© Евразийская ассоциация терапевтов, 2018
© Белорусское научное общество кардиологов, 2018
© Российское научное медицинское общество терапевтов, 2018
УДК 616.12-007.1-08
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13040>
ISSN – 2073-8137

НАДНАЦИОНАЛЬНЫЕ (МЕЖДУНАРОДНЫЕ) РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СТРУКТУРНЫМ АНОМАЛИЯМ СЕРДЦА

SUPRANATIONAL (INTERNATIONAL) GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF THE HEART STRUCTURAL ANOMALIES

Наднациональные (международные) рекомендации по структурным аномалиям сердца разработаны комитетом экспертов Евразийской ассоциации терапевтов, Белорусского научного общества кардиологов и Российского научного медицинского общества терапевтов, утверждены на II съезде Евразийской ассоциации терапевтов 19–20 мая 2016 года (Ереван), VII съезде кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь 15–16 декабря 2016 года (Минск).

Ключевые слова: сердце, структурные аномалии, соединительная ткань, наследственные нарушения, рекомендации

Supranational (international) Guidelines for Management of the Heart Structural Anomalies were developed by the expert committee of Eurasian Association of Internists, Belarusian Scientific Society of Cardiologists and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, and approved by the II Congress of the Eurasian Association of Internists on 19–20 May 2016 (Yerevan), as well as by the VII Congress of Cardiologists, Cardiosurgeons, X-ray Endovascular and Vascular Surgeons of the Republic of Belarus on 15–16 December 2016 (Minsk).

Keywords: heart, structural anomalies, connective tissue, heritable disorders, guidelines

Данный документ описывает отдельно взятые структурные («малые») аномалии сердца на фоне ассоциированных наследственных нарушений («дисплазий») соединительной ткани.

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов рекомендаций доступны на сайте EAT <https://euat.ru/education/national-recommendations>; РНПЦ «Кардиология» <http://www.cardio.by/natsionalnie-rekomendatsii>.

Адреса для переписки: Andrei Rudoy, Military Medical Department. Belarussian State Medical University, Nezavisimosti Avenue 71, 220116; Minsk, Belarus. Tel.: +37529377050; Fax: +375(17)2726197; e-mail: andrewrudoy@gmail.com; voenmed@bsmu.by

Содержание данных рекомендаций, подготовленных ЕАТ, БНОК, РНМОТ, опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ЕАТ, БНОК, РНМОТ не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия.

Отказ от ответственности. Рекомендации отражают взгляды ЕАТ, БНОК, РНМОТ и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Председатель: д. м. н., проф. А. С. Рудой (г. Минск).

Сопредседатели: проф. А. А. Бова (г. Минск); проф. Э. В. Земцовский (г. Санкт-Петербург); проф., академик НАН Беларуси А. Г. Мрочек (г. Минск).

Ответственный секретарь: к. м. н., доц. Т. А. Нехайчик (г. Минск).

Члены рабочей группы по подготовке текста рекомендаций:

д. м. н., доц. А. Г. Арутюнов (г. Москва); к. м. н., доц. Е. А. Вертинский (г. Минск); проф. В. И. Козловский (г. Витебск); к. м. н., доц. Т. А. Летковская (г. Минск); к. м. н., доц. М. Ю. Лобанов (г. Санкт-Петербург); к. м. н., с. н. с. Е. Б. Лунева (г. Санкт-Петербург); к. м. н. Ю. С. Лысый (г. Минск); к. м. н., доц. Н. А. Мартусевич (г. Минск); д. м. н., в. н. с. Э. Г. Малев (г. Санкт-Петербург); к. м. н. И. В. Наумчик (г. Минск); к. м. н., доц. Т. А. Нехайчик (г. Минск); к. м. н., доц. Н. Н. Парфенова (г. Санкт-Петербург); к. м. н. В. В. Потапов (г. Омск); проф. А. М. Пристром (г. Минск); проф. В. М. Пырочкин (г. Гродно); к. м. н. И. В. Сидоренко (г. Минск); к. м. н. А. П. Шкет (г. Минск).

Состав комитета экспертов по разработке рекомендаций:

проф., член-кор. РАН Г. П. Арутюнов (г. Москва); проф., член-кор. РАН С. А. Бойцов (г. Москва); проф. А. Г. Булгак (г. Минск); проф. И. А. Викторова (г. Омск); проф. Г. Е. Гендлин (г. Москва); проф. Н. Н. Гладких (г. Ставрополь); проф. С. Ф. Гнусаев (г. Тверь); проф. В. Ю. Голофеевский (г. Санкт-Петербург); проф. А. А. Демин (г. Новосибирск); проф. Т. М. Домницкая (г. Москва); проф. Т. И. Кадурина (г. Санкт-Петербург); проф., академик РАН В. И. Мазуров (г. Санкт-Петербург); проф., академик РАН А. И. Мартынов (г. Москва); проф. Н. П. Митьковская (г. Минск); проф. А. В. Москалев (г. Санкт-Петербург); проф. Г. И. Нечаева (г. Омск); проф., академик НАН Беларуси Ю. П. Островский (г. Минск); проф. О. Д. Остроумова (г. Москва); проф. М. А. Перекальская (г. Новосибирск); проф. А. Ш. Сарыбаев (г. Бишкек); проф., член-кор. НАН Беларуси В. А. Снежицкий (г. Гродно); проф. О. Б. Степура (г. Москва); проф. В. Н. Цыган (г. Санкт-Петербург); проф. Д. В. Черкашин (г. Санкт-Петербург); проф. А. В. Ягода (г. Ставрополь).

Секции:

«Наследственные нарушения соединительной ткани» (Евразийская ассоциация терапевтов, ЕАТ), «Наследственные и мультифакториальные нарушения соединительной ткани» (Белорусское научное общество терапевтов, БНОК), «Дисплазия соединительной ткани» (Российское научное медицинское общество терапевтов, РНМОТ).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения и условные обозначения	275	2.3.3. ЭхоКГ-диагностика	292
Предисловие	276	2.3.4. Клиническое значение	292
Введение	276	2.4. Удлиненный Евстахийев клапан	293
1. Определения и терминология	277	2.4.1. Анатомия и эмбриология	293
1.1. Проблемные и актуальные вопросы	278	2.4.2. Распространенность	293
1.2. Основные литературные источники	279	2.4.3. ЭхоКГ-диагностика	293
2. Предсердные структурные аномалии сердца	280	2.4.4. Клиническое значение	294
2.1. Открытое овальное окно	280	3. Пролапсы клапанов	294
2.1.1. Терминология и нозология	280	3.1. Пролапс митрального клапана	294
2.1.2. Распространенность	280	3.1.1. Анатомия митрального клапана	295
2.1.3. Нормальная анатомия, эмбриогенез и физиология	280	3.1.2. Гистология митрального клапана	295
2.1.4. Клинические проявления	280	3.1.3. Этиопатогенез	296
2.1.5. Ассоциированные клинические состояния и осложнения	280	3.1.4. Современные подходы к терминологии и классификации	296
2.1.5.1. Парадоксальная (венозная) эмболия	280	3.1.5. Распространенность	297
2.1.5.2. Мигрень с аурой	281	3.1.6. Клиническая картина	298
2.1.5.3. Протромботические нарушения	281	3.1.7. ЭхоКГ-диагностика	298
2.1.5.4. Platurpea-orthodeoxia синдром	281	3.1.8. ЭКГ-диагностика	301
2.1.5.5. Декомпрессионная болезнь	281	3.1.9. Дифференциальная диагностика	301
2.1.5.6. Синдром обструктивного ночного апноэ	281	3.1.10. Осложнения	302
2.1.5.7. Транзиторная глобальная амнезия	282	3.1.11. Прогноз	302
2.1.6. Диагностика	282	3.1.12. Тактика ведения, подходы к терапии	303
2.1.6.1. Трансторакальная ЭхоКГ	282	3.2. Пролапс аортального клапана	305
2.1.6.2. 2D-чреспищеводная ЭхоКГ	282	3.2.1. Этиопатогенез	305
2.1.6.3. Контрастная ЭхоКГ	283	3.2.2. Распространенность	305
2.1.6.4. 3D-чреспищеводная ЭхоКГ	283	3.2.3. ЭхоКГ-диагностика	305
2.1.6.5. Интракардиальная ЭхоКГ	284	3.2.4. Клиническое течение, осложнения	306
2.1.6.6. Протокол ЭхоКГ-исследования	284	3.2.5. Лечебная тактика	307
2.1.6.7. Контрастная транскраниальная доплерография сосудов головного мозга	284	3.3. Пролапс трикуспидального клапана	308
2.1.6.8. Ограничения функциональных методов исследования при диагностике открытого овального окна	285	3.3.1. Анатомия и этиопатогенез	308
2.1.6.9. Общие положения по выбору метода ультразвуковой диагностики	285	3.3.2. Распространенность	308
2.1.7. Дифференциальная диагностика	285	3.3.3. ЭхоКГ-диагностика	308
2.1.8. Стратификация риска, прогноз парадоксальной эмболии и криптогенного инсульта	286	3.3.4. Клинические проявления	309
2.1.9. Лечение	286	3.3.5. Течение и прогноз	310
2.1.9.1. Транскатетерное закрытие открытого овального окна	287	3.3.6. Лечение	310
2.1.9.2. Закрытие открытого овального окна без оперативного вмешательства	287	3.4. Пролабирование клапана легочной артерии	310
2.1.9.3. Медикаментозная и немедикаментозная профилактика повторного инсульта	287	3.4.1. Общие сведения	310
2.2. Аневризма межпредсердной перегородки	289	3.4.2. Распространенность	310
2.2.1. Терминология и нозология	289	3.4.3. ЭхоКГ-диагностика	310
2.2.2. Распространенность	289	3.4.4. Клиническое течение и прогноз	311
2.2.3. Классификация	289	3.4.5. Лечение	311
2.2.4. ЭхоКГ-диагностика	289	4. Асимметрия трехстворчатого аортального клапана	311
2.2.5. Клиническая диагностика	291	4.1. Терминология и определения	311
2.2.6. Состояния и осложнения, ассоциированные с аневризмой межпредсердной перегородки	291	4.2. Нормальная анатомия аортального клапана	311
2.2.7. Стратификация риска, прогноз	291	4.3. Распространенность	312
2.2.8. Подходы к терапии	292	4.4. Патопфизиология и патоморфология	312
2.3. Сеть Chiari (Киари)	292	4.5. Диагностика	312
2.3.1. Анатомия и эмбриология	292	4.5.1. ЭхоКГ-диагностика	312
2.3.2. Распространенность	292	4.5.2. Патоморфологическая диагностика	313
		4.6. Клинические проявления	313
		4.7. Течение и стратификация риска	313
		5. Взаимосвязи структурных аномалий сердца и их клиническое значение	313
		Литература/References	314

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

Сообщества и организации

- БНОК** – Белорусское научное общество кардиологов
РНМОТ – Российское научное медицинское общество терапевтов
EAT – Евразийская ассоциация терапевтов
ACC – (от англ. American College of Cardiology). Американская коллегия кардиологов
АНА – (от англ. American Heart Association). – Американская ассоциация кардиологов
ESC – (от англ. European Society of Cardiology). Европейское общество кардиологов

Исследования

- РЕПЛИКА** – акроним: Распространенность пролапса митрального клапана среди лиц молодого возраста
WARSS – Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study
SHARE – Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups

Сокращения

- АД** – артериальное давление
АМПП – аневризма межпредсердной перегородки
АоК – аортальный клапан
АоР – аортальная регургитация
АТАК – асимметрия трехстворчатого аортального клапана
ВПС – врожденный порок сердца
ДАК – двухстворчатый (бicuspidальный) аортальный клапан
ЕК – евстахиев клапан
ИИ – ишемический инсульт
КА – корень аорты
КИ – криптогенный инсульт
КЛА – клапан легочной артерии
КТ – компьютерная томография
КЭхоКГ – контрастная эхокардиография
ЛКС – левая коронарная створка
ЛП – левое предсердие

- МД** – миксоматозная дегенерация
МК – митральный клапан
МПП – межпредсердная перегородка
МР – митральная регургитация
МРТ – магнитно-резонансная томография
СМ – синдром Марфана
НКС – некоронарная створка
ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани
ОО – овальное окно
ООО – открытое овальное окно
ОР – (от англ. relative risk, RR). Относительный риск

- ПАК** – пролапс аортального клапана
ПВЭ – парадоксальная венозная эмболия
ПЖ – правый желудочек
ПКЛА – пролабирование клапана легочной артерии
ПКС – правая коронарная створка
ПМК – пролапс митрального клапана
ПП – правое предсердие
ПТК – пролапс трикуспидального клапана
ПЭ – парадоксальная эмболия
САС – структурные аномалии сердца
СВСТ – системное вовлечение соединительной ткани
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СТ – соединительная ткань
ТГБ – тромбоз глубоких вен
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТКД – транскраниальная доплерография
ТКК – трикуспидальный клапан
ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
ФП – фибрилляция предсердий
ФЭН – фиброэластиновая недостаточность
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография, эхокардиографический
4КП – четырехкамерная позиция

ПРЕДИСЛОВИЕ

В рекомендациях обобщена и проанализирована доказательная и доступная на момент написания научная и медицинская информация, касающаяся структурных аномалий сердца (САС). Цель рекомендаций – оказание помощи практикующим врачам в выборе оптимальных стратегий ведения пациента с данными состояниями, принимая во внимание исходы и соотношение «риск – польза» диагностических и лечебных мероприятий.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) и другими обществами и организациями выпущен ряд рекомендаций, посвященных отдельно взятым направлениям в изучении нарушений развития структурных элементов сердечно-сосудистой системы (межпредсердных коммуникаций и пр.).

Рекомендации «Структурные аномалии сердца» представляют собой официальную позицию трех сообществ по обозначенной проблеме и будут регулярно обновляться. Члены Проблемной комиссии были отобраны Евразийской ассоциацией терапевтов

(ЕАТ), Белорусским научным обществом кардиологов (БНОК) и Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) с целью создания представительства профессионалов, вовлеченных в оказание помощи пациентам данного профиля. Отобранные эксперты также провели всестороннюю оценку доступной доказательной базы по ведению (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) пациентов с данной патологией.

При подборе и изложении материалов мы стремились руководствоваться принципами, предъявляемыми к клиническим руководствам, общей конечной целью которых является совершенствование клинической практики и повышение качества медицинской помощи пациентам кардиологического профиля. Выработанные мнения призваны служить ориентиром для практических врачей в вопросах профилактики, диагностики и лечения САС с принятием оптимальных клинических решений, основанных на принципах доказательной медицины (табл. 1, 2)¹.

Таблица 1

Классы рекомендаций		
Класс	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендуется/показан
II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности	
Уровень доказательности	На чем основан
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Эксперты и рецензенты заполнили «декларации конфликта интересов» по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Дополнительно для экспертизы национальных рекомендаций использовался опросник по экспертизе и аттестации руководств (The AGREE Collaboration). О любых изменениях в декларациях интересов, возникавших в период написания текста, было необходимо проинформировать ЕАТ, БНОК и РНМОТ с последующим внесением соответствующих

дополнений. После получения одобрений текст утверждался всеми входящими в Рабочую группу экспертами.

Окончательный документ утверждался Экспертной комиссией ЕАТ для одновременной публикации в журнале «Евразийский архив внутренней медицины» и редакцией журнала «Кардиология в Беларуси». Авторский коллектив планирует регулярное обновление данных рекомендаций.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних двух десятилетий проблема наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) активно разрабатывается клиническими и научными школами постсоветского пространства с лидирующими позициями российских ученых.

Об актуальности данного направления клинической медицины свидетельствуют вышедшие в свет российские (2009, 2012, 2015, 2016) и белорусские (2014) национальные рекомендации, в которых приведены

общие принципы диагностики и лечения синдромных и несиндромных форм ННСТ.

Кардиологические аспекты ННСТ включают внутрисердечные и сосудистые аномалии, данные по которым были максимально обобщены в 2012 г. в монографии Э. В. Земцовского и Э. Г. Малева «Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы» [1].

В 2014–2015 гг. вышли рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению

¹ http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/polozhenie_o_nacionalnyh_klinicheskikh_rekomendaciyah.

заболеваний аорты, включая раздел по наследственным аортопатиям при наследственных нарушениях соединительной ткани [2], рекомендации по ЭхоКГ оценке дефектов межпредсердной перегородки (ДМПП) и открытого овального окна (ООО) [3], обновленные руководства по ведению пациентов с клапанными заболеваниями сердца, в том числе целый ряд работ, подтверждающих высокий риск осложнений, прежде всего кардиоэмболических, при отдельных вариантах внутрисердечных аномалий и их сочетаниях.

В целом, несмотря на широкий спектр полиорганных и полисистемных клинических проявлений, именно кардиоваскулярная патология определяет трудоспособность и жизненный прогноз у пациентов с ННСТ. Поэтому обобщение имеющихся данных представляется важной и актуальной задачей, в том числе с позиций профилактической медицины.

Вместе с тем многообразие форм сердечно-сосудистой патологии при ННСТ, сложности в разграничении внутрисердечной патологии от вариантов нормы, в

том числе в детском возрасте, разночтения в критериях ЭхоКГ диагностики, подходах к классификации, а также разнородные категории обследованных групп создают проблемы в формировании доказательной базы при разработке стратификации риска той или иной кардиологической патологии, ассоциированной с ННСТ. Поэтому из всего спектра внутрисердечных аномалий выделены и рассмотрены только те САС, по которым в литературных источниках накоплены значимые данные, представляющие интерес для практикующего врача.

Основная цель рекомендаций – акцентуация на кардиологических аспектах ННСТ, сближение сложившихся подходов в диагностике и тактике ведения пациентов с САС, принятых международными медицинскими сообществами, с подходами, которые могут быть реализованы в странах ЕАЭС.

В документе перечислены основные пробелы в доказательствах и имеющихся данных с целью очертить основные направления для дальнейших исследований.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушениями морфогенеза соединительной ткани (СТ). В настоящее время описано более 250 синдромов ННСТ [4].

Выделяют синдромальные моногенные формы с согласованными критериями и несиндромальные формы мультифакториальной природы² (рис. 1).

Рис. 1. Современная структура наследственных нарушений соединительной ткани

Наследственные моногенные синдромы – устойчивые симптомокомплексы, развивающиеся в результате генетических изменений (мутаций) в определенном гене и передающиеся в соответствии с законами менделевского наследования.

Дисплазии, или многофакторные нарушения соединительной ткани – это клинически гетерогенная группа заболеваний, обусловленных первичными (генетическими) или вторичными (негенетическими) нарушениями синтеза и/или распада белков соединительной ткани и компонентов внеклеточного матрикса, полигенной многофакторной природы, объединенная в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков.

Помимо традиционно сложившихся подходов с выделением трех классических фенотипов (марфаноподобный, элерсopodobный и неклассифицируемый) (рис. 1), рядом авторов рассматривается марфаноидная внешность [1]. Гипермобильный фенотип в настоящее время не выделяется³.

Врожденный порок развития – отклонение органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям функции. Пороки развития встречаются как в виде самостоятельных нозологических форм, так и в сочетании с другими признаками системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) при моногенных синдромах ННСТ.

Малые аномалии развития (МАР) – наследуемые или врожденные отклонения от нормального анатомического строения органов, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, при определенных условиях приводящие к нарушению функции. К внешним МАР относят аномалии развития костно-скелетные, мышечные, эктодермальные; к висцеральным – изменения строения органа зрения, сердечно-сосудистой и респираторной системы, органов брюшной полости, мочевыделительной и репродуктивной систем.

Структурные (малые) аномалии сердца являются проявлением МАР со стороны сердечно-сосудистой системы [1].

² Синоним: «Недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (НДСТ), под которой сегодня может скрываться значительное количество генетически неоднородных моногенных ННСТ, обусловленных «мягкими» мутациями, протекающих со стертой клинической картиной, либо еще не диагностированные формы.

³ Установлено, что синдром доброкачественной гипермобильности суставов (MIM: %147900) в настоящее время рассматривают как моногенный синдром.

1.1. Проблемные и актуальные вопросы

Совершенствование ЭхоКГ-диагностики, накопленные и обобщенные результаты научных и клинических исследований обусловили интерес к пограничным отклонениям в строении сердца, к которым могут быть отнесены структурные аномалии сердца (САС).

Наиболее широко принятая дефиниция таких внутрисердечных аномалий – малые аномалии сердца (МАС), определяемые как наследственно обусловленные или врожденные структурные изменения клапанного аппарата сердца (его соединительнотканного каркаса), включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающихся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями [1, 5, 6].

Одни исследователи к МАС причисляют любые аномалии, выявляемые при морфологическом исследовании, другие рассматривают их как клинко-эхокардиографическое понятие, включающее именно те аномалии, которые удастся выявить прижизненно в процессе полипозиционного ЭхоКГ-исследования.

Не отрицая актуальность термина и определения «малых аномалий сердца», нельзя не отметить дискуссионность отдельных положений – «клинически значимое нарушение», «грубые нарушения гемодинамики», которые не вполне соответствуют современной международной терминологии.

В англоязычной литературе термин МАС не используется как единое понятие, позволяющее объединить все гемодинамически малозначимые аномалии соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца [1]. Наиболее часто применяются термины «cardiac abnormalities», «structural heart anomalies», «cardiac anomalies», «morphological abnormalities» и «structural cardiac abnormalities». Нозологически это в большинстве случаев аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), открытое овальное окно (ООО), удлинненный евстахиев клапан (ЕК), сеть Киари и пролапс митрального клапана (ПМК).

Мы посчитали возможным использовать термин «структурные аномалии сердца» как более общий, позволяющий избежать ограничений, имеющих в определении «МАС», акцентируя основное внимание на доказанной клинической значимости той или иной внутрисердечной структурной аномалии, что определило перечень обсуждаемых САС.

Примером служит ПМК, который при определенных ЭхоКГ-параметрах обоснованно может быть отнесен к САС, например при пограничном пролабировании створок без их утолщения и значимой митральной регургитации, как диагноз – при исключении первичного семейного миксоматозного/немиксоматозного ПМК. В то же время ПМК в качестве САС нередко сопровождается другими классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы и фенотипы при ННСТ. Дополнительный нюанс – это возможность прогрессирования с возрастом исходно незначимого ПМК. Исходя из вышесказанного, рассмотрение ПМК в соответствующем разделе издания во всех возможных проявлениях, особенно с позиций его дифференциальной диагностики как моногенного заболевания от САС с отличным прогнозом, не противоречит поставленным целям.

Аналогичная ситуация сложилась в отношении ООО. В настоящее время в современных рекомендациях четко обозначена позиция дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) как врожденного по-

рока (congenital heart defects) и ООО как аномалии межпредсердной перегородки (МПП) и связанных с ней синдромов (abnormalities of the interatrial septum and their associated syndromes). В связи с чем ДМПП в данном документе не рассматривается и только упоминается в разделе дифференциальной диагностики.

Еще один «открытый» вопрос – это классификация САС, структурировать которую при современном уровне знаний крайне затруднительно. В связи с чем следует сделать несколько обобщений, касающихся подходов к классификации САС. Первые описания принадлежали патологоанатомам. Однако толчок к изучению клинической значимости морфологических отклонений в развитии сердца и аорты связан с широким внедрением в клиническую практику ЭхоКГ и активным изучением проблемы ННСТ. Сегодняшние накопленные знания – это результат научных исследований клиницистов, специалистов по сонографии, патоморфологов и генетиков. Первые клинические классификации включали до 30 внутрисердечных аномалий (основанные на данных ЭхоКГ по анатомическому принципу), большинство из которых не имели определенного клинического значения. В последующем такой анатомический подход подвергся критике, но и иные дополнения к классификации, к примеру градация МАС по этиологии, не прижились в клинической практике. Вместе с тем, ставя во главу угла клиническое значение той или иной САС, представляется целесообразным объединение ограниченного числа САС по анатомическому, этиологическому принципу и однотипности клинических осложнений. В связи с этим были выделены предсердные САС – АМПП, ООО, ЕК, сеть Киари, отдельно – пролапсы клапанов и асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК). Несомненно, что в процессе дальнейших исследований и накопления данных, особенно с учетом прогресса визуализационных технологий, этот перечень будет расширяться и дополняться.

Внесение в классификацию перечисленных САС определяется их сопряженностью с риском серьезных осложнений и ассоциированных состояний. Прежде всего это криптогенные инсульты, ТИА при ООО и АМПП; аритмический синдром (развитие фибрилляции предсердий и пр.), церебральные эмболии, эндокардит при пролапсах клапанов; формирование более раннего склеротического аортального порока на фоне АТАК; тромбоэмболии, инфекционный эндокардит, проблемы при внутрисердечных эндоваскулярных вмешательствах при наличии сети Киари и ЕК. Важно понимать и то, что рассматриваемые САС могут быть соотнесены с сердечнo-сосудистыми мутациями плеiotропии⁴ мутантных генов, ответственных за развитие менделирующих ННСТ. При моногенных формах ННСТ (синдромах Марфана, Луиса – Дитца, Элерса – Данло и пр.) пролапсы митрального и трикуспидального клапанов, АМПП и ООО могут ассоциироваться с пограничным расширением, дилатацией и аневризмой корня и/или грудного отдела аорты. В данном случае самостоятельный риск осложнений при САС уступает риску аневризмы/расслоения аорты (т. е. определенной вероятности развития острого аортального синдрома) при моногенных ННСТ. Аспекты наследственных аортопатий являются сложной проблемой и излагаются в отдельных руководствах.

Аналогичная ситуация касается разноречий в стратификации риска при САС. Так, кардиотромбоэмболи-

⁴ Плеiotропия – влияние одного гена на несколько фенотипических признаков.

ческие осложнения характерны для ООО, АМПП, сети Киари. Однако частота этих осложнений и доказательная база существенно различаются.

Представляется ошибочным отождествление клинической значимости с распространенностью САС. Так, аномально расположенные хорды встречаются чаще всего при ЭхоКГ, но их значение для клинической практики пока остается неопределенным.

Значимый клинический интерес представляет разработка проблемы АТАК, которую уже достаточно обоснованно можно рассматривать как предиктор раннего склеротического поражения Аок, что открывает новое направление в решении этой сложной проблемы.

Анализ имеющихся данных указывает на необходимость разграничения перечня (классификации) САС у детей и взрослых, так как некоторые из них (например, ООО, евстахиев клапан) расцениваются до определенного возраста как вариант нормы детского организма, но, сохраняясь в зрелом возрасте, могут иметь значимые клинические проявления.

Совершенствование ЭхоКГ-диагностики, а также проведение многоцентровых исследований должны способствовать выработке единого мнения по ЭхоКГ-критериям той или иной САС. Примером САС, имевшей самые различные количественные параметры, является АМПП.

Учитывая имеющиеся национальные рекомендации, вопросы общей диагностики ННСТ в данном издании не обсуждались. Вместе с тем, рассматривая частные вопросы кардиологических и сосудистых проблем, мы исходили из системности поражения СТ и общих патогенетических механизмов развития этой патологии.

На сегодняшний день не представляется возможным однозначно ответить в каждой клинической ситуации, имеем мы дело с изолированной САС или следствием системного дефекта СТ (моногенные формы (синдромы) ННСТ или заболевания мультифакториальной природы). Нет возможности генетического типирования каждой нозологической единицы. Вместе с тем накопившаяся информация о самостоятельном клиническом значении ряда САС требует к себе пристального внимания со стороны практикующих врачей вне зависимости от того, выражена или нет системность поражения. С другой стороны, выявление определенных САС не должно рассматриваться как ЭхоКГ-находка, а требует оценки пациента с позиций имеющихся фенотипических критериев ННСТ для своевременной диагностики определенных ННСТ, при некоторых из которых течение САС имеет более неблагоприятный прогноз.

Таким образом, опираясь в первую очередь на опыт российской школы, в данном документе впервые предпринята попытка обобщить анализ отечественной и зарубежной литературы последних 5 лет, приблизить и интегрировать данные исследований зарубежных центров в отечественную практическую деятельность.

1.2. Основные литературные источники

Для написания руководства использовались следующие основные публикации:

1. Руководство по диагностике и лечению заболеваний аорты Европейского общества кардиологов (2014 г.) [2].

2. Руководящие принципы ЭхоКГ-оценки ДМПП и овального окна Американского общества эхокардиографии и общества сердечной ангиографии и интервенций (2015 г.) [3].

3. Руководство по ведению пациентов с клапанными заболеваниями сердца Американской колле-

гии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2014 г.) [7].

4. Руководство по лечению клапанных заболеваний сердца Европейского общества кардиологов / Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (2012 г.) [8].

5. Рекомендации по эхокардиографической оценке структур сердца у взрослых: обновленная информация Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2015 г.) [9].

6. Руководство по сердечному УЗИ при выполнении контрастной эхокардиографии: сфокусированное на обновлении Американского общества по эхокардиографии (2014 г.) [10].

7. Международные рекомендации диагностики синдрома Марфана – Гентские критерии (в ревизии 2010 г.) [11].

8. Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани (Beighton P. et al., 1988 г.).

9. Международные рекомендации диагностики синдрома Элерса – Данло – Вильфраншские критерии (1998 г.) [12].

10. Международные рекомендации диагностики синдрома гипермобильности суставов – Брайтонские критерии 1998 года с последующей их ревизией (Graham R., 2000 г.) [13].

11. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр) 2012 года. Разработаны комитетом экспертов секции «Соединительнотканые дисплазии сердца» ФГБУ ФЦСКЭ им. Академика В. А. Алмазова при Российском кардиологическом обществе [14].

12. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани 2016 года. Разработаны группой специалистов секции «Дисплазии соединительной ткани» при РНМОТ [15].

13. Российские рекомендации «Наследственные и мультифакториальные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Часть 1» (2014 г.) [16]; «Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани. Алгоритмы диагностики и стандарты ведения. Часть 2» Проект 2016 года. Разработаны комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при РНМОТ.

14. Белорусские национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани» 2014 года. Разработаны комитетом экспертов секции «Наследственные и мультифакториальные нарушения соединительной ткани» при БНОК [17].

15. Земцовский Э. В. и соавт. Цикл работ по наследственным нарушениям соединительной ткани [1].

16. Мартынов А. И., Яковлев В. М., Нечаева Г. И. и соавт. Цикл работ по дисплазиям соединительной ткани [18, 19].

17. Руководство для врачей по дисплазии соединительной ткани (Кадурина Т. И., Горбунова В. Н., 2009 г.) [4].

18. Национальное руководство по наследственным болезням (под ред. Н. П. Бочкова, 2012 г.) [6].

19. Монография «Болезни клапанов сердца» (Сторожаков Г. И., Гендлин Г. Е., Миллер О. А., 2012 г.) [20].

2. ПРЕДСЕРДНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА

2.1. Открытое овальное окно

2.1.1. Терминология и нозология

Открытое овальное окно – форма межпредсердной коммуникации, анатомически представляющая «зондовое» отверстие, расположенное в центральной части межпредсердной перегородки (МПП) – в области овальной ямки, образующееся из налагающихся частей первичной (клапанная заслонка) и вторичной перегородки (овального отверстия). Открытое овальное окно – рудимент нормального кровообращения эмбриона, не является врожденным пороком сердца и относится к САС.

Функционирующее овальное окно – наличие гемодинамического сброса при ООО.

2.1.2. Распространенность

По данным самого крупного секционного исследования, основанного более чем на 9000 аутопсий, распространенность ООО в общей популяции колеблется от 15 до 35 % (25 %) всех лиц во взрослой популяции [21] и сопоставима с выявлением ООО при ЭхоКГ-исследовании – 15–25 % [22, 23, 24, 25].

2.1.3. Нормальная анатомия, эмбриогенез и физиология

Формирование МПП происходит на 5–6-й неделе эмбриогенеза, что приводит к разделению первичного общего предсердия на правую и левую половины. Первичная перегородка выпячивается от крыши предсердия в направлении к эндокардиальным подушечкам. Отверстие между нижним краем первичной перегородки и эндокардиальными подушками является первичным *межпредсердным отверстием*. Вторичное межпредсердное отверстие образуется в виде многих мелких отверстий в первичной перегородке, которые возникают в результате апоптоза. Эти перфорации быстро увеличиваются, образуя единое отверстие. К 8-й неделе пренатального онтогенеза происходит формирование *вторичной перегородки*, которая по происхождению мышечная и сходна по строению со стенкой предсердия.

После окончания роста вторичной перегородки остается отверстие, именуемое *овальным отверстием МПП*. Когда верхняя часть первичной перегородки постепенно редуцируется, остаточная часть ее становится заслонкой овального отверстия, которая обеспечивает возможность право-левого потока крови через МПП у плода.

Расправление легких воздухом, увеличение легочного кровотока приводит к возрастанию давления в ЛП и смещению первичной перегородки вправо – к вторичной, что способствует закрытию овального окна. В дальнейшем, при сохранении нормальных физиологических условий, первичная перегородка спаивается со вторичной, заканчивая септацию предсердий. В норме на месте овального окна определяется небольшое углубление, называемое «овальным углублением» (лат. Fossa ovalis).

О незаращении овального отверстия как об отклонении от нормы следует говорить лишь после 1-го года жизни ребенка.

Морфология ООО разнообразна, с краями разной толщины, наличием клапана или его, в той или иной степени, редукцией. Вариабельность касается как размеров, так и формы овального окна – от простого отверстия, прикрытого заслонкой, до длинного извилистого прохода [26]. В некоторых случаях первичная перегородка отстоит от вторичной из-за складки ткани на левопредсердной стороне МПП, формируя так называемое «фиксированное» ООО [27].

2.1.4. Клинические проявления

В большинстве случаев пациенты с ООО малосимптомны, в связи с чем данная САС клинически выявляется крайне редко. В подростковом периоде может наблюдаться склонность к обморокам и динамическим нарушениям мозгового кровообращения. При гемодинамически значимых размерах ООО у детей старшего возраста возможно умеренное снижение толерантности к физическим нагрузкам, дыхательный дискомфорт. Клинические проявления могут появляться при длительном натуживании и задержке дыхания, что обусловлено открытием шунта, тогда как в покое и при бытовых физических нагрузках шунтирования крови не происходит.

Клинические ситуации, при которых следует заподозрить клапанно-неполноценное (*функционирующее*) ООО:

- Незначительный цианоз губ или носогубного треугольника при кашле, физических нагрузках (особенно статических), плаче (у детей).

- Стойкая предрасположенность к частым простудным и воспалительным заболеваниям бронхолегочной системы.

- Задержка физического развития ребенка, низкая толерантность к физическим нагрузкам, особенно в сочетании с симптомами дыхательного дискомфорта или дыхательной недостаточности.

- Возникновение необъяснимых потерь сознания, обмороков, симптомов преходящего нарушения мозгового кровообращения, особенно у лиц молодого возраста и пациентов с варикозной болезнью вен и/или тромбозом нижних конечностей и/или малого таза.

- Минимальные рентгенологические признаки гиперволемии в сосудистом русле легких, тенденция к увеличению правых камер сердца (как правило, имеет место лишь у лиц старшего возраста).

- Минимальные электрокардиографические симптомы, указывающие на повышение гемодинамической нагрузки на правые камеры сердца, особенно на правое предсердие, при полной или частичной блокаде правой ножки пучка Гиса.

2.1.5. Ассоциированные клинические состояния и осложнения

Наиболее часто с ООО ассоциированы парадоксальная венозная эмболия (ПВЭ) и мигрень с аурой. К более редким ассоциированным с ООО состояниям относят транзиторную глобальную амнезию, протромботические нарушения, platypnea-orthodeoxia syndrome, декомпрессионную болезнь, синдром обструктивного ночного апноэ.

2.1.5.1. Парадоксальная (венозная) эмболия

ПВЭ – миграция тромба (реже воздуха или жира) из венозной системы в ЛП через ООО с последующей эмболией в большой круг кровообращения. Клинически ПВЭ может манифестировать ишемическим инсультом (ИИ) (кардиоэмболический патогенетический подтип), транзиторной ишемической атакой (ТИА) и, крайне редко, инфарктами висцеральных органов (кишечник, миокард, селезенка, сетчатка глаз).

Инсульты, ассоциированные с ООО, чаще определяются как криптогенные инсульты (КИ) [28, 29]. Частота выявления ООО при КИ крайне высока – от 24 до 66 % случаев [30, 31, 32]. Однако причинно-следственная связь остается до сих пор не столь очевидной.

Наличие ООО имеет существенное клиническое значение при ПВЭ и рассматривается как доминирую-

щий путь реализации ПЭ [33, 40, 34], наряду с прочими возможными этиологическими факторами ИИ [23, 25, 35, 36].

Причины парадоксальных эмболий:

– Структурные аномалии и врожденные пороки сердца:

- Открытое овальное окно.
- Дефект межпредсердной перегородки.
- Дефект межжелудочковой перегородки.
- Легочный венозно-артериальный шунт.

– Прочие причины:

- Дисфункция ЛЖ.
- Застой крови в ЛП, связанный с предсердной тахикардией.

■ Кальциноз митрального клапана.

■ Артериогенные эмболы низкого риска мозгового инсульта (нестенозирующие атеросклеротические бляшки в сонных артериях, атероматоз дуги аорты).

Отмечается значимость тромбоза глубоких вен и малого таза в патогенезе ИИ при ОО (гипотеза «венозного тромбоземболизма») [37, 38], которая, несмотря на критические аспекты [39], подкрепляется фактом высокоскоростного прохождения (до 50 000 эмболических частиц в час) венозных эмболов в нижней полую вену [40] у 40 % пациентов с тромбозом глубоких вен. В физиологических условиях, сопровождающихся повышением давления в ПП (натуживание, кашель и др.), ОО может широко открываться и пропускать большие тромбы.

Парадоксальная эмболия (ПЭ). У пациентов с ОО без право-левого внутрисердечного шунтирования также существует возможность развития ИИ по иному, отличному механизму с такой же частотой, как и без ОО [32].

ОО может само по себе служить потенциальным источником ПЭ. Тромбы могут формироваться либо внутри ОО (Embolus Formation in Situ), либо возле ОО, сочетающегося с АМПП. Образованию тромба in situ способствует туннелевидная форма ОО, предрасполагающая к застою кровотока и формированию определенного прокоагулянтного потенциала. Вместе с тем прямых доказательств этого предположения недостаточно.

Следствием ПЭ может быть не только инсульт, но и поражение конечностей и кишечника. Заподозрить наличие ОО можно у пациентов с селезеночными, печеночными, почечными инфарктами и инфарктами в сетчатку глаза при отсутствии других источников тромбоземболизма и факторов риска. Описаны случаи эмболизации коронарных артерий у молодых людей с ОО, приведшие к развитию инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [27].

В целом строение дуги аорты и высокая чувствительность мозга к ишемии ведут к тому, что ПЭ чаще манифестирует инсультом или ТИА.

2.1.5.2. Мигрень с аурой

После нарушения мозгового кровообращения мигрень с аурой является вторым по частоте клиническим событием, ассоциированным с ОО. Кроме того, доказанным является факт ассоциации мигрени с аурой с возникновением инсульта у женщин в возрасте до 55 лет (AHA/ASA, 2014), что объясняется единым патогенетическим механизмом развития нарушений мозгового кровообращения – механизмом ПЭ.

Триггерные факторы возникновения мигрени с аурой при право-левом шунтировании связывают с потенциальной возможностью попадания вазоактивных субстанций через межпредсердную коммуникацию в мозговой кровоток, минуя малый круг кровообращения, где в норме они должны разрушаться [41].

Клиническое значение взаимосвязи ОО с мигренью определяется дополнительной возможностью

разработки профилактики инсульта у пациентов с мигренью или ОО.

Учитывая рост совокупной вероятности развития ИИ при сопутствующих мигрени с аурой и курении, рекомендуется отказ от курения женщинам, страдающим мигренью с аурой, что позволяет снизить риск инсульта. Аналогичная ситуация касается и гормональных контрацептивов.

2.1.5.3. Протромботические нарушения

Наличие ОО при тромбофилических состояниях может потенцировать нарушения гемостаза и ПЭ [42, 43]. Однако в работах, изучавших роль сочетания центрального венозно-артериального шунта и тромбозов в развитии инсульта у молодых пациентов, различий в нарушениях системы гемостаза в зависимости от наличия или отсутствия ОО не обнаружено [44, 45].

В рекомендациях AHA/ASA (2013) по ведению пациентов с острым ИИ [46] и по профилактике ИИ и ТИА (2014) [47] курация пациентов с ИИ не описана и ограничена частными особенностями наблюдения пациентов с тромбофилическими состояниями.

На сегодняшний день число работ, посвященных исследованию системы гемостаза при ОО и оценке риска инсульта при комбинации ОО с различными нарушениями гемостаза, ограничено, что не позволяет представить окончательные рекомендации по диагностике или лечению данной категории пациентов.

2.1.5.4. Platypnea-orthodeoxia синдром

Platypnea-orthodeoxia (от греч. – затруднение дыхания при вставании, купирующееся в горизонтальном положении) – синдром, возникновение которого обусловлено сбросом венозной крови через шунт при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Это приводит к постуральной значимой гипоксемии с острым снижением парциального давления кислорода артериальной крови. Основное клиническое проявление – одышка, которая уменьшается в горизонтальном положении ввиду уменьшения сброса [48, 49].

Клинические проявления platypnea-orthodeoxia возникают при наличии двух компонентов:

– *анатомического* – в виде межпредсердной коммуникации;

– *функционального* – в виде деформации («анатомического искажения») МПП с перенаправлением потока шунта в вертикальном положении.

Первый компонент возможен при ДМПП, ОО или фенестрированной аневризме МПП. Второй компонент могут обуславливать причины легочно-сердечные (экссудативный – констриктивный перикард, плевральный эмпиема, артериовенозные мальформации, легочная гипертензия или амиодароновая интоксикация), абдоминальные (цирроз печени), сосудистые (аневризма или удлинение аорты) [50].

2.1.5.5. Декомпрессионная болезнь

У лиц с ОО, работающих на глубине (водолазы, дайверы) или в условиях высокогорья, не исключается развитие декомпрессионной (кессонной) болезни с клиническими проявлениями в виде отека легких и/или транзиторной глобальной амнезии [51, 52]. Указанные клинические проявления обусловлены вторичной эмболией воздухом при шунтировании справа налево через ОО. В целом в исследовании S. R. Torti [53] у дайверов был отмечен низкий абсолютный риск развития декомпрессионной болезни, но относительный риск был в пять раз выше, чем у дайверов без ОО, и зависел от размера овального окна.

2.1.5.6. Синдром обструктивного ночного апноэ

У пациентов с ОО синдром обструктивного ночного апноэ может наблюдаться по тем же причинам,

что и у пациентов с ДМПП. Патология связана с возникновением кровотока справа налево через МПП при снижении растяжимости правого желудочка.

Аналогичная физиология упорной гипоксемии может наблюдаться при ряде прочих патологических состояний, сопровождающихся повышением давления в правых отделах сердца и сочетающихся с ООО, таких как клапанный стеноз легочной артерии, аномалия Эбштейна и другие нарушения трикуспидального клапана, инфаркт правого желудочка, хронические болезни легких (обструктивные или рестриктивные), легочная эмболия (острая или хроническая), легочная гипертензия (первичная и вторичная).

2.1.5.7. Транзиторная глобальная амнезия

Транзиторная глобальная амнезия описывается как клинический синдром преходящего расстройства памяти с внезапной утратой способности запоминать новую информацию и выпадением из памяти некоторых недавних событий. Во время приступа наблюдается полная дезориентация, которая длится от 30–60 минут до 12 ч и более, в сочетании с ретроградной амнезией. Неврологическое обследование, как правило, не выявляет органической патологии. Наиболее вероятной причиной считают транзиторную ишемию вследствие атеросклероза, тромбоза, тромбоэмболии, ассоциированную в том числе с ООО, которая вызывает двустороннее нарушение функции заднемедиального таламуса или гиппокампа. В некоторых случаях наблюдается после мигренозной атаки.

2.1.6. Диагностика

Диагностика ООО направлена на его выявление с определением гемодинамической значимости шунта. При этом используются как методики визуализации сердца, так и сосудов головного мозга (ЭхоКГ, контрастная транскраниальная доплерография (ТКД) с эмболюдетекцией, МРТ сердца, катетеризация сердца) [3].

2.1.6.1. Трансторакальная ЭхоКГ

Выполнение стандартной ТТЭхоКГ во многих случаях бывает достаточным для первичной диагностики функционирующего ООО. Исключение составляют лица из групп риска развития ПЭ и КИ, к которым относят технических дайверов, погружающихся на глубину более чем 30 метров, и летчиков самолетов-истребителей, испытывающих перегрузки в несколько атмосфер. Чувствительность и специфичность данной методики в таких случаях недостаточны для оценки гемодинамической значимости ООО, проведения дифференциального диагноза ООО и ДМПП.

При проведении исследования используются парастернальная позиция по короткой оси, апикальная четырехкамерная (4КП), субкостальная 4КП (фронтальная), субкостальная по короткой оси (сагиттальная). Для лучшей визуализации МПП возможно использование дополнительных модифицированных позиций.

Основным диагностическим критерием наличия отверстия считается выявление сброса через него крови и диаметр отверстия, который, как правило, устанавливается по ширине струи крови [54].

Величину сброса крови через ООО определяют, измеряя объемный легочный кровоток (Qp) и объемный

системный кровоток (Qs). По их отношению вычисляется величина шунта. В норме Qp/Qs должно быть близко к 1,0. Показанием для оперативной коррекции функционирующего ООО или ДМПП является отношение Qp/Qs более 2,0. Для окклюдерного закрытия дефекта данный показатель занижен до 1,5. При одинаковых размерах отверстия величина шунта зависит от разницы давления в полостях ПП и ЛП и может значительно колебаться в зависимости от глубины и частоты дыхания, частоты сердечных сокращений и даже в пределах одного сердечного цикла. Так как нет прямой корреляции между линейными размерами ООО и величиной шунта, необходимо прямое измерение показателя Qp/Qs [54].

Для правильного описания дефекта диаметр отверстия необходимо измерять в двух взаимно перпендикулярных проекциях – в четырехкамерной апикальной и субкостальной, учитывая овальную форму и два разных размера ОО. Измерения, выполненные только в одной проекции, могут привести к существенным ошибкам в оценке площади отверстия [54].

В случаях, когда дно ООО закрыто тонкой мембраной, которая не видна при ультразвуковом исследовании, в то время как относительно толстые края овальной ямки лоцируются хорошо, возможна ложноположительная диагностика ДМПП [54]. Во избежание диагностических ошибок при трансторакальной визуализации МПП следует использовать цветовое доплеровское картирование, провокационные тесты, в частности маневр Вальсальвы (выполнение вдоха и натуживания пациента по команде врача), при возможности и необходимости – введение эхоконтрастного препарата.

2.1.6.2. 2D-чреспищеводная ЭхоКГ

ЧПЭхоКГ – наиболее информативный метод диагностики ООО (рис. 2). Относительная точность согласно данным систематического обзора базы данных Medline (2014) составляет 89,2 % – чувствительность и 91,4 % – специфичность [55]. При подозрении на ПЭ ЧПЭхоКГ должна рассматриваться как процедура визуализации и выбора или предпочтения у взрослых.

Рис. 2. Чреспищеводная 2D-ЭхоКГ: А – небольшое овальное окно со спонтанным шунтированием (сбросом) из левого предсердия в правое; Б – схема более подробно показывает первичную перегородку, овальную ямку и открытое овальное окно [51]

Методика проведения ЧПЭхоКГ. Для оптимальной визуализации ООО датчик размещают в средней части пищевода в стандартных позициях по короткой оси или 4КП и используют шаг угла в 15° до момента достижения при визуализации зоны интереса. При использовании режима ЦДК шкала скорости должна соответствовать 25–40 см/с для улавливания потоков через МПП при малом ООО или фенестрациях МПП.

Применение импульсно-волнового и иногда постоянного доплера необходимо для измерения скорости шунтирования (часто используют транссептальный градиент), уточнения направления сброса (особенно

при смешанных лево-правых и право-левых сбросах), длительности сброса через коммуникацию.

Для улучшения визуализации ООО любых размеров 2D-ЧПЭхоКГ дополняется контрастированием правых отделов сердца с выполнением пробы Вальсальвы. Для выявления других межпредсердных коммуникаций, ассоциированных состояний и взаимоотношений соседних структур с ООО или ДМПП применяют другую глубину и позиции для сканирования.

2.1.6.3. Контрастная ЭхоКГ

Методика контрастной ЭхоКГ (КЭхоКГ) основана на фиксации при наличии ООО «позитивного контрастирования» в ЛП при проведении контрастирования правых камер сердца с одновременным выполнением маневра Вальсальвы. Отмечают появление характерных доплерографических сигналов (паттернов), получаемых от Эхо-контрастных частиц вследствие их прямого сброса из ПП в ЛП через МПП.

Методика контрастирования. Для контрастирования правых отделов сердца используют взболтанный 0,9 % раствор натрия хлорида [56] (рис. 3). Возможно использование 0,3 % перекиси водорода. В ряде стран существуют специальные контрастные вещества первого и второго поколений (в том числе полижелатиновые контрастирующие агенты), используемые для контрастирования правых отделов сердца. При проведении исследования смешивают 8 мл 0,9 % физиологического раствора с 1 мл венозной крови пациента и 1 мл воздуха, которые затем перемещают несколько раз через два шприца по 10 мл, соединенных посредством трехходового запорного крана. В результате получают мелкодисперсную смесь, которую вводят через канюлю не менее 20-го калибра, чтобы получить достаточный ударный объем контраста. Введение проводят через правую локтевую вену [10]. Использование феморального, а не кубитального доступа для контрастирования повышает чувствительность выявления ООО, особенно при наличии удлиненного ЕК, направляющего поток крови к МПП [25]. Сразу после введения контрастной смеси пациент выполняет пробу Вальсальвы. Это обязательный компонент исследования, ведущий к резкому кратковременному повышению давления в ПП и забросу пузырьков контраста в ЛП, что важно для функционирования как плохо визуализируемых малых, так и значимых лево-правых шунтирующих сбросов.

Рис. 3. Инструменты для проведения КЭхоКГ: два шприца, периферический катетер и трехходовый запорный кран

Существует метод пролонгированной инфузионной контрастной ЭхоКГ, предполагающий капельное введение 0,3 % раствора перекиси водорода. Вводимый раствор перекиси водорода образует внутри вен пузырьки кислорода. Микропузырьки кислорода являются относительно «безопасной моделью» газовых микроэмболов.

В некоторых случаях необходимо проведение нескольких болюсных введений контраста – в покое, в начале и конце маневра Вальсальвы, а также биплановое сканирование для поиска мелких шунтирующих сбросов.

Оценка результатов исследования. Для полуквантитативной оценки шунтирующего сброса в 2D-режиме используется подсчет пузырьков в ЛП в течение первых 3 циклов [21]:

- при малых шунтирующих сбросах не более 10 пузырьков;
- при умеренных – от 10 до 20 пузырьков («облако пузырей»);
- при значительных – более 20 пузырьков («интенсивное контрастирование»).

Появление пузырьков спустя 3–6 сердечных сокращений в зоне легочных вен может свидетельствовать об артериовенозной мальформации (артериовенозном пульмональном шунте). При отсутствии функционирующего ООО пузырьки контраста не должны появляться в этот период в ЛП, так как пузырьки такого размера не в состоянии преодолеть легочную капиллярную сеть.

Риск осложнений КЭхоКГ не превышает 0,06 % случаев проходящей неврологической дисфункции, обусловленной воздушной эмболией.

2.1.6.4. 3D-чреспищеводная ЭхоКГ

3D-чреспищеводная ЭхоКГ в режиме реального времени с контрастированием правых отделов сердца и выполнением маневра Вальсальвы является оптимальной для уточнения морфологии канала ООО, величины сброса через ООО и расположенных поблизости с ООО структур.

На рисунке 4 показаны современные представления о морфологической классификации ООО, полученные в 3D-режиме.

Рис. 4. 3D-ЧПЭхоКГ в режиме реального времени с визуализацией морфологии канала ООО: 1-й тип – полное перекрытие между первичной и вторичной перегородками; 2-й тип – частичное перекрытие (≥4 мм); 3-й тип – малое перекрытие или его отсутствие (<3 мм)

Оценка величины шунтирующего сброса через ООО проводится по количеству пузырьков в ЛП за 3 сердечных цикла (табл. 3) [57].

Таблица 3
Оценка величины шунтирующего сброса при 3D-ЧПЭхоКГ

Степень	Характер сброса	Количество пузырьков	Оценка интенсивности контрастирования
1	Малый	Менее 9	Малоинтенсивное
2	Умеренный	10–29	Среднеинтенсивное
3	Большой	Более 30	Высокоинтенсивное

При малом ООО, когда сброс минимальный и динамический, 3D-ЭхоКГ без контрастирования правых камер сердца часто не может его регистрировать.

2.1.6.5. Интракардиальная ЭхоКГ

Методика интракардиальной ЭхоКГ применяется для оценки морфологии «изнутри» и позволяет визу-

ализировать труднодоступные при ЧПЭхоКГ участки – нижнюю часть МПП и край нижней полой вены [58, 59]. Методика требует определенного оборудования и опыта специалиста и поэтому используется ограниченно, преимущественно в кардиохирургических стационарах. Выполнение интракардиальной ЭхоКГ показано в случаях с необычной морфологией межпредсердных коммуникаций и в связи с процедурой закрытия коммуникации окклюдером – для исключения образования тромбов в момент доставки окклюдера, финальной оценки расположения окклюдера по отношению к первичной и вторичной перегородкам, оценки захвата окклюдером перегородки и его положения относительно КА и передней створки МК, для снижения (у беременных женщин – для исключения) лучевой нагрузки [58].

2.1.6.6. Протокол ЭхоКГ-исследования

Рабочий протокол ЭхоКГ-исследования при выявлении ООО представлен в таблице 4.

Таблица 4

ЭхоКГ-параметры, рекомендуемые для внесения в протокол исследования при выявлении открытого овального окна

Параметр	Значения
Размер ООО ^a (от 1 до 19 мм)	Менее 2 мм (малое ООО), 2–4 мм (среднее ООО), более 4 мм (большое ООО)
Тип перекрытия первичной и вторичной перегородок	1-й тип – полное перекрытие между первичной и вторичной перегородками; 2-й тип – частичное перекрытие (≥ 4 мм); 3-й тип – малое перекрытие или его отсутствие (< 3 мм)
Особенности канала ООО ^b	Длина, размер со стороны ЛП, размер со стороны ПП, общая длина МПП
Направление сброса	Лево-правый, право-левый, двунаправленный (смешанный)
Дополнительные шунтирующие сбросы через МПП (ДМПП, ассоциированные с ООО)	Есть/нет
Размер сброса при контрастировании	При малых шунтирующих сбросах не более 10 пузырьков; при умеренных – от 10 до 20 пузырьков («облако пузырей»); при значительных – более 20 пузырьков («интенсивное контрастирование»)
Ассоциированные САС и ВПС	Аневризма/мобильная МПП, дополнительные структуры в ПП (сеть Киари и удлинённый ЕК) ^c , аномалия Эбштейна; аномальный дренаж легочных вен

Примечание: ^a – измерение следует проводить не только в режиме ЦДК, но и в 2D- или 3D-режиме, так как из-за настроек цветного доплера размер ширины потока меняется и размер ООО может быть преувеличен; ^b – очень длинный и извилистый по форме канал ООО обязательно должен быть отражен в протоколе для выбора адекватного для пациента устройства при его закрытии; указывается длина канала ООО и его размер со стороны правого и левого предсердий, а также общая длина МПП; ^c – указанные САС могут перенаправлять потоки крови в ПП через ООО, увеличивая риск парадоксальной эмболии, осложняя эндоваскулярное закрытие коммуникации.

В случае гемодинамически значимых сбросов (чаще это относится к ДМПП или «растянутому» ⁵ ООО) в протоколе ЭхоКГ-исследования необходимо указать/оценить сопутствующие состояния и параметры:

1. Трансепатальный градиент или скорость сброса через МПП.

2. Дилатация правых отделов сердца и/или легочной артерии.

3. Парадоксальное движение МЖП и легочная гипертензия (с расчетом давления в легочной артерии).

4. Показание к закрытию коммуникации, если Qp/Qs (отношение легочного кровотока к системному) $> 1,5:1$ с признаками объемной перегрузки ПЖ.

5. Легочное сопротивление (отношения пиковой скорости трикуспидальной регургитации в м/с к VTI VT ПЖ в см).

6. Систолическая и диастолическая функции ПЖ или ЛЖ.

2.1.6.7. Контрастная транскраниальная доплерография сосудов головного мозга

Контрастная транскраниальная доплерография (ТКД) сосудов головного мозга позволяет в М-режиме сканировать потоки на глубине от 30 до 90 мм и выявлять микропузырьки, достигающие церебрального кровотока. Для мониторинга используется головной шлем с фиксированными к нему двумя ультразвуко-

⁵ О «растянутом» ООО говорят в случае возникновения значительных объемных перегрузок предсердий. В этом случае размеры ООО значительно увеличиваются, сопровождаясь лево-правым или право-левым шунтированием крови через МПП. Встречается при тяжелой клапанной митральной недостаточности, митральном стенозе, карциноидной болезни сердца, легочной гипертензии при ТЭЛА, инфаркте миокарда ПЖ, обструкции ВТЛЖ и т. д.

выми датчиками с частотой сигнала 2 МГц. Методика обнаруживает готовность к ПЭ у пациентов с краниостремительным вариантом прохождения контрастных микропузырьков из венозного русла в большой круг кровообращения вследствие право-левого шунтирования. Микропузырьки проявляют себя на доплер-спектрограмме кровотока в мозговых артериях характерными короткими и высокоамплитудными сигналами (паттернами) и имеют специфические характеристики, что позволяет дифференцировать их от других микроэмболических частиц и артефактов (рис. 5).

Рис. 5. ТКД с контрастированием и эмболодетекцией (сверху вниз): малое, умеренное и выраженное право-левое шунтирование крови [60]

Подсчет пузырьков изначально проводят в покое, но максимальное их количество в мозговых артериях отмечается при выполнении функциональных проб (маневр Вальсальвы). Классификация числа сигналов позволяет оценить размер шунта, но для определения морфологии, локализации коммуникации требуется выполнение ЧПЭхоКГ.

Чувствительность контрастной ТКД составляет 70–100 %, специфичность – достигает 83–95 % [66].

2.1.6.8. Ограничения функциональных методов исследования при диагностике ООС

Существует ряд ограничений в диагностических возможностях функциональных методов исследования ООС:

- плохая визуализация и узкое акустическое окно у некоторых пациентов при ТТЭхоКГ;
- сложности выполнения маневра Вальсальвы с использованием седативных препаратов для угнетения рвотного рефлекса или анестезии во время процедуры ЧПЭхоКГ;
- при проведении ЧПЭхоКГ с использованием доплера за шунтирующий поток через МПП могут быть приняты другие потоки в правом предсердии (например, поток из нижней полой вены, аномальный дренаж легочной вены в ПП или поток через приросшую к МПП сеть Киари);
- состояния, ассоциированные с высоким давлением в ЛП, иногда затрудняют диагностику шунтирующих сбросов в результате изменения направления сброса (например, из-за значимой митральной регургитации при транзитном лево-правом шунтировании крови через ООС) [26];
- в результате того, что в ООС направляется кровоток (и возможные тромбоемболы) из нижней полой вены, тогда как контрастное исследование использует кубитальные вены (бассейн верхней полой вены), ООС может

быть не диагностировано даже при ЧПЭхоКГ с контрастированием, так как контраст может смываться потоком из нижней полой вены при персистирующем ЕК;

- наличие артериовенозного пульмонального шунта может приводить к появлению специфического контрастного «мусора» около легочных вен в ЛП при контрастировании правых отделов сердца и ложноположительных результатов на наличие ООС при исследовании;

- плохая визуализация пузырьков при контрастировании малых шунтирующих сбросов даже в случаях использования второй гармоники при записи на цифровые носители (часть лабораторий опять начала использовать аналоговые носители – видеокассеты как более чувствительные для определения таких сбросов при ретроспективном просмотре);

- ограничениями для широкого использования интракардиальной ЭхоКГ являются стоимость катетера, стандартный риск внутривенного доступа, необходимые для проведения процедуры опыт исследователя и стационарные условия.

2.1.6.9. Общие положения по выбору метода ультразвуковой диагностики

- Обычная ТТЭхоКГ обладает чувствительностью 7 %, которая увеличивается до 50 % при использовании контраста и до 62,5 % при использовании контраста/режима тканевой (второй) гармоники.

- Диагностическая точность ТТЭхоКГ с контрастированием правых камер приближается к простой ЧПЭхоКГ.

- ЧПЭхоКГ с введением контраста является наиболее чувствительной методикой для выявления ООС и считается «золотым стандартом» диагностики с чувствительностью 89 % и специфичностью 91,4 %.

- Обычная ТТЭхоКГ не подходит для решения экспертных вопросов и обследования пациентов из групп риска.

- 2D-ЧПЭхоКГ целесообразно дополнять введением контраста и выполнением маневра Вальсальвы, повышая чувствительность методики до 89 %, специфичность – до 91,4 % [55].

- Введение контраста в правую бедренную вену повышает чувствительность метода по сравнению с инъекцией в правую кубитальную вену при ЧПЭхоКГ с контрастированием правых отделов.

- 3D-чреспищеводная ЭхоКГ в режиме реального времени с контрастированием правых отделов сердца и выполнением маневра Вальсальвы дает преимущества при оценке морфологии ООС, величины шунтирующего сброса, наличия предсердных дополнительных структур и их топографических взаимоотношений с ООС.

- ТКД с контрастированием и эмболодетекцией доказывает наличие право-левого шунтирующего сброса (чувствительность и специфичность достигают 95 %), но само по себе не дает исследователю представления о морфологии коммуникации и ее локализации. Применяется как рутинный метод обследования пациентов, перенесших инсульт неясной этиологии, и позволяет выявлять среди них кандидатов на проведение ЧПЭхоКГ.

- Интракардиальная ЭхоКГ не имеет широкого распространения вне кардиохирургических стационаров. Используется преимущественно при проведении процедуры закрытия ООС окклюдером, при последующем наблюдении и для морфологически сложных случаев предсердных коммуникаций.

2.1.7. Дифференциальная диагностика

ООС необходимо дифференцировать с прочими межпредсердными коммуникациями, прежде всего с дефектом МПП и АМПП, имеющей фенестрации.

Дефект МПП рассматривается как простой легочно-системный порок почти всегда с гемодинамическим сбросом. Кардинальным морфологическим отличием между ДМПП и ООО является понятие «дефицит ткани». ДМПП, в отличие от ООО, является отверстием, возникшим за счет дефицита ткани первичной или вторичной перегородки. Однако понятие дефицита ткани остается достаточно неопределенным. К примеру, затруднения в трактовке могут возникать при отсутствии клапана у отверстия в области овального окна. Прижизненная диагностика с помощью ТТЭхоКГ редко позволяет визуализировать этот клапан, оставляя на усмотрение специалиста, как обозначить обнаруженное отверстие.

Дополнительные трудности создает ситуация, когда выявляют избыток ткани в области овальной ямки, который интерпретируют как АМПП. В большинстве случаев она имеет одно или несколько небольших отверстий, через которые происходит шунтирование крови. Таким образом, даже избыток ткани не предотвращает функционирования МПП, в то время как его локализация может не соответствовать принципам эмбрионального развития овального окна [54].

Принципиальные различия ООО и ДМПП 2-го типа обобщены в таблице 5.

Таблица 5

Критерии дифференциальной диагностики ООО и ДМПП

Критерий	ООО	ДМПП
ЭхоКГ признаки	Наличие четкого наложения первичной и вторичной перегородок с формированием канала межпредсердной коммуникации	Дефицит ткани перегородки – «минус-ткань» ^а
Принципиальные анатомические различия	Несостоятельность первичной перегородки (недостаточность «клапана» овального отверстия) или незаращение предсердной заслонки	Имеется органический дефект – отсутствие большей или меньшей части вторичной перегородки
Сброс крови	Не имеет принципиального значения: вначале чаще лево-правое шунтирование (~ в 95 % случаев), при декомпенсации – право-левое шунтирование; гемодинамическая значимость сбросов в настоящее время не расценивается как определяющая	
Размеры	Не имеют принципиального значения ^б	

Примечание: ^а – морфологическое понятие «минус-ткань» при ДМПП 2-го типа предполагает четыре его разновидности: 1) полное отсутствие первичной перегородки; 2) дефицит первичной перегородки; 3) множественная фенестрация первичной перегородки с образованием множественных ДМПП; 4) множественная фенестрация при дефиците первичной перегородки с образованием множественных ДМПП [20]; ^б – размеры ООО и ДМПП вариабельны. Средние размеры ООО – от 4 до 7 мм, но могут достигать и 19 мм, ДМПП – от нескольких миллиметров до 3 см в диаметре [61].

2.1.8. Стратификация риска, прогноз парадоксальной эмболии и криптогенного инсульта

Согласно концепции ИИ с неустановленным источником эмболии (ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source) [33], значительная часть указанной категории пациентов имеют кардиальную патологию, для которой характерен существенно меньший риск эмболизации по сравнению с классическими факторами риска

кардиоэмболического инсульта. В популяции ООО не является фактором высокого риска ИИ [22, 24], в связи с чем данная САС рассматривается как фактор риска криптогенного инсульта (КИ) и с позиций гетерогенности криптогенного ИИ лежит в основе его кардиоэмболического патогенетического подтипа. Вместе с тем единого мнения о степени риска развития инсульта (стратификации риска эмболических осложнений) при ООО в настоящее время не выработано [62, 63, 64]. Ранее ООО (наряду с АМПП, ПМК, кальцинозом митрального кольца или митральным стенозом без ФП и пр.) относилось к факторам (критериям) среднего риска кардиоэмболического подтипа ИИ. С 2014 года стратификация риска при ООО, АМПП/ДМПП [35, 65] рассматривается в рубрике кардиальных причин ИИ как вариант с низкой и/или, при определенных условиях, со средней степенью риска кардиоэмболии головного мозга.

Основные факторы риска тромбоемболических осложнений при ООО:

- Молодой возраст (<55 лет).
- Семейный анамнез КИ у пациентов с ООО.
- Сопутствующий флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей и малого таза.
- Различные инвазивные медицинские манипуляции.

Связь между КИ и ООО резко увеличивается у лиц молодого возраста, преимущественно до 55 лет [40, 37, 30, 22, 24, 31, 66].

Отдельную категорию лиц, подверженных риску КИ, могут составлять женщины молодого возраста с наличием мигренозной головной боли (особенно если мигрень сопровождается аурой) и пациенты с различными тромбофилическими состояниями.

ЭхоКГ-предикторами КИ, связанного с ООО [67], являются:

- Напряжение при маневре Вальсальвы (в качестве вероятного триггерного фактора в анамнезе).
- Большой размер овального окна (>4,0 мм)⁶ в [68].
- Евстахийев клапан.
- Спонтанный шунт справа налево.
- Положительный тест с контрастированием солевыми растворами и высокая степень контрастирования.
- Анатомическая топография ООО, предполагающая эмболизацию.

Вопрос о связи и риске ООО с повторными КИ [69, 70, 71, 72, 73] изложен в разделе 2.1.9.3.

2.1.9. Лечение

В постнатальном периоде возможны три основных варианта течения ООО: спонтанное закрытие, сохранение постоянного размера, увеличение дефекта со временем. Наибольшие шансы на закрытие имеют отверстия до 4–5 мм в диаметре. Внезапные колебания величины шунта при физических нагрузках или задержках дыхания, индивидуальные особенности перегородки – повышенная растяжимость или потеря контрактильности – могут способствовать поддержанию проходимости отверстия и даже его увеличению [54].

Врачебная тактика при ООО определяется величиной и клиническим значением шунта, степенью повышения давления в легочной артерии, увеличением правых отделов сердца, а также риском эмболических осложнений, прежде всего церебральных.

Используются хирургические методы и медикаментозное лечение.

⁶ Максимальная сепарация между первичной и вторичной перегородками при провокационных маневрах (проба Вальсальвы), измеренная при 2D-ЧПЭхоКГ, коррелирует с риском развития инсульта, достигая максимума при диаметре более 4 мм.

Медикаментозное лечение. Бессимптомное ООО у пациентов без факторов риска не является показанием к назначению дезагрегантной и антикоагулянтной терапии. Вопросы о целесообразности их назначения обсуждаются с позиций вторичной профилактики инсульта у пациентов с ООО (см. раздел 2.1.9.3).

Хирургические методы лечения. Не существует показаний для профилактического закрытия ООО у бессимптомных лиц. Закрытие отверстия хирургическим путем или, чаще, эндоваскулярным способом с помощью окклюдера обосновано при развитии перегрузки правых отделов сердца, сердечной недостаточности, в том числе у лиц определенных профессий (ныряльщики, пилоты и т. д.). При развитии сердечной недостаточности показана стандартная симптоматическая терапия.

2.1.9.1. Транскатетерное закрытие ООО

Существует множество устройств, способных неинвазивно закрыть отверстие в области овальной ямки. Выбор окклюдирующего устройства обусловлен анатомическими особенностями ООО и окружающих структур [27]. Окклюдеры представляют собой двойные диски с перешейком. Они различаются длиной и диаметром перешейка, диаметром и толщиной дисков, а также материалом (рис. 6).

Рис. 6. А – окклюдер STARFlex; Б – окклюдер Amplatzer

Серьезные перипроцедурные осложнения после транскатетерного закрытия ООО встречаются от 0 до 4,2 %. Ранние осложнения операции встречаются в 0,5–1 % случаев (табл. 6).

Таблица 6

Возможные осложнения транскатетерного закрытия ООО

Тип осложнения		Частота возникновения
Ранние	Эмболизация окклюдером	Очень редко
	Инфекции	Менее 1 %
	Эрозии перикарда или аорты	10 %
	Новый дефект межпредсердной перегородки ^а	
	Пароксизм или стойкая фибрилляция предсердий ^б	
	Тромбоз окклюдера ^с	1–6 %
Поздние	Резидуальный шунт	3 %
	Образование тромба на окклюдере	2 %

Примечание: ^а – вызванный смещением тонкой первичной перегородки; ^б – чаще в раннем периоде после имплантации купирующиеся спонтанно; ^с – выявляемый при ЧПЭхоКГ.

Для пациентов с мигренью, ассоциированной с ООО, ретроспективные исследования показывают существенное улучшение состояния и даже исчезновение заболевания в 34 % случаев после транскатетерного закрытия ООО. Вместе с тем проспективные данные, поддерживающие эту тактику, немногочисленны.

У пациентов с синдромом orthodeoxia-platypnea ООО должно быть закрыто во всех случаях. Закрытие приводит к немедленному устранению шунтирования справа налево и нормализации насыщения крови кислородом.

Кессонная болезнь у дайверов также может быть предотвращена при закрытии ООО, хотя имеющиеся данные о целесообразности этого вмешательства немногочисленны.

2.1.9.2. Закрытие ООО без оперативного вмешательства

Методика лечения используется при туннелевидной форме ООО с применением противовоспалительного нестероидного средства (НПВС) из группы ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [21, 25]. Проводят минимум один курс лечения, включающий выполнение пациентом в течение 2–4 недель несколько раз в сутки стресс-теста (маневр Вальсальвы), максимально активирующего межпредсердный шунт крови. Затем вводят НПВС в максимальной терапевтической дозе в течение 2–3 недель.

Предварительная активация через ООО кровотока, возникающая на фоне провокационных функциональных проб, способствует усилению метаболических процессов эндокардиальной выстилки просвета ООО, в связи с чем метаболическая (цитокиновая) активность, на которую действуют ингибиторы ЦОГ-2, возрастает. Благодаря этому достигается локальное усиление фиксации протромбиновых факторов в просвете ООО и инициируется процесс его облитерации.

2.1.9.3. Медикаментозная и немедикаментозная профилактика повторного инсульта

Тактика ведения и анализ изменений рекомендаций для пациентов с ООО с позиций профилактики повторного инсульта и ТИА приведены в таблице 7 [47].

В 2016 году Американская неврологическая академия (ANN) опубликовала обновленные практические рекомендации по проблеме повторных инсультов у пациентов с ООО [75]. В результате анализа и статистической обработки данных из 809 статей были отобраны 5 исследований, результаты которых послужили основой для выводов и рекомендаций (табл. 8). В отличие от рекомендаций AHA/ASA (2014) отдельно не акцентируется внимание на тромбозе глубоких вен и малого таза, хотя указывается, что все пациенты с инсультом или ТИА должны быть тщательно обследованы для определения причины и оптимизации профилактики повторного инсульта [47]. Конечные цели исследования были направлены на поиск ответа на два основных вопроса: 1) снижает ли риск повторного инсульта у пациентов с ООО, уже перенесших инсульт или ТИА, чрескожное закрытие ООО по сравнению только с медикаментозной терапией; 2) имеет ли антикоагулянтная терапия преимущества перед антитромбоцитарной по предотвращению повторного инсульта у пациентов той же категории?

Таблица 7

Изменение тактики ведения пациентов с ООО в обновленных рекомендациях АНА/ASA по вторичной профилактике мозгового инсульта и ТИА у пациентов с острым инсультом (2014 г.)

Рекомендации	Описание изменений с 2011 года
Пациентам с ИИ/ТИА и сопутствующим ООО, не принимающим антикоагулянтную терапию, рекомендуются антиагреганты Класс I, уровень доказательности B	Класс изменился с IIa в I
Пациентам с ИИ/ТИА при ассоциированном ООО и имеющемуся источнике венозной эмболии антикоагулянты назначаются в зависимости от течения/характеристики инсульта Класс I, уровень доказательности A При противопоказаниях к проведению антикоагулянтной терапии показана установка фильтра нижней полой вены Класс IIa, уровень доказанности C	Новые рекомендации
Пациентам с криптогенными ИИ/ТИА и ассоциированным ООО без доказательств ТГВ имеющиеся данные не поддерживают преимущества закрытия ООО (установки окклюдирующего устройства) Класс III, уровень доказательности A	Класс изменился с IIb в III
При наличии ООО и ТГВ может быть рассмотрено закрытие ООО с помощью транскатетерного устройства в зависимости от риска повторного ТГВ * Класс IIb, уровень доказательности C	Новые рекомендации

* Согласно АССР (2012) у пациентов с криптогенными ТИА/инсультом, при наличии ООО и ТГВ, в настоящее время рекомендуется АВК-терапия (непрямые гипокоагулянты – антагонисты витамина К) в течение 3 месяцев с дальнейшим рассмотрением закрытия ООО, а не терапия аспирином [74]. У молодых пациентов с КИ, ТИА или ИИ при наличии ООО исключается флелотромбоз нижних конечностей и малого таза, наличие которых является показанием для назначения антикоагулянтов. Однако при больших обширных острых инсультах надежной альтернативой служит установка фильтра нижней полой вены, так как полноценные дозы антикоагулянтов не рекомендуются.

Сокращения: ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Таблица 8

Обновленные практические рекомендации Американской неврологической академии (AAN), 2016 г.

Выводы	Класс доказательности/ссылки
Установка окклюдера ООО STARFlex: а) у пациентов с КИ и ООО не обеспечивает больших преимуществ в предотвращении инсульта по сравнению только с медикаментозной терапией; б) ассоциируется с повышением риска нового эпизода фибрилляции предсердий; в) имеет риск потенциально опасных, хотя и редких перипроцедурных осложнений (ТЭЛА) (3,2 %)	I [76]
Установка окклюдера Amplatzer *: а) предполагает снижение риска повторного инсульта; б) ассоциируется с увеличением риска возникновения новых эпизодов ФП и перипроцедурных осложнений (3,4 %); в) рутинное проведение закрытия ООО для профилактики повторного инсульта не рекомендуется	II [77, 78]
Не доказано преимущество антикоагулянтной терапии над антитромбоцитарной в профилактике повторного инсульта у пациентов с ООО и перенесенным КИ	II [21, 79, 80, 81, 82]
Рекомендации	Уровень доказательности
Практикующие врачи должны разъяснять пациентам, что ООО встречается часто, при этом точно установить связь ООО и инсульта и/или ТИА у конкретного пациента невозможно, а эффективность процедуры по закрытию ООО с точки зрения воздействия на риск инсульта остается неясной. При этом данное вмешательство ассоциируется с потенциально серьезными, хотя и нечастыми осложнениями	A
Процедура окклюдерного закрытия ООО пациентам с ООО и криптогенным инсультом не должна рутинно предлагаться вне клинических исследований	B
В редких случаях – при повторном инсульте при адекватной медикаментозной терапии и при отсутствии альтернативных механизмов инсульта (кроме ООО) – может быть предложена установка окклюдера Amplatzer	C
При отсутствии других показаний к антикоагулянтной терапии пациентам с КИ и ООО рекомендуется пожизненный прием антиагрегантов	C [47]
В редких случаях, таких как повторный инсульт на фоне антитромбоцитарной терапии, должно быть рассмотрено назначение антикоагулянтов	C

* Устройство Amplatzer в настоящее время не зарегистрировано в США для применения по данному показанию. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) проводит анализ доступных по нему данных.

Сокращения: КИ – криптогенный инсульт; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ФП – фибрилляция предсердий.

Что касается возможных уточнений, авторы рекомендаций ссылаются на продолжающиеся в настоящее время три крупных рандомизированных клинических исследования, в которых сравнивается закрытие ООО с медикаментозной терапией. Перспективным эксперты считают проведение у пациентов с ООО и инсультом исследований с новыми

оральными антикоагулянтами (ингибиторами фактора Ха и прямыми ингибиторами тромбина) [33], которые сопряжены с меньшим риском кровотечений и более удобны в применении по сравнению с варфарином [75].

Таким образом, современная тактика ведения пациентов с ООО не имеет универсальных подходов.

Каждого пациента с ООО нужно рассматривать индивидуально, в зависимости от клинических проявлений, гемодинамической значимости имеющегося шунта.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ Открытое овальное окно не является врожденным пороком сердца и, как САС, встречается у каждого четвертого человека. О незаращении овального отверстия как об отклонении от нормы следует говорить лишь после 1-го года жизни ребенка.

■ Клинически ООО малосимптомно и поэтому до инструментального исследования диагностируется редко.

■ Заподозрить ООО следует при развитии криптогенного инсульта, наличии мигрени и других более редких ассоциированных состояний.

■ Выполнение стандартной ТТЭхоКГ во многих случаях бывает достаточно для первичной диагностики функционирующего ООО, за исключением лиц из групп профессионального риска.

■ Чреспищеводная ЭхоКГ является более информативным ЭхоКГ методом для диагностики ООО, особенно при дополнении контрастированием и нагрузочным тестом.

■ В настоящее время ООО рассматривают в рубрике кардиальных причин криптогенных ИИ как вариант с низкой или, при определенных условиях, средней степенью риска кардиоэмболии головного мозга.

■ Эффективность процедуры чрескожного закрытия ООО для профилактики повторного инсульта при ООО остается неопределенной.

■ Профилактика повторного инсульта у пациентов с ООО, перенесших криптогенный инсульт или ТИА, может быть ограничена назначением дезагрегантов при отсутствии стандартных показаний к назначению антикоагулянтов, а также отдельными клиническими ситуациями.

2.2. Аневризма межпредсердной перегородки

2.2.1. Терминология и нозология

Аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) является первичной аномалией развития МПП. Анатомически АМПП представлена в виде выраженного выпячивания МПП вследствие избытка ткани, чаще в проекции овальной ямки. Межпредсердная перегородка обладает определенной контрактильностью и возможностью сопротивляться растяжению вследствие неоднородности строения [83]. Разница в межпредсердном давлении рассматривается как провоцирующий фактор формирования АМПП. У детей 5–6 лет АМПП может формироваться на месте спонтанного закрытия ДМПП [84, 85].

До 70 % АМПП имеют одно или несколько небольших отверстий, через которые происходит шунтирование крови и локализация которых может не соответствовать принципам эмбрионального развития ООО [86]. Такие варианты рассматривают как сочетание аневризмы с малыми дефектами МПП.

Вторичная АМПП обусловлена заболеваниями, вызывающими повышение давления в правом или левом предсердиях.

2.2.2. Распространенность

Сведения о распространенности АМПП значительно

варьируют в зависимости от группы выборки и метода обследования. В общей популяции при аутопсии АМПП встречается в 1 % случаев, возрастая при скрининговых ЧП- и ТТЭхоКГ-исследованиях до 4,9 % и даже 10 % [87, 88, 89, 90].

2.2.3. Классификация

Современная классификация АМПП предполагает пять типов АМПП (табл. 9) [91, 92, 93, 94].

Таблица 9

Классификация аневризмы межпредсердной перегородки [92]

Схематическое изображение аневризмы	Тип аневризмы	ЭхоКГ характеристика
	Тип 1R	Выбухание АМПП от срединной линии предсердий в правое предсердие в течение кардиореспираторного цикла
	Тип 2L	Выбухание АМПП от срединной линии предсердий в левое предсердие в течение кардиореспираторного цикла
	Тип 3RL	Максимальная экскурсия АМПП к правому предсердию с меньшей последующей экскурсией в левое предсердие
	Тип 4LR	Максимальная экскурсия аневризмы в сторону левого предсердия с последующей меньшей экскурсией в сторону правого предсердия
	Тип 5	АМПП движется двунаправленно и на равное расстояние как в сторону правого, так и левого предсердий в течение кардиореспираторного цикла

Выделяют локальный тип АМПП, который соответствует частичному, и генерализованный – полному вовлечению МПП в аневризматическое выпячивание [95].

2.2.4. ЭхоКГ-диагностика

Общие положения. При ТТЭхоКГ используются ЭхоКГ-сечения для визуализации МПП – левая парастернальная позиция по короткой оси, апикальная и субкостальная 4КП.

На рисунках 7–11 представлены ЭхоКГ-изображения (ТТЭхоКГ) локальной АМПП (тип 1R, 2L, 3RL, 4LR, 5), полученные из апикальной 4КП [13].

Рис. 7. Тип 1R

Рис. 8. Тип 2L

Рис. 9. Тип 3RL

Рис. 10. Тип 4LR

Рис. 11. Тип 5

На рисунках 12–16 показаны ЭхоКГ-изображения (ТТЭхоКГ) генерализованной АМПП – типы 1R, 2L (апикальная 4КП), 3RL (А) (апикальная 4КП) и (Б) (субкостальная позиция), типы 4LR: (А) (апикаль-

ная 4КП) и (Б) (парастернальная позиция на уровне АО по короткой оси), тип 5 (субкостальная 4КП) (из Jatav R. A. et al., 2014) [95].

Рис. 12. Тип 1R (4КП)

Рис. 13. Тип 2L (4КП)

Рис. 14. Тип 3. RL (А, Б)

Рис. 15. Тип 4LR (А, Б)

Рис. 16. Тип 5

Чреспищеводная ЭхоКГ обладает большей чувствительностью в распознавании АМПП, а также позволяет выявить состояния, которые часто сочетаются с АМПП и не всегда хорошо визуализируются при ТТЭхоКГ (ООО, вторичный дефект МПП). Вместе с тем при ЧПЭхоКГ увеличивается риск получения ложноположительных результатов диагностики АМПП, так же как и при ТТЭхоКГ – ложноотрицательных.

ЭхоКГ диагностические критерии АМПП. Длительное время «золотым стандартом» ЭхоКГ-диагностики АМПП считались критерии, предложенные M. D. Silver и J. S. Dorsey [84] (рис. 17):

- максимальная экскурсия аневризматического выпячивания в ПП или ЛП >10 мм или общий размер экскурсий в ПП или ЛП >10 мм;

- длина основания аневризмы более 15 мм [84, 94, 96, 97].

Рис. 17. Схематическое изображение АМПП и ее основных количественных параметров: а – величина экскурсии аневризмы в одну сторону; b – величина экскурсии в правое и левое предсердия суммарно; c – длина основания аневризмы [99]

В последующих работах основные параметры АМПП варьировали как в сторону увеличения, так и уменьшения [24, 88, 95, 98, 99, 100, 101].

В соответствии с рекомендациями по ЭхоКГ-диагностике 2015 года, АМПП диагностируют при величине максимальной экскурсии части или всей МПП в сторону ЛП или правого предсердия >10 мм или суммарно >15 мм. Диаметр основания аневризмы в качестве критерия диагностики не приводится [3].

В случаях меньшей экскурсии применяют термин «мобильная МПП» [102].

В стандартный протокол ЭхоКГ-исследования целесообразно включать следующие параметры:

- Тип аневризмы по классификации A. Olivares-Reyes с соавт. [92].

- Длину основания аневризмы с определением вовлечения МПП в аневризматический дефект (локальная или генерализованная).

- Максимальную величину провисания в полость предсердия (диагностический критерий – более 10 мм) / суммарную амплитуду экскурсий (диагностический критерий – более 15 мм).

- Наличие или отсутствие шунтирующего сброса через АМПП, в случае сброса указать:

- а) вид и количество шунтирующих сбросов (множественные фенестрации, единичный ДМПП, ООО);

- б) направление сброса (лево-правый, право-левый, смешанный);

- в) размер ДМПП (любой с дефектом тканей) или функционирующего ООО (от 1 до 19 мм без дефекта тканей);

- г) для гемодинамически значимых сбросов – транс-септальный градиент, Qp/Qs, давление в легочной артерии, дополнительные структуры в ПП.

2.2.5. Клиническая диагностика

В большинстве случаев АМПП протекает благоприятно, без гемодинамических изменений и клинической манифестации. При аускультации АМПП может быть заподозрена по наличию щелчков вдоль левого края грудины, аналогичных таковым при ПМК.

Существуют данные о связи АМПП с предсердными нарушениями ритма, изменениями зубца Р на ЭКГ [100]. Часто встречается блокада ПНПГ – в 21,9 % случаев [103]. Дети с АМПП предрасположены к развитию суправентрикулярных аритмий, синдрома слабости синусового узла [85].

Аневризма МПП часто сочетается с другими САС и признаками ННСТ. При выявлении фенестраций с аневризматическим выпячиванием клиническое значение АМПП, как и при изолированном дефекте МПП и функционирующем ООО, будет определяться не только ее размерами, но и объемом сброса через имеющиеся фенестрации.

Значимо возрастает клиническая значимость АМПП при ООО, сети Киари, удлинением ЕК [52, 104, 105]. Данные о взаимосвязи АМПП и ПМК многочисленны, но неоднозначны [101, 106, 107, 108, 109, 110, 111]. У лиц молодого возраста отмечена взаимосвязь аневризматической или мобильной МПП с ПМК и базальными и/или множественными ложными хордами (ЛХ) [1].

2.2.6. Состояния и осложнения, ассоциированные с АМПП

Связь АМПП с первичными КИ. Мета-анализ исследований J. R. Overell с соавт. [40] показал существенное повышение риска развития инсультов при наличии АМПП и ООО. Причем соотношение рисков в subgroupовом анализе для лиц младше 55 лет было даже больше при АМПП, чем при ООО, максимально увеличиваясь при сочетании АМПП и ООО. В исследовании Y. Agmon с соавт. [99] также было определено достоверно более частое выявление АМПП в группе пациентов, перенесших инсульт и/или ТИА во всех исследованных возрастных категориях (от 45 до 85 лет).

Связь АМПП с вторичными КИ. Исследование C. Lamu с соавт. продемонстрировало нарастание вероятности повторного инсульта при сочетании АМПП и ООО в 7 раз по сравнению с риском инсульта при изолированном ООО, несмотря на прием 300 мг аспирина [72]. В целом АМПП наряду с мобильной МПП и размерами ООО являются, по данным мультивариантного анализа J. Y. Lee с соавт., независимыми предикторами повторного инсульта при ООО [112].

Связь АМПП с мигренью рассматривается только в контексте ее ассоциации с функционированием ООО [41].

2.2.7. Стратификация риска, прогноз

Формально, согласно общепризнанной классификации TOAST патогенетических подтипов ИИ [64], аневризма МПП, так же как и ООО, может быть отнесена к факторам низкого, а при определенных условиях (см. раздел 2.1.8), средней степени риска инсульта. Риск ПЭЭ существенно возрастает в случае присутствия высокоподвижной МПП (способствуют более широкому открытию ООО или ухудшению систолической функции ЛП), обуславливающей этим замедление кровотока со спонтанным контрастированием, что повышает риск тромбообразования в ЛП [1, 113].

С позиций гетерогенности ИИ АМПП лежит в основе его кардиоэмболического патогенетического подтипа [65].

Мобильная МПП самостоятельного значения не имеет. Ассоциируется с предсердными аритмиями и с прогрессирующим повышением давления в полости ЛП или ПП при наличии сброса через нее.

2.2.8. Подходы к терапии

Медикаментозная терапия. Антиагрегантная терапия пациентам с изолированной АМПП не показана.

Хирургические вмешательства. При транскатетерном закрытии ООС, сочетающегося с АМПП, отмечено значительное снижение амплитуды ее колебаний и снижение вероятности повторных эмболических эпизодов [114]. Вместе с тем АМПП ассоциирована с большей частотой резидуальных шунтов после чрескожного закрытия ООС, даже при использовании окклюдеров максимального диаметра [115].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ АМПП является первичной аномалией развития МПП, а при наличии фенестраций может рассматриваться как вариант межпредсердных коммуникаций наряду с ООП и ДМПП.

- Инструментальная диагностика АМПП должна включать ТТЭхоКГ, при необходимости – ЧПЭхоКГ с указанием типа аневризмы, размера экскурсии за линию МПП.

- Выявление АМПП подразумевает целенаправленный поиск прочих межпредсердных коммуникаций и САС с использованием ЧПЭхоКГ, применением провокационных тестов.

- Сочетание АМПП и ООО существенно повышает риск развития инсультов.

- Антиагрегантная терапия пациентам с изолированной АМПП не показана.

2.3. Сеть Chiari (Киари)

2.3.1. Анатомия и эмбриология

Сеть Chiari (Киари) является остатком эмбрионального правого клапана венозного (коронарного) синуса и образуется в случае неполной резорбции последнего. Анатомически сеть Chiari представлена неправильной формы сетевидной структурой, которая состоит из множества фиброзно-нитевидных и/или мембранозных компонентов [116].

Исходя из области ЕК, сеть Chiari может крепиться в различных отделах ПП – к клапану коронарного синуса, терминальному гребню, расположенному в зоне устья верхней полой вены, МПП, стенке самого предсердия [117, 118].

Размеры сети Chiari варьиabelьны и могут достигать 6 см [119].

2.3.2. Распространенность

Общая популяционная распространенность сети Chiari составляет около 2 % [120]. По морфологическим исследованиям частота выявления сети Chiari колеблется от 1,3 до 4,0 %, при более строгом подходе к диагностическим критериям – 0,34 % [121]. Частота выявления по данным ТТЭхоКГ колеблется от 0,3 до 9,5 %. Данные российских исследователей – 0,9 % при ТТЭхоКГ и 1,6 % – при ЧПЭхоКГ [122].

Вариабельность частоты выявления сети Chiari связана с тем, что ряд авторов наряду с сетью Chiari учитывают прочие особенности и аномалии строения венозных клапанов, чаще всего ЕК [123]. Распространенность не имеет возрастных и гендерных различий [120]. Часто сеть Chiari диагностируют вместе с ООО (83 % случаев, контроль 28 %), АМПП (21 %, контроль 1,6 %), ЕК (79 %) [120, 124].

2.3.3. ЭхоКГ-диагностика

Для визуализации сети Chiari при ТТЭхоКГ используют позиции, в которых обычно исследуется ПП: апикальная 4КП, модифицированная парастернальная бикавальная позиция и короткая ось на уровне АоК из левого парастернального доступа, а также субкостальные позиции (4КП, длинная ось нижней полой вены и короткая ось на уровне АоК) (рис. 18).

Рис. 18. Сеть Chiari (стрелка) в правом предсердии при ТТЭхоКГ из субкостальной 4КП

Рис. 19. Сеть Chiari в правом предсердии при ЧПЭхоКГ [125]

Для оценки места прикрепления сети Chiari необходимо полипозиционное исследование с включением промежуточных позиций, так как ЕК, клапан коронарного синуса, другие возможные места прикрепления сети Chiari не визуализируются в одной плоскости.

3D-ЭхоКГ исследование позволяет в ряде случаев преодолеть вышеуказанное ограничение 2D-сканирования и установить места крепления сети Chiari.

При ЧПЭхоКГ основной является позиция из средних отделов пищевода, в которой визуализируются задние и нижние отделы ПП в зоне впадения нижней полой вены (бикавальная позиция и позиция короткой оси на уровне аорты) (рис. 19). Так как в указанных позициях обычно удается визуализировать только одно место прикрепления сети Chiari к ЕК, то создается впечатление, что сеть Chiari свободно флотирует в полости ПП. Оценить устье коронарного синуса наилучшим образом удастся из средних отделов пищевода в 4КП. При этом необходимо ротировать датчик вправо до получения ПП в центре экрана. Дальнейшая модификация позиции путем введения датчика или отклонения его назад позволяет вывести коронарный синус [122].

Выявление линейных высокоподвижных структур в указанных позициях с их прикреплением к ЕК, характеризующихся кнутовидными движениями, позволяет заподозрить наличие сети Chiari.

2.3.4. Клиническое значение

Клиническое значение сети Chiari в первую очередь определяется высокой сопряженностью с ООС [120].

До 82 % пациентов, отобранных для эндоваскулярного закрытия ОО, имеют ЕК или сеть Chiari [126]. При наличии сети Chiari у пациентов с ОО чаще выявляется право-левое шунтирование, чем при ее отсутствии. Евстахиев клапан и сеть Chiari способны препятствовать закрытию овального окна, predisposing к формированию аневризмы МПП и парадоксальной эмболии, направляя поток крови из нижней полой вены к МПП. Также установлена связь между наличием сети Chiari и мигренью с аурой у пациентов с ОО [126].

Описаны случаи инфекционного эндокардита с поражением сети Chiari [127, 128, 129]. Сеть Chiari может выглядеть подобно опухолевому образованию и тем самым приводить к ложному диагнозу [122, 130].

С позиций тромбоэмболических осложнений роль сети Chiari двояка. С одной стороны, сеть Chiari может способствовать формированию тромбов in situ, с другой – выступать в качестве ловушки для тромбоэмболов, предохраняя пациента от фатальной ТЭЛА [131, 132, 133, 134]. Приводятся данные об отрыве фрагментов сети Chiari с их последующей миграцией в легкие [122, 135].

В качестве возможных причин аритмогенности сети Chiari рассматривается тесная взаимосвязь этой САС с аритмогенными участками венозного синуса, а также факт наличия миокардиальных волокон в ее ретикулярной структуре [131, 136, 137, 138].

Не нашло убедительного подтверждения предположение, что сеть Chiari может препятствовать кровотоку [135].

Описаны случаи интраоперационных осложнений, обусловленных затруднением проведения катетеров в правые отделы сердца или в коронарный синус вследствие наличия этого предсердного образования [139, 140, 141, 142].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Сеть Chiari значительно чаще встречается в сочетании с межпредсердными коммуникациями, чем изолированно. Выявление сети Chiari должно служить основанием для прицельного поиска ОО, АМПП.

- Для оценки места прикрепления сети Chiari необходимо полипозиционное исследование с включением не только стандартных, но и промежуточных позиций.

- Клиническое значение сети Chiari определяется возможностью тромбоэмболических осложнений (тромб in situ), инфекционного эндокардита, дифференциально-диагностическими трудностями с различными внутрисердечными образованиями (опухоли, тромбы, кисты), возможными проблемами при эндоваскулярных доступах к сердцу.

2.4. Удлиненный евстахиев клапан

2.4.1. Анатомия и эмбриология

Евстахиев клапан (ЕК), или клапан нижней полой вены, представляет собой складку эндокарда шириной в среднем до 1 см. Функция ЕК в эмбриональном периоде – обеспечение тока венозной оксигенированной крови из нижней полой вены к овальному окну. После рождения при отсутствии сообщения между предсердиями эта функция заслонки теряет свое значение и постепенно рудиментируется.

Анатомия ЕК вариабельна. Патологоанатомически наиболее часто описываются мембранозный тип и в виде гребешка (хребта) [143]. Средняя длина ЕК около 3,6 мм.

Удлиненным считается клапан более 10 мм с диапазоном от 1,5 до 23 и даже 35 мм [144, 145, 146].

2.4.2. Распространенность

При популяционных исследованиях с использованием ЭхоКГ удлиненный ЕК определяется у 0,2 % населения [147]. Частота выявления удлиненного ЕК у детей – 17,6–25,9 % (чаще в младших возрастных группах до 5–7 лет), у взрослых – 7,4 % [1, 85]. По данным секционного материала, ЕК обнаруживается у 86 % детей [148] и у 67,5 % взрослых [143].

2.4.3. ЭхоКГ-диагностика

Удлиненный ЕК визуализируется при двухмерной ЭхоКГ в виде клапаноподобной структуры более 10 мм в ПП в области впадения нижней полой вены. Может выглядеть как удлиненная подвижная или, напротив, как малоподвижная мембраноподобная структура. При этом отсутствует объемная перегрузка правых отделов сердца, характерная для значимых сбросов.

Хорошую визуализацию морфологии этой структуры можно получить при внутрисердечной (рис. 20) [149] и 3D-ЭхоКГ [148].

Для оптимизации визуализации используют субкостальные позиции с локализацией места впадения полых вен в ПП и верхушечную 4КП. В дифференциально-диагностических ситуациях проводится ЧПЭхоКГ (рис. 21).

Рис. 20. Изображение, полученное при внутрисердечной ЭхоКГ. Зонд расположен в ПП. На рисунке схематично представлена анатомия ЕК, выступающего из нижней полой вены в нижней части МПП [149]

Рис. 21. Бикавальная позиция при ЧПЭхоКГ (IVC – нижняя полая вена, SVC – верхняя полая вена, LA – левое предсердие, RA – правое предсердие, AS – межпредсердная перегородка, Eustachian Valve – евстахиев клапан, Crista Terminalis – пограничный гребень)

2.4.4. Клиническое значение

Удлиненный ЕК не имеет специфических клинических проявлений.

При возникновении право-левого сброса крови через МПП удлиненный ЕК может способствовать возрастанию риска парадоксальной эмболии, ассоциированной с ООС [149, 150]. При одновременном сочетании трех аномалий – удлиненного ЕК, аневризмы МПП и ООС – у молодых лиц часто отмечают клинические проявления в виде цефалгического синдрома, синкопальных состояний, которые опосредованно могут рассматриваться как следствие микротромбозов в большом круге кровообращения [1]. Евстахийев клапан может являться субстратом для образования тромбов, что ассоциируется с легочным тромбоэмболизмом [151, 152, 153].

Персистирующий ЕК больших размеров может вызывать обструкцию нижней полой вены [154, 155] или перенаправлять кровь из нижней полой вены в ЛП через дефект МПП, вызывая появление цианоза [156, 157].

Описаны клинические случаи образования на ЕК опухолевых и псевдоопухолевых образований (миксома, фиброэластома, киста) [158, 159, 160], развития инфекционного эндокардита [161, 162].

Имеются данные, что эта структурная аномалия предрасполагает к суправентрикулярным аритмиям, с наиболее вероятным рефлекторным патофизиологическим механизмом вследствие раздражения пейсмекерных образований предсердия [163, 164].

Установлена связь между удлиненным ЕК и пролапсом атриовентрикулярного клапана [165]. У обследованных с этой САС достоверно чаще выявляются добавочные папиллярные мышцы, а также базальные ложные хорды [1].

Удлиненный ЕК при ЭхоКГ может быть ошибочно принят за перегородку при трехкамерном предсердии, опухоль или тромб предсердия [166, 167, 168].

В случае, когда клапан малоподвижен, т. е. прирастает к МПП, появляется ЭхоКГ-феномен «ласточкиного хвоста». Синонимами этого феномена в литературе являются «псевдотрехпредсердное сердце» и «удвоенная МПП» (рис. 22).

Рис. 22. Феномен «ласточкина хвоста» при ЧПЭхоКГ (А) и ТТЭхоКГ (Б) [166]. ЕК визуализирован в виде ригидной мембраноподобной структуры (стрелка на рис. Б) между левым и правым предсердиями; LA – левое предсердие; RA – правое предсердие

Добавочную ткань приросшего к перегородке клапана следует отличать от мальпозиции, девиации и аномального прикрепления первичной перегородки, которые часто сочетаются с аномальным дренажем легочных вен, синдромом гипоплазии левого сердца, тоннельным ООС и дают аналогичную ЭхоКГ картину данного феномена. При сочетании с ДМПП слишком длинный клапан способен проникать через дефект в ЛП и прирастать к устьям легочных вен. Такие варианты необычной морфологии приросшего к другим структурам ЕК вызывают затруднения при ЭхоКГ, создают трудности хирургам при малоинвазивных вмешательствах и повышают риск ПЭ [169, 170, 171]. Возможна ошибочная хирургическая фиксация персистирующего ЕК, который может быть принят за МПП с последующей обструкцией потока из нижней полой вены [172].

3. ПРОЛАПСЫ КЛАПАНОВ

3.1. Пролапс митрального клапана

В клинической практике требуется дифференцировать первичное пролабирование створок митрального клапана (МК) как самостоятельное заболевание – «синдром ПМК» и пролапс/пограничный прогиб створок МК как структурную аномалию сердца (САС).

С ЕК могут быть сопряжены ряд интраоперационных затруднений при чрескожном закрытии дефекта МПП [173, 174], имплантации электродов при кардиостимуляции [175], раскрытии правого предсердного диска при транскатетерном закрытии ООС [176]. Послеоперационный период может осложняться формированием резидуального шунта после установки окклюдера [176].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Евстахийев клапан является рудиментарной, анатомически вариабельной структурой.
- Симптоматика и клиническое значение определяются в большинстве случаев ассоциацией с прочими САС, трудностями в дифференциальной ЭхоКГ-диагностике, возможными осложнениями, прежде всего тромбоэмболическими, а также проблемами при интраоперационных манипуляциях.

В частности, ПМК при определенных ЭхоКГ-параметрах (пограничном пролабировании створок без их утолщения и значимой митральной регургитации, без достаточного количества признаков СВСТ, при исключении первичного семейного (миксоматозного/немиксоматозного) ПМК рассматривается в ру-

брике САС. Кроме того, ПМК в качестве САС нередко сопровождается классифицируемые моногенные синдромные ННСТ (СМ, СЭД и пр.) и другие неклассифицируемые диспластические синдромы и фенотипы.

Исходя из сложности разграничения ПМК как САС или как самостоятельного моногенного варианта (генетически детерминированного заболевания), рассмотрение ПМК в данном разделе изложено с позиций его всесторонних проявлений.

3.1.1. Анатомия митрального клапана

Клапанный комплекс МК включает фиброзное кольцо, створки, хорды и папиллярные мышцы. Нормальное функционирование МК определяется также состоянием миокарда ЛП/ЛЖ, в который внедряются папиллярные мышцы [177].

Левое предсердие. Миокард стенки ЛП в виде отдельных волокон проникает в кольцо и атриальную поверхность задней створки МК. При дилатации ЛП может происходить расширение фиброзного кольца, смещение задней створки МК с развитием МР. При миксоматозном ПМК наблюдается смещение линии крепления задней створки от кольца МК в сторону ЛП (атриализация), что может приводить к нарушению ее целостности с формированием тромбов или кальциноза [195].

Митральное кольцо. Кольцо МК в горизонтальной плоскости имеет форму, напоминающую латинскую букву D. В сагиттальной плоскости кольцо имеет седловидную форму. Соответственно имеются более высоко и низко лежащие точки кольца МК, что важно для ЭхоКГ-диагностики ПМК, поскольку различные ЭхоКГ-сечения проходят через различные (высоко или низко лежащие) точки кольца (рис. 23).

Рис. 23. Седловидная форма кольца МК. А и Р – высоко лежащие точки кольца МК, РМ и АЛ – низко лежащие точки кольца МК, А – передний край кольца, Р – задний край кольца, РМ – заднемедиальная комиссура, АЛ – переднелатеральная комиссура [178, 199]

Фиброзное кольцо МК непосредственно переходит в переднюю створку МК (что подтверждается обычной заинтересованностью обоих клапанов в кальцинозе), формируя фиброзное соединение, края которого ограничены правым (через него проходит ствол пучка Гиса) и левым фиброзным треугольниками.

Для МК при болезни Барлоу (Barlow's disease) более характерно увеличение диаметра кольца (≥ 36 мм) [179, 195], в то время как при фиброэластиновой недостаточности (ФЭН) он не увеличен и составляет 28–32 мм [196].

Створки МК. Передняя (септальная) и задняя (заднебоковая) створки МК приблизительно равны по

площади (4–6 см²). В закрытом состоянии передняя створка визуально может ошибочно восприниматься как имеющая большие размеры. По периметру крепления передняя створка занимает приблизительно одну треть окружности кольца МК, а длинная и узкая задняя соответственно две трети.

Линия смыкания (коаптации) створок МК имеет арковидную форму. Различают переднелатеральную и заднемедиальную комиссуры – крайние участки линии смыкания. Поскольку линия смыкания не доходит до кольца МК приблизительно на 5 мм, то нет явной линии раздела между задней и передней створками. Линия коаптации створок закрытого МК благодаря натяжению со стороны подклапанного аппарата находится ниже уровня атриовентрикулярного кольца в течение всей систолы с наиболее низкими точками на периферии – в зоне комиссур таким образом, что атриальная поверхность створок приобретает седловидную конфигурацию. Иногда в норме створки могут легко прогибаться за линию кольца МК, но зона коаптации при этом остается ниже уровня кольца [177].

Задняя створка подразделяется на три гребня (сегмента) – латеральный (Р1), срединный (Р2) и медиальный (Р3). Большим является срединный гребень (он же чаще всего и пролабирует при ПМК). Примыкающие к гребням задней створки сегменты единой передней створки обозначаются соответственно А1, А2 и А3.

Основание створок, к которому не крепятся хорды, обозначается как гладкая или свободная зона. Иногда наблюдаются локальные капюшонообразные выбухания в ЛП между точками прикрепления хорд к створкам [180].

По форме провисания различают два типа пролапса: при одном створки клапана выбухают в полость ЛП, но сохраняют способность к смыканию, обеспечивая нормальную функцию МК (ballooning – надувающийся клапан); при другом – свободный край пораженной створки в закрытом состоянии выходит за линию смыкания, что неизбежно приводит к появлению МР (floppy – провисающий клапан).

Хорды митрального клапана. Исследование хордального аппарата при ПМК выявляет выраженную дезорганизацию в делении хорд на ветви и их крепления к определенным зонам створок, что, наряду с изменениями самих створок, вносит свой вклад в его формирование. При первичном миксоматозном ПМК (болезни Барлоу) наблюдается удлинение, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд. При ФЭН хорды удлинены и истончены, что может привести к их отрыву [195, 196, 180, 188, 197].

3.1.2. Гистология митрального клапана

В строении МК выделяют три слоя: фиброзный (плотная соединительнотканная основа, соединенная с хордами), фиброзно-эластический слой, представляющий собой вентрикулярную поверхность створок, спонгиозный – богатый протеогликанами.

Выделяют два типа гистоморфологических изменений: ФЭН и миксоматозную дегенерацию. Минимальным проявлениям ФЭН анатомически чаще соответствуют простые отрывы хорд, приводящие к пролапсу изолированного сегмента МК, сохраняющего в остальном нормальную форму.

Болезнь Барлоу диагностируется в случае пролапса нескольких сегментов с вовлечением одной или обеих створок при избыточности тканей клапана и расширении кольца (рис. 24).

Рис. 24. Варианты изменений митрального клапана при ПМК.
ФЭН – фиброэластиновая недостаточность [196]

Фиброэластиновая недостаточность (fibroelastic dysplasia/deficiency) определяется как состояние недостатка фибриллярных структур в митрально-клапанном комплексе, которое приводит к отрыву одной или более истонченных и удлинненных хорд, чаще всего срединного гребня задней створки. В одном случае пролабирующие сегменты могут быть абсолютно нормальными при наличии изолированной истонченной хорды. В другом случае в пролабирующем сегменте развиваются миксоматозные изменения, приводящие к его утолщению. Гистологически повреждение коллагена характеризуется фрагментацией коллагеновых пучков в пределах фиброзного слоя. Может наблюдаться фрагментация эластиновых волокон с формированием аморфных глыбок.

Миксоматозная дегенерация (МД) обусловлена пролиферацией спонгиозного слоя с накоплением гликозаминогликанов. Спонгиозный слой выдается в фиброзный, выполняющий роль каркаса митральной створки, что приводит к снижению механической прочности створок. Утолщение створок при МД может достигать двукратного по сравнению с нормой. В большинстве случаев в процесс вовлекается задняя створка (чаще ее срединный гребень) – изолированно или вместе с передней. Изолированное вовлечение передней створки (чаще зона, примыкающая к задне-медиальной комиссуре) наблюдается редко. В процесс МД зачастую вовлекается фиброзное кольцо и хорды.

Для вторичного ПМК характерным морфологическим признаком является местное фиброэластическое утолщение нижней поверхности пролабирующей створки при гистологической сохранности ее внутренних слоев.

3.1.3. Этиопатогенез

ПМК считается полиэтиологическим заболеванием, в генезе которого большое значение имеют как генетические, так и внешнесредовые факторы.

Первичный ПМК рассматривается как самостоятельное генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-доминантным (АД)-типом наследования и вариабельностью пенетрантности 30–50 %, зависимой от пола и возраста, имеющее специфическое клиническое и прогностическое значение. Идентифицированы три самостоятельных генных локуса на 16 (локус 16p12.1–p11.2), 11 (локус 11p15.4) и 13 (локус 13q31.3–q32.1) хромосомах, ответственных за развитие соответственно ПМК 1–3 (MPV1–MPV3) [181, 182], что свидетельствует о существенной генетической разнородности даже в пределах семейств с АД-типом наследования. Связанная с X-хромосомой (локус Xq28) рецессивная форма ПМК, известная под

названием X-сцепленная миксоматозно-клапанная дистрофия, – более редкое заболевание с серьезным (неблагоприятным) прогнозом. Недавно были выявлены мутации гена филамина А, ответственные за данную патологию [183]. В целом известно более 16 кандидатов-генов, ответственных и/или причастных к развитию синдрома ПМК, а указанные генные локусы – только лишь первые шаги к идентификации окончательного дефекта.

Механизмы формирования

миксоматозного ПМК включают участие металлотининов – низкомолекулярных белков, регулирующих поступление в клетку цинка и меди; трансформирующего ростового фактора-β2 [184, 199] активирующего интерстициальные клетки, аккумулирующего протеогликанверсикан и подавляющего активность ADAMTS (семейство многомономерных внеклеточных протеаз) и мн. др. [199].

Среди этиологических факторов ПМК с позиций структурной аномалии сердца, наряду с первичным дефектом развития соединительнотканного аппарата МК, рассматривают врожденные микроаномалии архитектуры митрального комплекса, клапанно-желудочковые диспропорции, миокардиальные (асинергия сокращения и расслабления миокарда) и нейрогуморальные (нарушение клапанной иннервации) причины. Большое значение придается дисбалансу электролитов и макроэлементов, прежде всего дефициту магния [185, 186].

В целом в основе патогенеза ПМК лежит концепция результата дефектного эмбриогенеза клеток мезенхимального происхождения. В данном контексте этиопатогенетическим звеном могут выступать проявления плейотропии мутантных генов, ответственных за развитие менделирующих ННСТ, и соответственно ПМК с определенной условностью можно соотносить с вторичными проявлениями в качестве характеристики СВСТ.

Вторичный ПМК может быть обусловлен разнообразными причинами. Наиболее частыми причинами вторичного пролапса створок МК являются ишемическая болезнь сердца (ишемическая дисфункция папиллярных мышц), острая ревматическая лихорадка, заболевания и состояния, сопровождающиеся уменьшением размеров ЛЖ и кольца МК (гипертрофическая кардиомиопатия, легочная гипертензия, дефект МПП, дегидратация, синдром прямой спины и воронкообразная деформация грудной клетки) и пр. [187, 188].

3.1.4. Современные подходы к терминологии и классификации

Единая терминология и классификация ПМК в настоящее время отсутствуют.

Общепринятым является разделение ПМК на первичный и вторичный [189, 190, 191, 192].

Первичный ПМК подразделяется на семейный (миксоматозный) и несемейный (спорадический) ⁷ [190, 193]:

1. Семейный (familial mitral valve prolapse (MVP1, муксоматоз 1)), MIM 157700). Синонимы: пролабирание митрального клапана (prolapsed mitral valve); семейный флоппирующий МК (familial floppy mitral valve); синдром Барлоу (Barlow syndrome); миксоматозная

⁷ «Синдром ПМК» внесен в каталог OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – режим онлайн-менделирующей наследственности человека) Национального центра по вопросам биотехнологической информации США.

клапанная болезнь (myxomatous valvular disease); семейный синдром клика-шума ПМК (familial click-murmur syndrome MVP).

2. Миксоматозный ПМК (MVP2, myxomatous 2, MIM 607829).

3. Миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse, MVP3, myxomatous 3, MIM 610840).

4. Сердечная клапанная дисплазия (cardiac valvular dysplasia), X-связанная (X-linked, MIM 314400). Синонимы: клапанная болезнь сердца (valvular heart disease), врожденная миксоматозная клапанная дистрофия (congenital myxomatous valvular dystrophy).

В англоязычной литературе первичный ПМК относят к дегенеративным заболеваниям МК (degenerative mitral valve disease) [194] с двумя основными патоморфологическими формами: болезнь (синдром) Барлоу и фиброэластиновая недостаточность (ФЭН) [195, 196, 188, 197]. Данные характеристики важны с позиций принятия решений о характере хирургических вмешательств – пластика либо протезирование МК.

В отношении первичного ПМК в Гентских критериях синдрома Марфана [1] и в ряде отечественных рекомендаций по ННСТ [17, 16, 14] предлагается термин «синдром ПМК» или «ПМК с системным вовлечением» [1]. В МКБ-10 ПМК как синдром имеет шифр I34.1.

ПМК как САС рассматривается в случае проявления плейотропии при ННСТ, т. е. когда ПМК сопровождается другие классифицируемые и неклассифицируемые (недифференцированные) диспластические синдромы и фенотипы [190, 191]. К примеру, в случае выявления синдрома ННСТ с согласованными критериями речь не идет о первичном «синдроме ПМК», а пролабирование створки(ок) митрального клапана уже расценивают как САС. В качестве плейотропного проявления ПМК рассматривается в рамках МС, синдрома Элерса – Данло и других моногенных ННСТ, а также в структуре MASS-синдрома⁸. Принято считать, что 0,25–2 % пациентов с ПМК имеют одно из моногенных ННСТ [193].

Отдельно выделяют варианты течения ПМК в виде пограничного пролапса (прогиба) митрального клапана и изолированной аномалии сердца.

Пограничный пролапс (прогиб) митрального клапана рассматривают при пограничном провисании створок (до 2 мм) без их утолщения и гемодинамически значимой МР (чаще регистрируется приклапанная регургитация). Э. В. Земцовским с соавторами для указанных случаев предложено ввести термин «вероятный ПМК» [1]. В настоящее время такие изменения клапанов не следует включать в понятие ПМК, поскольку не установлено связи с клинически значимыми исходами [205].

Редко описывают ПМК как «изолированную аномалию» сердца, не сопровождающуюся признаками СВСТ. В данном случае прибегают к термину «изолированный ПМК» или ПМК с минимальным экстракардиальным вовлечением [1].

ЭхоКГ подход (АНА/АСС, 2006) [208] предполагает выделение двух вариантов ПМК на основании утолщения створок в диастолу⁹:

- классический (миксоматозный) ПМК – при толщине створок МК > 5 мм;
- неклассический (немиксоматозный) ПМК – при толщине < 5 мм.

Синтез ЭхоКГ и морфологического подхода.

Примером такого подхода может быть схема, предложенная В. Р. Griffin (2009) [198] в руководстве по клапанным порокам сердца [192] (рис. 25).

Рис. 25. Соотношение миксоматоза (А) и ЭхоКГ-диагностированного ПМК (В). Объяснение в тексте [202]

На рисунке представлено соотношение миксоматоза (А) и пролапса митрального клапана (В). Зона пересечения кругов (С) – это миксоматозный ПМК. Зона В – немиксоматозный (неклассический) ПМК, а зона А – более редкое состояние, доклиническая стадия миксоматоза, до формирования пролапса. Область D описывает пациентов высокого риска, с большей вероятностью развития осложнений, таких как тяжелая митральная недостаточность, требующая хирургического вмешательства (область Е).

3.1.5. Распространенность

Данные о распространенности ПМК в общей популяции в настоящее время противоречивы. Распространенность ПМК может зависеть от этнической принадлежности, пола, возраста обследованной популяции [199]. Тем не менее достоверных этнических различий по распространенности ПМК по данным исследований SHARE [200], Strong Heart Study [201], а также в исследовании J. M. Flack с соавт. (1999) [202] не получено.

Результаты обследования молодых субъектов определенных контингентов демонстрируют высокую распространенность ПМК: до 11–18 % – среди спортсменов [203]; 4,9–8,1 % – в популяции лиц призывного возраста (18–27 лет) (данные ретроспективного исследования «case control study» в масштабах Республики Беларусь; n=504 304 чел.) [204]; 4,3 % – у лиц молодого возраста по результатам российского исследования «РЕПЛИКА» [1].

Согласно результатам Framingham Heart Study, истинная распространенность синдрома ПМК в популяции 26–84 лет (средний возраст 56,7±1,5) не превысила 2,4 % [205], без различий по полу и возрасту.

Распространенность пограничного пролапса (прогиба) митрального клапана значительно превышает общепопуляционную, достигая 23,1 % [206].

Наиболее объективными следует признать исследования последнего десятилетия, которые оценивают распространенность синдрома ПМК в пределах 0,6–2,7 %,

⁸ Акроним: Myopia [миопия], Mitral valve prolapse [пролапс митрального клапана], Aorta [аорта], Skeleton [скелет], Skin [кожа] – миопия, митральный клапан, аорта, кожа, скелет (MASS syndrome, OMIM 604308; синонимы: MASS-фенотип (MASS phenotype); локус на хромосоме 15q21.1.

⁹ Такая классификация, основанная исключительно на данных ЭхоКГ-обследования, и предполагает необходимость в каждом конкретном случае проведение дифференциального диагноза между возможными причинами, лежащими в основе ПМК.

что связано с прогрессом ЭхоКГ-диагностики ПМК, введением представлений о трехмерной структуре кольца МК [178, 207]. Большие значения следует расценивать как следствие существенной гипердиагностики [199], которая может быть объяснена несоблюдением международных рекомендаций по диагностике ПМК [208].

3.1.6. Клиническая картина

Клиническая картина ПМК определяется многообразием клинических проявлений. Основные направления по изучению клинического спектра можно сгруппировать следующим образом:

- определение особенностей фенотипа и физического развития;
- ассоциированные с ННСТ изменения органов и систем;
- аускультативная картина;
- выявление дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС).

Определение фенотипа и физического развития. Ассоциированные с ННСТ изменения органов и систем.

Вероятность клинически и гемодинамически значимого ПМК крайне низка у лиц, не имеющих внешних признаков СВСТ и не предъявляющих жалоб.

При осмотре пациентов следует обращать внимание на их телосложение и внешние признаки СВСТ [5, 14, 18, 19]. Обычно пациенты с синдромом ПМК имеют астеническое телосложение, низкий индекс массы тела, недостаточно развитую мускулатуру. При фенотипическом и физикальном обследовании удается выявить костные, кожные и суставные признаки СВСТ. Самые характерные изменения скелета – удлинение пальцев конечностей вплоть до арахнодактилии, арковидное небо, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки. Часто выявляются различные нарушения осанки, сколиотическая деформация позвоночника, крыловидные лопатки, а также синдром прямой спины и плоскостопие. К характерным признакам вовлечения кожи при ПМК относятся ее повышенная растяжимость, наличие атрофических стрий, не связанных с нейроэндокринной дисфункцией, в том числе с ожирением или беременностью. Слабость связочного аппарата может проявляться наличием грыж различной локализации, птозами внутренних органов [209], гипермобильностью суставов, с которой связан артралгический синдром.

Проявлением слабости сосудистой стенки и недостаточности клапанного аппарата вен являются варикозное расширение вен, геморрой, варикоцеле. Приводятся данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза [210]. Редко может отмечаться геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, петехиально-пятнистых кровоизлияний в кожу, длительных и/или обильных менструальных кровотечений, повышенной кровоточивости десен, длительных кровотечений при порезах.

СВСТ при ПМК предполагает структурно-функциональную неполноценность субэндотелиального внеклеточного матрикса [184], следствием чего может быть развитие эндотелиальной [211, 212] и миокардиальной дисфункции [5].

Аускультативные характеристики. Ключевой характеристикой аускультативной картины сердца при ПМК являются:

- интермиттирующий систолический щелчок (среднесистолический клик – непродолжительный высокочастотный звук);
- средне- и/или позднесистолический шум в точке проекции МК, имеющий преимущественно среднечастотные или высокочастотные характеристики.

Место наилучшего выслушивания систолических щелчков и шумов при ПМК – верхушка сердца, а также

прекардиальная область между верхушечным толчком и левым краем грудины в 3–4-м межреберье, значительно реже – внутри от левого края грудины или середины грудины на уровне прикрепления 3–4-го ребер слева. «Немая» форма не является каким-то исключительным проявлением пролабирования створок МК, и ее следует искать у пациентов, предъявляющих жалобы на боли в области сердца, при аритмиях.

Для выявления систолического щелчка и шума при ПМК используются нагрузочные тесты, которые условно можно разделить на клиноортостатические (лежа на спине и/или левом боку; сидя/стоя с определенным наклоном туловища (чаще вперед и влево) и задержкой дыхания на полном вдохе; сидя на корточках, с задержкой дыхания на вдохе и выдохе; стоя с натуживанием), физические (проба Мастера «встать-сесть», 20 приседаний в определенном темпе, бег на месте в течение 3 мин, ВЭМ), медикаментозные (с нитроглицерином, атропином и др.) и комбинированные.

Пробы, уменьшающие объем ЛЖ за счет снижения конечно-диастолического объема и увеличивающие ЧСС (ортостатическая, Вальсальвы, ходьба), провоцируют формирование раннего щелчка и систолического шума [5]. Пробы противоположной направленности – приседание, проба с пропранололом – задерживают формирование звуковой симптоматики сердца, систолического щелчка и шума.

Дисфункция ВНС часто определяет характер субъективных ощущений [213, 214]. Боль, дискомфорт в прекардиальной области чаще носят колющий или ноющий характер, держатся долго (часы) и не усиливаются при физической нагрузке. Учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца возникают в покое, иногда ночью, при физической нагрузке чаще исчезают. Респираторные расстройства проявляются ощущением нехватки воздуха, затруднением вдоха, потребностью в периодических глубоких вдохах, возникающей в покое [215]. Вегетососудистые нарушения в конечностях проявляются изменением цвета кожи (бледность, синюшность, мраморность), похолоданием пальцев кистей и стоп, покалыванием, жжением кожи в дистальных отделах конечностей. Лабильность артериального давления (АД) – транзиторное понижение или повышение АД, вызванное ситуационными расстройствами, метеоусловиями, не сопровождающееся признаками стабильности и повреждением органов-мишеней. Нередка неврологическая симптоматика в виде жалоб на головокружения, головные боли мигреноподобного характера и развитие пресинкопальных и синкопальных состояний, нарушения терморегуляции. Преобладают личностные черты астенического, невротического, ипохондрического характера. В ряде случаев у пациентов выявляются признаки длительного стойкого состояния эмоциональной напряженности, что сопровождается плохим самочувствием, гипоактивностью и плохим настроением.

3.1.7. ЭхоКГ-диагностика

Занимает ведущее место в диагностике ПМК.

Никаких специальных критериев для диагностики первичного «синдрома ПМК» и ПМК как структурной аномалии сердца не установлено, поэтому следует использовать стандартные методики.

Обязательными параметрами являются определение степени пролабирования и наличие или отсутствие критериев миксоматоза клапанов.

В соответствии с международными критериями диагностики, по данным ЭхоКГ ПМК диагностируют при максимальном систолическом смещении створок МК за линию фиброзного кольца МК в ЛП в парастернальной позиции по длинной оси более чем на 2 мм, в особенности

при смещении зоны коаптации створок за линию кольца при полисегментном пролапсе обеих створок [208].

Использование именно парастерального продольного сечения для диагностики ПМК обусловлено особенностями формы кольца митрального клапана (рис. 26). При использовании для диагностики ПМК ЭхоКГ-сечений, плоскость которых проходит через низко лежащие точки кольца, повышается вероят-

Рис. 26. Формирование парастерального продольного (А) и верхушечного четырехкамерного (Б) ЭхоКГ-сечений

В соответствии с подходами, сложившимися в отечественной школе, определение степени пролабирования начинается с 3 мм. Значение пролабирования в диапазоне 2,1–2,9 мм остается неоговоренным.

Систолический прогиб одной или обеих створок МК в ЛП в парастеральной продольной позиции на 3,0–5,9 мм определяется как ПМК I степени, на 6–8,9 мм – II степени, более 9 мм – III степени.

Для диагностики ПМК требуется также измерение толщины створок МК, что чрезвычайно важно для стратификации риска пациентов с ПМК. Степень выраженности МД оценивается на основании толщины створки МК в фазу диастолы в средней части вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об ее утолщении. Общепринятые нормативы толщины створок – 2–4 мм. Увеличение более 5 мм свидетельствует о патологических изменениях (миксоматоз и др.) [208]:

- менее 5 мм – неклассический ПМК;
- 5 мм и более – классический ПМК.

Двухмерная ЭхоКГ – самый информативный неинвазивный метод («золотой стандарт») диагностики ПМК (чувствительность и специфичность метода составляют соответственно 87–96 % и 87–100 %).

При планировании хирургической коррекции МК используются ЧПЭхоКГ и 3D-ЭхоКГ. У пациентов с субоптимальной трансторакальной визуализацией выполнение ЧПЭхоКГ благодаря ее высокому пространственному разрешению

позволяет провести детальную оценку морфологии МК (I класс показаний с уровнем доказательности C) [7]. Трехмерная ЧПЭхоКГ, особенно предоперационная, позволяет получить более полную информацию о морфологии МК и спланировать реконструктивное вмешательство.

ЭхоКГ методика выведения сегментов створок МК при ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и 3D-ЭхоКГ представлена на рисунках 28–34.

Рис. 27. Пример ЭхоКГ-диагностики ПМК в парастеральном продольном сечении, передняя створка пролабирует на 5 мм от уровня кольца митрального клапана, задняя – на 4 мм (А), и гипердиагностики в верхушечной 4КП (Б)

Рис. 28. Сегменты створок МК при ТТЭхоКГ, парастеральная позиция, длинная ось в классическом варианте (сегменты МК А2 и Р2), с наклоном вниз (сегменты МК А1 и Р1) или вверх (сегменты МК А3 и Р3) [216]

Рис. 29. Сегменты створок МК при ТТЭхоКГ, апикальные позиции: 4КП (сегменты МК А2, А3 и Р2, Р1), двухкамерная (сегменты МК А2 и Р1, Р3) и трехкамерная (сегменты МК А2 и Р2) [216]

Рис. 30. Все сегменты створок МК по короткой оси при ТТЭхоКГ в парастеральной позиции при 2D-ЧПЭхоКГ, при 3D-ЭхоКГ и аналогичный хирургический вид МК [216]

Рис. 31. Сегменты створок МК при 2D-ЧПЭхоКГ из 4КП и пятикамерной позиций [216]

Рис. 32. Сегменты створок МК при 2D-ЧПЭхоКГ из двухкамерных (45–60° и 60–90°) и трехкамерной (120–135°) позиций [216]

Рис. 33. Анатомия и геометрия МК (створки и кольцо) при 3D-ЭхоКГ [216]

Рис. 34. Варианты коаптации створок МК при 2D-ЧПЭхоКГ: нормальная коаптация, пролапс створок, приподнятая створка и молотящая створка (при отрыве хорды) [216]

Допплер-ЭхоКГ позволяет выявить и оценить степень выраженности МР (см. раздел 3.1.10, хроническая митральная недостаточность). Степень МР необходимо оценивать в соответствии с рекомендациями Европейской ЭхоКГ-ассоциации по оценке клапанной недостаточности [7]. Для этого используют следующие количественные показатели: диаметр перешейка струи регургитации (vena contracta), объем и площадь отверстия регургитации, рассчитанные по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) (рис. 35).

Рис. 35. Количественная оценка степени тяжести МР с измерением PISA. Пошаговый анализ МР: а – апикальная 4-камерная позиция; б – режим ЦДК; в – zoom на зону интереса; г – измерение радиуса PISA (стрелка); д – постоянно-волновой доплер струи МР позволяет рассчитать EROA и Rvol. EROA – эффективная площадь регургитационного отверстия; LV – левый желудочек; LA – левое предсердие; RV – правый желудочек, RA – правое предсердие; Rvol – регургитирующий объем; VTI – velocity-time integral (интеграл скорости)

Помимо тяжести МР, необходимо определять механизм митральной недостаточности – расширение кольца и удлинение хорд створок МК. В ЭхоКГ-заключении необходимо указывать длину створок с оценкой показателей, характеризующих особенности смыкания (длину и глубину коаптации) створок (рис. 32). Нормальные значения длины передней створки МК составляют 21–24 мм, задней – 12–14 мм.

В целом наиболее надежными **специфическими** ЭхоКГ диагностическими признаками ПМК являются:

- позднее систолическое заднее провисание створок МК при исследовании в М-режиме;
- провисание створок МК (при двумерной ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси);
- утолщенные, чрезмерно увеличенные, гибкие створки МК.

Менее достоверны следующие признаки:

- голосистолический пролапс при исследовании в М-режиме;
- прогиб МК в двумерном режиме в четырехкамерной позиции.

Допплерографическими признаками ПМК служат:

- позднесистолическая регургитация (МР, возникающая в конце систолы); как правило, высокоскоростная;
- эксцентричный поток регургитации.

3.1.8. ЭКГ-диагностика

ЭКГ-нарушения при ПМК включают изменения конечной части желудочкового комплекса, нарушения сердечного ритма, проводимости и наблюдаются у 1/3 пациентов.

Изменения процесса реполяризации на стандартной ЭКГ регистрируются в различных отведениях с выделением 3 типичных вариантов: 1 – изолированная инверсия зубцов Т в отведениях от конечностей: II, III, aVF без смещения сегмента ST; 2 – инверсия зубцов Т в отведениях от конечностей и левых грудных отведениях (преимущественно в V5–V6) в сочетании с небольшим смещением сегмента ST ниже изолинии; 3 – инверсия зубцов Т в сочетании с подъемом сегмента ST.

На ЭКГ покоя аритмии регистрируются в единичных случаях, на фоне физической нагрузки (трек-тест, велоэргометрия) частота их выявления возрастает в 2–3 раза и в 5–6 раз – при проведении суточного мониторирования ЭКГ. Чаще обнаруживаются синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолы, наджелудочковые формы тахикардий, реже – синусовая брадикардия, парасистолия, фибрилляция и трепетание предсердий. Есть данные о том, что при ПМК в 8 раз чаще, чем у здоровых, встречается синдром WPW [217]. Характерна правожелудочковая локализация эктопического фокуса, особенно в случае желудочковой тахикардии [218, 219].

3.1.9. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ПМК предполагает его разграничение как структурной аномалии сердца с первичным «синдромом ПМК». Дополнительно исключается вторичный ПМК при сопутствующих заболеваниях.

ПМК как САС рассматривается в случае:

- наличия ЭхоКГ-данных, соответствующих смещению митральной створки(ок) более чем на 2 мм выше уровня фиброзного кольца МК в ЛП во время систолы;
- отсутствия признаков СВСТ, достаточных для постановки диагноза синдрома ПМК.

Может сочетаться с прочими внутрисердечными аномалиями и/или вовлечением костной системы [17].

Диагностика синдрома ПМК предполагает:

- наличие ПМК с гемодинамически значимой митральной регургитацией и/или МД створок у лиц молодого возраста;
- признаки СВСТ < 5 баллов¹⁰ [220];
- отсутствие эктопии хрусталика и расширения аорты (Z-критерий < 2)¹¹ [220];
- исключение одного из моногенных ННСТ, когда ПМК является плейотропным проявлением данных заболеваний.

¹⁰ Балльная оценка признаков СВСТ приведена в Гентских критериях синдрома Марфана 2010 года [219] и рассматривается в соответствующих рекомендациях.

¹¹ Z-критерий предполагает оценку истинного размера КА (пограничного расширения/аневризмы) и рассматривается в соответствующих рекомендациях.

Заболевания, сопровождающиеся вторичным ПМК:

- Врожденные пороки сердца (ревматический эндокардит).
- Ишемическая болезнь сердца.
- Миксома левого предсердия.
- Аневризма левого желудочка.
- Эмфизема легких.
- Миастения.
- Синдром прямой мышцы.
- Тиреотоксикоз.
- Спортивное сердце.
- Травма сердца.
- Мигрень.
- Неврозы.
- Врожденные нарушения обмена (синдромы Хантера, синдром Санфилиппо, болезнь Фабри и пр.).
- Кардиомиопатии.
- Узелковый полиартериит.
- Системная красная волчанка.
- Возвратный полихондрит.
- Гипомагниемия.
- Синдром Виллебранда.
- Тромбоцитопатия.
- Синдром Тернера.
- Синдром Нунан.
- Синдром удлиненного QT.
- Вегетососудистая дистония.

3.1.10. Осложнения

ПМК может выступать от клинически безобидного «феномена ЭхоКГ» до клинически значимых осложнений, которые отмечаются в 2–4 % случаев, и почти в абсолютном случае (95–100 %) – при наличии МД створок, т. е. при синдроме ПМК [221, 222]. К ним относятся:

- острая (вследствие разрыва сухожильных хорд и/или отрыва папиллярной мышцы) или хроническая митральная недостаточность (дисфункция и прогрессирующее расширение ЛЖ и ЛП);
- присоединение инфекционного эндокардита (умеренный риск);
- тромбоэмболии, чаще церебральные, связанные с тромбозами миксоматозно измененных митральных створок;
- нарушения сердечного ритма и проводимости;
- жизнеугрожающие аритмии, внезапная сердечная смерть.

При ПМК как САС клиническая значимость и осложнения точно не определены.

Острая митральная недостаточность. Выраженность острой митральной недостаточности может варьировать от незначительной МР с отсутствием существенных клинических проявлений до тяжелого отека легких. Одна из основных причин – разрыв хорд (обычно в зрелом возрасте) с формированием «молотящего митрального клапана» (flail mitral valve). Предрасполагающим фактором может явиться тупая травма грудной клетки или чрезмерная физическая нагрузка.

«Молотящий митральный клапан» определяется как отсутствие смыкания кончиков створок с быстрым систолическим движением пораженной створки в ЛП. В 82 % случаев поражается задняя створка. Клиническая картина складывается из появления интенсивного голосистолического шума и признаков острой митральной недостаточности. При разрыве хорд задней створки систолический шум проводится в аортальную зону и на сосуды шеи, а при разрыве передней – в аксиллярную область и на спину.

Основной ЭхоКГ-признак – появление эксцентрично направленной в противоположную от пораженной

створки сторону струи МР. Поступление дополнительно объема регургитирующей крови в неувеличенное ЛП с ригидными стенками приводит к значительному подъему давления в легочных венах.

Хроническая митральная недостаточность.

В соответствии с рекомендациями АНА/ACC 2014 г. в развитых странах пролапс МК является наиболее частой причиной хронической первичной МР, наряду с менее распространенными причинами (инфекционный эндокардит, заболевания соединительной ткани, ревматическая болезнь и радиационное поражение сердца) [7].

ПМК имеет несколько критериев соответствия хронической первичной МР – патология ≥ 1 из компонентов клапана (створки, сухожильные хорды, папиллярные мышцы, кольцо), вызывающая его функциональную недостаточность, с систолической регургитацией крови из ЛЖ в левое предсердие (ЛП).

Риск хронической митральной недостаточности при синдроме ПМК увеличивается с возрастом (обычно после 40 лет). Митральная недостаточность чаще развивается при преимущественном пролапсе задней створки МК и носит более выраженный характер. Неблагоприятное течение ПМК заключается в нарастании МР, приводящей к дилатации ЛЖ и ЛП, развитию фибрилляции предсердий, систолической дисфункции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности. Возникновение и быстрое прогрессирование МР может быть обусловлено разрывом миксоматозно измененных хорд.

Критерии оценки тяжести первичной МР приведены в таблице 10 [7].

При недостаточной информативности ТТЭхоКГ у пациентов с митральной недостаточностью показана магнитно-резонансная томография (МРТ) для оценки механизма и тяжести митральной недостаточности, размеров и функции ЛЖ (I класс показаний с уровнем доказательности В) [7].

Инфекционный эндокардит (ИЭ). Наличие измененных створок при ПМК повышает риск развития ИЭ, хотя в целом его вероятность (абсолютная частота в популяции пациентов с ПМК) является крайне низкой. ПМК с регургитацией и/или с МД створок относится к категории промежуточного риска ИЭ; без регургитации – к категории минимального риска [223].

Тромбоэмболические осложнения. Мозговая эмболия является основной причиной неврологической симптоматики у пациентов с ПМК. Риск эмболии у них выше, чем в общей популяции. Обсуждается роль ПМК в возникновении инсультов в молодом возрасте. У лиц, перенесших инсульт в молодом возрасте (до 40 лет), отмечается высокая частота ПМК в сочетании с ОО (43–50 %).

Внезапная сердечная смерть (ВСС) – редкое осложнение ПМК (<2 % случаев при длительном наблюдении с ежегодной смертностью менее 1 %) [224]. Между тем ПМК является третьей по частоте (3–5 %) причиной ВСС у спортсменов после врожденных аномалий коронарных артерий и гипертрофической кардиомиопатии. В большинстве случаев ВСС при ПМК носит аритмогенный генез и обусловлена возникновением идиопатической желудочковой тахикардии (фибрилляции) или возникает на фоне синдрома удлиненного интервала QT. Факторами риска ВСС у пациентов с ПМК являются наличие выраженной МР и систолической дисфункции ЛЖ [214].

3.1.11. Прогноз

В соответствии с общепризнанными подходами, стратификация риска при ПМК основывается на оценке степени выраженности МР и определении толщины створок МК [1].

Таблица 10

Стадии первичной митральной регургитации

Параметры оценки	A – риск МР	B – прогрессирующая МР	C – бессимптомная тяжелая МР	D – симптомная тяжелая МР
Анатомия клапана	<ul style="list-style-type: none"> • Проплапс МК легкой степени с нормальной коапацией створок • Утолщение МК легкой степени и ограничение движения створок 	<ul style="list-style-type: none"> • Проплапс МК тяжелой степени с нормальной коапацией • Ревматические изменения клапана с ограничением движения створок и нарушением центральной коапации • Перенесенный инфекционный эндокардит 	<ul style="list-style-type: none"> • Проплапс МК тяжелой степени с нарушением коапации • Ревматические изменения клапана с ограничением движения створок и нарушением центральной коапации • Перенесенный инфекционный эндокардит • Утолщение створок при радиационном поражении сердца 	<ul style="list-style-type: none"> • Проплапс МК тяжелой степени с нарушением коапации • Ревматические изменения клапана с ограничением движения створок и нарушением центральной коапации • Перенесенный инфекционный эндокардит • Утолщение створок при радиационном поражении сердца
Трансклапанная гемодинамика	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие МР или небольшой поток центральной регургитации <20 % отверстия ЛП по данным доплер-ЭхоКГ • Vena contracta (переек регургитации) <0,3 см 	<ul style="list-style-type: none"> • Поток центральной регургитации 20–40 % отверстия ЛП или поздний систолический эксцентричный поток МР • Vena contracta <0,7 см • Объем регургитации <60 мл • Фракция регургитации <50 % • ЭПРО <0,40 см² * • Степень по данным ангиографии 1–2+ 	<ul style="list-style-type: none"> • Поток центральной регургитации >40 % отверстия ЛП или голосистолический эксцентричный поток МР • Vena contracta ≥0,7 см • Объем регургитации ≥60 мл • Фракция регургитации ≥50 % • ЭПРО ≥0,40 см² * • Степень по данным ангиографии 3–4+ 	<ul style="list-style-type: none"> • Поток центральной регургитации >40 % отверстия ЛП или голосистолический эксцентричный поток МР • Vena contracta ≥0,7 см • Объем регургитации ≥60 мл • Фракция регургитации ≥50 % • ЭПРО ≥0,40 см² * • Степень по данным ангиографии 3–4+
Следствие	Нет	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшое увеличение ЛП, отсутствие увеличения ЛЖ • Нормальное давление в легочной артерии 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренно выраженное или значительное увеличение ЛП • Увеличение ЛЖ • Повышенное давление в легочной артерии может быть выявлено в покое или при нагрузке • C1: ФВ ЛЖ >60 % и КСР <40 мм • C2: ФВ ЛЖ ≤60 % и КСР ≥40 мм 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренно выраженное или значительное увеличение ЛП • Увеличение ЛЖ • Повышенное давление в легочной артерии
Симптомы	Нет	Нет	Нет	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение толерантности к физическим нагрузкам • Одышка при физических нагрузках

* Эффективная площадь регургитационного отверстия, см², рассчитанная по площади проксимальной равноскоростной поверхности (PISA).

Сокращения: КСР – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; ФВ – фракция выброса; ЭПРО – эффективная площадь регургитационного отверстия.

При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность ВСС, эндокардита и церебральных эмболий, вероятность развития митральной недостаточности (26 % против 3,1 %), разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма, и такие пациенты могут быть отнесены к группе высокого риска.

При пограничном пролапсе (прогибе) митрального клапана не выявлено связи с утолщением створок, МР, увеличением ЛП, клапанными осложнениями и дальнейшей прогрессией заболевания [205]. Однако существуют указания на возможность МД клапана даже при пролабировании в 1–2 мм с прогрессированием МД с течением времени [202], что подкреплено рекомендациями АНА/АСС (2006) по динамическому наблюдению за этой группой каждые 3 года.

Большинство пациентов с ПМК, без признаков МД створок и МР менее II степени, могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом [225, 226].

Неблагоприятное течение ПМК заключается в нарастании МР, приводящей к дилатации ЛЖ и ЛП, развитию фибрилляции предсердий, систолической дисфункции ЛЖ и ХСН. Возникновение и быстрое прогрессирование МР может быть обусловлено разрывом миксоматозно измененных хорд [227].

Средняя продолжительность жизни мужчин и женщин с ПМК не отличается от таковой в популяции в целом, что свидетельствует о хорошем прогнозе у подавляющего большинства пациентов [228]. Однако возрастная и особенно сердечно-сосудистая выжива-

емость пациентов с ПМК находится в зависимости от сопутствующих факторов риска [229]:

Большие (первичные):

- митральная регургитация ≥ II степени;
- миксоматоз ≥5 мм;
- фракция выброса <50 %.

Малые (вторичные):

- митральная регургитация I степени;
- миксоматоз <5 мм (т. е. 3–4 мм);
- левое предсердие <40 мм;
- «молотая створка»;
- возраст ≥50 лет;
- фибрилляция предсердий.

Риск осложнений расценивается как низкий, если миксоматоз отсутствует (толщина створки <5 мм) и/или МР 0–I степени; средний – при наличии одного большого или двух малых факторов риска; высокий – при двух больших или трех и более малых факторах риска; очень высокий риск – при двух больших факторах риска у лиц старше 50 лет на фоне разрыва хорд или кардиоমেгалии или признаках ХСН.

В плане неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых событий могут также учитываться аускультативные данные и глубина пролабирования створки(ок) МК [230, 231], наличие и выраженность дисфункции эндотелия [211, 212].

3.1.12. Тактика ведения, подходы к терапии

Подходы к лечению больных с ПМК согласованы и изложены в недавно опубликованных рекомендациях АНА/АСС и РОК [7, 14, 190]. Лечение может быть ме-

дикаментозным и хирургическим в зависимости от наличия и тяжести регургитации.

Большинству пациентов с ПМК при отсутствии клинической симптоматики может быть рекомендован обычный образ жизни и регулярные физические тренировки. При изолированном ПМК противопоказания для беременности отсутствуют.

Бессимптомным пациентам с ПМК и пациентам с ПМК без МР может быть рекомендовано клиническое обследование каждые 3–5 лет. Повторное ЭхоКГ-обследование выполняется только при выявлении признаков высокого риска при первичном ЭхоКГ-обследовании, а также в случае появления симптомов, позволяющих предположить возникновение значимой МР или иного сердечно-сосудистого заболевания.

Пациенты с ПМК и жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию β-адреноблокаторами. В ряде случаев бывает достаточным отказ от таких стимуляторов, как кофеин, алкоголь и курение. Нарушения ритма могут потребовать дополнительного лечения.

Несмотря на недостаточный уровень доказательности (C и D), в литературе имеются весьма убедительные данные об эффективности орота магния для лечения ПМК и сопутствующих ему вегетативных нарушений.

Медикаментозная терапия систолической дисфункции необходима пациентам с тяжелой МН при фракции выброса менее 60 %, если им не планируется выполнение хирургического вмешательства. Она должна включать бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или сартаны и, возможно, антагонисты альдостерона (IIa класс показаний с уровнем доказательности C). Использование вазодилататоров не показано нормотензивным бессимптомным пациентам с тяжелой

МН и сохранной фракцией выброса ЛЖ (III класс показаний с уровнем доказательности B) [7].

Антибактериальная терапия для профилактики ИЭ при ПМК (промежуточный риск) не проводится [223]. Предполагается неспецифическая профилактика, включающая рекомендации по ежегодной гигиене полости рта и кожи. Проводится дезинфекция ран, санация (устранение) хронических очагов бактериальной инфекции (кожа, урогенитальный тракт) с применением этиотропных антибиотиков. Запрещаются пирсинг и татуировки, самолечение антибиотиками. По возможности ограничивают использование инфузионных катетеров и инвазивных процедур. Отдают предпочтение периферическим катетерам перед центральными с их систематической заменой через каждые 3–4 дня. Должен выполняться строгий уход за центральной и периферической канюлями.

Выполнение любого хирургического вмешательства на митральном клапане автоматически переводит пациента в категорию высокого риска ИЭ. Наряду с неспецифической (представлена выше) предусматривается стандартная схема антибиотикопрофилактики. Заключается в назначении амоксициллина в дозе 2 г внутрь за 1 ч до предполагаемого вмешательства, при невозможности приема внутрь ту же дозу препарата следует ввести внутримышечно за 30 мин до процедуры. В случае непереносимости пенициллинового ряда альтернативой служит клиндамицин 600 мг.

У молодых людей чаще выявляется тяжелая МД с большой избыточностью как передней, так и задней створки и хорд (синдром Барлоу). У пожилых преобладает ФЭН, следствием которой являются разрывы хорд. Дифференциация этих двух причин имеет большое значение при оперативном вмешательстве.

Современные рекомендации по хирургическому ведению пациентов с первичной митральной недостаточностью представлены в таблице 11 [7].

Таблица 11

Рекомендации по хирургическому лечению первичной митральной недостаточности АНА/АСС (2014)

Рекомендация	Класс показаний	Уровень доказательности
Хирургическое вмешательство рекомендовано симптомным пациентам с хронической тяжелой первичной МР (стадия D) и ФВ ЛЖ > 30 %	I	B
Операция на митральном клапане рекомендована бессимптомным пациентам с хронической тяжелой первичной МР и дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 30–60 % и/или КСР ЛЖ ≥ 40 мм, стадия C2)	I	B
Пластика МК более предпочтительна по сравнению с ПрМК у пациентов с хронической тяжелой первичной МР, ограниченной задней створкой, которым показано хирургическое лечение	I	B
Пластика МК более предпочтительна по сравнению с ПрМК у пациентов с хронической тяжелой первичной МР, с вовлечением передней створки или обеих створок, которым показано хирургическое лечение, в случае, когда успешная и надежная пластика может быть выполнена	I	B
Пластика МК или ПрМК показаны пациентам с хронической тяжелой первичной МР, которым проводится операция на сердце по другим причинам	I	B
Выполнение пластики МК целесообразно у бессимптомных пациентов с хронической тяжелой первичной МР (стадия C1) с сохраненной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ > 60 % и КСР ЛЖ < 40 мм), у которых вероятность успешной и надежной пластики без резидуальной МР > 95 % при ожидаемой смертности < 1 %	Iia	B
Выполнение пластики МК целесообразно у бессимптомных пациентов с хронической тяжелой неревматической первичной МР (стадия C1) с сохраненной функцией ЛЖ, которые имеют высокую вероятность успешной и надежной пластики и 1) вновь возникшую фибрилляцию предсердий или 2) повышенное давление в легочной артерии в покое (систолическое артериальное давление в легочной артерии > 50 мм рт. ст.)	Iia	B
Выполнение пластики МК целесообразно у пациентов с хронической первичной МР средней тяжести (стадия B), которым проводится операция на сердце по другим причинам	Iia	C
Операция на МК может быть рассмотрена у симптомных пациентов с хронической тяжелой первичной МР и ФВ ЛЖ ≤ 30 % (стадия D)	Iib	C
Выполнение пластики МК может быть рассмотрено у пациентов с ревматическим поражением МК, которым показано хирургическое лечение, если надежность и успешность пластики вероятна или возможность длительной антикоагулянтной терапии сомнительна	Iib	B
Выполнение транскатетерной пластики МК может быть рассмотрено у тяжелых симптомных пациентов (CH III/IV класса по NYHA) с хронической тяжелой первичной МР (стадия D), у которых ожидаемая продолжительность жизни является целесообразной, но операционный риск вследствие тяжелой сопутствующей патологии очень высокий	Iib	B
ПрМК не должно выполняться с целью лечения изолированной тяжелой первичной МР, ограниченной менее чем одной половиной задней створки, за исключением случаев, когда делалась попытка выполнения пластики МК, и она была безуспешной	III	B

Сокращения: КСР – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; ПрМК – протезирование митрального клапана; ФВ – фракция выброса.

В отличие от предыдущих рекомендаций не подтвержден высокий уровень доказательности в отношении эффективности хирургической реконструкции МК для пациентов с сохраненными ФВ и конечным систолическим объемом ЛЖ.

Рекомендации по ведению пациентов с первичной МР суммированы в рисунке 36 [7].

Рис. 36. Показания к хирургическому лечению при первичной недостаточности митрального клапана

Примечание: ^a – пластика МК предпочтительнее протезирования; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; КСР – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; ОР – объем регургитации; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; ФР – фракция регургитации; ЭПРО – эффективная площадь регургитационного отверстия; КР – класс рекомендаций; * – при возможности, пластика предпочтительнее протезирования

Необходимо иметь в виду, что больные с ПМК, сочетающимся с признаками СВСТ и гемодинамически значимой МР, как правило, склонны к быстрому прогрессированию сердечной недостаточности, развитию легочной гипертензии, фибрилляции предсердий и имеют высокий риск ВСС. У пациентов с выраженными признаками СВСТ, даже при условии адекватно выполненного первичного оперативного вмешательства, существует высокий риск повторного хирургического вмешательства в результате прогрессирования основного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ С точки зрения современных представлений и малодоступности классических молекулярно-генетических методов исследования для верификации заболевания постановка диагноза ПМК является синтезом аускультативных, клинических и ЭхоКГ-проявлений с оценкой признаков СВСТ.

■ Вариативность распространенности ПМК обусловлена подходами и изменениями в ЭхоКГ-диагностике с учетом эволюции представлений о трехмерной структуре кольца МК.

■ Единых подходов в терминологии и классификации ПМК нет. Определенным представляется мнение о делении ПМК на первичный и вторичный, понятие «синдрома ПМК» и ПМК как структурной аномалии сердца или плеiotропного проявления ННСТ. Обоснованность терминов «вероятный ПМК», «изолированный ПМК» и других требует дальнейшего изучения для верификации степени риска значимых клинических проявлений и осложнений.

■ Основным методом диагностики ПМК, независимо от его этиопатогенеза, является ЭхоКГ, при выполнении которой следует учитывать анатомические особенности МК и использовать современные подходы инструментальной диагностики. Определены ЭхоКГ-критерии ПМК с позиций степени пролабирования, тяжести регургитации, наличия/отсутствия утолщения створок.

■ Современные рекомендации АНА/АСС 2014 [7] не подтверждают высокого уровня доказательности в отношении эффективности хирургической реконструкции МК для пациентов с сохраненными ФВ и конечным систолическим объемом ЛЖ.

3.2. Пролапс аортального клапана

3.2.1. Этиопатогенез

Ведущая причина пролапса аортального клапана (ПАК) – ННСТ. Пролабирование створок АоК часто наблюдается при ДАК с большей вероятностью при вертикально ориентированных комиссурах [232] или может быть обусловлено дефектом межжелудочковой перегородки, приводящим к недостаточной поддержке АК [233, 234]. Следует учитывать возможность развития ПАК вследствие травмы грудной клетки.

Миксоматозное изменение полулуний АоК с удлинением свободных краев и увеличением поверхности наблюдается при СН [235]. Пролабирование АоК может сопутствовать процессу миксоматозной дегенерации МК [236].

3.2.2. Распространенность

Распространенность ПАК в общей популяции около 1,2 % [237] с частой ассоциацией при другой клапанной и сосудистой патологии: ДАК, ПМК (в 10–20 % случаев), дилатацией КА при СН [236, 238].

3.2.3. ЭхоКГ-диагностика

Пролапс створок АоК представляет их диастолический прогиб в сторону выходного тракта ЛЖ более 1 мм от линии фиброзного кольца [85].

В целом любой диастолический прогиб створки ниже фиброзного кольца АоК в сторону выносящего тракта ЛЖ, при условии корректно выведенной позиции, может расцениваться как пролапс. Однако пролабирование менее 1 мм дает большую оператор-зависимую погрешность измерения за счет толщины створки и не учитывает анатомические вариации нормального строения АоК в популяции [239].

Стандартно используется парастеральная продольная позиция, которая может быть дополнена исследованием в сечении по короткой оси на уровне выносящего тракта ЛЖ непосредственно ниже уровня клапана. При этом определяется круглая или овальная структура в проекции одного или более полулуний [240, 241].

Пролапс АоК может быть полным или частичным (рис. 37). При частичном ПАК в выносящий тракт ЛЖ пролабирует только дистальная часть полулуния (А), при этом формируется его изгиб, хорошо визуализирующийся в продольной позиции и/или позиции по короткой оси. При полном ПАК пролабирует вся створка (В).

При пролабирании одной створки оценка про-

Рис. 37. Чреспищеводная ЭхоКГ при частичном (А) и полном (Б) ПАР [242]

водится по отношению к нормальным створкам и в большинстве случаев не вызывает диагностических затруднений. Пролабирование нескольких створок можно заподозрить по смещению зоны коаптации створок в сторону фиброзного кольца АоК. При этом следует учитывать, что и нормальные створки могут быть незначительно, равномерно и симметрично смещены ниже фиброзного кольца, не изменяя свою коаптацию. При равномерном пролабировании трех створок значимой аортальной регургитации временно может не быть, однако зона коаптации при этом смещена, а длина коаптации

уменьшена.

Для сочетания пролапса АоК с пролабированием створок МК или ТКК характерно пролабирование обеих створок митрального и не менее двух створок трикуспидального клапана [237].

Проведение ЧПЭхоКГ (рис. 38 А, Б) позволяет более точно оценить толщину полулуний, уровень и длину их коаптации, локализацию зоны пролабирования, анатомию КА (в сечении по длинной оси), а также симметрию КА и наличие избыточной ткани полулуний (в сечении по короткой оси).

Рис. 38. Пациент П. – частичный пролапс некоронарной створки АоК (А) и эксцентричная струя регургитации (Б) створки АоК при ЧПЭхоКГ

В отличие от ПМК для пролапса АоК, а также других клапанов не разработаны нормативы толщины и длины створок, которые позволили бы количественно судить о наличии или отсутствии миксоматоза створок.

Цветовая доплерография: наличие эксцентричной струи регургитации в выносящем тракте ЛЖ свидетельствует о пролапсе одного или более полулуний [240]. Эксцентричность струи регургитации может ограничивать количественную оценку АоР с использованием «vena contracta» и PISA. Визуальная оценка струи АоР в выносящем тракте ЛЖ может ввести в заблуждение исследователя и привести к недооценке степени аортальной недостаточности из-за «расплющивания» струи регургитации о стенку ЛЖ. Оконча-

тельная количественная оценка ПАР проводится при хирургическом вмешательстве [239].

3.2.4. Клиническое течение, осложнения

Специфической клинической симптоматики нет. Следует обращать внимание на выявление костных признаков, характерных для марфаноподобного фенотипа и марфанодной внешности [243].

ПАР (при отсутствии дилатации КА) является одной из наиболее частых причин развития изолированной аортальной недостаточности (чаще не >1-й степени), которая долго бывает компенсирована [85, 240]. Увеличение степени ПАР и регургитации ассоциировано с прогрессированием миксоматозной дегенерации, фиброза, кальциноза АоК. В таблице 12 представлены ЭхоКГ-критерии стадийности хронической АоР [7].

Таблица 12

Стадии хронической аортальной регургитации

Параметры оценки	A – риск AoP	B – прогрессирующая AoP		C – бессимптомная тяжелая AoP	D – симптомная тяжелая AoP
Тяжесть AoP	Нет или незначительная	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Тяжелая
Гемодинамика		<ul style="list-style-type: none">• Ширина потока <25 % ВТ ЛЖ• vena contracta (перешеек регургитации) <0,3 см• ОР <30 мл/уд.• ФР <30 %• ЭПРО <0,10 см²• Степень по данным ангиографии 1+	<ul style="list-style-type: none">• Ширина потока 25–64 % ВТ ЛЖ• vena contracta 0,3–0,6 см• ОР 30–59 мл/уд.• ФР 30–49 %• ЭПРО 0,10–0,29 см²• Степень по данным ангиографии 2+	<ul style="list-style-type: none">• Ширина потока ≥65 % ВТ ЛЖ• vena contracta >0,6 см• голодиастолическое реверсирование потока в проксимальной абдоминальной части аорты• ОР ≥60 мл/уд.• ФР ≥50 %• ЭПРО ≥0,3 см²• Степень по данным ангиографии 3+, 4+• Дополнительный критерий – дилатация ЛЖ	<ul style="list-style-type: none">• Ширина потока ≥65 % ВТ ЛЖ• vena contracta >0,6 см• голодиастолическое реверсирование потока в проксимальной абдоминальной части аорты• ОР ≥60 мл/уд.• ФР ≥50 %• ЭПРО ≥0,3 см²• Степень по данным ангиографии 3+, 4+• Дополнительный критерий – дилатация ЛЖ
Следствие	Нет	<ul style="list-style-type: none">• Нормальная систолическая функция ЛЖ• Нормальный объем ЛЖ или легкая дилатация ЛЖ		<ul style="list-style-type: none">• C1: нормальная ФВ ЛЖ (≥50 %) и умеренная дилатация ЛЖ (КСР ≤50 мм)• C2: нарушение систолической функции ЛЖ со снижением ФВ (<50 %) или выраженная дилатация ЛЖ (КСР >50 мм или индексированный КСР ЛЖ >25 мм/м²)	<ul style="list-style-type: none">• Симптомная тяжелая AoP может протекать с нормальной систолической функцией (ФВ ЛЖ ≥50 %), умеренной дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 40–50 %) или тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40 %)• Наблюдается дилатация ЛЖ от умеренной степени до тяжелой
Симптомы	Нет	• Нет		<ul style="list-style-type: none">• Нет• Пробы с физической нагрузкой целесообразны для подтверждения симптомного статуса	Одышка при физической нагрузке или стенокардия или более выраженные симптомы СН

Сокращения: АК – аортальный клапан; AoP – аортальная регургитация; ВТ ЛЖ – выносящий тракт левого желудочка; ИЭ – инфекционный эндокардит; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ОР – объем регургитации; ФВ – фракция выброса; ФР – фракция регургитации; ЭПРО – эффективная площадь регургитационного отверстия; СН – сердечная недостаточность.

При появлении значимой AoP на первый план выступают признаки хронической сердечной недостаточности [244]. Аускультативно выявляется картина недостаточности AoK – ослабление второго тона и убывающий диастолический шум в проекции AoK [233].

Пролапс AoK может осложняться фенестрацией створок, которая приводит к формированию тяжелой AoP и необходимости хирургического вмешательства (закрытие перикардиальной заплаткой) [245]. Молотящая разрывка либо отрыва хорды) является закономерным, но редким осложнением миксоматозно измененного ПАК [240].

3.2.5. Лечебная тактика

Пролапс AoK требует коррекции только при появлении тяжелой AoP с соответствующей симптоматикой или систолической дисфункцией ЛЖ (I класс) (рис. 39 и табл. 13) [7, 246].

Рис. 39. Тактика ведения пациентов с хронической аортальной регургитацией
Сокращения: AoP – аортальная регургитация; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ОР – объем регургитации; ПрAoК – протезирование аортального клапана; ФВ – фракция выброса; ФР – фракция регургитации; КР – класс рекомендаций

Таблица 13

Показания к хирургическому лечению при хронической аортальной регургитации

Характеристика пациентов	Класс ^a	Уровень ^b
ПрАоК показано симптомным пациентам с тяжелой АоР независимо от состояния систолической функции ЛЖ (стадия D)	I	B
ПрАоК также показано бессимптомным пациентам с хронической тяжелой АоР и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50 %) в состоянии покоя (стадия C2), если других причин такой дисфункции нет	I	B
ПрАоК рекомендовано пациентам с тяжелой АоР (стадия C или D), если им планируется операция на сердце по другим показаниям	I	C
ПрАоК целесообразно выполнять бессимптомным пациентам при тяжелой АоР с нормальной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≥50 %), но с выраженной дилатацией ЛЖ (конечный систолический размер ЛЖ [КСР ЛЖ] >50 мм или индексированный КСР ЛЖ >25 мм/м ²) (стадия C2)	IIa	B
ПрАоК может быть выполнено пациентам с умеренной АоР (стадия B) во время хирургической операции на восходящей аорте, митральном клапане или при аортокоронарном шунтировании	IIa	C
ПаоК может быть выполнено у бессимптомных лиц при тяжелой АоР с нормальной систолической функцией ЛЖ в покое (ФВ ≥50 %, стадия C1), но с прогрессирующей тяжелой дилатацией ЛЖ (конечный диастолический размер ЛЖ >65 мм), если операционный риск низкий	IIb	C

Примечание: ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательности.

Сокращения: ПрАоК – протезирование аортального клапана, АоР – аортальная регургитация; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ – фракция выброса.

Для хирургической коррекции ПАК используются методика пликация створок, триангулярная резекция и ресуспендирование створок непрерывным швом из гортекса. Все они показали хорошие кратко- и среднесрочные результаты с минимальной интрагоспитальной смертностью и низкой потребностью в повторной операции даже при наличии значимых сопутствующих пролапсов других клапанов сердца [235].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ Ведущей причиной пролабирования створок АоК являются ННСТ.

■ ЭхоКГ-диагностика ПАК включает три основных признака: визуализацию створок клапана ниже уровня кольца аорты во время диастолы; эксцентричность струи АоР в противоположном направлении от пролабирующей створки; уменьшение длины коаптации створок АоК.

■ Для пролапса АоК не разработаны нормативы толщины и длины створок, которые позволили бы не только с помощью визуальной оценки, но и количественно судить о наличии или отсутствии миксоматоза створок.

■ Пролапс АоК в отсутствие дилатации КА является одной из частых причин развития АоР, но требует коррекции только при появлении ее тяжелой степени с соответствующей симптоматикой или систолической дисфункцией ЛЖ.

3.3. Пролапс трикуспидального клапана**3.3.1. Анатомия и этиопатогенез**

Трикуспидальный клапанный комплекс включает в себя три створки (переднюю, заднюю и сепальную), хорды, папиллярные мышцы, фиброзное кольцо и миокард правых отделов сердца.

Особенностью строения кольца ТКК является его сложная трехмерная структура – эллипсоидная форма с более низколежащим заднесептальным (ближе к верхушке) и более высоколежащим переднесептальным участком (рис. 40) [247].

Рис. 40. Трехмерная модель кольца ТКК [237]: А – передний сегмент кольца; L – латеральный сегмент кольца; Р – задний сегмент кольца; S – септальный сегмент кольца

При пролапсе кольцо ТКК растягивается преимущественно в септально-латеральном направлении и при этом приобретает более округлую форму. Степень дилатации кольца ТКК при пролапсе выражена даже больше, чем при легочной гипертензии и ишемической трикуспидальной регургитации.

При ПТК створки могут быть удлинены, при миксоматозной дегенерации – утолщены, избыточны. Чаще наблюдается пролапс передней, самой большой створки. Гребенчатое строение задней створки способствует пролапсу даже при отсутствии миксоматозного перерождения [250, 249].

Миксоматозно измененные створки ассоциированы с удлинением хорд, крепление которых очень вариативно [248, 249]. До 50 % случаев хорды передней мышцы крепятся только к передней створке. Дополнительные хорды к створкам ТКК могут отходить от свободной стенки ПЖ и модераторного тяжа [250].

В настоящее время нет данных о роли самостоятельных генных локусов в формировании ПТК. Он может быть одним из частных проявлений ННСТ (прежде всего синдрома Марфана), сопутствовать ПМК [236, 238].

3.3.2. Распространенность

Распространенность ПТК, по данным ряда больших аутопсийных исследований, соответствует таковой при ПМК и составляет от 0,3 до 3,2 % [251, 252]. Среди пациентов с изолированной трикуспидальной недостаточностью ПТК по данным аутопсии составляет 16 % случаев [253], среди мужчин призывного возраста – 7,7 % [252].

По данным ЭхоКГ, ПТК также чаще диагностируется в ассоциации с ПМК (до 50 %) [238, 254]. Вовлечение в процесс миксоматозной дегенерации ТКК при первичном ПМК достигает 33–40 % [255]. У девушек ПТК встречается в три раза чаще, чем у юношей [254].

Изолированный ПТК можно считать относительно редким ЭхоКГ-феноменом. Даже при использовании минимального диагностически значимого уровня пролабирования по аналогии с ПМК – прогибания створок более 2 мм – распространенность ПТК в популяции лиц молодого возраста не превышает 1,7 % [1, 256].

3.3.3. ЭхоКГ-диагностика

При ТТЭхоКГ пролапс ТКК диагностируют при арковидном смещении створок ТК выше уровня его кольца в трех позициях: парастернальной, апикальной

и субкостальной. Используют четырехкамерные сечения для апикальной и субкостальной позиций и сечения по короткой оси АоК парастеральной и субкостальной позиций для визуализации передней и септальной створок ТК (рис. 41).

Рис. 41. 2D- и 3D-ЭхоКГ визуализация ТКК:
А – парастеральная позиция по длинной оси;
В – парастеральная позиция по короткой оси на уровне АоК;
С – апикальная четырехкамерная позиция;
D – субкостальный доступ. А – передняя створка;
S – септальная створка, P – задняя створка [248]

Выведение парастеральной позиции длинной оси приточного отдела ПЖ достигается наклоном датчика от стандартного парастерального сечения по длинной оси ЛЖ вниз и медиально с одновременной ротацией датчика по часовой стрелке. Сечение проходит через высоколежащие точки ТК.

При использовании четырехкамерного верхушечного сечения (рис. 42), плоскость которого проходит через низколежащие точки кольца ТК, повышается вероятность ложноположительного заключения о наличии ПТК.

Рис. 42. Проплапс МК и ТКК. У обоих клапанов пролабирует более одной створки (ТТЭхоКГ, апикальная четырехкамерная позиция)

Рекомендуется использовать все доступные и максимально перпендикулярные кольцу ТКК сечения из возможных описанных доступов для увеличения специфичности и исключения гипердиагностики ПТК [216].

Дилатации кольца ТКК соответствует диаметр более 35 мм или индексированный диаметр 22 мм/м^2 . У взрослых в норме его конечный систолический диаметр не должен превышать $28 \pm 5 \text{ мм}$ [248].

Для оценки регургитации на ТКК (в большинстве случаев она легкая и не коррелирует с выраженностью пролапса) цветное доплеровское исследование следует проводить как минимум в двух ортогональных сечениях [216] с использованием стандартных измерений и расчетов. Эффективность количественных методик может быть ограничена вследствие выраженной эксцентричности струи регургитации ПТК, множественности и разнонаправленности ее потоков.

Погранично умеренная и тяжелая регургитация на ТКК подтверждается выявлением ретроградного кровотока в систолу при импульсном доплеровском исследовании печеночных вен и служит дифференциально-диагностическим признаком тяжести трикуспидальной недостаточности [257].

Позднесистолическая трикуспидальная регургитация не является патогномичным признаком ПТК и может наблюдаться у здоровых лиц [242].

ЭхоКГ-дифференциальный диагноз при ПТК включает следующие нозологии: малые формы аномалии Эбштейна, травматическое повреждение клапанного аппарата ТК, аритмогенная дисплазия ПЖ [258].

При ПТК с миксоматозом проводится дифдиагноз с эндокардитом ТКК (рис. 43); карциноидной болезнью сердца; ревматической болезнью сердца; лекарственно-индуцированной сердечной вальвулопатией.

Рис. 43. Инфекционный эндокардит ТК, имитирующий «псевдомиксоматоз»

При недостаточной трансторакальной визуализации в сложных дифференциально-диагностических случаях и перед оперативными вмешательствами используется 2D-ЧПЭхоКГ и 3D-ЧПЭхоКГ в режиме реального времени [257]. Последняя, в отличие от других доступов и методик ЭхоКГ, позволяет одновременно визуализировать все три створки ТК.

3.3.4. Клинические проявления

У пациентов с ПТК жалобы появляются при развитии выраженной изолированной трикуспидальной недостаточности и носят неспецифический характер – быстрая утомляемость, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке [259]. В отличие от пациентов с ПМК симптомная ХСН при ПТК развивается позже, но с большей частотой неврологической симптоматики и наджелудочковых нарушений ритма [260].

Аускультативная картина при ПТК трудноотличима от таковой при ПМК. Систолический клик и систолический шум смещаются ко второму тону сразу после глубокого вдоха или приседания, тогда как при ПМК данные изменения проявляются лишь после нескольких ударов сердца [233].

Проплапс ТКК может протекать как без существенных системных проявлений, так и с выраженными

признаками вовлечения соединительной ткани. Такие пациенты могут иметь астеническое телосложение, низкий индекс массы тела, недостаточно развитую мускулатуру. Нарушения терморегуляции и вегетативная дисфункция нередко ведут к появлению бледности и мраморного рисунка кожи. Наиболее характерными изменениями скелета являются арахнодактилия, арковидное небо, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки. Часто выявляются различные нарушения осанки, сколиотическая деформация позвоночника, крыловидные лопатки и плоскостопие, а также синдром прямой спины [260, 261].

3.3.5. Течение и прогноз

Течение немиксоматозного ПТК считается относительно благоприятным. При данной патологии риск формирования тяжелой трикуспидальной недостаточности, требующей хирургической коррекции, низок. Прогрессирование миксоматоза ТКК может протекать в рамках основного заболевания, такого как синдром Марфана, миксоматозный ПТК, с формированием значимой трикуспидальной недостаточности, которая без соответствующей коррекции может со временем прогрессировать, приводя к утяжелению симптоматики [262].

Тяжесть трикуспидальной регургитации является маркером худшей выживаемости пациентов вне зависимости от других показателей, таких как, например, фракция выброса ЛЖ [259]. В отличие от ПМК из-за отсутствия ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований не разработаны критерии, основанные на морфологии створок ТКК, которые могли бы служить для стратификации риска при ПТК.

Выраженный (миксоматозный) ПТК может быть маркером более тяжелого поражения клапанного аппарата при ННСТ (в частности, при синдроме Марфана) и более плохого прогноза при сопутствующем ПМК [260].

3.3.6. Лечение

Вопросы терапии при ПТК отдельно не разработаны [263] (АСС/АНА, 2006). При ПТК с профилактической и лечебной целью могут использоваться препараты, влияющие на метаболизм соединительной ткани. Хирургическая коррекция возможна лишь при наличии тяжелой трикуспидальной регургитации [264] (рекомендации ESC/EACTS, 2012) в сочетании с соответствующей симптоматикой (IIa класс) и/или необходимостью коррекции патологии митрального клапана (I класс). Наиболее часто используются различные варианты аннулопластики ТК, позволяющие уменьшить диаметр кольца и тем самым улучшить смыкание створок ТК [236].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Особенности анатомического строения ТКК являются самостоятельными факторами, способствующими формированию его пролапса.

- ПТК в целом относят к относительно редким ЭхоКГ-феноменам, который чаще диагностируется в ассоциации с ПМК.

- В настоящее время отсутствуют критерии морфологических изменений створок ТКК, которые могли бы служить для стратификации риска при его пролапсе.

- ЭхоКГ-диагностика ПТК затруднена из-за невозможности визуализации из стандартных сечений всех трех створок одновременно.

- Немиксоматозный ПТК при отсутствии умеренной или тяжелой трикуспидальной регургитации, по аналогии с ПМК, может быть отнесен к категории низкого риска.

3.4. Пролабирование клапана легочной артерии

3.4.1. Общие сведения

В настоящее время пролапс клапана легочной артерии (ПКЛА) не позиционируется как самостоятельная, клинически значимая клапанная патология. Наблюдается ПКЛА преимущественно при миксоматозной дегенерации полулуний и чаще формируется как сопутствующее состояние при каком-либо моногенном ННСТ, например при СМ либо при синдроме ПМК [244].

3.4.2. Распространенность

Сведения о распространенности ПКЛА немногочисленны. В общей популяции пролабирование створок клапана легочной артерии (КЛА) не превышает 0,5 % [1, 252]. Частота ЭхоКГ-диагностики пролапса среди мужчин молодого возраста достигает 4,2 % [265]. По данным аутопсийных исследований, при наличии ПМК вовлечение в процесс миксоматозной дегенерации пульмонального клапана достигает 10 % (без его клинически значимой прижизненной дисфункции) [244, 233].

3.4.3. ЭхоКГ-диагностика

Трансторакальная оценка КЛА затруднена вследствие ряда причин: плохое акустическое окно из-за узких межреберий и наложения легочной ткани; меньшая, по сравнению с АоК, толщина створок КЛА; возможность одномоментной визуализации только одной или двух створок клапана из трех.

Стандартно ЭхоКГ-диагностику ПКЛА выполняют в парастернальном доступе в сечении по короткой оси на уровне АоК. Для правильной диагностики ПКЛА позиция должна быть максимально продольной по отношению к легочной артерии и выносящему тракту ПЖ, а диастолический прогиб в выносящий тракт ПЖ – строго перпендикулярным фиброзному кольцу. Субкостальный доступ в сечении по короткой оси АоК или 3D-ЭхоКГ позволяет получить дополнительную информацию [266].

При ЧПЭхоКГ оценка затруднена отдаленностью КЛА от высокочастотного датчика и расположением кольца КЛА параллельно направлению ультразвуковых лучей [266, 258, 267]. Лучшими для оценки ПКЛА являются следующие позиции: трансагстральный доступ в сечении выносящего тракта ПЖ, доступ из средней части пищевода с визуализацией приточного и выносящего отделов ПЖ и доступ из верхней части пищевода в сечении дуги аорты по короткой оси (рис. 44 А, Б, В) [267].

Пульмональная регургитация при ПКЛА хорошо визуализируется при трансторакальном исследовании за счет близости к датчику, редко достигает умеренной или тяжелой степени. В режиме цветового доплеровского исследования легкая недостаточность КЛА характеризуется ограничением до 10 мм ширины потока регургитации, в режиме неперерывного доплера – низкой скоростью замедления и слабой плотностью потока. Функциональная, легкой степени, регургитация имеется у большинства лиц с неизменным КЛА [257].

Регургитация на КЛА может быть обусловлена врожденной аномалией, когда имеются не три, а две или четыре створки КЛА. В этих случаях ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ, дополненные 3D-ЭхоКГ, позволяют дифференцировать аномалии количества створок (бикуспидальный или квадрикуспидальный КЛА), характер их движения (куполообразное или пролапс), особенности структуры (гипоплазия, дисплазия или полное отсутствие КЛА).

Миксоматоз створок КЛА с их выраженным утолщением, пролабированием и умеренной или тяжелой недостаточностью КЛА возникает крайне редко. В этом случае дифференциальный диагноз, как и в случае пролапса ТКК, следует проводить с карциноидным синдромом, инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца [266].

Рис. 44. Визуализация КЛА при ЧПЭхоКГ: А – из среднего отдела пищевода; Б – из верхней части пищевода в сечении по короткой оси дуги аорты; В – из трансагстрального доступа (стрелкой показана регургитация). LA – левое предсердие, RA – правое предсердие, RVOT – выносящий тракт правого желудочка, PA – легочная артерия, PV – клапан легочной артерии, ATVL, PTVL – створки ТСК

Регургитация на КЛА возможна при дилатации легочной артерии (например, диаметр ствола ЛА > 23 мм у взрослых пациентов) [268], которая часто наблюдается при СМ, однако не имеет специфического значения для этого диагноза.

3.4.4. Клиническое течение и прогноз

Пролапс КЛА не вносит практически никаких изменений в клиническую картину как при ННСТ, так и у практически здоровых лиц.

Появление значимой легочной регургитации при ПКЛА чаще обусловлено иными причинами, например дилатацией легочной артерии при СМ [269]. Вместе с тем дилатация ЛА не включена в системную оценку СМ, поскольку осложнения со стороны ЛА встречаются достаточно редко. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования для уточнения пороговых значений дилатации ЛА и ее диагностической значимости.

Даже выраженные миксоматозные изменения с глубоким пролабированием и значимой недостаточностью легочного клапана редко приводят к существенному ухудшению качества жизни, обусловленному развитием сердечной недостаточности [244].

Аускультативно недостаточность КЛА может проявляться ослаблением второго тона и диастолическим шумом в его проекции [233].

3.4.5. Лечение

Пациенты с ПКЛА нуждаются в проведении ЭхоКГ-мониторинга за размером и функцией ПЖ с целью определения оптимального времени возможного хирургического вмешательства (протезирования КЛА) [266, 270].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Пролабирование КЛА в качестве САС имеет благоприятное течение и не влияет на прогноз основного заболевания, в рамках которого он развивается.

- ЭхоКГ-доступ и визуализация структур КЛА затруднены ввиду особенностей его анатомического расположения и строения.

4. АСИММЕТРИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

4.1. Терминология и определения

Асимметрия трехстворчатого АоК (АТАК) рассматривается как пограничное состояние между нормой, к которой следует относить нормальный трехстворчатый АоК, и явной аномалией, проявляющейся одно-, двух- или четырехстворчатым аортальным клапаном [271–276].

4.2. Нормальная анатомия АоК

Нормальная анатомия ТАК представлена на рисунках 45, 46.

Рис. 45. Модель аортального клапана в закрытой (А) и открытой (Б) позициях. Каждая створка полулунного клапана имеет карманообразную форму. Стрелками указаны комиссуры [277]

Рис. 46. Аортальный клапан в развернутом виде.

Пунктирными линиями отмечена линия смыкания створок.

Между свободным краем и местами крепления каждой створки выделяют две луналярные области, представляющие противоположные поверхности между смежными клапанами в закрытом состоянии. R – правая коронарная створка, L – левая коронарная створка, P – задняя (некоронарная) створка. Комиссуры (*) располагаются на уровне синотубулярного соединения (STJ) аорты, N – аранциев узелок, LC – левый коронарный синус, LV – левый желудочек, RC – правый коронарный синус, Conus – конус коронарного синуса, STJ – синотубулярное соединение аорты

Анатомическая асимметрия створок АК по аутопсийным исследованиям встречается в 97,5 % случаев [278]. Однако допустимая вариативность строения нормально функционирующего клапана определяется разницей площади полулуний до 10 %. При превышении этого предела АТАК рассматривают в качестве САС.

Чаще имеет место увеличение одного из полулуний (некоронарного – 32 %, правого коронарного – 36 %, левого коронарного – 17,5 % случаев). Реже встречается уменьшение одного из полулуний (некоронарного – 3,5 %, правого коронарного – 4 %, левого коронарного – 4,5 % случаев) [278].

4.3. Распространенность

Морфологическая и ЭхоКГ распространенность АТАК составляет от 10 до 20 % [1, 14, 279]. У лиц старших возрастных групп АТАК выявляется реже (14,7 %), что с большей вероятностью обусловлено гиподиагностикой вследствие затруднений визуализации внутрисердечных структур у лиц пожилого возраста [1]. Вероятность выявления АТАК возрастает с увеличением количества внешних признаков СВСТ. В качестве изолированной аномалии встречается не более чем в 4 % случаев [279, 280].

4.4. Патофизиология и патоморфология

На математической модели доказано, что чем больше различие между площадями аортальных полулуний, тем более неравномерно распределена на них нагрузка, достигающая крайних пределов при ДАК/АТАК [281]. При этом выраженная асимметрия полулуний способствует гемодинамической перегрузке и микротравматизации аномально развитой (наибольшей) створки и запуску патологической цепи событий, ведущих в итоге к формированию более раннего склероза и кальциноза АК [271, 282, 283].

Кальцификация при АТАК наступает позже, чем при нормально функционирующем ДАК (в последнем случае к третьему и четвертому десятилетиям жизни) [229]. Вместе с тем патогенетические механизмы кальциноза при ДАК и АТАК едины, что подтверждается одинаковой микроскопической картиной полулуний при кальцифицирующем стенозе АК и кальцинозе ДАК [284, 285, 286].

4.5. Диагностика

Для диагностики АТАК разработаны ЭхоКГ и патоморфологические критерии.

В дополнение к инструментальному исследованию целесообразно оценивать фенотипические признаки ННСТ, особенно на предмет марфаноидной внешности и скелетных аномалий [287].

4.5.1. ЭхоКГ-диагностика

Несмотря на наличие компьютерной программы ЭхоКГ-диагностики нарушений пропорциональности аортальных полулуний (Земцовский Э. В. с соавт.) [288], в рутинной практике доступной остается модифицированная методика по выявлению АТАК, основанная на визуализации AoK с измерением диаметра аорты на уровне аортального фиброзного кольца (Дао) и расстояния от передней стенки аорты до линии смыкания полулуний (рис. 47).

Рис. 47. Диагностика АТАК: А – эксцентричность линии смыкания аортальных створок в диастолу (М-режим); Б – асимметрия полулуний AoK (парастеральное сечение по короткой оси) [1]

На основании полученных данных рассчитывается величина эксцентриситета (Ex), характеризующая смещение линии смыкания полулуний от центра:

$$Ex = 0,5 \times \text{Дао} / V.$$

Диагностически значимой величиной для верификации АТАК является показатель $\geq 1,2$.

При ТТЭхоКГ может возникать как гипо-, так и гипердиагностика АТАК или ошибочная диагностика ДАК. Это связано с ограничением визуализации из трансторакального доступа из-за узких межреберных промежутков, особенностей расположения сердца в грудной клетке или плохой акустической доступности. В этих случаях не всегда возможно получить корректное сечения AoK или изображения необходимой четкости. В некоторых случаях улучшить визуализацию AoK по короткой оси помогает использование субкостального доступа. В случаях сложной морфологии AoK и при дифференциации АТАК и ДАК применяется ЧПЭхоКГ (рис. 48).

Рис. 48. ЧПЭхоКГ: А – вариант асимметрии створок AoK при ДАК, линия сращения на одной из створок указана стрелкой (ЧПЭхоКГ, короткая ось основания сердца); Б – асимметрия створок AoK (ЧПЭхоКГ, короткая ось основания сердца). LA – левое предсердие, LCC – левая коронарная створка, NCC – некоронарная створка, RA – правое предсердие, RCC – правая коронарная створка, PV – клапан легочной артерии, TV – трикуспидальный клапан, RVOT – выносящий тракт правого желудочка

Наиболее перспективным методом количественной оценки внутрисердечных структур, в том числе створок AoK, является 3D-ЧПЭхоКГ. Использование автоматического алгоритма моделирования и количественной оценки при 3D-ЧПЭхоКГ демонстрирует более точный количественный подход к оценке размера клапанов и корня аорты по сравнению с другими ЭхоКГ-методами [289].

Рекомендации по ЭхоКГ-диагностике АТАК

1. М-режим ТТЭхоКГ: эксцентричность линии смыкания аортальных створок в диастолу ($Ex \geq 1,2$) (чувствительность – 90 %, специфичность – 97,3 %) [1]. Оптимальная позиция позволяет заподозрить и под-

твердить асимметрию створок АоК, изолированное использование не позволяет дифференцировать АТАК от ДАК.

2. 2D-режим ТТЭхоКГ: смещение хотя бы одной из комиссур АоК на 1 час и более условного циферблата из створок АоК в парастернальной позиции по короткой оси на уровне АоК. Такое смещение оценивается как выраженное и требует подтверждения при ЧПЭхоКГ. Данный режим позволяет у ряда пациентов дифференцировать норму, АТАК и ДАК.

3. 2D-режим ЧПЭхоКГ: хорошо дифференцирует АТАК и ДАК.

4. 3D-режим ЧПЭхоКГ: является оптимальным в оценке особенностей морфологии АоК.

4.5.2. Патоморфологическая диагностика

Морфо-анатомическим критерием АТАК предлагается величина отношения площади створок АоК к площади просвета КА на уровне клапанного фиброзного кольца. Величина этого отношения от 29 до 37 % расценивается как вариант нормы, равная или более 38 % – как АТАК [290].

4.6. Клинические проявления

Клинические проявления АТАК малоспецифичны. Значимо чаще выявляют жалобы на пресинкопальные состояния, снижение работоспособности, нарушения сердечного ритма, которые в большей степени связывают с вегетативной дисфункцией [291].

Аускультативные феномены, характерные для поражения АоК, следует ожидать при прогрессировании фиброза, кальциноза полулуний, формировании гемодинамически значимой регургитации.

Объективное исследование позволяет выявить внешние признаки, характерные для ННСТ (см. признаки системного вовлечения соединительной ткани).

Частота выявления АТАК нарастает по мере увеличения числа внешних признаков СВСТ, что подтверждает наличие взаимосвязи этой САС с системным

дефектом соединительной ткани, в особенности с марфаноидным фенотипом [271, 287].

4.7. Течение и стратификация риска

Асимметрию трехстворчатого АоК следует рассматривать как САС с длительным латентным периодом от момента выявления до клинической манифестации.

Течение АТАК можно считать более благоприятным, чем ДАК, с формированием незначительной аортальной регургитации и медленным развитием краевого фиброза и кальциноза полулуний. Формирования кальциноза, приводящего к стенозу АоК, можно ожидать не ранее чем на 5–6 десятилетия жизни [1].

Стратификацию риска при АТАК следует основывать на выраженности асимметрии полулуний.

При развитии кальцифицирующего стеноза АоК показания к оперативному вмешательству определяются согласно рекомендациям АНА/ACC (2014) и ESC/EACTS (2012) [7, 292].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ АТАК является распространенной аномалией, пограничной между нормой и клапанными пороками АоК.

■ Для диагностики и дифференциальной диагностики АТАК следует использовать ТТЭхоКГ, при наличии показаний дополненную ЧПЭхоКГ, из которых последняя в 3D-режиме является оптимальной.

■ Расчет критерия эксцентриситета следует проводить при выявлении аортальной регургитации без значимых морфологических изменений АоК, исключая случаи явной асимметрии полулуний АоК по данным ЭхоКГ.

■ Клиническое значение АТАК определяется риском более раннего развития склеродегенеративных изменений АоК, по сравнению с отсутствием значимой асимметрии створок.

■ Стратификацию риска при АТАК целесообразно основывать на выраженности асимметрии полулуний с дальнейшей конкретизацией данных в соответствии с результатами научных исследований.

5. ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

С учетом того, что САС являются проявлением СВСТ при ННСТ, возможность сочетания у одного человека нескольких САС является закономерной. С клинических позиций важно иметь представления о возможных отрицательных синергических влияниях различных САС.

Евстахиев клапан, сеть Киари, АМПП, являясь близкими по эмбриональному происхождению, часто сочетаются с ООО и в ряде случаев отягощают его клиническое течение.

Изолированное ООО встречается реже, чем в сочетании с АМПП [104]. В 70 % случаев ООО сочетается с ЕК [150] и в 83 % – с сетью Киари [120]. Близкие данные по сочетанию ООО, ЕК, сети Киари получены в группе пациентов, отобранных для эндоваскулярного закрытия ООО – 82 % [113].

Имеются и противоречивые данные (исследование «РЕПЛИКА») о редкой сочетаемости указанных САС с данными зарубежных исследователей. Сами авторы это связывают с использованием данных ТТЭхоКГ, которое не является методом выбора диагностики ООО в отличие от ЧПЭхоКГ [1]. В связи с этим уместным является представление рекомендаций целевого назначения ЧПЭхоКГ, предложенных А. Merante с соавт. [293].

В исследовании «РЕПЛИКА» у лиц молодого возраста с аневризматической или мобильной МПП наблюдалась высокая частота встречаемости ПМК, базаль-

ных и множественных аномально расположенных хорд (АРХ), а при удлинённом ЕК – добавочные папиллярные мыщцы и те же базальные АРХ [1].

Важным и доказанным является тот факт, что сочетание ООО и АМПП является независимым предиктором эмболических эпизодов и существенно повышает риск развития инсультов [40, 101]. Пациенты с сочетанием этих двух морфологических аномалий имеют максимальное соотношение рисков, опережая пациентов с изолированной АМПП и изолированным ООО.

Изолированная АМПП и мобильная МПП совместно с размером ООО также являются независимыми предикторами повторного инсульта [112, 294]. Предпосылкой повышенного риска тромбоемболических осложнений могут служить значительные размеры аневризмы и избыточность амплитуды ее движений [295]. Кроме того, подвижная аневризма МПП может способствовать более широкому открытию ООО и тем самым – парадоксальной эмболии. Подобный механизм рассматривается и в отношении ЕК и сети Киари. Считается, что эти САС, сохраняясь в постнатальном периоде, продолжают направлять поток крови из нижней поллой вены к МПП, мешая тем самым закрытию ООО, что в свою очередь предрасполагает к формированию аневризмы МПП и парадоксальной эмболии [120]. Также рассматривается возможность влияния мобильной МПП на внутрипредсердный кровоток с его замедлением и формированием феномена спонтан-

ного контрастирования, повышающего риск тромбообразования в ЛП [296].

При обследовании подгрупп пациентов, перенесших инсульт и имеющих нормальные коронарные артерии, удалось выявить наличие связи между АМПП и ПМК, и прежде всего у молодых [101]. При этом в литературе также часто приводились данные об указанной взаимосвязи – АМПП и ПМК, но следует отметить, до изменения критериев ЭхоКГ-диагностики ПМК [106–110]. Фремингемское исследование такой взаимосвязи не подтвердило [111]. Окончательный вывод не позволяет определить возрастной критерий обследованных, который составил около 55 лет.

Можно утверждать, что пролапсы аортального, трикуспидального и пульмонального клапанов редко выступают в качестве самостоятельной патологии и в большинстве случаев сопровождают первичный (синдром) ПМК.

Среди пациентов с ПМК пролапс АоК встречается с частотой 10–20 % [238, 236]. По данным С. L. Ribeiro с соавт. [236], у пациентов с пролапсом АК часто выявляется ПМК с вовлечением обеих створок и ПТК с поражением по меньшей мере двух из трех створок. В исследовании «РЕПЛИКА» изолированного течения ПАК не наблюдалось и данная САС всегда сочеталась с классическим ПМК [1].

Отдельно следует остановиться на вовлечении пролабирующих клапанов в процесс миксоматозной дегенерации. При наличии ПМК миксоматозное поражение ПК составляет 10 % (без его клинически значимой прижизненной дисфункции) [233], а ТКК (по данным аутопсии) может достигать 33–40 % [297]. Сочетание миксоматозных пролапсов нескольких клапанов позволяет говорить о «миксоматозной болезни сердца» [178, 298], основным проявлением которой является первичный (синдром) ПМК [299].

Наиболее полная информация об ассоциации АТАК с прочими САС получена в исследовании «РЕПЛИКА». У обследованных с АТАК достоверно чаще выявлялись ПТК, ППК, аномальные трабекулы ЛЖ и хордальные сети в верхушке ЛЖ [1]. По данным Е. Ф. Онищенко [300], у лиц с АТАК часто выявляются дилатация синусов Вальсальвы и пролабирование створок АоК.

Ряд САС могут быть объединены не только с анатомическими позициями, но и с точки зрения однотипных клинических проявлений, обусловленных общим патогенетическим механизмом их возникновения. При удлинённом ЕК, АМПП и ООО значимо чаще отмечены липотимические состояния и тенденция к цефалгическому синдрому [1]. Подобные жалобы трактуются как следствие с потенциальной возможностью попадания вазоактив-

ных субстанций через межпредсердную коммуникацию в мозговой кровоток, минуя малый круг кровообращения, где в норме должны разрушаться [301, 302].

С позиций клинической практики важно понимать, что рассматриваемые САС могут сочетаться с другими более серьезными сердечно-сосудистыми проявлениями, обусловленными плейотропией мутантных генов, ответственных за развитие менделирующих ННСТ. В частности, в некоторых клинических ситуациях целесообразно проявлять настороженность на предмет ассоциации отелных САС с наследуемыми синдромными и несиндромными семейными аневризмами и расслоениями аорты (Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections, fTAAD), аневризмами коронарных артерий и их рассечениями. В этом случае риск острого аортального синдрома при наследственных аортопатиях перевешивает отдельно взятые риски сопутствующих САС. Аспекты генетически обусловленных аортопатий излагаются в отдельных руководствах.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ Сочетание различных САС характерно для лиц с ННСТ.

■ Внутрипредсердные САС (ЕК, сеть Киари, ООО, АМПП, мобильная МПП), пролапсы трикуспидального, аортального и пульмонального клапанов, а также АТАК чаще встречаются в различных сочетаниях, чем изолированно.

■ Пролапсы аортального, трикуспидального и пульмонального клапанов редко выступают в качестве самостоятельной патологии и в большинстве случаев сопровождают ПМК.

■ С учетом высокой частоты сочетания различных вариантов суправентрикулярных САС выявление одной морфологической единицы требует целенаправленного поиска ассоциированных САС, в том числе с проведением ТТЭхоКГ.

■ Выявление АМПП влечет за собой необходимость дальнейшего обследования для выявления межпредсердных коммуникаций, сочетание с которыми существенно повышает риск эмболических осложнений даже у молодых пациентов.

■ С позиций сочетания пролабирования нескольких клапанов, в том числе в рамках «миксоматозной болезни», у таких пациентов следует предполагать более неблагоприятный прогноз по скорости развития сердечной недостаточности.

■ Отдельные клинические проявления (мигрень, липотимия, синкопальные состояния и пр.) позволяют заподозрить наличие определенных вариантов внутрипредсердных САС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Земцовский Э. В., Малев Э. В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во ИВЭ-СЭП; 2012. [Zemtsovskii E. V., Malev E. G. Malye anomalii serdtsa i displasticheskie fenotipy. SPb.: Izd-vo «IVESEP», 2012. (In Russ.)].
2. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2014;1;35(41):2873-2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
3. Silvestry F. E., Cohen M. S., Armsby L. B. [et al.]. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(8):910-958. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015>
4. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб.: Элбиз-СПб, 2009. [Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziya soedinitel'noj tkani: Rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: «E'lbi-SPb», 2009. (In Russ.)].
5. Нехайчик Т. А. Гемодинамическое обеспечение покоя и физической нагрузки у молодых мужчин с малыми аномалиями сердца : дис. 2009. [Nexajchik T. A. Gemodinamicheskoe obespechenie pokoya i fizicheskoy nagruzki u molodyx muzhchin s malymi anomalijami serdca: dis. 2009. (In Russ.)].
6. Баранова А. В., Скобеева А. В., Скоблов М. Ю. Глава 1 – Геном человека. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н. П. Бочкова, акад. РАМН Е. К. Гинтера, акад. РАМН В. П. Пузырева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Baranova A. V., Skobeeva A. V., Skoblov M. Ju. Glava 1 – Genom cheloveka. Nasledstvennye bolezni: nacional'noe rukovodstvo. pod red. akad. RAMN N. P. Bochkova, akad.

- RAMN E. K. Gintera, akad RAMN V. P. Puzyreva. Moskva: «GJeOTAR-Media», 2012. (In Russ.).
7. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O. [et al.]. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2438-2488. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.537>
8. Authors Task Force Members, Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. [et al.]. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012;33(19):2451-2496. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
9. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. [et al.]. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
10. Porter T. R., Abdelmoneim S., Belcik J. T. [et al.]. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(8):797-810. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.011>
11. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. [et al.]. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2010;47(7):476-485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>
12. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. [et al.]. Ehlers Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics*. 1998;77(1):31-37.
13. Grahame R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J. Rheumatol.* 2000;27:1777-1779.
14. Земцовский Э. В. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр) / Рос. кардиолог. общ-во ; ком. экспертов. *Рос. кард. журнал*. 2013;99(1):32. [Zemcovskij E. V. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie: Rossijskie rekomendacii (I peresmotr). Ros. kardiolog. obshh-vo; kom. e'kspertov. *Ros. kard. zhurnal.* – *Russian Cardiology Journal*. 2013;99(1):32. (In Russ.).]
15. Мартынов А. И., Нечаева Г. И., Акатова Е. В. [и др.]. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1):2-76. [Martynov A. I., Nechaeva G. I., Akatova E. V. [et al.]. Nacional'nye rekomendacii Rossijskogo nauchnogo medicinskogo obshhestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitacii pacientov s displaziyami soedinitel'noj tkani. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(1):2-76. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>
16. Кадурина Т. И., Гнусаев С. Ф., Аббакумова Л. Н. [и др.]. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей : алгоритмы диагностики. Тактика ведения / проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(1):5-35. [Kadurina T. I., Gnusaev S. F., Abbakumova L. N. [et al.]. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noj tkani u detej algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya proekt rossijskix rekomendacij razrabotan komitetom ekspertov pедиатрической группы «Displaziya soedinitel'noj tkani» pri rossijskom nauchnom obshhestve terapevtov. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(1):5-35. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001>
17. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации. Минск: «Профессиональные издания», 2015. [Diagnostika i lechenie nasledstvennyh i mul'tifaktorial'nyh narushenij soedinitel'noj tkani. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. Minsk: «Professional'nye izdaniya», 2015. (In Russ.).]
18. Мартынов А. И., Яковлев В. М., Нечаева Г. И. [и др.]. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи : методические рекомендации для врачей. Омск, 2013. [Martynov A. I., Yakovlev V. M., Nechaeva G. I. [et al.]. Diagnostika i taktika vedeniya pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani v usloviyah pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. Omsk, 2013. (In Russ.).]
19. Нечаева Г. И., Конев В. П., Друк И. В. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : практическое руководство для врачей / под ред. А. И. Мартынова. 2011. [Nechaeva G. I., Konev V. P., Druk I. V. Vyjavlenie i taktika vedeniya pacientov s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej/pod red. A. I. Martynova. 2011. (In Russ.).]
20. Сторожаков Г. И., Гендлин Г. Е., Миллер О. А. Болезни клапанов сердца. М. : Практика, 2012. [Storozhakov G. I., Gendlin G. E., Miller O. A. Bolezni klapanov serdca. M.: «Praktika», 2012. (In Russ.).]
21. Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circulation*. 2005;112(7):1063-1072. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.524371>
22. Meissner I., Khandheria B. K., Heit J. A. [et al.]. Patent foramen ovale: innocent or guilty?: evidence from a prospective population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):440-445. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.044>
23. Petty G. W., Khandheria B. K., Meissner I. [et al.]. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:602-608. <https://doi.org/10.4065/81.5.602>
24. Di Tullio M. R., Sacco R. L., Sciacca R. R. [et al.]. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multi-ethnic population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:797-802. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.063>
25. Онищенко Е. Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПб. : ЕЛБЛ-СПб, 2005. [Onishchenko E. F. Otkrytoe oval'noe okno i insul't v klinicheskoy praktike. SPb: «JeLBI-SPb», 2005. (In Russ.).]
26. Davison P., Clift P. F., Steeds R. P. The role of echocardiography in diagnosis, monitoring closure and post-procedural assessment of patent foramen ovale. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(10):127-134. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq120>
27. Calvert P. A., Rana B. S., Kydd A. C., Shapiro L. M. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011;8(3):148-160. <https://doi.org/10.1038/nr-cardio.2010.224>
28. Guercini F., Acciarresi M., Agnelli G. [et al.]. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. 2008;6(4):549-554. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x>
29. Palomerias E. S., Fossas P. F., Cano A. O. [et al.]. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2009;24(5):304-308.
30. Alsheikh-Ali A. A., Thaler D. E., Kent D. M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009;40(7):2349-2355. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.547828>
31. Иваницкий А. В., Голухова Е. З., Косенко А. И. Открытое овальное окно: роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний и методы их лечения. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;5:65-68. [Ivanickij A. V., Goluhova E. Z., Kosenko A. I. Otkrytoe oval'noe okno: rol' v patogeneze rjada nevrologicheskix zabolevanij i metody ih lechenija. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. – *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;5:65-68. (In Russ.).]
32. Суслина З. А., Фонякин А. В., Четчин А. О. Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта и открытое овальное отверстие. *Клиническая неврология*. 2008;3(2):4-7. [Suslina Z. A., Fonjakin A. V., Chechet-

- kin A. O. Patogeneticheskaja geterogennost' ishemičeskogo insul'ta i otkrytoe oval'noe otverstie. *Klinicheskaja nevrologija*. – *Clinical neurology*. 2008;3(2):4-7. (In Russ.).
33. Diener H. C., Easton J. D., Granger C. B. [et al.]. Rationale, objectives and design of a secondary stroke prevention study of dabigatran etexilate versus acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT-ESUS). *International Journal of Stroke*. 2014;9:216.
34. Srivastava T. N., Payment M. F. Paradoxical embolism–thrombus in transit through a patent foramen ovale. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(10):681. <https://doi.org/10.1056/nejm199709043371005>
35. Hart R. G., Diener H. C., Coutts S. B. [et al.]. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology*. 2014;13(4):429-438.
36. Di Tullio M., Sacco R. L., Venketasubramanian N. [et al.]. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke*. 1993;24(7):1020-1024.
37. Cramer S. C., Rordorf G., Maki J. H. [et al.]. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004;35(1):46-50. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000106137.42649.ab>
38. Scarvelis D., Wells P. S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;175(9):1087-1092. doi:10.1503/cmaj.060366
39. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart*. 2005;91(4):444-448. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.052258>
40. Overell J. R., Bone I., Lees K. R. [et al.]. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-1179. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.8.1172>
41. Caputi L., Usai S., Carriero M. R. [et al.]. Microembolic Air Load During Contrast Transcranial Doppler: A Trigger for Migraine With Aura? Headache: *The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(8):1320-1327. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01621.x>
42. Karttunen V., Hiltunen L., Rasi V. [et al.]. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2003;14(3):261-268. <https://doi.org/10.1097/01.mbc.00000061288.28953.c8>
43. Bezzi G., Bolzani W., Compagnoni V. [et al.]. Factor V Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke. *Neurological Sciences*. 2002;23(5):229-231. <https://doi.org/10.1007/s100720200046>
44. Carod-Artal F. J., Vilela S. N., Portugal D. Thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patients. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2006;21(10):710-716. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01156.x>
45. Sastry S., Riding G., Morris J. [et al.]. Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(4):686-691. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.074>
46. Jauch E. C., Saver J. L., Adams H. P. Jr. [et al.]. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2013;44(3):870-947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
47. Kernan W. N., Ovbiagele B., Black H. R. [et al.]. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2014;45(7):2160-2236. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000024>
48. Burchell H. B. Reflect orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypotension. *Am. J. Physiol*. 1949;159:563-564.
49. Cheng T. O. Platypnea orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 1999;47(1):64-66. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-726X\(199905\)47:1<64::AID-CCD15>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-726X(199905)47:1<64::AID-CCD15>3.0.CO;2-6)
50. Medina A., de Lezo J. S., Caballero E. [et al.]. Platypnea-orthodeoxia due to aortic elongation. *Circulation*. 2001;104(6):741-741. <https://doi.org/10.1161/hc3101.093603>
51. Pinto F. J. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart*. 2005;91(4):438-440. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.052233>
52. Sommer R. J., Hijazi Z. M., Rhodes J. F. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult: Part I: Shunt Lesions. *Circulation*. 2008;117(8):1090-1099. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.714402>
53. Torti S. R., Billinger M., Schwerzmann M. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *ACC Current Journal Review*. 2004;13(10):25. <https://doi.org/10.1016/j.accreview.2004.08.065>
54. Шарыкин А. С. Открытое овальное окно – малая аномалия сердца или порок? *Педиатрия*. 2013;1:24-27. [Sharykin A. S. Patent foramen ovale – small abnormality or heart defect? *Pediatrics*. 2013;1:24-27. (In Russ.).]
55. Mojadidi M. K., Bogush N., Caceres J. D. [et al.]. Diagnostic Accuracy of Transesophageal Echocardiogram for the Detection of Patent Foramen Ovale: A Meta-Analysis. *Echocardiography*. 2013;31(6):752-758. <https://doi.org/10.1111/echo.12462>
56. Buchholz S., Shakil A., Figtree G. A. [et al.]. Diagnosis and management of patent foramen ovale. *Postgraduate Medical Journal*. 2012;88(1038):217-225. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2011-130368>
57. Tanaka J., Harada K., Izumo M. [et al.]. Classification of Patent Foramen Ovale Tunnel Morphology; A Real Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiographic Study. *Circulation*. 2012;126(21):A16788.
58. Newton J. D., Mitchell A. R. J., Wilson N. [et al.]. Intracardiac Echocardiography for Patent Foramen Ovale Closure: Justification of Routine Use. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(4):369. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.02.005>
59. Yared K., Baggish A. L., Solis J. [et al.]. Echocardiographic Assessment of Percutaneous Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defect Closure Complications. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(2):141-149. <https://doi.org/10.1161/circimaging.108.83436>
60. González-Alujas T., Evangelista A., Santamarina E. [et al.]. Diagnosis and Quantification of Patent Foramen Ovale. Which Is the Reference Technique? Simultaneous Study With Transcranial Doppler, Transthoracic and Transesophageal Echocardiography. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2011;64(2):133-139. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2010.10.014>
61. Шарыкин А. С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. 2-е изд. М.: БИНОМ, 2009. [Sharykin A. S. Vrozhdyonnye poroki serdca. Rukovodstvo dlya peditrov, kardiologov, neonatologov. 2 izd. M.: «BINOM», 2009. (In Russ.).]
62. Touboul P. J., Elbaz A., Koller C. [et al.]. GÉNIC Investigators. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Étude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral (GÉNIC) case-control study. *Circulation*. 2000;102(3):313-318. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.3.313>
63. Суслина З. А., Верещагин Н. В., Пирадов М. А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. *Consilium medicum*. 2001;3(5):218-221. [Suslina Z. A., Vereshhagin N. V., Piradov M. A. Podtipy ishemičeskix narushenij mozgovogo krovoobrashheniya: diagnostika i lechenie. *Consilium medicum*. 2001;3(5):218-221. (In Russ.).]
64. Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. [et al.]. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
65. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. *Acta Neurol. Belg*. 2010;110(2):135-147.
66. Arquiza C., Coste J., Touboul P.-J. [et al.]. Is Patent Foramen Ovale a Family Trait? A Transcranial Doppler Sonographic Study. *Stroke*. 2001;32(7):1563-1566. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.7.1563>

67. Thaler D. E., Saver J. L. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Current Opinion in Cardiology*. 2008;23(6):537-544. <https://doi.org/10.1097/hco.0b013e32831311bd>
68. Schuchlenz H. W., Weihs W., Horner S. [et al.]. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *The American Journal of Medicine*. 2000;109(6):456-462. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00530-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00530-1)
69. Messé S. R., Silverman I. E., Kizer J. R. [et al.]. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: [RETIRED]. *Neurology*. 2004;62(7):1042-1050. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000119173.15878.f3>
70. Arauz A., Murillo L., Márquez J. M. [et al.]. Long-Term Risk of Recurrent Stroke in Young Cryptogenic Stroke Patients with and without Patent Foramen Ovale. *International Journal of Stroke*. 2011;7(8):631-634. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00641.x>
71. Mas J.-L., Arquizan C., Lamy C. [et al.]. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(24):1740-1746. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011503>
72. Lamy C., Giannesini C., Zuber M. [et al.]. Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale: The PFO-ASA Study. *Stroke*. 2002;33(3):706-711. <https://doi.org/10.1161/hs0302.104543>
73. Katsanos A. H., Spence J. D., Bogiatzi C. [et al.]. Recurrent Stroke and Patent Foramen Ovale. *Stroke*. 2014;45(11):3352-3359. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.007109>
74. Whitlock R. P., Sun J. C., Frenes S. E. [et al.]. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. *Chest*. 2012;141(2):e576S-e600S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2305>
75. Messé S. R., Gronseth G., Kent D. M. [et al.]. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter). *Neurology*. 2016;87(8):815-821. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000002961>
76. Furlan A. J., Reisman M., Massaro J. [et al.]. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(11):991-999. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009639>
77. Meier B., Kalesan B., Mattle H. P. [et al.]. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(12):1083-1091. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1211716>
78. Carroll J. D., Saver J. L., Thaler D. E. [et al.]. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(12):1092-1100. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1301440>
79. Sacco R. L., Prabhakaran S., Thompson J. L. P. [et al.]. Comparison of Warfarin versus Aspirin for the Prevention of Recurrent Stroke or Death: Subgroup Analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2006;22(1):4-12. <https://doi.org/10.1159/000092331>
80. Homma S. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-2631. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017498.88393.44>
81. Ten Hove M., Mohr J. P., Thompson J. L. P., Lazar R. M. [et al.]. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2002;22(3):252. <https://doi.org/10.1097/00041327-200209000-00027>
82. Shariat A., Yaghoubi E., Farazdaghi M. [et al.]. Comparison of medical treatments in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: a randomized clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(2):94.
83. Hara H., Virmani R., Ladich E. [et al.]. Patent Foramen Ovale: Current Pathology, Pathophysiology, and Clinical Status. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(9):1768-1776. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.038>
84. Silver M. D., Dorsey J. S. Aneurysms of the septum primum in adults. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1978;102(2):62-65.
85. Жерко О. М. Малые аномалии сердца у детей : уч.-метод. пособие. Минск : БелМАПО, 2007. [Zherko O. M. Malye anomalii serdca u detej. Uch.-metod. posobie. Minsk: «BelMAPO», 2007. (In Russ.)].
86. Шарыкин А. С. Открытое овальное окно – малая аномалия сердца или порок? *Педиатрия*. 2013;1:24-27. [Sharykin A. S. Patent foramen ovale – small abnormality or heart defect? *Pediatrics*. – *Pediatrics*. 2013;1:24-27. (In Russ.)].
87. Burger A. J., Sherman H. B., Charlamb M. J. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: A prospective, long-term study. *American Heart Journal*. 2000;139(1):149-152. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(00\)90322-3](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(00)90322-3)
88. Nihoyannopoulos P., Kisslo J. Echocardiography. Springer Verlag, 2009. <https://doi.org/10.1007/978-1-84882-293-1>
89. Рыбакова М. К., Алехин М. Н., Митьков В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Издательский дом Видар-М, 2008. [Rybakova M. K., Alehin M. N., Mit'kov V. V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. Jehokardiografija. Izd. 2-e, ispr. i dop. M.: «Izdatel'skij dom Vidar-M», 2008. (In Russ.)].
90. Кужель Д. А., Матюшин Г. В., Савченко Е. А. Вопросы диагностики открытого овального окна. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;1:70-75. [Kuzhel D. A., Matyushin G. V., Savchenko E. A. Problems of diagnosis PFO. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. – *Siberian medical review*. 2014;1:70-75. (In Russ.)].
91. Hanley P. C., Tajik A. J., Hynes J. K. [et al.]. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: Report of 80 consecutive cases. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;6(6):1370-1382. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80228-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80228-x)
92. Olivares-Reyes A., Chan S., Lazar E. J. [et al.]. Atrial septal aneurysm: A new classification in two hundred five adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1997;10(6):644-656. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(97\)70027-0](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(97)70027-0)
93. Roudant R., Gosse R., Chague E. [et al.]. Clinical and echocardiographic feature of the aneurysm on the atrial septum in infants and adults: experiences with 44 cases. *Echocardiography*. 1989;6:357-362. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.1989.tb00316.x>
94. Pearson A., Nagelhout D., Castello R. [et al.]. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991;18(122):3-9. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90539-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90539-1)
95. Jatav R. K. [et al.]. Atrial septal aneurysm in adult patients: spectrum of clinical, echocardiographic presentation and to propose a new classification on the basis of trans-thoracic-two-dimensional echocardiography. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2014;2(2):708-717. <https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20140564>
96. Mugge A., Daniel W. G., Angermann C. [et al.]. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995;91(11):2785-2792. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2785>
97. Ghosh S., Ghosh A. K., Ghosh S. K. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(977):173-177. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.051094>
98. Gallet B., Malergue M. C., Adams C. [et al.]. Atrial septal aneurysm: potential cause of systemic embolism. An echocardiographic study. *Heart*. 1985;53(3):292-297. doi:10.1136/hrt.53.3.292
99. Agmon Y., Khandheria B. K., Meissner I. [et al.]. Frequency of Atrial Septal Aneurysms in Patients With Cerebral Ischemic Events. *Circulation*. 1999;99(15):1942-1944. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.15.1942>
100. Janion M., Kurzawski J., Sielski J. [et al.]. Dispersion of P wave duration and P wave vector in patients with atrial septal aneurysm. *EP Europace*. 2007;9(7):471-474. <https://doi.org/10.1093/europace/eum089>

101. MATTIOLI A. P559 Mitral valve prolapse and atrial septal aneurysm in young patients with stroke and normal carotid arteries. *European Heart Journal*. 2003;24(5):92. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)93997-2](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)93997-2)
102. Garg R., Khaja A., Madsen R. [et al.]. Observer Variation in the Echocardiographic Measurement of Maximum Atrial Septal Excursion: A Comparison of M-Mode with Two-Dimensional or Transesophageal Echocardiography. *Echocardiography*. 2009;26(10):1122-1126. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.00964.x>
103. Bakalli A., Kamberi L., Pillana E. [et al.]. Atrial septal aneurysm associated with additional cardiovascular comorbidities in two middle age female patients with ECG signs of right bundle branch block: two case reports. *Cases Journal*. 2008;1(1):51. <https://doi.org/10.1186/1757-1626-1-51>
104. Anzola G. P., Giusti DEL Giardino L., Piras M. P. Patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(8):1675-1677. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03887.x>
105. Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? *Heart*. 2004;90(11):1245-1247. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.031500>
106. Roberts W. C. Aneurysm (redundancy) of the atrial septum (fossa ovale membrane) and prolapse (redundancy) of the mitral valve. *The American Journal of Cardiology*. 1984;54(8):1153-1154. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(84\)80172-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80172-1)
107. Iliceto S., Papa A., Sorino M. [et al.]. Combined atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse: Detection by two-dimensional echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 1984;54(8):1151-1153. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(84\)80171-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80171-x)
108. Abinader E. G., Rokey R., Goldhammer E. [et al.]. Prevalence of atrial septal aneurysm in patients with mitral valve prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 1988;62(16):1139-1140. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90569-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90569-3)
109. Rahko P. S., Xu Q. B. Increased prevalence of atrial septal aneurysm in mitral valve prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 1990;66(2):235-237. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90599-v](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90599-v)
110. Cheng T. O. Atrial septal aneurysm as a "newly discovered" cause of stroke in patients with mitral valve prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 1991;67(4):327-328. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90587-b](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90587-b)
111. Freed L. A., Levy D., Levine R. A. [et al.]. Mitral valve prolapse and atrial septal aneurysm: an evaluation in the framingham heart study. *The American Journal of Cardiology*. 2002;89(11):1326-1329. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02340-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02340-8)
112. Lee J.-Y., Song J.-K., Song J.-M. [et al.]. Association Between Anatomic Features of Atrial Septal Abnormalities Obtained by Omni-Plane Transesophageal Echocardiography and Stroke Recurrence in Cryptogenic Stroke Patients with Patent Foramen Ovale. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(1):129-134. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.025>
113. Rigatelli G., Dell'Avvocata F., Braggion G. [et al.]. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with patent foramen ovale: An intracardiac echocardiographic study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008;72(7):973-976. <https://doi.org/10.1002/ccd.21761>
114. Wahl A., Meier B., Schwerzmann M. [et al.]. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):377-380. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.043>
115. Greutmann M., Greutmann-Yantiri M., Kretschmar O. [et al.]. Percutaneous PFO Closure with Amplatzer PFO Occluder: Predictors of Residual Shunts at 6 Months Follow-up. *Congenital Heart Disease*. 2009;4(4):252-257. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2009.00302.x>
116. Яровая И. М. Органые особенности гистологического строения венозных сосудов и возрастные их изменения. В кн.: Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. М.: Медицина, 1971. [Yarovaya I. M. Organnye osobennosti gistologicheskogo stroeniya venoznykh sosudov i voznrastnye ix izmeneniya. V kn.: Ocherki po gemodinamicheskoy perestrojke stenki. M.: «Medicina», 1971. (In Russ.)].
117. Тен С. А. К морфологии клапана нижней полой вены человека. 9-й Всесоюз. съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: тез. докл. Минск, 1981. [Ten S. A. K morfologii klapana nizhnej poloj veny cheloveka. 9 Vsesoyuz. s'ezd anatomov, gistologov i e'mbriologov: tez.dokl: Minsk, 1981. (In Russ.)].
118. Ухов Ю. И., Колобаев А. В. Устьевого клапана нижней полой вены-пятый клапан сердца(?). *Морфология*. 1982;82(3):95-100. [Uhov Yu. I., Kolobaev A. V. Ust'evoy klapan nizhnej poloj veny-pyatyj klapan serdca(?). *Morfologiya*. – *Morphology*. 1982;82(3):95-100. (In Russ.)].
119. Laguna G., Arce N., Blanco M. Giant Chiari Network, Foramen Ovale, and Paradoxical Embolism. *Revista Española de Cardiología* (English Edition). 2015;68(3):250. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.03.020>
120. Schneider B., Hofmann T., Justen M. H. [et al.]. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(1):203-210. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00144-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00144-0)
121. Юдина О. А. Морфологическая и клиническая характеристика малых аномалий сердца : автореф. ... дис. канд. мед. наук. Минск, 2009. [Yudina O. A. Morfoloicheskaya i klinicheskaya charakteristika malyx anomalij serdca: avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Minsk, 2009. (In Russ.)].
122. Алехин М. Н. Эхокардиографическая диагностика сети Хиари. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2014;5:119-127. [Alexin M. N. E'xokardiograficheskaya diagnostika seti Xiari. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. – *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2014;5:119-127. (In Russ.)].
123. Yater W. M. Pathologic changes in auricular fibrillation and in allied arrhythmias. *Archives of Internal Medicine*. 1929;43(6):808. <https://doi.org/10.1001/archinte.1929.00130290079005>
124. Orbison J. L. Thrombosis of anomalous chordae in the right atrium (Chiari's network). *Am. Heart J*. 1949;37(1):119-122. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(49\)91435-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(49)91435-0)
125. Chevallier S., Cook S. Shoulder pain after PFO closure: look at the Chiari network. 2011. Available at: <http://www.revespcardiol.org/en/giant-chiari-network-foramen-ovale/articulo/90387090/> – Date of access: 23.01.2016.
126. Rigatelli G., Dell'Avvocata F., Cardaioli P. [et al.]. Migraine–Patent Foramen Ovale Connection: Role of Prominent Eustachian Valve and Large Chiari Network in Migrainous Patients. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2008;336(6):458-461. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e31816e189d>
127. Payne D. M., Baskett R. J., Hirsch G. M. Infectious endocarditis of a Chiari network. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(4):1303-1305. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00522-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00522-8)
128. Mousavi N., Bhagirath K., Ariyaratna V. [et al.]. Chiari Network Endocarditis: Not Just an Innocent Bystander. *Echocardiography*. 2008;25(6):642-645. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00651.x>
129. Latif F., Peyton M., Laszik Z. [et al.]. Infective Endocarditis of a Papillary Fibroelastoma on Chiari Network of Right Atrium: A Case Report. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):188.e3-188.e4. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.08.033>
130. Koz C., Yokusoglu M., Baysan O. [et al.]. Giant Chiari network mimics intracardiac tumor in a case of neurofibromatosis. *International Journal of Cardiology*. 2008;130(3):488-489. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.05.099>
131. Loukas M., Sullivan A., Tubbs R. S. [et al.]. Chiari's network: review of the literature. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2010;32(10):895-901. <https://doi.org/10.1007/s00276-010-0639-z>
132. Helwig F. C. The frequency of anomalous reticula in the right atrium of the human heart "Chiari network". Report of eight cases. *Am. J. Pathol*. 1932;8(1):73-79.
133. Yater W. M. The paradox of Chiari's network: Review and report of a case of Chiari's network ensnaring a large embolus. *American Heart Journal*. 1936;11(5):542-553.

134. Yuen S. T., Dickens P. Sudden death from secondary massive pulmonary embolism derived from marrow emboli trapped by Chiari's network. *Forensic Sci. Int.* 1992;52:211-214. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(92\)90109-A](https://doi.org/10.1016/0379-0738(92)90109-A)
135. Powell E. D. U., Mullaney J. M. The Chiari network and the valve of the inferior vena cava. *Hear.* 1960;22(4):579-584. <https://doi.org/10.1136/hrt.22.4.579>
136. Benbow E. W., Love E. M., Love H. G. [et al.]. Massive Right Atrial Thrombus Associated with a Chiari Network and a Hickman Catheter. *American Journal of Clinical Pathology.* 1987;88(2):243-248. <https://doi.org/10.1093/ajcp/88.2.243>
137. Prajapat L., Ariyaratnam V., Spodick D. H. Abnormal Atrial Depolarization Associated with Chiari Network? *Cardiology.* 2006;108(3):214-216. <https://doi.org/10.1159/000096780>
138. Alegria-Barrero E., Alegria-Barrero A., Gómez J. J. G. [et al.]. Chiari's network and paroxysmal atrial fibrillation. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2011;64(8):727-728.
139. Teo E. Y., Littleman F., Hamlin M. P. A Chiari Network and Difficult Cannulation of the Coronary Sinus for Retrograde Perfusion. *Anesthesia & Analgesia.* 2010;111(1):79-81. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181e05329>
140. Aydin A., Gurol T., Yilmazer M. S. [et al.]. Catheter entrapment around the Chiari Network during percutaneous atrial septal defect closure. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi. The Anatolian Journal of Cardiology.* 2011;11(2). <https://doi.org/10.5152/akd.2011.047>
141. Goldschlager A., Goldschlager N., Brewster H. [et al.]. Catheter Entrapment in a Chiari Network Involving an Atrial Septal Defect. *Chest.* 1972;62(3):345-346. <https://doi.org/10.1378/chest.62.3.345>
142. Salmeron O., Zarco P., Nunez L. Unusual complication of right catheterization: hooking of the catheter in Chiari's network. *Archivos del Instituto de Cardiología de Mexico.* 1966;36(4):387.
143. Jain R. Nature Identical Curcumin. *International Journal of Applied and Basic Medical Research.* 2013;3(2):134. <https://doi.org/10.4103/2229-516x.117104>
144. Limacher M. C., Gutgesell H. P., Wesley Vick G. [et al.]. Echocardiographic anatomy of the eustachian valve. *The American Journal of Cardiology.* 1986;57(4):363-365. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90930-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90930-6)
145. Asirdizer M., Tatlisumak E. The role of eustachian valve and patent foramen ovale in sudden death. *Journal of Clinical Forensic Medicine.* 2006;13(5):262-267. <https://doi.org/10.1016/j.jcfm.2005.11.009>
146. Gulel O., Yazici M., Sahin M. Unusual Elongation of the Eustachian Valve. *International Heart Journal.* 2007;48(1):113-116. <https://doi.org/10.1536/ihj.48.113>
147. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста. Режим доступа: http://www.mks.ru/library/books/bum/kniga01/glava_13.htm. Ссылка активна на 10.01.2016. [Ul'trazvukovaya semiotika i diagnostika v kardiologii detskogo vozrasta. Available at: www.mks.ru/library/books/bum/kniga01/glava_13.htm. Accessed January 10, 2016. (In Russ.)]
148. 3D echocardiography: the art of defining cardiac morphology. Available at: www.3dechocardiography.com/Cortriatriatum_Dexter.html. Accessed January 24, 2016.
149. Vale T. A., Newton J. D., Orchard E. [et al.]. Prominence of the Eustachian valve in paradoxical embolism. *European Journal of Echocardiography.* 2010;12(1):33-36. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq100>
150. Schuchlenz H. W., Saurer G., Weihs W. [et al.]. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2004;17(3):231-233. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2003.12.003>
151. Barriales Álvarez V., Álvarez Tamargo J. A., García Aguado M. [et al.]. Trombo flotante sobre la válvula de Eustaquio como complicación de la enfermedad tromboembólica venosa. *Medicina Clínica.* 2002;119(12):479. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)73466-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)73466-0)
152. Jolly N., Kaul U. A., Khalilullah M. Right atrial thrombus over eustachian valve – successful lysis with streptokinase. *International Journal of Cardiology.* 1991;30(3):354-356. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(91\)90016-i](https://doi.org/10.1016/0167-5273(91)90016-i)
153. Maddury J., Alla V. M., Misra R. C. [et al.]. Thrombus on the eustachian valve leading to recurrent pulmonary embolism: A rare problem requiring aggressive management. *Canadian Journal of Cardiology.* 2009;25(12):e422-e423. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(09\)70537-9](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70537-9)
154. Suchato C., Kitiyakara K., Arkrawong K. Suprahepatic membranous obstruction of inferior vena cava. *Journal of the Canadian Association of Radiologists.* 1977;28(2):148-149.
155. Schmid E., Scheule A., Locke A. [et al.]. Echocardiographic-Guided Placement of Venous Cannula Due to Inferior Vena Cava Obstruction Through a Large Eustachian Valve. *Anesthesia & Analgesia.* 2010;111(1):76-78. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181e05310>
156. Kokkonen L., Anttonen O., Voutilainen S. [et al.]. Central cyanosis and persisting eustachian valve. *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja.* 2005;121(3):311.
157. Condoluci C., Di Donato R. M., Marcelletti C. [et al.]. Central cyanosis in a newborn infant due to a prominence of the eustachian valve. *Giornale italiano di cardiologia.* 1994;24(2):151-154.
158. Bonde P., Sachithanandan A., Graham A. N. [et al.]. Right atrial myxoma arising from the Eustachian valve in a patient with colonic polyposis. *The Journal of heart valve disease.* 2002;11(4):601-602.
159. Shigemitsu O., Hadama T., Mori Y. [et al.]. Ruptured abdominal aortic aneurysms: Perioperative management and operative method. *Cardiovascular Surgery.* 1995;3:76-76. [https://doi.org/10.1016/0967-2109\(95\)94188-3](https://doi.org/10.1016/0967-2109(95)94188-3)
160. Nkomo V. T., Miller F. A. Eustachian valve cyst. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2001;14(12):1224-1226. <https://doi.org/10.1067/mje.2001.115390>
161. Pellicelli A. M., Pino P., Terranova A. [et al.]. Eustachian valve endocarditis: a rare localization of right side endocarditis. A case report and review of the literature. *Cardiovascular Ultrasound.* 2005;3(1). <https://doi.org/10.1186/1476-7120-3-30>
162. Román J. A. S., Vilacosta I., Sarriá C. [et al.]. Eustachian valve endocarditis: Is it worth searching for? *American Heart Journal.* 2001;142(6):1037-1040. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.119125>
163. Halimi F., Hidden-Lucet F., Tonet J. [et al.]. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 1999;3(2):169-172. <https://doi.org/10.1023/a:1009829832500>
164. Nakagawa H., Lazzara R., Khastgir T. [et al.]. Role of the Tricuspid Annulus and the Eustachian Valve/Ridge on Atrial Flutter: Relevance to Catheter Ablation of the Septal Isthmus and a New Technique for Rapid Identification of Ablation Success. *Circulation.* 1996;94(3):407-424. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.3.407>
165. Schrem S. S., Freedberg R. S., Gindea A. J. [et al.]. The association between unusually large eustachian valves and atrioventricular valvular prolapse. *American Heart Journal.* 1990;120(1):204-206. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90179-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90179-2)
166. Yavuz T., Nazli C., Kinay O. [et al.]. Giant Eustachian valve: with echocardiographic appearance of divided right atrium. *Texas Heart Institute Journal.* 2002;29(4):336.
167. Martínez-Quintana E., Rodríguez-González F., Marrero-Santiago H. [et al.]. Cor Triatriatum Dexter versus Prominent Eustachian Valve in an Adult Congenital Heart Disease Patient. *Congenital Heart Disease.* 2012;8(6):589-591. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2012.00648.x>
168. Roberson D. A., Javois A. J., Cui W. [et al.]. Double Atrial Septum with Persistent Interatrial Space: Echocardiographic Features of a Rare Atrial Septal Malformation. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2006;19(9):1175-1181. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.04.001>
169. Modi K., Reddy P., Madhusudanannair V. Diagnosis of a Very Rare Variant of Cor Triatriatum Dexter by Contrast Echocardiography: A Case Report. *Echocardiography.* 2009;26(2):220-223. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00777.x>
170. Seyfert H., Bohlscheid V., Bauer B. Double atrial septum with persistent interatrial space and transient ischaemic attack. *European Journal of Echocardiography.* 2008;9(5):707-708. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jen161>

171. Javois A. J., Roberson D. A. Unusual Atrial Septal Anatomy Resulting in an Interatrial Chamber: The True Triatrial Heart? *Pediatric Cardiology*. 2007;28(3):224-228. <https://doi.org/10.1007/s00246-006-0057-5>
172. Becker A., Buss M., Sebening W. [et al.]. Acute Inferior Cardiac Inflow Obstruction Resulting from Inadvertent Surgical Closure of a Prominent Eustachian Valve Mistaken for an Atrial Septal Defect. *Pediatric Cardiology*. 1999;20(2):155-157. <https://doi.org/10.1007/s002469900427>
173. Tarnowska A., Werner B., Godlewski K. Difficulties in transcatheter closure of atrial septal defect-persistent Eustachian valve. *Kardiologia polska*. 2003;59(9):258-260.
174. Onorato E., Pera I. G., Melzi G. [et al.]. Persistent redundant Eustachian valve interfering with Amplatzer PFO occluder placement: Anatomico-clinical and technical implications. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2002;55(4):521-524. <https://doi.org/10.1002/ccd.10141>
175. Ucar O., Canbay A., Diker E. [et al.]. Long Eustachian valve interfering with the access to coronary sinus during biven-tricular pacemaker implantation. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi. The Anatolian Journal of Cardiology*. 2010;10(2):185-186. <https://doi.org/10.5152/akd.2010.047>
176. Scacciatella P., Butera G., Meynet I. [et al.]. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Anatomical and Clinical High-Risk Characteristics: Long-Term Efficacy and Safety. *Journal of Interventional Cardiology*. 2011;24(5):477-484. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2011.00652.x>
177. Ho S. Y. Anatomy of the mitral valve. *Heart*. 2002;88(4):5-10. <https://doi.org/10.1136/heart.88.suppl.4.iv5>
178. Grewal J., Suri R., Mankad S. [et al.]. Mitral Annular Dynamics in Myxomatous Valve Disease: New Insights With Real-Time 3-Dimensional Echocardiography. *Circulation*. 2010;121(12):1423-1431. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.901181>
179. Barlow J. B., Bosman C. K., Pocock W. A. [et al.]. Late systolic murmurs and non-ejection («mid-late») systolic clicks. An analysis of 90 patients. *Heart*. 1968;30(2):203-218. <https://doi.org/10.1136/hrt.30.2.203>
180. Carpentier A., Lacourget F., Camilleri J. P. [et al.]. Fibroelastic dysplasia of the mitral-valve-an anatomical and clinical entity. *In Circulation*. 1980;62(4):207-207.
181. Freed L. A., Acierno J. S., Dai D. [et al.]. A Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 11p15.4. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72(6):1551-1559. <https://doi.org/10.1086/375452>
182. Nesta F. New Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 13: Clinical Insights From Genetic Studies. *Circulation*. 2005;112(13):2022-2030. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.516930>
183. Kyndt F., Gueffet J.-P., Probst V. [et al.]. Mutations in the Gene Encoding Filamin A as a Cause for Familial Cardiac Valvular Dystrophy. *Circulation*. 2006;115(1):40-49. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.622621>
184. Рудой А. С., Летковская Т. А., Урываев А. М. [и др.]. Роль TGF β -индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобными состояниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(6):14-18. [Rudoj A. S., Letkovskaja T. A., Uryvaev A. M. [et al.]. Rol' TGF β -indukcii i gastrointestinal'nyh miofibroblastov v patomorfogeneze hronicheskogo gastrita u pacientov s sindromom Marfana i marfanopodobnymi sostojanijami. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. – *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;(6):14-18. (In Russ.)].
185. Громова О. А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. *Диспл. соединит. ткан.* 2008;1:25-34. [Gromova O. A. Molekulyarnye mehanizmy vozdeystvija magnija na displaziju soedinitel'noj tkani. *Displ. soedinit. tkan.* – *Connective tissue dysplasia*. 2008;1:25-34. (In Russ.)].
186. Клеменов А. В. Проплапс митрального клапана. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ИД Медпрактика-М., 2005. [Klemenov A. V. Prolaps mitral'nogo klapana. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: «ID Medpraktika-M», 2005. (In Russ.)].
187. Schneider A., Sorrentino M. Definition and diagnosis of mitral valve prolapse 2013. Available at: http://medicine.ucsf.edu/education/reesed/Chiefs_cover_sheets/mvp.pdf.
188. Shah P. M. Current concepts in mitral valve prolapse–Diagnosis and management. *Journal of Cardiology*. 2010;56(2):125-133. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2010.06.004>
189. Braunwald E., Bonow R., Mann D. [et al.]. Foreword. Preventive Cardiology: Companion to Braunwald's Heart Disease. 2011. xiii. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-1366-4.00039-1>
190. Bonow R. O., Carabello B. A., Chatterjee K. [et al.]. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(13):e1-e142. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.007>
191. Otto C. M., Bonow R. O. Valvular Heart Disease. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2012;1468-1539. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-0398-6.00066-4>
192. Otto C. M., Bonow R. O. Preface. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2009;452. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-5892-2.00045-3>
193. Grau J., Pirelli L., Yu P.-J. [et al.]. The genetics of mitral valve prolapse. *Clinical Genetics*. 2007;72(4):288-295. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00865.x>
194. Pellerin D., Brecker S., Veyrat C. Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse. *Heart*. 2002;88(4):20iv-28. <https://doi.org/10.1136/heart.88.suppl.4.iv20>
195. Anyanwu A. C., Adams D. H. Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;19(2):90-96. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2007.04.002>
196. Adams D. H., Rosenhek R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *European Heart Journal*. 2010;31(16):1958-1966. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq222>
197. Guy T. S., Hill A. C. Mitral Valve Prolapse. *Annual Review of Medicine*. 2012;63(1):277-292. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-022811-091602>
198. Griffin B. P. Myxomatous Mitral Valve Disease. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's. *Heart Disease*. 2009;243-259. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-5892-2.00015-5>
199. Малев Э. Г. Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана. 2014. [Malev E. G. Rasprostranennost, patogeneticheskiye mekhanizmy i osobennosti vedeniya patsiyentov s prolapsom mitral'nogo klapana. 2014. (In Russ.)].
200. Theal M., Sleik K., Anand S. [et al.]. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups. *The Canadian journal of cardiology*. 2004;20(5):511-515.
201. Devereux R. B., Jones E. C., Roman M. J. [et al.]. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the strong heart study. *The American Journal of Medicine*. 2001;111(9):679-685. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00981-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00981-0)
202. 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. *American Heart Journal*. 1999;138(3):486-492. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70151-1](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70151-1)
203. Земцовский Э. В. Спортивная кардиология. СПб.: Гиппократ, 1995. [Zemcovskij Je. V. Sportivnaja kardiologija. SPb: «Gippokrat», 1995. (In Russ.)].
204. Рудой А. С. Распространенность и актуальные вопросы военно-врачебной экспертизы пролапса митрального клапана. *Военная медицина*. 2011;1:36-41. [Rudoj A. S. Rasprostranennost' i aktual'nye voprosy voenno-vrachebnoj jekspertizy prolapsa mitral'nogo klapana. *Voennaja medicina*. – *Military medicine*. 2011;1:36-41. (In Russ.)].
205. Freed L. A., Benjamin E. J., Levy D. [et al.]. Mitral valve prolapse in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(7):1298-1304. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02161-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02161-7)

206. Малев Э. Г., Реева С. В., Тимофеев Е. В. [и др.]. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2010;1:35-41. [Malev Je. G., Reeva S. V., Timofeev E. V. [et al.]. Sovremennye podhody k diagnostike i ocenke rasprostranennosti prolapsa mitral'nogo klapana u lic mladogo vozrasta. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. – *Russian Cardiology Journal*. 2010;1:35-41. (In Russ.)].
207. Levine R. A., Handschumacher M. D., Sanfilippo A. J. [et al.]. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1989;80(3):589-598. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.3.589>
208. Bonow R. O., Carabello B. A., Chatterjee K. [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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114(5):e84-e231. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.176857>
209. Рудой А. С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. [Rudoj A. S. Zabolevaniya verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u lic mladogo vozrasta, associirovannye s nasledstvennymi narushenijami soedinitel'noj tkani (osobennosti klinicheskoy kartiny, jetiologii, patomorfogenez a i prognoza klinicheskogo techenija): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2009. (In Russ.)].
210. Глотов А. В., Миниевич О. Л. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней. *Омский научный вестник*. 2005;1(30):107-110. [Glotov A. V., Minievich O. L. Sosudisto-trombocitarnyj gemostaz pri displazii soedinitel'noj tkani i zabolevaniyah, associirovannyh s nej. *Omskij nauchnyj vestnik*. – *Omsk Scientific Bulletin*. 2005;1(30):107-110. (In Russ.)].
211. Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):45-50. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50> [Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N. The specifics of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):45-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50>
212. Гладких Н. Н. Пролапс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани. 2009;40. [Gladkikh, N. N. Prolaps mitral'nogo klapana: kliniko-patogeneticheskij analiz s pozicii displazii soedinitel'noj tkani. 2009;40. (In Russ.)].
213. Клеменов А. В. Синдром вегетативной дистонии у юношей с пролапсом митрального клапана. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;10(2). [Klemenov A. V. Sindrom vegetativnoj distonii u junoshey s prolapsom mitral'nogo klapana. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2008;10(2). (In Russ.)].
214. Bourdarias J. P. Mitral valve prolapse: a severe abnormality? *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1991;84(7):981-986.
215. DeGuire S., Gevirtz R., Kawahara Y. [et al.]. Hyperventilation syndrome and the assessment of treatment for functional cardiac symptoms. *The American Journal of Cardiology*. 1992;70(6):673-677. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90211-g](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90211-g)
216. Wikiecho. Available at: www.wikiecho.org/wiki/File: Accessed January 29, 2016.
217. Ягода А. В., Пруткова Н. А., Гладких Н. Н. Первичный пролапс митрального клапана у взрослых. Диагностика, вопросы диспансеризации и врачебной экспертизы : учебное пособие. Ставрополь : СГМА, 2007. [Yagoda A. V., Prutkova N. A., Gladkix N. N. Pervichnyj prolaps mitral'nogo klapana u vzroslyx. Diagnostika, voprosy dispanserizacii i vrachebnoj e'kspertizy. Uchebnoe posobie. Stavropol: «SGMA», 2007. (In Russ.)].
218. Ikeda T. Mitral valve prolapse in idiopathic ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics. *Journal of cardiology*. 1991;21(3):717-726.
219. Kavey R.-E. W., Blackman M. S., Sondheimer H. M. [et al.]. Ventricular arrhythmias and mitral valve prolapse in childhood. *The Journal of Pediatrics*. 1984;105(6):885-890. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80071-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80071-2)
220. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. [et al.]. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2010;47(7):476-485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>
221. Stoddard M. F., Prince C. R., Dillon S. [et al.]. Exercise-induced mitral regurgitation is a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(3):693-699. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00408-i](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00408-i)
222. Farb A., Tang A. L., Atkinson J. B. [et al.]. Comparison of cardiac findings in patients with mitral valve prolapse who die suddenly to those who have congestive heart failure from mitral regurgitation and to those with fatal noncardiac conditions. *The American Journal of Cardiology*. 1992;70(2):234-239. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91281-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91281-8)
223. Habib G., Lancellotti P., Antunes M. J. [et al.]. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2015;36(44):3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
224. Pocock W. A., Bosman C. K., Chesler E. [et al.]. Sudden death in primary mitral valve prolapse. *American Heart Journal*. 1984;107(2):378-382. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90389-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90389-2)
225. Allen H., Harris A., Leatham A. Significance and prognosis of an isolated late systolic murmur: a 9- to 22-year follow-up. *Heart*. 1974;36(6):525-532. <https://doi.org/10.1136/hrt.36.6.525>
226. Mills P., Rose J., Hollingsworth J. [et al.]. Long-Term Prognosis of Mitral-Valve Prolapse. *New England Journal of Medicine*. 1977;297(1):13-18. <https://doi.org/10.1056/nejm197707072970103>
227. Fontana M. E., Wooley C. F., Sparks E. A., Boudoulas H. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. *Current Problems in Cardiology*. 1991;16(5):313-375. [https://doi.org/10.1016/0146-2806\(91\)90022-3](https://doi.org/10.1016/0146-2806(91)90022-3)
228. Richard B., Devereux W. Ted Brown, Randi Kramer-Fox M. S. [et al.]. Inheritance of Mitral Valve Prolapse: Effect of Age and Sex on Gene Expression. *Annals of Internal Medicine*. 1982;97(6):826. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-6-826>
229. Avierinos J.-F. Natural History of Asymptomatic Mitral Valve Prolapse in the Community. *Circulation*. 2002;106(11):1355-1361. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000028933.34260.09>
230. Devereux R. B., Frary C. J., Kramer-Fox R. [et al.]. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. *The American Journal of Cardiology*. 1994;74(10):1024-1029. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90853-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90853-2)
231. Сторожаков Г. И., Верещagina Г. С., Малышева Н. В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Сердечная недостаточность*. 2001;1(6):287-290. [Storozhakov G. I., Vereshchagina G. S., Malysheva N. V. Stratifikatsiya riska i vybor klinicheskoy taktiki u patsiyentov s prolapsom mitral'nogo klapana. *Serdechnaya nedostatochnost*. – *Heart failure*. 2001;1(6):287-290. (In Russ.)].
232. Buchner S., Hulsman M., Poschenrieder F. [et al.]. Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2010;96(15):1233-1240. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.186254>
233. Crawford M. H. Current Diagnosis & Treatment in Cardiology. 2nd ed. NY: McGraw_Hill Companies, 2002.

234. Maruo A. Ruptured sinus of Valsalva aneurysm associated with aortic regurgitation caused by hemodynamic effect solely. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003;24(2):318-319. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(03\)00259-8](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(03)00259-8)
235. De Kerchove L., Glineur D., Poncelet A. [et al.]. Repair of aortic leaflet prolapse: a ten-year experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;34(4):785-791. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.06.030>
236. Ribeiro C. L., Ginefra P., Albanesi F. F. [et al.]. Prevalence of tricuspid and aortic valve prolapse in patients with mitral valve prolapse. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1989;53(5):251-255.
237. Shapiro L. M., Thwaites B., Westgate C. [et al.]. Prevalence and clinical significance of aortic valve prolapse. *Heart*. 1985;54(2):179-183. <https://doi.org/10.1136/hrt.54.2.179>
238. Morganroth J., Jones R. H., Chen C. C. [et al.]. Two dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricuspid valve prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 1980;46(7):1164-1177. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(80\)90287-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(80)90287-8)
239. Boodhwani M., de Kerchove L., Glineur D. [et al.]. Repair of aortic valve cusp prolapse. *Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;(0702). <https://doi.org/10.1510/mmcts.2008.003806>
240. Le Polain de Waroux J.-B., Pouleur A.-C., Goffinet C. [et al.]. Functional Anatomy of Aortic Regurgitation: Accuracy, Prediction of Surgical Repairability, and Outcome Implications of Transesophageal Echocardiography. *Circulation*. 2007;116(11):I-264-I-269. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.680074>
241. Elkhoury G. Repair of aortic valve prolapse: experience with 44 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;26(3):628-633. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.05.027>
242. Allen M. N. Echocardiography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
243. Земцовский Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга, 2007. [Zemcovskij Je. V. Displasticheskie sindromy i fenotipy. Displasticheskoe serdce. SPb: «Ol'ga», 2007. (In Russ.)]
244. Otto C. M. Valvular Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
245. Schäfers H.-J., Langer F., Glombitza P. [et al.]. Aortic valve reconstruction in myxomatous degeneration of aortic valves: Are fenestrations a risk factor for repair failure? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;139(3):660-664. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.06.025>
246. Authors/Task Force Members, Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. [et al.]. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-2496.
247. Fukuda S. Three-Dimensional Geometry of the Tricuspid Annulus in Healthy Subjects and in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: A Real-Time, 3-Dimensional Echocardiographic Study. *Circulation*. 2006;114(1):I-492-I-498. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.000257>
248. Lancellotti P., Moura L., Pierard L. A. [et al.]. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(4):307-332. <https://doi.org/10.1093/ejehoccard/jeq031>
249. Rogers J. H., Bolling S. F. The Tricuspid Valve: Current Perspective and Evolving Management of Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 2009;119(20):2718-2725. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.842773>
250. Iuzzo P. A. Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices. Springer Science & Business Media. 2009.
251. Davies A. O., Mares A., Pool J. L. [et al.]. Mitral valve prolapse with symptoms of beta-adrenergic hypersensitivity. *The American Journal of Medicine*. 1987;82(2):193-201. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90055-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90055-6)
252. Трисветова Е. Л. Малые аномалии сердца: (Клиника, диагностика, экспертное значение для мужчин молодого возраста). 2004. [Trisvetova E. L. Malye anomalii serdca: (Klinika, diagnostika, jekspertnoe znachenie dlja muzhchin mladogo vozrasta). 2004. (In Russ.)]
253. Waller B. F., Moriarty A. T., Eble J. N. [et al.]. Etiology of pure tricuspid regurgitation based on anular circumference and leaflet area: Analysis of 45 necropsy patients with clinical and morphologic evidence of pure tricuspid regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7(5):1063-1074. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80224-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80224-8)
254. Sattur S., Bates S., Movahed M. R. Prevalence of mitral valve prolapse and associated valvular regurgitations in healthy teenagers undergoing screening echocardiography. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2010;15(1):e13.
255. Van Son J. A. M., Miles C. M., Starr A. Tricuspid valve prolapse associated with myxomatous degeneration. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1955;59(5):1237-1239. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)00968-d](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)00968-d)
256. Малев Э. Г., Земцовский Э. В. Проплазы трикуспидального, аортального и пульмонального клапанов. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011;3:84-92. [Malev Je. G., Zemcovskij Je. V. Prolapsy trikuspidal'nogo, aortal'nogo i pul'monal'nogo klapanov. Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. – Ultrasonic and functional diagnostics. 2011;3:84-92. (In Russ.)]
257. Prabhu M. Trans-esophageal echocardiography for tricuspid and pulmonary valves. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2009;12(2):174. doi:10.4103/0971-9784.53439
258. Taylor M. A. Tricuspid Valve and Pulmonic Valve. Available at: www.scahq.org/sca3/events/2012/echo/fundamentals/submissions/tue/Tricuspid%20Valve%20and%20Pulmonic%20Valve%20-%20Taylor.pdf. Accessed January 27, 2016.
259. Fornes P., Heudes D., Fuzellier J.-F. [et al.]. Correlation Between Clinical and Histologic Patterns of Degenerative Mitral Valve Insufficiency. *Cardiovascular Pathology*. 1999;8(2):81-92. [https://doi.org/10.1016/s1054-8807\(98\)00021-0](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(98)00021-0)
260. Raichlen J. S., Brest A. N. Tricuspid valve prolapse. *Cardiovasc. Clin*. 1987;17(2):97-109.
261. Земцовский Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга, 2007. [Zemcovskij Je. V. Displasticheskie sindromy i fenotipy. Displasticheskoe serdce. SPb: «Ol'ga», 2007. (In Russ.)]
262. McCarthy P. M., Bhudia S. K., Rajeswaran J. [et al.]. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;127(3):674-685. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.11.019>
263. 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 (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiology and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;48(3):1-148.
264. Authors/Task Force Members, Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M. J. [et al.]. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-2496.
265. Трисветова Е. Л., Юдина О. А. Анатомия малых аномалий сердца. Минск: Белпринт, 2006. [Anatomija malyh anomalij serdca. Minsk: «Belprint», 2006. (In Russ.)]
266. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A. [et al.]. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(3):223-244. <https://doi.org/10.1093/ejehoccard/jeq030>
267. Virtual Transesophageal Echocardiography. Toronto General Hospital Department of Anesthesia and Pain Management. Available at: <http://pie.med.utoronto.ca/TEE/index.htm>. Accessed January 27, 2016.

268. De Backer J., Loeys B., Devos D. [et al.]. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genetics in Medicine*. 2006;8(7):401-408. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000223550.41849.e3>
269. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 2009;71(6):335-371.
270. Oosterhof T., Hazekamp M. G., Mulder B. J. Opportunities in pulmonary valve replacement. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2009;7(9):1117-1122. <https://doi.org/10.1586/erc.09.89>
271. Земцовский Э. В., Красовская Ю. В., Парфенова Н. Н. [и др.]. Асимметрия смыкания аортальных полулуний – эхокардиографический феномен или клинически значимая аномалия сердца? *Кардиология СНГ*. 2006;3(2):135-140. [Zemcovskij Je. V., Krasovskaja Ju. V., Parfenova N. N. [i dr.]. Asimetrija smykaniya aortalnykh polulunij – ehokardiografichesky fenomen ili klinicheski znachimaya anomalija serdtsa? *Kardiologiya SNG*. – *Cardiology of the CIS*. 2006;3(2):135-140 (In Russ.)].
272. Mookadam F., Thota V. R., Lopez A. M. [et al.]. Unicuspid aortic valve in children: a systematic review spanning four decades. *J. Heart Valve Dis.* 2010;19(6):678-683.
273. Friedman T., Mani A., Elefteriades J. A. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008;6(2):235-248. <https://doi.org/10.1586/14779072.6.2.235>
274. Roberts W. C., Ko J. M. Weights of individual cusps in operatively-excised stenotic three-cuspid aortic valves. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94(5):681-684. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.05.045>
275. Tutarel O. Quadricuspid aortic valves: A review. *Clinical Cardiology*. 2003;26(5):A24-A24. <https://doi.org/10.1002/clc.4960260513>
276. Гнусаев С. Ф., Белозеров Ю. М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификации малых аномалий сердца у детей. *Ультразвуковая диагностика*. 1997;3:21-27. [Gnusaev S. F., Belozerov Ju. M. Jehokardiograficheskie kriterii diagnostiki i klassifikacii malyh anomalij serdca u detej. *Ul'trazvukovaja diagnostika*. – *Ultrasound diagnostics*. 1997;3:21-27. (In Russ.)].
277. Clinical significance of transverse pericardial – coronary artery // 78 steps Health Journal. Available at: www.78stepshealth.us/coronary-artery/s-fje.html. Accessed January 24, 2016.
278. Vollebergh F. E., Becker A. E. Minor congenital variations of cusp size in tricuspid aortic valves. Possible link with isolated aortic stenosis. *Heart*. 1977;39(9):1006-1011. <https://doi.org/10.1136/hrt.39.9.1006>
279. Красовская Ю. В. Асимметрия трехстворчатого клапана как малая аномалия сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. [Krasovskaja Ju. V. Asimetrija trehstvorchatogo klapana kak malaja anomalija serdca. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2007. (In Russ.)].
280. Парфенова Н. Н. Клинико-ультразвуковые сопоставления у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002. [Parfenova N. N. Kliniko-ul'trazvukovye сопоставления u lic molodogo vozrasta s sindromom displazii soedinitel'noj tkani serdca: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2002. (In Russ.)].
281. Павловский В. А., Чечитова Ю. С., Парфенова Н. Н. [и др.]. Математическое моделирование механического стресса, возникающего в процессе функционирования асимметричных створок аортального клапана. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Серия 10: Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2008;4:72-79. [Pavlovskij V. A., Chechitova Ju. S., Parfenova N. N. [et al.]. Matematicheskoe modelirovanie mehanicheskogo stressa, vznikajushhego v processe funkcionirovanija asimetriчных stvorok aortal'nogo klapana. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. Serija 10: Prikladnaja matematika. Informatika. Processy upravlenija. – *Bulletin of St. Petersburg University*. 2008;4:72-79. (In Russ.)].
282. Сергovenцев А. А. Кальцинированный аортальный стеноз: итоги 15-летнего изучения в России. *PMЖ (Кардиология)*. 2013;27. [Sergovencev A. A. Kal'cinirovannyj aortal'nyj stenoz: itogi 15-letnego izuchenija v Rossii. *PMZh (Kardiologija)*. – *Russian Medical Journal (Cardiology)*. 2013;27. (In Russ.)].
283. Митрофанова Л. Б., Ковальский Г. Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца. *Архив патологии*. 2007; 69(1):24-31. [Mitrofanova L. B., Koval'skij G. B. Morfologicheskaja harakteristika i differencial'naja diagnostika zabolevanij klapanov serdca. *Arhiv patologii*. – *Archive of pathology*. 2007;69(1):24-31. (In Russ.)].
284. Otto C. M. Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002;88(4):321-322. <https://doi.org/10.1136/heart.88.4.321>
285. Gilon D., Cape E. G., Handschumacher M. D. [et al.]. Effect of three-dimensional valve shape on the hemodynamics of aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(8):1479-1486. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02269-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02269-6)
286. Fernandes S. M., Sanders S. P., Khairy P. [et al.]. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(8):1648-1651. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.063
287. Хасанова С. И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана : дис. ... канд. мед. наук, 2010. [Hasanova S.I. Rol' soedinitel'notkannoj displazii v formirovanii sklero-degenerativnyh porazhenij aortal'nogo klapana. Dis. kand. med. nauk. 2010. (In Russ.)].
288. Земцовский Э. В., Парфенова Н. Н., Красовская Ю. В. [и др.]. Расчет асимметрии трехстворчатого аортального клапана. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007615221. [Zemcovskij Je.V., Parfenova N.N., Krasovskaja Ju.V. [et al.]. Raschet asimetrii treh-stvorchatogo aortal'nogo klapana. Svidetel'stvo ob oficial'noj registracii programmy dlja JeVM №2007615221. (In Russ.)].
289. Calleja A., Thavendiranathan P., Ionasec R. I. [et al.]. Automated Quantitative 3-Dimensional Modeling of the Aortic Valve and Root by 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography in Normals, Aortic Regurgitation, and Aortic Stenosis: Comparison to Computed Tomography in Normals and Clinical Implications. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;6(1):99-108. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.976993>
290. Земцовский Э. В., Красовская Ю. В., Парфенова Н. Н. [и др.]. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана. *Тер. Архив*. 2006;12:50-55. [Zemcovskij Je. V., Krasovskaja Ju. V., Parfenova N. N. [et al.]. Kriterii diagnostiki i klinicheskaja ocenka asimetrii terhstvorchatogo aortal'nogo klapana. *Ter. Arhiv*. – *Therapeutic archive*. 2006;12:50-55. (In Russ.)].
291. Парфенова Н. Н., Красовская Ю. В., Хасанова С. И. [и др.]. Асимметрия аортальных полулуний – критерии эхокардиографической диагностики. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина*. 2010;1:30-38. [Parfenova N. N., Krasovskaja Ju. V., Hasanova S. I. [et al.]. Asimetrija aortal'nyh polulunij – kriterii jehokardiograficheskoy diagnostiki. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Serija 11: Medicina*. – *Bulletin of St. Petersburg University*. 2010;1:30-38. (In Russ.)].
292. Authors/Task Force Members, Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. [et al.]. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-2496.
293. Gareri P., Merante A., Castagna A. [et al.]. Transient cerebral ischemia in an elderly patient with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Clinical Interventions in Aging*. 2015;1445. <https://doi.org/10.2147/cia.s80190>
294. Mas J.-L., Arquiza C., Lamy C. [et al.]. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(24):1740-1746. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011503>
295. Mattioli A. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carot-

- id arteries. A multicentre study. *European Heart Journal*. 2001;22(3):261-268. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2293>
296. Rigatelli G., Aggio S., Cardaioli P. [et al.]. Left Atrial Dysfunction in Patients With Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(7):655-662. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.05.010>
297. Van Son J. A. M., Miles C. M., Starr A. Tricuspid valve prolapse associated with myxomatous degeneration. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995;59(5):1237-1239. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)00968-d](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)00968-d)
298. Emine B. S., Murat A., Mehmet B. [et al.]. Flail mitral and tricuspid valves due to myxomatous disease. *European Journal of Echocardiography*. 2007;9(2):304-305.
299. Kyndt F., Gueffet J.-P., Probst V. [et al.]. Mutations in the Gene Encoding Filamin A as a Cause for Familial Cardiac Valvular Dystrophy. *Circulation*. 2007;115(1):40-49. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.622621>
300. Онищенко Е. Ф. Клинико-эхокардиографическая характеристика внутриволостных структур сердца в норме и при патологии : дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. [Onischenko E. F. Kliniko-jehokardiograficheskaja harakteristika vnutripolostnyh struktur serdca v norme i pri patologii. Dis. d.m.n. SPb, 2000. (In Russ.)].
301. Blankenship J. C. Migraine and patent foramen ovale: Headache for patient and cardiologist. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;75(4):505-506. <https://doi.org/10.1002/ccd.22489>
302. Gersony W. M., Gersony D. R. Migraine Headache and the Patent Foramen Ovale. *Circulation*. 2010;121(12):1377-1378. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e3181daf630>