

На правах рукописи

ФОМЕНКО Евгения Васильевна

**ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.13- Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Берестень Наталья Федоровна**

Официальные оппоненты:

Алексин Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, ФГБУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" Управления делами Президента РФ, заведующий отделением функциональной диагностики.

Трофимова Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, ГБУ здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ города Москвы», главный научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет).

Защита состоится « » 2019 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.027.02 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по адресу: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан « » 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Кадурина Т.И., 2009; Земцовский Э.В. с соавт., 2013; Трисветова Е.Л. с соавт., 2015; Рудой А.С. с соавт., 2016). 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 (Мартынов А.И. и с соавт., 2016). 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 пор 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 (Земцовский Э.В. с соавт., 2012, 2013; Гнусаев С.Ф., 2013; Трисветова Е.Л. с соавт., 2015; Ягода А.В. с соавт., 2015). 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 (Малев Э.Г. с соавт., 2016). Множественные ложные хорды и аномальные трабекулы способны вызывать снижение диастолической функции левого желудочка, 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 (Мутафьян О.А., 2005; Земцовский Э.В., 2010). С ПМК также связывают экстрасистолию, вызванную непосредственным механическим воздействием избыточного клапана на эндокард ЛЖ (Ягода А.В. с соавт., 2017). 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 (Земцовский Э.В. с соавт., 2012; Abhishek B.S. et al., 2017; Schnieder M. et al., 2017; Mojadidi M.K. et al., 2018).

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 (Гнусаев С.Ф. с соавт., 2018). Большинство исследований в этой области касаются детей и подростков и весьма мало публикаций по данной тематике у лиц старшей возрастной категории (Аббакумова Л.Н. с соавт., 2015; Гнусаев С.В. с соавт., 2018). 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 (Малев Э.Г. с соавт., 2013). 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 доплерографии 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 Te_i у лиц с малыми аномалиями сердца в оценке систолической и диастолической функций миокарда.
4. Установить оптимальный метод измерения и определить пороговые значения индекса Te_i для выявления миокардиальной дисфункции.

Научная новизна исследования. В сравнении с анализом ранее опубликованных работ по данной проблеме (Земцовский Э.В. с соавт., 2012; Малев Э.Г. с соавт., 2013; Гнусаев С.Ф. с соавт., 2018), в настоящем исследовании получены результаты, которые позволяют оценить состояние центральной гемодинамики у лиц с малыми аномалиями сердца более легко воспроизводимыми методами и выявить ранние ультразвуковые предикторы дисфункции миокарда не только левого, но и правого желудочка.

Доказано, что импульсно-волновая тканевая доплерография (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 постоянно-

волновой доплерографии трансаортального потока, что позволяет уточнить границы диапазонов типа центральной гемодинамики: гипо-, гипер-, эукинетический и неопределенный.

Выявлено, что индекс Te_i 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 $Te_{iMФКм}$, рассчитанный в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана [площадь под характеристической кривой $0,754 \pm 0,070$ (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 Te_i 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 Te_i 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 также 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 (Земцовский Э.В. с соавт., 2012). Индекс Te_i , являясь одним из ранних информативных показателей как систолической, так и диастолической функции миокарда, успешно применяется в кардиологии (Алехин М. Н., 2002; Ткаченко С.Б. с соавт., 2006; Ларина В.Н. с соавт., 2014; Bruch S. et al., 2002). 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 ($E'_{\text{МФКл}}$, $E'_{\text{МФКм}}$, $E'_{\text{ТФК}}$) на фоне сохраненной максимальной систолической скорости движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов ($S'_{\text{МФКл}}$, $S'_{\text{МФКм}}$, $S'_{\text{ТФК}}$) отражает нарушение диастолической функции миокарда левого и правого желудочков. При этом измерение времени ИВР в режиме ИТД, в отличие от доплерографии 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 доплерографии трансаортального потока с расчетом ударного индекса ($УИ_{доп}$) и удельного периферического сопротивления (УПС) позволяет выявить у лиц с МАС преобладающий гиперкинетический тип ЦГД, который в сочетании с нарушением ритма и/или проводимости является прогностически неблагоприятным фактором.

3. Выявлено, что индекс Te_i 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 Te_i выявлена тесная корреляционная связь, что подтверждает его значение как показателя, отражающего степень выраженности диспластического процесса.

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

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 доплеровского 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 матричного секторного фазированного датчика частотой 3 МГц и чреспищеводного датчика

для четырехмерной визуализации в режиме реального времени частотой 5 МГц. Современные методики сбора и обработки исходной информации сочетались с использованием пакета статистической обработки Statistica 8.0, Microsoft Office Excel (2007). Выборка является репрезентативной, численность групп обследованных статистически значима и 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 диагностика-2018» (Москва). Апробация диссертации состоялась на совместной научной 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.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты настоящего диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО (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 8.06.2016 г.).

Публикации. По теме диссертации автором опубликовано 16 работ, из

них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, – 4 работ, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели в 2012-2015 гг. были обследованы здоровые лица и пациенты, проходившие профилактические осмотры и получавшие амбулаторное лечение в филиале № 2 ГП №109 г. Москвы. Исследование проводилось по установленному дизайну в два этапа. На первом этапе в скрининговом порядке всего обследовано 1240 человек в возрасте от 20 до 80 лет. На втором этапе в соответствии с базисными критериями было отобрано 107 человек в возрасте от 20 до 40 лет, из них выделено три группы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (28% из отобранных для исследования) без признаков синдрома СТДС, из них 26 мужчин (86,7%), 4 женщины (13,3%), средний возраст $28,5 \pm 5,5$ лет. Остальные 77 человек с МАС, верифицированными на первом этапе, были разделены на две группы по количеству выявленных МАС. В 1-ю группу были включены 32 человека (29,9%) с одной МАС, из них мужчин - 28 человек (87,5%), женщин - 4 человека (12,5%), средний возраст $30,9 \pm 4,9$ лет. Во 2-ю группу вошли 45 человек (42,1%) с двумя и более МАС, из них 34 мужчины (75,6%), 11 женщин (24,4%), средний возраст $30,5 \pm 5,0$ лет. По результатам анализа клинико-anamnestических данных у 15 человек из 1-й группы и 26 человек из 2-й группы встречались кардиальные жалобы, были отмечены головные боли, слабость и быстрая утомляемость. 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 (55,5%). Обследованные группы были сопоставимы по возрастному-половому составу, антропометрическим параметрам, показателю АД и ЧСС.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2015 г.). На 2-м этапе в сомнительных случаях пациентам первой и второй групп для верификации обнаруженных МАС проводилась чреспищеводная ЭхоКГ с использованием датчика 4D. Параметры насосной функции ЛЖ дополнительно оценивались в режиме постоянно-волновой доплерографии трансаортального потока, на основе полученного ударного индекса ($УИ_{доп}$) и удельного периферического сопротивления (УПС) были выделены следующие типы ЦГД: нормо-, гипо- и гиперкинетический, неопределенный. В режиме импульсно-волновой доплерографии (Д-ЭхоКГ) оценивались: время замедления трансмитрального (DT_M) и трантрикуспидального (DT_T) потока в фазу раннего наполнения (мс), максимальная скорость раннего наполнения левого и правого желудочка (E_M и E_T соответственно, см/с), скорость систолы левого и правого предсердия (A_M , A_T , см/с), соотношения E_M/A_M , E_T/A_T , время изоволюмического расслабления ($ИВР_M$, $ИВР_T$) и сокращения ($ИВС_M$, $ИВС_T$) ЛЖ и ПЖ (мс).

Импульсно-волновая тканевая доплерография. $S'_{МФКл}$, $S'_{МФКм}$, $S'_{ТФК}$ - максимальная систолическая скорость движения латеральной и медиальной части митрального фиброзного кольца ($МФК_л$, $МФК_м$) и свободной части ТФК (см/с); $E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$, $E'_{ТФК}$ и $A'_{МФКл}$, $A'_{МФКм}$, $A'_{ТФК}$ - скорость раннего и позднего диастолического движения фиброзных колец (ФК) (см/с); соотношения $E'_{МФКл}/A'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}/A'_{МФКм}$, $E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$; $E_M/E'_{МФКл}$, $E_M/E'_{МФКм}$, $E_T/E'_{ТФК}$ (усл.ед.); $DT'_{МФКл}$, $DT'_{МФКм}$, $DT'_{ТФК}$ - время замедления раннего диастолического движения ФК (мс); время изоволюмического расслабления

(ИВР_{МФКЛ}, ИВР_{МФКМ}, ИВР_{ТФК}) и сокращения (ИВС_{МФКЛ}, ИВС_{МФКМ}, ИВС_{ТФК}), мс.

Расчет индекса Tei. Индекс для ЛЖ (индекс Tei_М) измеряли в режиме импульсно-волновой Д-ЭхоКГ (традиционный показатель) из верхушечной пятикамерной позиции по формуле: $(МСО_M - AVET_M) / AVET_M$, где МСО_М (mitral valve closure to opening) - период закрытых митральных створок, AVET_М (aortic valve ejection time) - период изгнания крови в аорту. Индекс Tei так же вычисляли в режиме ИТД (модифицированный показатель) по графикам максимальной скорости движения МФК_Л и МФК_М (индекс Tei_{МФКЛ} и индекс Tei_{МФКМ}) в верхушечном 4-камерном срезе (рис.1) как отношение разницы временного интервала между началом положительной волны ИВС до начала пика E'_{МФКЛ} или E'_{МФКМ} и времени систолической волны S'_{МФКЛ} или S'_{МФКМ}.

Для оценки функционального состояния ПЖ модифицированный индекс Tei рассчитывался аналогично в режиме ИТД по графику максимальной скорости движения латеральной части ТФК (индекс Tei_{ТФК}).

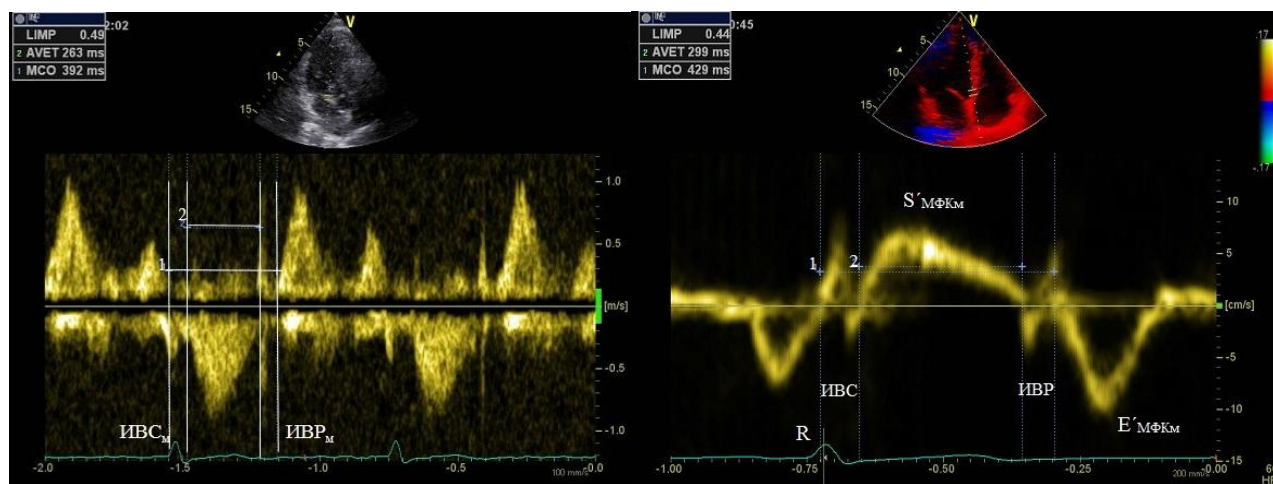


Рис. 1. Расчет индекса Tei ЛЖ в режиме доплерографии трансмитрального потока (слева) и импульсно-волновой тканевой доплерографии движения медиальной части МФК (справа), где LIMP – индекс Tei, остальные обозначения в тексте.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 8». Уровень статистической значимости различия (p) принят < 0,05. Значимость различия выборочных распределений показателей в группах сравнения определялась критерием Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, для связанных выборок использовался тест Вилкоксона. Взаимосвязь показателей определялась коэффициентом корреляции Пирсона или Спирмена. Для оценки

эффективности диагностических исследований рассчитывали чувствительность, специфичность, точность, прогностическую ценность положительного и отрицательного тестов. Для каждого индекса Te_i , рассчитанного в разных режимах, строили характеристическую «ROC-кривую» и оценивали значения площади под ней (AUC, area under the curve).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность МАС и сравнительный анализ состояния ЦГД в группах. 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). По частоте встречаемости первое место заняли дополнительные хорды ЛЖ (ДХ ЛЖ), которые были выявлены у 187 человек (15,1%). На втором месте оказались аномальные трабекулы (АТ ЛЖ), на третьем – ПМК (4,5%). Другие МАС встречались с меньшей частотой: «мобильная» межпредсердная перегородка (ММПП) - 2,9%, АМПП - 2,1%, сеть Киари - 1,6%. ООО было выявлено в 0,5% случаев. Распространенность асимметрии трехстворчатого аортального клапана (АТАК), аневризмы синусов Вальсальвы (СВ), удлиненного Евстахиева клапан (ЕК), пролапса трикуспидального клапана (ПТК), патологии сосочковых мышц (СМ) отражена на рис. 2. Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) ввиду его принадлежности к врожденным порокам сердца (Рудой А.С. с соавт., 2016) из последующего этапа исследования был исключен. На 2-м этапе кардиальные проявления ДСТ были представлены разнообразными МАС, среди которых ПМК выявлен у 17 человек в 1-й группе и 30 человек во 2-й группе, сеть Киари у трех и девяти пациентов, АТ ЛЖ у четырех и 15 лиц, МППП у двух и семи лиц соответственно. Появление в группе с множественными МАС миксоматоза митрального клапана (3 человека) и преобладание ПМК с митральной регургитацией 1 степени (29 человек) в структуре выявленных МАС говорит о более выраженных диспластических изменениях сердца по сравнению с лицами 1-й группы.

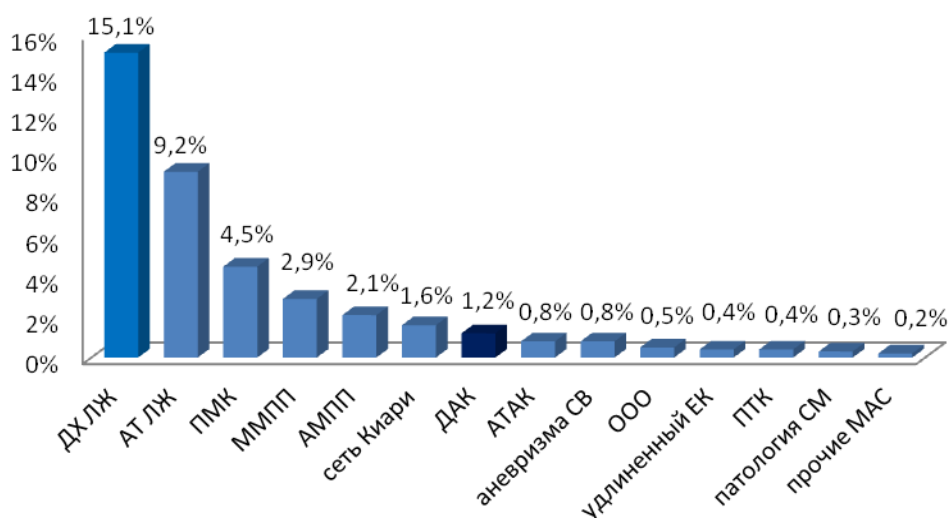


Рис. 2. Распространенность малых аномалий сердца.

Эхокардиографические показатели ЦГД, такие как конечный систолический и диастолический объемы и размеры, ударный и минутный объем сердца и их индексы, а так же фракция выброса и масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) статистически достоверно не отличались. Индекс ММЛЖ, размер левого и правого предсердия (ЛП, ПП) и их индексы у лиц 2-й группы оказался больше, чем в контрольной группе. Д-ЭхоКГ трансмитрального потока выявила замедление расслабления миокарда ЛЖ в виде достоверного снижения скорости E_m и удлинения времени ИВР_м во 2-й группе (табл. 1). Д-ЭхоКГ транстрикуспидального потока показала аналогичную динамику времени ИВР_т

Таблица 1. Эхокардиографические показатели ЦГД в различных режимах

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p*	p**	p***
В-режим						
ЛП, мм	34,0±1,3	34,9±2,1	36,0±2,3	0,65	0,02	0,06
Индекс ЛП, 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
Индекс ПП, мм/м ²	16,5±1,3	16,6±1,2	17,6±1,6	0,92	0,04	0,31
Индекс ММЛЖ, г/м ²	84,4±16,6	89,4±10,6	92,5±10,8	0,39	0,02	0,79
Импульсно-волновая Д-ЭхоКГ трансмитрального потока						
E_m , см/с	92,4±12,3	90,0±11,9	83,2±13,3	0,80	0,01	0,08
ИВР _м , мс	55,8±6,6	61,0±10,8	66,5±8,9	0,32	0,001	0,11
Импульсно-волновая Д-ЭхоКГ транстрикуспидального потока						
E_t , см/с	70,1±11,5	68,9±10,8	66,1±12,0	0,82	0,08	0,39
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.

ПЖ на фоне незначительного уменьшения пика E_t . Удлинение фазы ИВР сердечного цикла по данным Д-ЭхоКГ свидетельствует об ухудшении релаксационной функции миокарда обоих желудочков у лиц с множественными МАС.

Анализ данных постоянно-волновой Д-ЭхоКГ трансаортального потока с расчетом $УИ_{доп}$ и УПС показал, что у лиц с МАС 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 (рис. 3)

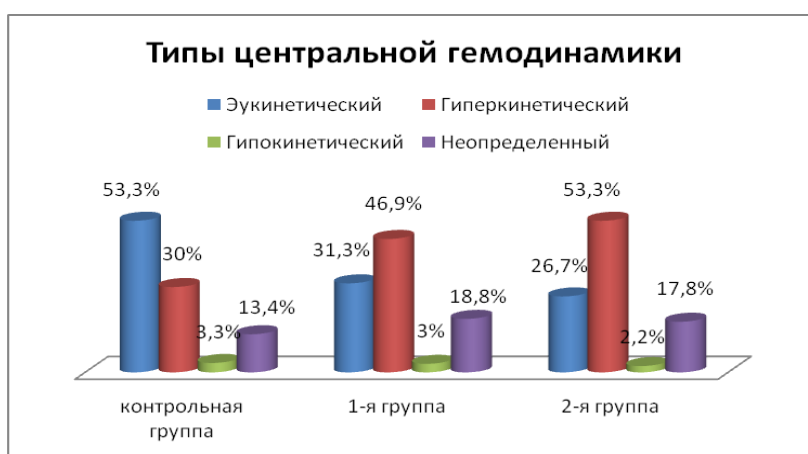


Рис. 3. Распределение по типам ЦГД внутри исследуемых групп.

Импульсно-волновая тканевая доплерография движения фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов не выявила существенного снижения скорости $S'_{МФКл}$, $S'_{МФКм}$ и $S'_{ТФК}$. Статистически значимое удлинение времени ИВС ($ИВС_{МФКл}$, $ИВС_{МФКм}$, $ИВС_{ТФК}$) во 2-й группе отражает тенденцию к ухудшению продольной сократительной функции миокарда обоих желудочков (табл. 2). Достоверное удлинение времени ИВР $_{МФКл}$ и ИВР $_{МФКм}$ в обеих группах наряду с уменьшением скорости $E'_{МФКл}$, $E'_{МФКм}$ во 2-й группе свидетельствует о нарушении процессов релаксации миокарда ЛЖ у лиц с МАС. Статистически значимое увеличение ИВР $_{ТФК}$ наблюдалось только во 2-й группе, что свидетельствует об ухудшении релаксационной функции миокарда ПЖ у лиц с множественными МАС.

Измерение времени ИВР в режиме ИТД фиброзных колец рекомендуется использовать для оценки диастолической функции миокарда обоих желудочков

у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ.

Таблица 2. Показатели импульсно-волновой тканевой доплерографии движения фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=45)	p*	p**	p***
ИВС _{МФКЛ} , мс	65,7±11,1	73,1±12,0	82,4±16,6	0,27	0,001	0,19
ИВС _{МФКМ} , мс	61,7±10,6	70,3±12,6	80,4±9,8	0,11	0,001	0,29
ИВС _{ТФК} , мс	68,8±10,7	73,5±12,5	76,4±14,0	0,89	0,10	0,93
Е' _{МФКЛ} , см/с	17,8±2,7	16,9±2,3	15,7±3,4	0,53	0,01	0,49
ИВР _{МФКЛ} , мс	48,8±11,0	59,6±11,1	64,4±12,9	0,02	0,001	0,89
Е' _{МФКМ} , см/с	14,5±2,4	13,6±2,2	12,4±2,5	0,50	0,03	0,79
ИВР _{МФКМ} , мс	58,9±11,7	69,0±11,8	72,1±11,7	0,03	0,001	0,89
Е' _{ТФК} , см/с	15,8±3,2	15,4±2,3	14,8±3,0	0,96	0,48	0,95
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.

Индекс Tei в оценке производительности миокарда ЛЖ. По данным Д-ЭхоКГ отмечалось удлинение времени МСО_м в 1-й группе (423,9±25,8 мс) и во 2-й группе (435,0±29,2 мс, p=0,002) на фоне практически неизменного динамического компонента сокращения, т.е. времени AVET_м (286,4±18,9 мс и 285,1±22,4 мс соответственно). Индекс Tei_м в 1-й и во 2-й группе (рис. 4)

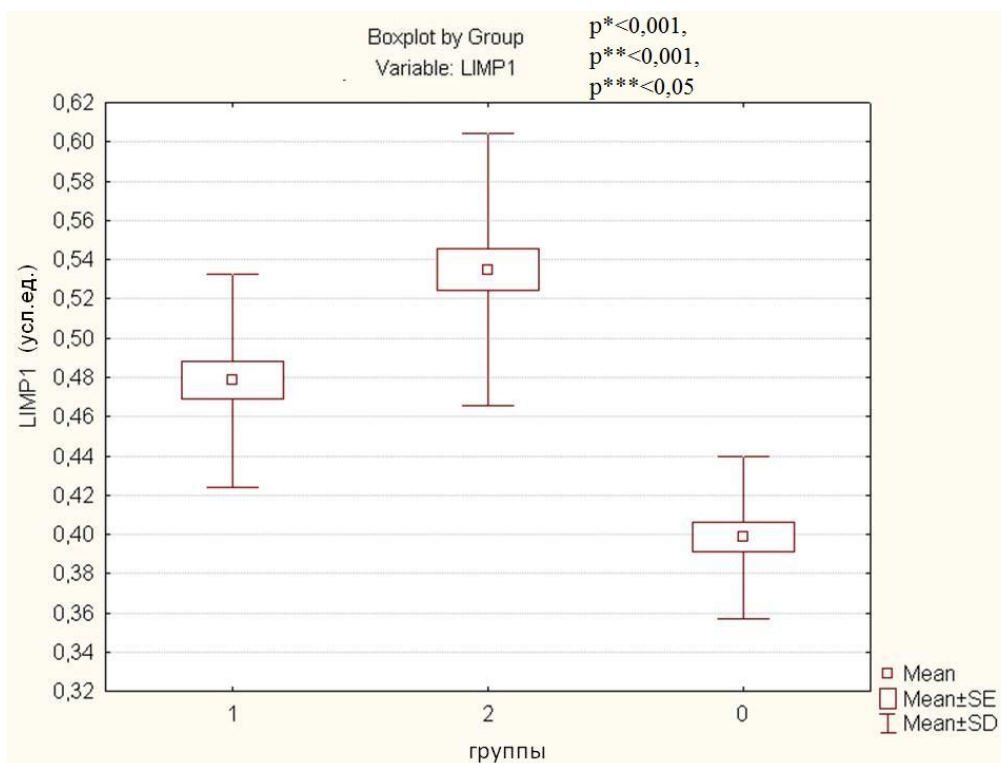


Рис. 4. Диаграмма индекса Tei_м ЛЖ (LIMP1) в режиме Д-ЭхоКГ в контрольной группе (0) и у лиц с МАС (группа 1 и 2)

оказался достоверно выше по сравнению с контролем ($0,48 \pm 0,05$ усл.ед. и $0,53 \pm 0,07$ усл.ед. соответственно, $p < 0,001$). Его увеличение происходило на фоне удлинения суммарного изометрического состояния, преимущественно времени ИВР_м, что отражает замедление релаксации миокарда ЛЖ. Анализ сердечного цикла по данным ИТД выявил аналогичные изменения, так в 1-й группе модифицированный индекс $Tei_{MФКЛ}$ и индекс $Tei_{MФКМ}$ (рис. 5) оказался достоверно выше, чем в контроле ($0,44 \pm 0,05$ усл. ед., $p = 0,001$ и $0,49 \pm 0,06$ усл.ед., $p < 0,001$ соответственно). У лиц 2-й группы изменения были более выраженные: индекс $Tei_{MФКЛ}$ и индекс $Tei_{MФКМ}$ оказались максимальными и составили $0,51 \pm 0,09$ усл.ед. и $0,52 \pm 0,08$ усл.ед, что статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Увеличение показателя в обеих группах происходило за счет удлинения времени $MCO_{MФКЛ}$ и $MCO_{MФКМ}$, в то время как время $AVET_{MФКЛ}$ и $AVET_{MФКМ}$ существенно не менялось.

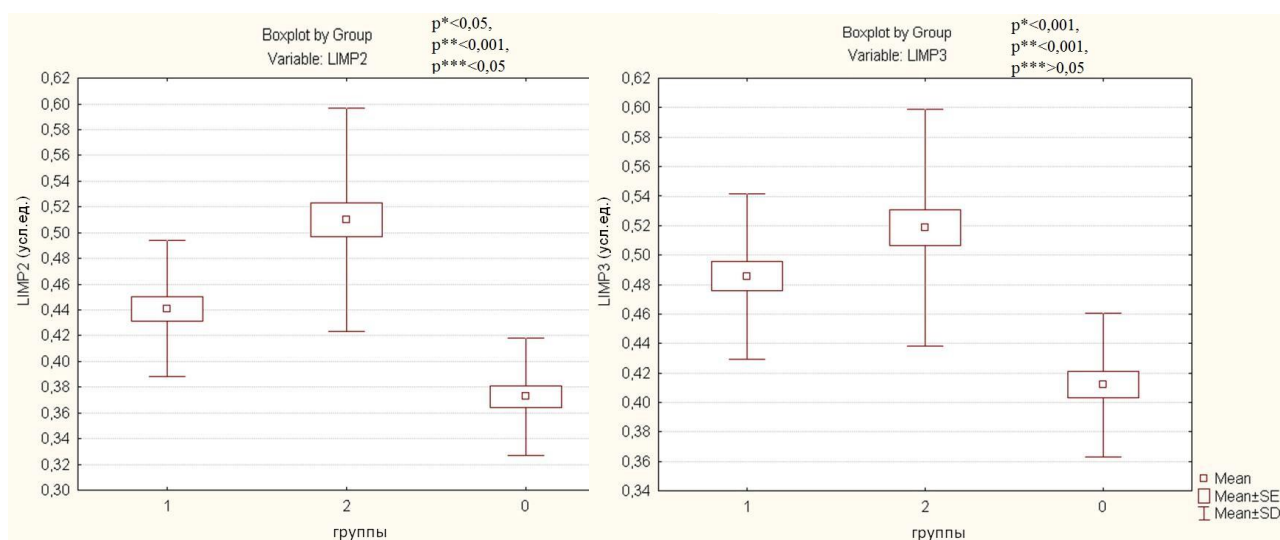


Рис. 5. Диаграмма индекса $Tei_{MФКЛ}$ (LIMP2) и индекса $Tei_{MФКМ}$ (LIMP3) в режиме ИТД движения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана в контрольной группе (0) и у лиц с МАС (группа 1 и 2)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение индекса Tei на фоне удлинения фазы ИВР отражает преимущественное нарушение релаксационной составляющей производительности миокарда ЛЖ у лиц с кардиальными проявлениями ДСТ. Его увеличение за счет удлинения периода закрытых митральных створок, при этом в большей степени изометрического

расслабления в структуре сердечного цикла, свидетельствует о раннем истощении потенциальной энергии миокарда у лиц с МАС, в то время как кинетическая компонента существенно не меняется. Кроме того, можно утверждать, что чем выраженнее ДСТ и больше МАС у обследованных пациентов, тем выше индекс Tei , что подтверждается достоверно более высокими значениями индекса Tei_M , индекса $Tei_{MФКЛ}$ ($p=0,01$) во 2-й группе по сравнению с 1-й. Индекс Tei , как по данным Д-ЭхоКГ, так и ИТД движения 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_M , $E'_{MФКЛ}$, $E'_{MФКМ}$ и время $ИВР_M$, которые достоверно увеличиваются лишь в группе с множественными МАС, данный показатель отражает нарушение расслабления миокарда уже у лиц с единичными кардиальными проявлениями ДСТ при любом методе измерения.

Индекс Tei в оценке производительности миокарда ПЖ. Индекс $Tei_{ТФК}$ в 1-й и 2-й группе (рис. 6) оказался достоверно выше, чем в контрольной группе и составил $0,48 \pm 0,06$ усл.ед. и $0,50 \pm 0,08$ усл.ед. соответственно, $p < 0,001$.

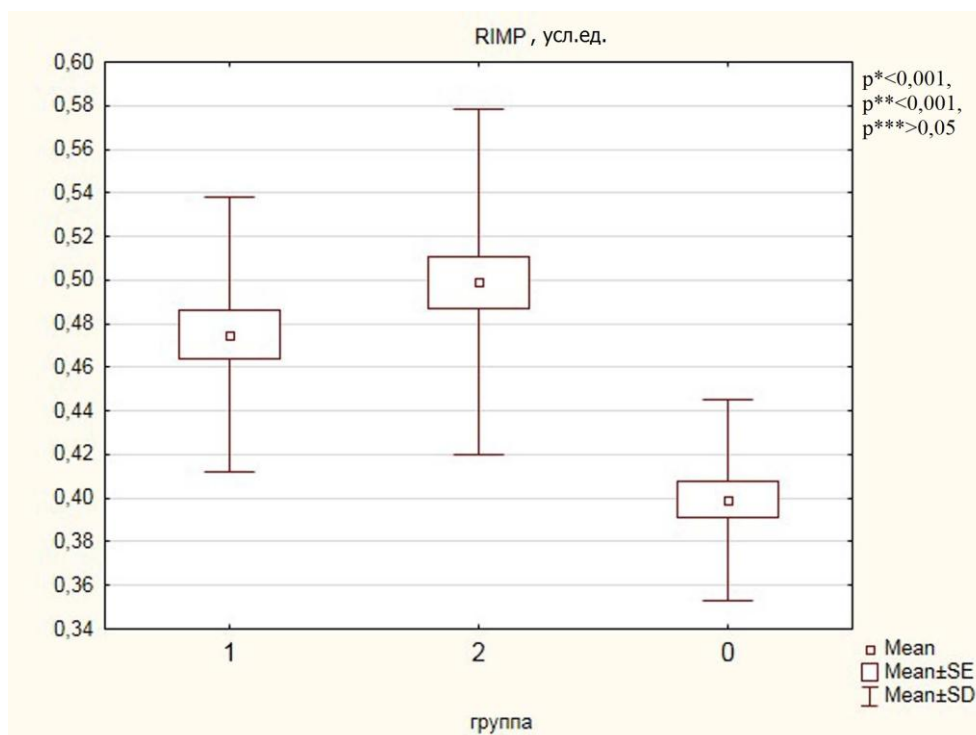


Рис. 6. Диаграмма индекса $Tei_{ТФК}$ (RIMP) в режиме ИТД движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в контрольной группе(0) и у лиц с МАС (группа 1 и 2).

Увеличение индекса $Tei_{ТФК}$ за счет суммарного изометрического состояния с преимущественным удлинением фазы ИВР_{ТФК} свидетельствует о нарушении диастолической функции не только левого, но и правого желудочка. При этом в группе с множественными МАС индекс $Tei_{ТФК}$ так же оказался максимальным, что отражает влияние выраженности диспластических изменений сердечно-сосудистой системы и на процессы релаксации миокарда ПЖ.

На основании полученных данных можно утверждать, что увеличение индекса Tei может быть использовано в качестве раннего маркера диастолической дисфункции как левого, так и правого желудочка у лиц с МАС.

Диагностическая информативность индекса Tei в оценке диастолической функции ЛЖ у лиц с МАС (ROC-анализ). Сравнение площадей «ROC-кривых» для каждого индекса Tei , рассчитанного в разных режимах показало (рис. 7), что предпочтение следует отдавать методу ИТД движения медиальной части МФК. Эффективность индекса $Tei_{МФКм}$ в качестве диагностического теста диастолической дисфункции ЛЖ оказалась максимальной: площадь составила $0,754 \pm 0,070$ (95% доверительный интервал $0,583-0,858$, $p=0,001$), что по экспертной шкале расценивается как хорошее качество теста (интервал AUC $0,7-0,8$).

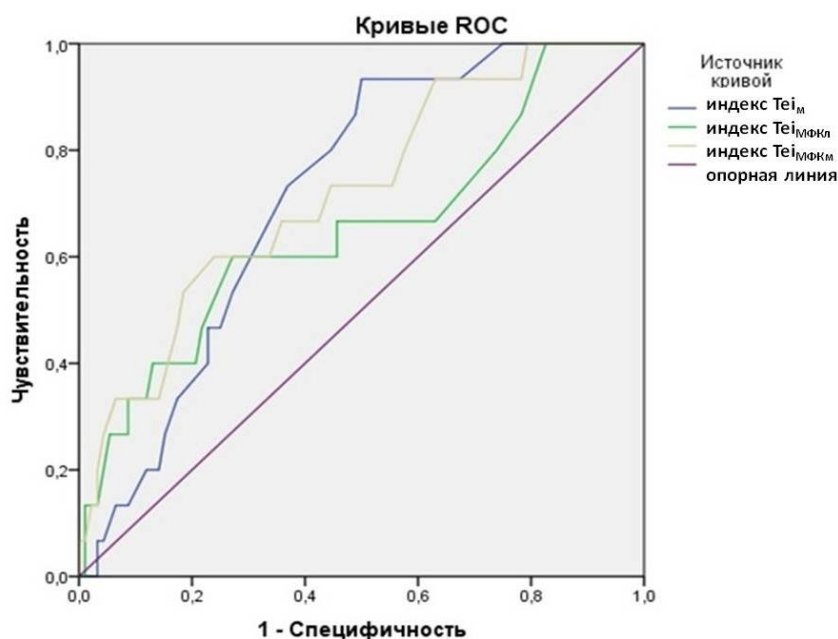


Рис. 7. Характеристические кривые индексов Tei для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с МАС.

Значение индекса $Tei_{MФКМ} \geq 0,46$ усл.ед. позволяет выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ у лиц с МАС с чувствительностью 93,3% и специфичностью 50%. В этом случае, несмотря на невысокие значения специфичности, окажутся пропущены всего 6,7% лиц с диастолической дисфункцией, что отвечает задачам исследования по поиску раннего маркера нарушения производительности миокарда и выделения лиц, нуждающихся в динамическом наблюдении.

Анализ характеристической «ROC-кривой» в качестве диагностического теста для оценки диастолической функции ПЖ показал, что общая эффективность теста оказалась ниже, чем для ЛЖ: площадь под характеристической кривой составила $0,687 \pm 0,068$ (95% доверительный интервал 0,537-0,804, $p=0,02$), что соответствует среднему качеству теста (интервал AUC 0,6-0,7). 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%.

Корреляционный анализ индекса Tei и показателей центральной гемодинамики показал, что увеличение индекса Tei ЛЖ, как традиционного, так и модифицированного, взаимосвязано с увеличением полости обоих предсердий, уменьшением пиков E_m , $E'_{MФКЛ}$, $E'_{MФКМ}$ и соотношений E_m/A_m , $E'_{MФКЛ}/A'_{MФКЛ}$, $E'_{MФКМ}/A'_{MФКМ}$, что в сочетании с отсутствием корреляции с максимальной систолической скоростью движения фиброзных колец свидетельствует об ухудшении релаксационных свойств миокарда. Сила корреляционной зависимости вышеуказанных показателей более выражена с индексом $Tei_{MФКМ}$, что является еще одним основанием для рекомендации его измерения в режиме ИТД движения медиальной части МФК. Слабая взаимосвязь индекса $Tei_{ТФК}$ с размером ПП, пиком $E'_{ТФК}$ и соотношением $E'_{ТФК}/A'_{ТФК}$ говорит о том, что релаксационные свойства миокарда правого желудочка страдают в меньшей степени, чем левого. Выявлена высокая статистически достоверная положительная корреляционная связь количества МАС и индекса Tei левого и правого желудочка (рис. 8): для индекса Tei_m

$r=0,722$, индекса $Tei_{MФКл}$ $r=0,698$, индекса $Tei_{MФКМ}$ $r=0,767$, индекса $Tei_{ТФК}$ $r=0,637$ ($p<0,001$). Это подтверждает влияние степени выраженности кардиальных проявлений ДСТ на производительность миокарда обоих желудочков.

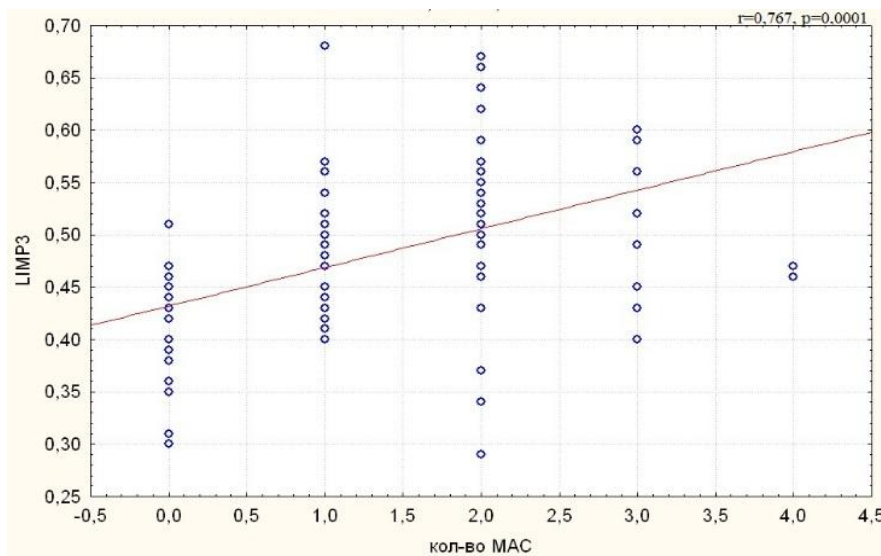


Рис. 8. Диаграмма рассеяния корреляции индекса $Tei_{MФКМ}$ ($LIMP3$) и количества МАС.

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 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_m , E_T) и скорости раннего диастолического движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов ($E_{MФКл}'$, $E_{MФКМ}'$ 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 доплерографии движения медиальной части МФК обладает наибольшей общей точностью/эффективностью в качестве диагностического теста диастолической дисфункции ЛЖ [площадь под характеристической кривой $0,754 \pm 0,070$ (95% доверительный интервал 0,583-0,858), $p=0,001$]. Увеличение индекса $Tei_{\text{МФКМ}} \geq 0,46$ усл.д. 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 доплерографию 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 доплерографии движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (индекс $Tei_{\text{МФКМ}}$).

3. У лиц с МАС при увеличении индекса $Tei_{\text{МФКМ}} \geq 0,46$ усл.ед. и выявлении гиперкинетического типа центральной гемодинамики по данным эхокардиографии рекомендуется проводить диспансерное наблюдение с целью оценки факторов риска развития кардиальной патологии, дальнейшей профилактики возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, характерных для кардиальных проявлений ДСТ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Случай острого инфаркта миокарда у мужчины 26 лет с маркерами недифференцированной соединительнотканной дисплазии / Е.В. Фоменко, Т.П. Цурюпа, Р.К. Аракелян, Л.Р. Роменская, О.В. Некрасова и др. // Сборник V Всероссийской научно-

- практической конференции с международным участием «Функциональная диагностика-2013». – Москва, 2013. – С. 271-272.
2. Фоменко Е.В. Расчет индекса Te_i по данным импульсно-волновой тканевой доплерографии у лиц с малыми аномалиями сердца / Е.В. Фоменко // Сборник V конференции молодых ученых РМАПО «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины». – Москва, 2014. – С. 232-236.
3. Двустворчатый аортальный клапан в структуре малых аномалий сердца по данным трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии / Е.В. Фоменко, С.Б. Ткаченко, Н.Ф. Берестень, Л.И. Барвинченко, Е.С. Павочкина и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине». – СПб., 2014. – С. 42.
4. Сложности дифференциальной диагностики двустворчатого аортального клапана по данным трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии / Е.В. Фоменко, С.Б. Ткаченко, Н.Ф. Берестень, Л.И. Барвинченко, Е.С. Павочкина и др. // Сборник XIII Международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века». – Испания, Бенидорм, 2014. – С.11
- 5. Роль эхокардиографии в оценке гемодинамики у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца / Е.В. Фоменко, С.Б. Ткаченко, Н.Ф. Берестень, Е.С. Павочкина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015, Т. 14, №2 (54). – С. 16-25; 10/2,5 с. Иф - 0,453.**
6. Фоменко Е.В. Особенности эхокардиографии при обследовании лиц с дисплазией соединительной ткани / Е.В. Фоменко // Сборник VI конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации». – Москва, 2015. – С. 325-329.
7. Оценка типов центральной гемодинамики у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца по данным эхокардиографии / Е.В. Фоменко, Н.Ф. Берестень, С.Б. Ткаченко, Е.С. Павочкина, С.В. Бородин // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. Материалы VII научно-образовательного форума с международным участием «Медицинского диагностика-2015» и IX Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2015». – Москва, 2015. – Т. 5, № 2. – С. 299.
- 8. Распространенность малых аномалий сердца и особенности внутрисердечной гемодинамики у лиц с дисплазией соединительной ткани по данным тканевой доплерографии / Е.В. Фоменко, С.Б. Ткаченко, Н.Ф. Берестень, Е.С. Павочкина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, №4 (56). – С. 42-50; 9/2,2 с. Иф - 0,453.**
9. Эхокардиография как метод диагностики малых аномалий сердца / Е.В. Фоменко, Н.Ф. Берестень, С.Б. Ткаченко, Е.С. Павочкина, О.В. Манохина // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. Материалы VII научно-образовательного форума с международным участием «Медицинского диагностика-2015» и IX Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2015». – Москва, 2015. – Т. 5, № 2. – С. 299.
10. Берестень Н.Ф. Индекс Te_i в оценке диастолической функции левого желудочка у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца / Н.Ф. Берестень, Е.В. Фоменко, С.Б. Ткаченко // Сборник XIV Международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века». – Испания, Бенидорм, 2015. – С. 15-16.
- 11. Оценка диастолической функции левого желудочка у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца с использованием индекса Te_i / Е.В. Фоменко, С.Б. Ткаченко, Н.Ф. Берестень, Е.С. Павочкина // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2015. – Т. 5, №4. – С. 65-73; 8/2 с. Иф - 0,272.**
- 12. Clinical value of TEI index in the diagnosis of myocardial dysfunction of the left**

ventricle in patients with connective tissue dysplasia / E.V. Fomenko, N.F. Beresten, M.V. Medvedev, N.A. Altyunnik, I.A. Ozerskaya // Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences. – 2016. – Т. 7, №. 6. – С. 340-348. Иф – нет.

12. Значение индекса Tei в оценке диастолической функции правого желудочка у лиц с дисплазией соединительной ткани / Е.В. Фоменко, Н.Ф. Берестень, С.Б. Ткаченко, Е.С. Павочкина, Л.И. Барвинченко и др. // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. Материалы VIII научно-образовательного форума с международным участием «Медицинского диагностика-2016» и X Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2016». – Москва, 2016. – Т. 6, № 2. – С. 271

13. Диагностическая информативность индекса Tei в оценке диастолической функции миокарда правого желудочка у лиц с малыми аномалиями сердца / Е.В. Фоменко, С.В. Бородин, Н.Ф. Берестень, С.Б. Ткаченко, Л.И. Барвинченко и др. // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. Материалы XI всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017». – Москва, 2017. – С. 249-250.

14. Диагностическая информативность индекса Tei в оценке диастолической функции левого желудочка у лиц с дисплазией соединительной ткани / Е.В. Фоменко, Н.Ф. Берестень, С.Б. Ткаченко, Л.И. Барвинченко // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. Материалы XII всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018». – Москва, 2018. – С. 131-132.

15. Индекс Tei – ранний маркер диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани / Е.В. Фоменко, Н.Ф. Берестень, С.В. Ткаченко С.Б., В.Н. Колесников, С.Н. Романов // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 4, №. 36. – С. 39-45. Иф – 0,185.

Список сокращений

АМПП	– аневризма межпредсердной перегородки
АТ ЛЖ	– аномальные трабекулы левого желудочка
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
Д-ЭхоКГ	– импульсно-волновая доплерография
ИВР	– изоволюмическое расслабление
ИВС	– изоволюмическое сокращение
ИТД	– импульсно-волновая тканевая доплерография
МАС	– малые аномалии сердца
МФК _л	– латеральная часть митрального фиброзного кольца
МФК _м	– медиальная часть митрального фиброзного кольца
ООО	– открытое овальное окно
ПМК	– пролапс митрального клапана
СТДС	– соединительно-тканная дисплазия сердца
ТФК	– трикуспидальное фиброзное кольцо
ЦГД	– центральная гемодинамика
ЭхоКГ	– эхокардиография