными фибробластами, самостоятельно усиливает собственную продукцию как кардиомиоцитами, так и фибробластами. Увеличение же содержания белков ЭЦМ в миокарде приводит к появлению его диастолической дисфункции, т. к. эластичность коллагена I типа в 30 раз меньше, чем у кардиомиоцитов [6].

В то же время имеются лишь единичные данные о ремоделировании миокарда ЛЖ при ПМК. Так, при

классическом пролапсе обеих створок МК, согласно Yiginer O. et al. (2012), выявляется достоверное увеличение размеров и объемов ЛЖ при сохранной фракции выброса, а по данным Zia M. I. et al. (2012), ПМК ассоциируется с концентрической гипертрофией стенок ЛЖ вне зависимости от объема митральной регургитации и наличия артериальной гипертензии [7, 8]. Изменение диастолической функции ЛЖ при ПМК описано, прежде всего, для пациентов с митральной недостаточностью [9], в то время как работы, посвященные анализу диастолической функции у пациентов с ПМК без митральной регургитации практически отсутствуют. Кроме того, в настоящее время в литературе нет данных о влиянии активности TGF- β сигнального пути на ремоделирование миокарда ЛЖ у пациентов с ПМК, но есть сведения о повышенном содержании TGF- β_2 в миксоматозно измененных створках МК [10] и повышении концентрации TGF- β_1 в сыворотке крови при ПМК [11].

Эхокардиография является методом выбора для диагностики ПМК [2] и оценки глобальной диастолической функции ЛЖ, основанном на трансмитральной и тканевой доплерографии [12]. Использование высокотехнологичных методов оценки, таких как деформация миокарда, при анализе двухмерного серошкального изображения с помощью методики speckle tracking (покадровое отслеживание движения неоднородных «крапинок» в толще миокарда), в свою очередь, дает нам информацию о региональной диастолической функции миокарда [13, 14]. Определение деформации миокарда позволяет выявлять ранние признаки дисфункции ЛЖ при системных заболеваниях, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы [13].

Таким образом, цель нашего исследования — оценить ремоделирование миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у молодых пациентов с ПМК без значимой митральной регургитации.

Материал и методы

В исследование было включено 78 бессимптомных молодых пациентов с ПМК из исследования РЕПЛИКА (Распространенность Пролапса митрального Клапана среди лиц молодого возраста) [15]. Средний возраст составил $19,7 \pm 1,6$ лет; 72% обследованных — юноши, 28% — девушки. Контрольную группу составили 80 здоровых обследованных из того же исследования без ПМК и других ННСТ [16]. Средний возраст составил $19,9 \pm 1,5$ лет; 63% — юноши, 37% — девушки.

Всем лицам проводили эхокардиографию в 2D, доплеровском и тканевом режимах (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3.5 МГц). ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок за линию кольца митрального клапана более чем

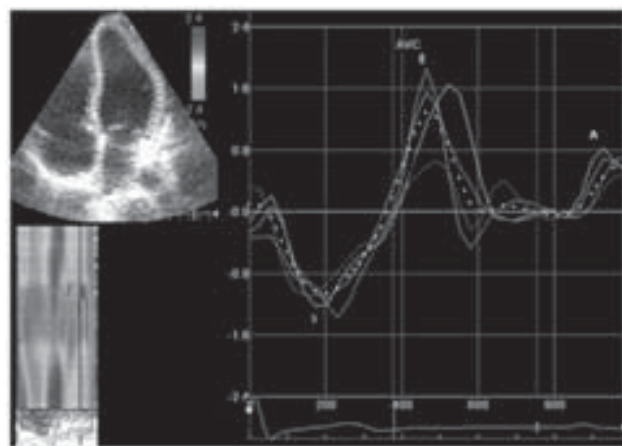


Рис. 1. Пример анализа продольной скорости деформации миокарда в четырехкамерном верхушечном сечении.

Сокращения: S – пиковая скорость систолической деформации; E – ранней диастолической деформации, A – поздней диастолической деформации.

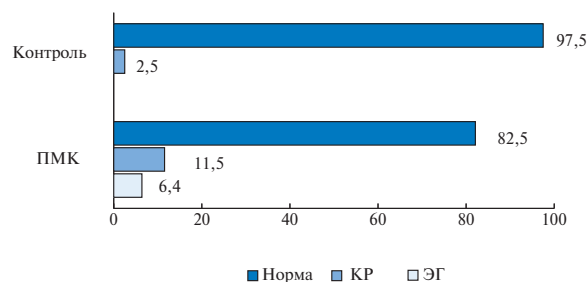


Рис. 2. Доля пациентов с ремоделированием ЛЖ в обследованных группах.

Сокращения: KP – концентрическое ремоделирование, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

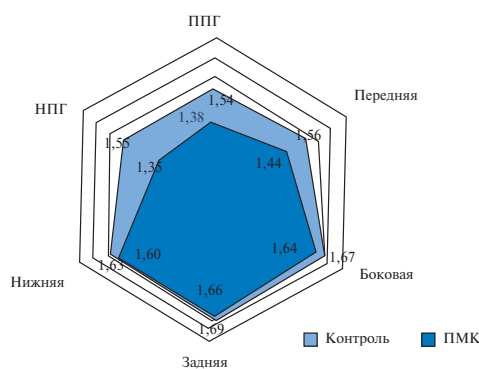


Рис. 3. Значения скорости продольной ранней диастолической деформации (S_{Re} , s^{-1}) стенок ЛЖ в обследованных группах.

Сокращения: ППГ – передне-перегородочная, НППГ – ниже-перегородочная стенки.

на 2 мм в парастеральном продольном сечении. Измерение толщины створок производилось в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении. При толщине створок 5 мм и более ПМК расцени-

Таблица 1
Демографические и антропометрические
характеристики групп

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

Сокращение: ППТ – площадь поверхности тела.

вался как классический, при толщине менее 5 мм – как неклассический [2]. Степень митральной регургитации оценивалась в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕЭА) по оценке клапанной недостаточности (2010). Измерения размеров и объемов камер сердца, а также ФВ ЛЖ проводили в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (АЭО) (2006). Массу миокарда ЛЖ определяли по формуле Devereux R. B. et al. (1986). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась при трансмитральной и тканевой доплерографии в соответствии с рекомендациями ЕЭА [12].

Продольная деформация и скорость деформации (СД) оценивались в трех стандартных верхушечных сечениях с помощью методики speckle tracking при частоте кадров серошкального изображения 50–55/сек. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare). Ранняя диастолическая скорость деформации (SRe) определялась для каждого из 16 сегментов ЛЖ (рис. 1) с усреднением для каждой из шести стенок и для всего ЛЖ (глобальная СД), согласно совместным рекомендациям АЭО и ЕЭА (2011).

Содержание TGF- β_1 и TGF- β_2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы Human TGF- β_1 Platinum ELISA и Human TGF- β_2 Platinum ELISA («Bender MedSystems», Австрия). Исследования выполнялись на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ELx 800» («BioTek Instruments», США).

Статистика: все данные представлены как среднее±стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия Стьюдента, между качественными признаками – при помощи непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$). Различия между группами по частоте изучаемого признака определяли по методу χ^2 . Линейная взаи-

мосвязь двух количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, качественных переменных – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc., США).

Результаты

Между группами обследованных не было выявлено различий по большинству демографических и антропометрических данных – таких как возраст, половое распределение в группах, вес, частота сердечных сокращений и артериальное давление в покое (табл. 1). Однако, пациенты с ПМК были выше и, соответственно, имели большую площадь поверхности тела (ППТ), нежели здоровые субъекты, что, впрочем, характерно для молодых людей с подобной патологией [17].

Пациенты с ПМК, как и следовало ожидать, имели большую длину и толщину створок и больший диаметр кольца митрального клапана, чем лица контрольной группы (табл. 2). Митральная регургитация либо отсутствовала, либо была легкой в обеих группах, но чаще – позднесистолической в группе ПМК. Также пациенты с ПМК имели больший размер аорты на уровне синусов Вальсальвы и в восходящем отделе, чем в контрольной группе, что не отразилось, однако, на величине Z-критерия, поскольку пациенты с ПМК имели большую ППТ. Диаметр легочной артерии также был сопоставим в обеих обследованных группах.

При сравнении стандартных эхокардиографических параметров оказалось, что обследованные с ПМК имели большие конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ, однако эти различия нивелировались при соотношении размеров ЛЖ к площади поверхности тела (табл. 2). Конечный систолический и диастолический объемы и фракция выброса ЛЖ, рассчитанные по методу Симпсона, были несколько больше в группе ПМК, но статистически достоверно не различались.

Индекс массы миокарда ЛЖ у обследованных с ПМК также не отличался от контрольной группы, однако в группе ПМК достоверно больше было лиц с концентрическим ремоделированием (КР) ($\chi^2=5,37$; $p=0,02$) и эксцентрической гипертрофией ЛЖ ($\chi^2=4,98$; $p=0,025$) (рис. 2). При этом не было различий между пациентами с нормальной и измененной геометрией ЛЖ по величине АД, а множественный регрессионный анализ не выявил влияния уровня АД на ремоделирование ЛЖ ($F=2,9$; $p=0,23$).

У пациентов с ПМК и КР ЛЖ по сравнению с пациентами с ПМК, но без ремоделирования и гипертрофии ЛЖ, оказалась больше размер ЛП ($31,3 \pm 5,9$ мм против $28,7 \pm 3,1$ мм; $p=0,03$) и больше

скорость пика А трансмитрального кровотока ($0,84 \pm 0,17$ м/с против $0,57 \pm 0,12$ м/с; $p=0,003$), что может отражать больший вклад систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ из-за нарушения релаксации при его концентрическом ремоделировании. В целом, между группами не было выявлено различий по стандартным показателям глобальной диастолической функции ЛЖ, оцененной по показателям трансмитрального кровотока и тканевой доплерографии (табл. 2). Поэтому для более подробного анализа диастолической функции ЛЖ мы оценили амплитуду волны Е продольной деформации (SRe) в различных стенках ЛЖ с помощью методики *sprinkle tracking* (рис. 3). Как видно, у молодых бессимптомных пациентов с ПМК наблюдаются изменения локальной диастолической функции ЛЖ, а именно — достоверное ее ухудшение в МЖП и передней стенке, что привело к значимому снижению глобальной диастолической СД (табл. 3).

Уровни $TGF-\beta_1$ и $TGF-\beta_2$ в сыворотке крови в группе ПМК были достоверно выше у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой (табл. 4). При этом повышение концентрации $TGF-\beta_1$ ($>14,75$ нг/мл) было выявлено в группе ПМК у трех обследованных, $TGF-\beta_2$ ($>2,0$ нг/мл) — у 21, а обеих изоформ — у одного обследованного. В контрольной группе повышение $TGF-\beta_1$ наблюдалось у одного обследованного, $TGF-\beta_2$ — у пяти ($\chi^2=12,3$, $p=0,0005$).

Повышение концентрации обеих изоформ $TGF-\beta$ у пациентов с ПМК оказалась взаимосвязанным с морфологией МК и корня аорты. Так, повышение $TGF-\beta_1$ коррелировало с толщиной задней створки МК ($r=0,43$; $p=0,01$), а концентрация $TGF-\beta_2$ — с глубиной пролабирования створок МК ($r=0,32$; $p=0,05$). Также уровень $TGF-\beta_2$ положительно коррелировал с диаметром корня аорты ($r=0,56$; $p=0,001$), а уровень $TGF-\beta_1$ — с наличием аортальной регургитации ($r_s=0,68$; $p<0,05$). При этом у лиц с нормальными значениями $TGF-\beta$ диаметром аорты был достоверно меньше, чем у лиц с повышением одного из изучаемых цитокинов ($29,1 \pm 2,3$ мм и $33,1 \pm 4,7$ мм, соответственно; $p=0,01$). Кроме того у пациентов с ПМК была выявлена положительная корреляция между диаметром аорты и глубиной пролабирования створок МК ($r=0,56$; $p=0,001$).

Из показателей ремоделирования ЛЖ уровень $TGF-\beta_2$ положительно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ ($r=0,42$; $p=0,001$) и с типом ремоделирования ЛЖ ($r_s=0,4264$; $p=0,0001$), а из показателей диастолической функции — с амплитудой волны А трансмитрального кровотока ($r=0,60$; $p=0,001$). Уровень $TGF-\beta_1$, напротив, отрицательно коррелировал с амплитудой волны Е ($r=0,62$; $p=0,001$). Также наблюдалась сильная корреляция между концентрацией $TGF-\beta_2$ и глобальной продольной SRe ($r=0,76$;

Таблица 2
Сравнение основных эхокардиографических показателей обследованных групп

Показатели	ПМК	Контроль	p
КДР, мм	$47,5 \pm 4,9$	$45,6 \pm 4,5$	0,01
КСР, мм	$29,4 \pm 4,4$	$28,1 \pm 3,6$	0,04
ИКДР, мм/м ²	$25,3 \pm 2,8$	$25,6 \pm 2,5$	0,47
ИКСР, мм/м ²	$15,6 \pm 2,1$	$15,8 \pm 2,0$	0,54
КДО, мл	$93,5 \pm 21,9$	$89,3 \pm 19,2$	0,20
КСО, мл	$35,3 \pm 11,1$	$33,9 \pm 8,9$	0,38
ФВ ЛЖ, %	$61,4 \pm 6,3$	$62,1 \pm 5,4$	0,52
Е, м/с	$0,93 \pm 0,18$	$0,90 \pm 0,16$	0,27
Е/А	$1,7 \pm 0,4$	$1,74 \pm 0,42$	0,54
Е-DT, мс	$165,0 \pm 34,4$	164 ± 42	0,87
е', см/с	$15,0 \pm 1,2$	$15,4 \pm 1,4$	0,80
Е/е'	$6,0 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,2$	0,39
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	$84,2 \pm 20,4$	$83,5 \pm 15,9$	0,80
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$22,7 \pm 2,7$	$21,6 \pm 2,9$	0,015
Правый желудочек, мм	$23,6 \pm 3,5$	$24,5 \pm 3,7$	0,12
Корень аорты, мм	$29,2 \pm 2,8$	$26,7 \pm 2,9$	0,00001
Z-критерий, см/м ²	$1,68 \pm 0,1$	$1,59 \pm 0,17$	0,0001
Восходящая аорта, мм	$24,3 \pm 4,2$	$23,7 \pm 2,9$	0,29
Легочная артерия	$19,7 \pm 2,6$	$19,9 \pm 2,8$	0,64
Длина передней створки МК, мм	$25,8 \pm 3,2$	$21,8 \pm 2,3$	0,00001
Толщина передней створки МК, мм	$3,6 \pm 1,1$	$2,6 \pm 0,6$	0,00001
Длина задней створки МК, мм	$14,4 \pm 2,7$	$11,3 \pm 2,0$	0,00001
Толщина задней створки МК, мм	$3,6 \pm 1,1$	$2,8 \pm 0,6$	0,00001
Диаметр кольца МК, мм	$31,7 \pm 3,7$	$26,0 \pm 3,6$	0,00001
МР, нет/легкая (%)	19 (15%)/ 59 (85%)	25 (31%)/ 55 (69%)	0,33
Позднесистолическая МР, %	49 (63%)	21 (26%)	0,00001

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

Таблица 3
Сравнение средних показателей скорости ранней диастолической продольной деформации (SRe) в обследованных группах

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

Таблица 4

Средние (min-max) значения изоформ TGF- β в обследованных группах

Изоформы	ПМК	Контроль	p*
TGF- β_1 , нг/мл	15,2 \pm 12,3 (3,7–140,1)	9,3 \pm 7,7 (4,4–35,6)	0,004
TGF- β_2 , нг/мл	3,0 \pm 1,9 (4,4–35,6)	2,5 \pm 1,2 (0,9–5,0)	0,04

Примечание: * – U тест Манна – Уитни.

$p=0,0001$). Множественный регрессионный анализ среди других факторов – возраста ($p=0,01$) и пола ($p=0,01$) – также выявил влияние концентрации TGF- β_2 на SRe ($\beta=1,95$; $p=0,01$).

Обсуждение

У лиц молодого возраста основным фактором риска ремоделирования миокарда ЛЖ является артериальная гипертензия [18]. Однако, почти у пятой части пациентов в обследованной нами группе с ПМК, были выявлены признаки ремоделирования ЛЖ при отсутствии артериальной гипертензии. Также при оценке скорости продольной диастолической деформации (SRe) было выявлено ее ухудшение по сравнению с контрольной группой, преимущественно в МЖП и передней стенке. Известно, что SRe более точно, чем E/e' (соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии), коррелирует с константами релаксации ЛЖ в норме и при такой патологии, как клапанные пороки сердца и кардиомиопатии [13]. Данные изменения диастолической деформации четко согласуются с выявленным ранее ухудшением систолического стрейна у молодых пациентов с ПМК в тех же сегментах МЖП [19]. Такое локальное изменение деформации описано при генетических заболеваниях, протекающих с поражением миокарда – таких, как атаксия Фридриха, болезнь Фабри и миодистрофия Дюшенна, при которых региональная деформация снижается, в первую очередь, в нижнелатеральных сегментах по мере развития фиброза в данной области [20].

Проведенный нами корреляционный и регрессионный анализ выявил наличие негативного влияния повышения активности TGF- β сигнального пути

на индекс массы миокарда ЛЖ и диастолическую функцию ЛЖ, вероятно, через его профибротическую активность. Известно, что повышенная экспрессия TGF- β_1 , помимо утолщения створок клапанов и их дисфункции, стимулирует продукцию белков ЭЦМ и приводит к формированию кардиального фиброза [21].

Менее изучена выявленная в нашем исследовании взаимосвязь между концентрацией изоформ TGF- β в сыворотке крови и морфологией митрального клапана и корня аорты. В целом, сопряженность изменений ЭЦМ створок митрального клапана при пролапсе и миокарда ЛЖ под влиянием TGF- β вполне понятна, поскольку соединительная ткань створок не изолирована и представляет собой единое целое с коллагеном миокарда.

Однако следует отметить, что средние значения концентрации обоих цитокинов в обследованной группе пациентов с ПМК имели достаточно большой разброс (табл. 4), именно поэтому нам не удалось определить пограничное значение (cut-off) TGF- $\beta_{1/2}$, превышение которого приводит к изменениям диастолической функции и ремоделированию миокарда ЛЖ.

Заключение

Таким образом, использование высокотехнологичного метода исследования – анализа двухмерного серошкального эхокардиографического изображения с помощью методики speckle tracking – позволило нам выявить ранние признаки ухудшения диастолической функции ЛЖ, по-видимому связанные с профибротическими свойствами TGF- β . Однако, фибротический генез этих изменений требует подтверждения, в т.ч. с использованием магнитно-резонансной томографии.

Литература

1. Slaugenhaupt S., Levine R., Hagege A. et al. Genetic Mechanisms of Mitral Valve Prolapse. Current Cardiovascular Risk Reports 2008; 2:463–7.
2. Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2006; 114 (5): e84–231.
3. Malev E.G., Zhelninova T.A., Pulit V.V. et al. The prevalence of mitral valve prolapse in the Russian population. Bulletin of the Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre 2011; 5:113–8. Russian (Малев Э.Г., Желнинова Т.А., Пулит В.В. и соавт. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова 2011; 5:113–8).
4. Kiotsekoglou A., Moggridge J.C., Bijns B.H. et al. Biventricular and atrial diastolic function assessment using conventional echocardiography and tissue Doppler imaging in adults with Marfan syndrome. Eur J Echocardiogr 2009; 10 (8):947–55.
5. Pope A.J., Sands G.B., Smail B.H. et al. Three-dimensional transmural organization of perimysial collagen in the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 295 (3): H1243–H1252.
6. Ramos-Mondragón R., Galindo C.A., Avila G. Role of TGF-beta on cardiac structural and electrical remodeling. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (6):1289–300.
7. Yiginer O., Keser N., Ozmen N. et al. Classic mitral valve prolapse causes enlargement in left ventricle even in the absence of significant mitral regurgitation. Echocardiography 2012; 29 (2):123–9.
8. Zia M.I., Valenti V., Cherston C. et al. Relation of mitral valve prolapse to basal left ventricular hypertrophy as determined by cardiac magnetic resonance imaging. The American journal of cardiology 2012; 109:1321–5.
9. Borg A.N., Harrison J.L., Argyle R. et al. Left ventricular filling and diastolic myocardial deformation in chronic primary mitral regurgitation. Eur J Echocardiogr 2010; 11 (6):523–9.

10. Hulin A., Deroanne C.F., Lambert C.A. et al. Metallothionein-dependent up-regulation of TGF- β 2 participates in the remodelling of the myxomatous mitral valve. *Cardiovascular research* 2012; 93:480–9.
11. Yagoda A. B., Gladikh N. N. The state of autoimmunity to collagen and cytokine profile in patients with mitral valve prolapse. *Medical Journal of the North Caucasus* 2008; 10 (2):30–33. Russian (Ягода А.В., Гладких Н.Н. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2008; 10 (2):30–33).
12. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165–93.
13. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12 (3):167–205.
14. Kozlov P.S., Malev E.G., Prokudina M.N. et al. Strain and strain rate – novel technique for quantification of regional myocardial function. *Arterial hypertension* 2010, 16 (2):215–7. Russian (Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. и соавт. Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда. *Артериальная гипертензия* 2010, 16 (2):215–7).
15. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. Current approaches to the diagnosis and prevalence estimation of mitral valve prolapse in young subjects. *Russian Journal of Cardiology* 2010; 1:35–41. Russian (Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и соавт. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. *Российский кардиологический журнал* 2010; 1:35–41).
16. Zemtsovsky E.V., Reeva S.V., Malev E.G. et al. Algorithms of diagnostics of widespread dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of classification. *Arterial hypertension* 2009, 15 (2):162–5. Russian (Земцовский Э.В., Реева С.В., Малев Э.Г. и соавт. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации. *Артериальная гипертензия* 2009; 15 (2):162–5).
17. Flack J.M., Kvasnicka J.H., Gardin J.M. et al. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J* 1999; 138 (3 Pt 1):486–92.
18. Gjesdal O., Bluemke D.A., Lima J.A. Cardiac remodeling at the population level – risk factors, screening, and outcomes. *Nat. Rev. Cardiol* 2011; 8:673–85.
19. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse. *Bulletin of the Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education* 2011; 3 (2):134–41. Russian (Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и соавт. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования* 2011; 3 (2):134–41).
20. Bijnens B.H., Cikes M., Claus P. et al. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:216–26.
21. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- β in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006; 118 (1):10–24.

Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse

Malev E. G.¹, Pshepyi A. P.¹, Vasina L. V.¹, Reeva S. V.^{1,2}, Timofeev E. V.^{1,2}, Korshunova A. L.^{1,2}, Zemtsovskiy E. V.^{1,2}

Aim. To assess the severity and potential mechanisms of left ventricular (LV) myocardial remodelling and diastolic dysfunction in symptom-free young patients with mitral valve prolapse (MVP), but no arterial hypertension or significant mitral regurgitation.

Material and methods. The study included 78 patients with MVP (mean age 19,7 \pm 1,6 years; 72% males). The control group, comparable by age and sex distribution, included 80 healthy people. Longitudinal diastolic strain rate (SRe) was assessed using the speckle tracking method (Vivid 7 Dim, EchoPAC[®] 06, GE). Serum levels of transforming growth factors (TGF) β_1 and β_2 were measured using ELISA (Bender MedSystems).

Results. MVP patients had larger end-systolic and end-diastolic LV dimensions, compared to controls. However, this difference was eliminated after adjustment for body surface area. LV myocardial mass index values were similar in MVP patients and controls (84,2 \pm 20,4 g/m² and 83,5 \pm 15,0 g/m², respectively; p=0,80). At the same time, the percentage of participants with concentric LV remodelling ($\chi^2=5,37$; p=0,02) and eccentric LV hypertrophy ($\chi^2=4,98$; p=0,025) was significantly higher in MVP patients, compared to controls. MVP patients also demonstrated a significant

SRe reduction in interventricular septum and anterior LV wall. The levels of TGF- β_1 (15,2 \pm 12,3 ng/ml vs. 9,3 \pm 7,7 mg/ml; p=0,004) and TGF- β_2 (13,0 \pm 1,9 ng/ml vs. 2,5 \pm 1,2 mg/ml; p=0,04) were significantly higher in MVP patients than in controls. The levels of TGF- β_2 positively correlated with LV myocardial mass index (r=0,42; p=0,001) and SRe (r=0,76; p=0,0001). Multivariate regression analyses confirmed the association between TGF- β_2 and SRe ($\beta=1,95$; p=0,01).

Conclusion. Diastolic myocardial deformation disturbances, identified using the speckle tracking method, could be due to the increased TGF- β_1 signalling and myocardial fibrosis.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 12-17

Key words: mitral valve prolapse, left ventricle, diastolic function, remodelling, transforming growth factor- β .

¹V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, ²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.