

# Диагностика и лечение пролапса митрального клапана у детей и подростков

Ю.М.Белозеров, Ш.М. Магомедова,  
И.М.Османов

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Установлено, что на долю пролапса митрального клапана (ПМК) в структуре сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста приходится 3–5% в популяции [1]. Исследованиями последних лет показана генетическая и фенотипическая гетерогенность синдрома ПМК [2, 3]. При аутосомно-доминантном наследовании обнаружены 3 гена синдрома, которые картированы на хромосомах 16p12.1, p11.2 и 13 [4]. Другой локус обнаружен на X хромосоме (Xq28) и обуславливает редкую форму ПМК, которую обозначают «X спеленной миксоматозной клапанной дистрофией» [5]. С.Yosefy, A.Ben Barak [6] выявили полиморфизм фибриллин 1 гена в экзоне 15 ТТ и экзоне 27 GG. Такая генетическая гетерогенность синдрома обуславливает возникновение различных форм первичного ПМК, а также широкий спектр клинических проявлений в зависимости от возраста [7]. Различные мутации перечисленных генов приводят к неполноценному функционированию соединительной ткани, особенно фибриллина, эластина, коллагена I и III типов [8]. Нарушенный фибриллогенез внеклеточного матрикса обуславливает миксоматозную инфильтрацию створок митрального клапана, дефицит фиброэластических волокон, изменение коллагена, аккумуляцию мукополисахаридов. Основываясь на «континууме переходных состояний», отечественные авторы выделяют понятие недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НСТД) [9, 10], лежащей в основе ПМК.

Согласно Фремингемскому исследованию (Framingham Heart Study) Американской Коллегии кардиологов (ACC) и Американской Ассоциации кардиологов, диагноз ПМК может быть поставлен только при наличии двух диагностических признаков: аускультативных и эхокардиографических [11].

## Материал и методы

Все обследованные больные были разделены на следующие группы:

1-я группа ПМК – при недифференцированной соединительнотканной дисплазии (НСТД) – 340 детей и подростков (в эту группу включены также первичный и семейный ПМК с дисплазией соединительной ткани – ДСТ);

2-я группа ПМК – при дифференцированной соединительнотканной дисплазии (ДСТД) – 65 детей и подростков (в эту группу включены больные с синдромом Марфана и Элерса-Данлоса).

Контрольную группу составили 200 детей и подростков аналогичного возраста.

Балльная оценка фенотипических проявлений была сделана по 1-й группе – выделены три подгруппы (340 пациентов).

Изучение эластических свойств аортальной стенки было проведено у пациентов из обеих групп (64 пациента).

Изучение истощаемости вегетативной нервной системы – у 200 пациентов из всех трех групп, включая контрольную.

## Результаты и обсуждение

Согласно анамнезу, многие дети с ПМК как с недифференцированной, так и дифференцированной ДСТ родились от матерей с неблагоприятным течением беременности и родов. Ранние и поздние гестозы наблюдались достоверно чаще у матерей, имеющих детей с ПМК на фоне ДСТД (56,9 в сравнении с 25,8% при НСТД;  $p < 0,05$ ). Особенно часто отмечалась водянка и нефропатия беременных. Хроническая внутриутробная гипоксия плода наблюдалась у 49,2% новорожденных с дифференцированной и у 27% с недифференцированной ДСТ ( $p < 0,05$ ). Данные показатели определялись достоверно чаще, чем в контрольной группе. В анамнезе у матерей, дети которых имели ДСТД, также достоверно чаще в сравнении с группой НСТД и контролем наблюдались хронические очаги инфекции (10,7%), ОРВИ во время беременности (56,9%), недоношенность (9,2%). Приведенные данные косвенно свидетельствуют о том, что в основе диспластического развития соединительнотканых структур большое значение играют не только генетические факторы, но и патологической «созревание», дифференцировка соединительной ткани при нарушенном фетальном развитии. При этом необходимо отметить, что развитие и созревание митрального аппарата, соединительнотканых структур и вегетативной нервной системы происходит синхронно в одно и то же время эмбриогенеза и постнатального онтогенеза.

Жалобы пациентов с ПМК при недифференцированной и дифференцированной ДСТ реализовались в симптомокомплекс хронического психоэмоционального напряжения, частота которого в 6 раз превышала показатель контрольной группы здоровых детей.

Хроническое психоэмоциональное напряжение приводит к нейроциркуляторной нестабильности. Под нейроциркуляторной нестабильностью (neurocirculatory instability) (термин принят Европейской Ассоциацией кардиологов в 1995 г.) понимают нарушение автономной регуляции сосудистого тонуса у подростков пре- и пубертатного периода [12]. В отличие от нейроциркуляторной дистонии нейроциркуляторная нестабильность не сопровождается стойким отклонением сосудистого тонуса – артериальной гипо- и гипертензией. Подъемы артериального давления при нейроциркуляторной нестабильности носят переменный характер, артериальная гипертензия может сменяться артериальной гипотензией. Такие перепады артериального давления могут приводить к соматическим нарушениям, формированию специфического соматотипа.

Достоверно чаще у детей с ДСТД в сравнении с НСТД (52,3% и 20,2%,  $p < 0,05$  соответственно) при ПМК определялись жалобы на усиленное сердцебиение и боли в области сердца.

У обследованных детей с ПМК на фоне ДСТ ощущение сердцебиения может быть связано с различными причинами:

- непропорциональной тахикардией при эмоциональной или физической нагрузке;

Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®



PHARMA

[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)

Защищает Ваше сердце



- усиленной пульсацией дилатированной аорты;
- торакодиафрагмальными изменениями;
- нарушением ритма сердца;
- нейропсихиатрической симптоматикой (панические атаки, нервозность, вегето-сосудистая дистония).

Существенное превышение частоты кардиалгий наблюдалось у детей и подростков с ПМК при недифференцированной и дифференцированной ДСТ. Боли в области сердца характеризовались как «колющие», «давящие», «ноющие» и ощущались в левой половине грудной клетки без какой-либо иррадиации. У большинства детей они продолжались в течении 5–20 мин, возникали обычно при беге, быстром подъеме по лестнице, в связи с эмоциональным напряжением и сопровождались, как правило, вегетативными нарушениями: неустойчивым настроением, похолоданием конечностей, «зябкостью», сердцебиением, потливостью, проходили самопроизвольно и после приема седативных препаратов. Отсутствие ишемических изменений в миокарде, по данным комплексного обследования, позволяет расценить кардиалгии как проявление симпаталгии, связанной с психоэмоциональными особенностями детей с ПМК («боль в сердце неотделима от личности»).

По данным литературы, боли в области сердца у детей и подростков с ПМК и ДСТ могут быть обусловлены следующими причинами:

- чрезмерное натяжение хорд, приводящее к перерастяжению папиллярных мышц;
- микроэмболия коронарных артерий из-за повышенной агрегации тромбоцитов и фибринозных депозитов, расположенных в углу между левым предсердием и задней митральной створкой;
- непропорциональная тахикардия во время физического и/или эмоционального стресса;
- гиперadrenergический статус, который увеличивает потребность миокарда в кислороде;
- спазм коронарных артерий.

Обморочные состояния наблюдались только при ПМК на фоне ДСТД и были обусловлены ортостатическим падением АД.

В последнее время обсуждается вопрос о нарушении нейровегетативной регуляции сердечной деятельности и сосудистого тонуса. Так, многие авторы отмечают при синдроме Марфана ортостатическую гипотензию [13], часто сопровождающуюся головными болями [14]. Генез возникающих обмороков до конца не выяснен. Наши данные подтверждают наличие ортостатической нестабильности у детей и подростков с ДСТД ПМК, а обмороки имеют вазодепрессорный генез.

Аускультативная картина при ПМК на фоне недифференцированной и дифференцированной ДСТ была практически одинакова. Чаще всего определялся аускультативный феномен сочетания щелчков с позднесистолическим шумом (53,5 и 42,9% соответственно), затем позднесистолический или голо-систолический шум (13,3 и 30,8% соответственно,  $p < 0,05$ ), реже изолированные систолические щелчки (3,8 и 6,2% соответственно).

Наблюдается определенный параллелизм выраженности пролабирования створок и звуковых феноменов. При изолированных щелчках прогибание створок обычно небольшое, при изолированном позднесистолическом и голо-систолическом шуме – значительное.

Известно, что общебиологическое значение роста состоит в достижении такого уровня развития организма, который необходим для его репродукции. У

человека конечная программа роста состоит в достижении не только репродуктивного, но интеллектуального и социального совершенства [15].

Высокий уровень стигм соединительнотканного развития выявлен у детей и подростков с ДСТ, причем достоверных отличий в подгруппах с дифференцированной и недифференцированной дисплазией нами не получено, за исключением тех нарушений, которые свойственны для конкретного молекулярно-генетического заболевания (болезнь Марфана – дефект гена *fibrillin-1* – 134797.0001, который картирован на хромосоме 15q21.1) или синдром Элерса–Данлоса, обусловленный мутациями в гене коллагена альфа-1(V) (COL5A1; 120215), коллагена альфа-2 A (V) (COL5A2; 120190) или коллагена альфа-1 (I) (COL1A1; 120150).

С другой стороны, высокая частота стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза при ДСТ подтверждает факт, что наряду с генетическими механизмами заболевания большое значение имеют внешние факторы, которые могут вызвать значительные индивидуальные отклонения, клинический полиморфизм ДСТ.

Балльная оценка фенотипических проявлений соединительнотканной дисплазии при НСТД свидетельствует о большом разбросе изучаемых показателей в данной группе больных с ПМК. В этой связи на основании многофакторного анализа, включая анамнестические, генеалогические данные, а также результаты обследования нами выделены три подгруппы детей и подростков с ПМК на фоне НСТД:

1-я – ПМК с умеренными проявлениями НСТД (количество баллов от 23 до 49 – 82 пациента);

2-я – ПМК с выраженными проявлениями НСТД (количество баллов от 50 до 75 – 196 пациентов);

3-я – ПМК с резко выраженными проявлениями НСТД (количество баллов от 76 до 90 – 62 пациента).

При физикальном осмотре границы сердца у всех обследованных больных соответствовали нормальным значениям, за исключением детей с деформациями грудной клетки, когда происходило смещение (чаще влево) перкуторных границ абсолютной и относительной тупости сердечной тени.

Довольно часто у детей с ПМК на фоне НСТД определялась дилатация легочной артерии.

Следует отметить, что рентгеновское исследование позволяет выявить дилатацию легочной артерии (ЛА) и подтвердить ее выраженность при индексе Мура более 40%, но не позволяет выявить истинную причину дилатации ЛА. Нами проведено сопоставление показателя индекса Мура с уровнем стигм дизэмбриогенеза. Индекс Мура был тем больше, чем больше определялось фенотипических признаков соединительнотканного дизэмбриогенеза. Это подтверждает связь дилатации легочной артерии с неполноценностью соединительнотканного матрикса.

Основные электрокардиографические нарушения, обнаруживаемые при НСТД и ДСТД, встречаются в 30% случаев и включают изменения конечной части желудочкового комплекса, нарушения сердечного ритма и проводимости, удлинение интервала QT. Аномалии реполяризации выявляются как при проведении стандартной ЭКГ и значительно чаще при суточном мониторингировании электрокардиограммы [16].

Данный факт свидетельствует о наличии у детей с синдромом ПМК на фоне как дифференцированной, так и недифференцированной ДСТ скрытой миокардиальной нестабильности. Появление реполяризационных изменений в ортоположении мож-

но объяснить увеличением натяжения папиллярных мышц за счет возникающей тахикардии, уменьшения объема левого желудочка и увеличения глубины пролабирования створок. Если раньше причину таких ST-T изменений на ЭКГ при ПМК связывали с ишемическим нарушением коронарного кровообращения или рассматривали как сочетанное проявление диспластического процесса в сердце, то в настоящее время большинство авторов видят причину реполяризационных нарушений при ПМК в гиперсимпатикотонии. Подобное утверждение обосновывается тем, что ST-T изменения при ПМК носят переменный характер и полностью исчезают при проведении нагрузочной фармакологической пробы с  $\beta$ -адреноблокатором.

В единичных публикациях сообщается о возникновении миокардиальной ишемии при синдроме ПМК у детей [17]. В генезе транзиторной ишемии у таких больных могут лежать врожденные аномалии коронарных сосудов. Миокардиальная ишемия нами устанавливалась при проведении физической нагрузки, в случае если происходило ухудшение процесса реполяризации ишемического генеза, и выявлялась у единичных больных (у 2 пациентов с ПМК НСТД и 3 пациентов с ДСТД).

Нами проведено изучение малых аномалий развития сердечных структур у детей с ПМК и ДСТ. Большинство из микроаномалий имеют отношение к соединительнотканым структурам сердца. Одни малые аномалии, например нарушенное распределение хорд, могут иметь непосредственное отношение к синдрому ПМК, являясь причинным фактором. Другие аномалии, например дилатация магистральных сосудов, коронарного синуса и др., отражают неполноценность соединительнотканых структур.

Особое значение имеют аномально крепящиеся сухожильные хорды подклапанного аппарата. Ряд авторов считают их причиной пролапса митрального клапана [18].

При соединительнотканной дисплазии страдает не только клапанный аппарат сердца, но и магистральные сосуды. В этой связи нами предпринято изучение эластических свойств аортальной стенки у подростков с ПМК по методу E. Michelfelder и соавт., [19]. Проводилось определение индекса растяжимости и жесткости аорты.

Исследование проведено у 64 подростков в возрасте 15–18 лет (средний возраст  $16,4 \pm 0,7$ ), разделенных на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 48 пациентов (33 девушки и 15 юношей) с ПМК на фоне НСТД; 2-я подгруппа – 16 (10 девушек, 6 юношей) пациентов с ПМК и ДСТД.

Установлено достоверное повышение индекса растяжимости аорты (aortic distensibility: контроль  $0,0021 \pm 0,005 \text{ mmHg}^{-1}$ , ПМК и НСТД –  $0,0035 \pm 0,007 \text{ mmHg}^{-1}$ , ПМК и ДСТД –  $0,0038 \pm 0,006 \text{ mmHg}^{-1}$  ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно)). А также обнаружено понижение ее жесткости — Index of aortic stiffness в контроле ( $25,2 \pm 4,9$ ), при ПМК и НСТД ( $17,6 \pm 6,9$ ,  $p < 0,001$ ), при ПМК и ДСТД ( $19,5 \pm 5,4$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ДСТ распространена не только в митральном клапане, но и является общепатологическим процессом. Повышенная эластичность и сниженная жесткость аорты может служить еще одним индикатором слабости соединительной ткани.

Установлены характерные вегетативные изменения при ПМК на фоне НСТД. При увеличении степени ДСТ происходило достоверное увеличение ваготонических признаков, что может быть связано с компенсаторной реакцией на исходную симпатико-

тонию.

Проведенное исследование состояния вегетативной нервной системы позволило установить характерный вегетативный паттерн при ДСТД, когда исходная симпатикотония сочетается с асимпатикотонической реактивностью. Данный факт свидетельствует о низкой адаптационной способности и быстрой «истощаемости» симпатического звена ВНС.

У многих детей с ПМК, преимущественно в подростковом возрасте, выявляются психоэмоциональные нарушения, представленные депрессивным и астеническим симптомокомплексами.

С целью оценки психологического портрета личности нами использовался сокращенный многофакторный опросник личности – СМОЛ.

При определении психологического профиля (обследовано 200 подростков) личности путем тестирования СМОЛ, нами был получен ряд закономерностей.

Показатели усредненного профиля СМОЛ у подростков контрольной группы не выходили за пределы условно принятой нормы:  $>70$  и  $<40$  баллов.

Максимальные характерологические изменения были обнаружены у подростков с ПМК на фоне НСТД. Обращали на себя внимание высокие значения по второй и седьмой шкалам, превышающие 70 баллов, что отражало выраженную психологическую дезадаптацию, а также пики профиля по третьей шкале, подчеркивающие экзальтированность поведения и эмоциональную лабильность. Кроме того, межгрупповые отличия были получены для показателей данной шкалы между группами с НСТД и ДСТД. Обращает на себя внимание и пик профиля по первой шкале ( $67,5$  балла), приближающийся к условной границе психической нормы/патологии – 70 баллов. Это говорит о значительно выраженной склонности к аггравации, «уходу в болезнь» подростков этой группы, что сочетается с выраженной эмоциональной лабильностью.

В группе подростков с ПМК и ДСТД были обнаружены достоверные повышения профиля по второй, третьей и седьмой шкалам относительно группы сравнения, что отражало сумрачный фон настроения, повышенную тревожность в сочетании с тенденцией к истерическим реакциям.

Выявлено снижение качества жизни у подростков при различных вариантах ПМК, затрагивающее как психическое, так и физическое здоровье. Степень снижения качества жизни и количества затронутых шкал зависит от выраженности соединительнотканной дисплазии. Для подростков как с ПМК и ДСТД, так и ПМК и НСТД было характерно снижение качества жизни практически по всем изученным шкалам. В шкалах, характеризующих физическое функционирование, наименьшие показатели отмечались в группе лиц с ПМК и ДСТД. Что же касается психического компонента здоровья, здесь наименьшие значения отмечались в группе подростков с ПМК и НСТД, хотя у пациентов с ПМК и ДСТД они также были достоверно ниже контрольных значений. Таким образом, можно сделать вывод, что степень соединительнотканых нарушений является ведущим фактором, определяющим качество жизни подростка.

Тактика ведения детей с ПМК различается в зависимости от степени соединительнотканной дисплазии, выраженности пролабирования створок, характера вегетативных и сердечно-сосудистых изменений [20].

Нами отмечен положительный результат при лечении детей с ПМК и ДСТ карнитеном и препара-

тами магния.

У детей и подростков с ПМК и ДСТ в большинстве случаев отмечен дефицит карнитина, который подтверждается синдромом хронической усталости. Проба с карнитином является индикатором недостаточности трофотропных механизмов в регуляции сердечной деятельности. О положительной реакции на карнитин свидетельствуют изменения ВСП в виде увеличения VLF и уменьшения HF. Всем детям с пролапсом митрального клапана показано назначение карнитина для улучшения энергетических процессов в сердечной мышце.

Не вызывает сомнения, что энерготропная терапия карнитином (на материале обследования 30 детей) является важным звеном коррекции обменных нарушений в сердечной мышце у больных с ПМК и ДСТ. С другой стороны, положительный эффект от проводимой терапии подтверждает большую роль вторичной митохондриальной недостаточности в патогенезе соединительнотканной дисплазии.

Нами также проведено исследование влияния препарата Магнерот® на структуру створок митрального клапана при ПМК связанного с НСТД.

В исходных значениях при ПМК выявлена достоверно большая толщина створок у мальчиков ( $t=5,11$   $p<0,05$ ), чем у девочек. Через год после курсового лечения препаратом Магнерот® выявлено достоверное уменьшение суммарной толщины створок митрального клапана как у девочек, так и у мальчиков ( $p<0,05$  и  $p<0,05$  соответственно). Следовательно, Магнерот® оказывает существенное влияние на диспластический процесс в соединительной ткани. Препарат способствует нормализации коллагенообразования в створках клапана, тем самым повышает их упругость.

После 6-месячного курса терапии препаратом Магнерот® у пациентов с ПМК и НСТД установлено значительное улучшение объективной и субъективной симптоматики с полной или почти полной редукцией проявлений болезни более чем у половины больных. На фоне лечения отмечено уменьшение тяжести синдрома вегетативной дистонии, сосудистых, геморрагических и психопатологических расстройств, нарушений ритма сердца, уровня АД, а также улучшение качества жизни пациентов. Кроме того, на фоне лечения достоверно уменьшилась выраженность морфологических маркеров дисплазии соединительной ткани [10].

Таким образом, полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что в основе диспластического развития соединительнотканых структур большое значение играют не только генетические факторы, но и патологическое «созревание», дифференцировка соединительной ткани при нарушенном фетальном развитии. При этом необходимо отметить, что развитие и созревание митрального аппарата, соединительнотканых структур и вегетативной нервной системы происходит синхронно в одно и то же время эмбриогенеза и постнатального онтогенеза.

#### Список литературы

1. Sakamoto S. Mitral valve prolapse. *Nippon Rinsho*. 2005 Jul; 63 (7):1195–2000.
2. Yosefy C., Levine R.A., Picard M.H. et al. Pseudodyskinesia of the inferior left ventricular wall: recognizing an echocardiographic mimic of myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Dec; 20 (12): 1374–9.
3. Martnez-Sellos M., Garcia-Fernández M.A., Larios E. et al. / Etiology and short-term prognosis of severe mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009 Feb; 25 (2): 121–6.
4. Levine R.A., Slaughter S.A. Molecular genetics of mitral valve prolapse. *Curr Opin Cardiol*. 2007 May; 22 (3): 171–5.
5. Grau J.B., Pirelli L., Yu P.J., Galloway A.C., Ostrer H. The genetics of mitral valve prolapse. *Clin Genet*. 2007 Oct; 72 (4): 288–95.
6. Yosefy C., Ben Barak A. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse and genetics. *J Heart Valve Dis*. 2007 Nov; 16 (6): 590–5.
7. Romanelli P., Romanelli R., Rongioletti F. et al. Clinical significance of cutaneous proteoglycan (mucin) infiltration in patients with mitral valve prolapse. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jul; 59 (1): 168–9.
8. Gupta-Malhotra M., Dave A., Sturhan B.C. et al. Prevalence of undiagnosed congenital cardiac defects in older children. *Cardiol Young*. 2008 Aug; 18 (4): 392–6.
9. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Ч. I. Фенотипические особенности и клинические проявления. *Кардиология*. 1998; 1: 72–80.
10. Мельник О.О., Остроумова О.Д., Степура О.Б. Пролапс митрального клапана – норма или патология? 2002; 10: 28: 1314–28.
11. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N. Engl. J. Med*. 1999, 341 (1): 1–7.
12. Mochizuki Y., Okutani M., Dongfeng Y. et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens*. 1998 Apr; 11 (4 Pt 1): 403–9.
13. van Dijk N., Boer M.C., Mulder B.J., van Montfrans G.A., Wieling W. Is fatigue in Marfan syndrome related to orthostatic intolerance? *Clin Auton Res*. 2008 Aug; 18 (4): 187–93.
14. Rosser T., Finkel J., Vezina G., Majd M. Postural headache in a child with Marfan syndrome: case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2005 Feb; 20 (2): 153–5.
15. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция. 2000; 66.
16. Digeos-Hasnien S., Copie X., Paziand O., Abergel E., Guize L. et al. Abnormalities of ventricular repolarization in mitral valve prolapse. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Jul; 10 (3): 297–304.
17. Guthmann J.P., Rossignol A.M., Wolf J.E., Azoulay A., Bost M. Transient myocardial ischemia and isolated congenital mitral valve prolapse in an infant. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1991 May; 84 (5): 735–8.
18. Boon R., Hazekamp M., Hoohekerk G., Rijlaarsdam M., Schoof P. et al. Artificial chordae for pediatric mitral and tricuspid valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Jul; 32 (1): 143–8.
19. Michelfelder E.C., Khoury P., Witt S.A., Glascock B.J., Kimball T.R. Noncircumferential myofiber function: impact on early diastolic filling in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001 Nov; 14 (11): 1065–9.
20. Scordo K.A. Medication use and symptoms in individuals with mitral valve prolapse syndrome. *Clin Nurs Res*. 2007 Feb; 16 (1): 58–71.