

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

MEDICINOS FAKULTETAS

KARDIOLOGIJOS KLINIKA

AGNĖ SANIUKAITĖ

**KAIRIOJO SKILVELIO FUNKCIJOS POKYČIAI RAMYBĖJE IR KRŪVIO
METU, ESANT BESIMPTOMIAM VIDUTINIAM AR RYŠKIAM PIRMINIAM
MITRALINIO VOŽTUVO NESANDARUMUI, KAI KAIRIOJO SKILVELIO
IŠSTŪMIMO FRAKCIJA YRA NORMALI**

BAIGIAMASIS MAGISTRO DARBAS

Darbo vadovė:

Prof. habil. dr. J.J. Vaškelytė

Darbo konsultantė:

Gyd. Rūta Žvirblytė

KAUNAS, 2019

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	4
2. SUMMARY.....	5
3. PADĖKA.....	6
4. INTERESŲ KONFLIKTAS.....	6
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	6
6. SANTRUMPOS.....	7
7. SAŲOKOS.....	9
8. ĮVADAS.....	10
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	11
10. LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
10.1 Mitralinio vožtuvo nesandarumo etiologija.....	12
10.2 Mitralinio vožtuvo nesandarumo patogenezė.....	12
10.3 Ramybės echokardiografijos tyrimas, esant mitralinio vožtuvo nesandarumui.....	13
10.4 Krūvio echokardiografijos tyrimas, esant mitralinio vožtuvo nesandarumui.....	15
10.5 Mitralinio vožtuvo nesandarumo chirurginis gydymas ir prognozė.....	16
11. TYRIMO METODIKA.....	18
11.1 Pacientų klinikinių duomenų rinkimo metodika.....	18
11.2 Įprastinė dvimatė echokardiografija.....	18
11.3 „Taškelių žymėjimo“ echokardiografija.....	19
11.4 Fizinio krūvio mėginys (veloergometrija).....	20
11.5 Statistinė duomenų analizė.....	22
12. REZULTATAI.....	23
12.1 Demografiniai, klinikiniai ir laboratorinių tyrimų duomenys.....	23
12.2 Įprastinės dvimatės echokardiografijos parametrai.....	26
12.3 Fizinio krūvio mėginio (veloergometrijos) rezultatai.....	27
12.4 Dvimatės echokardiografijos parametrai ramybėje, fizinio krūvio ir atsistatymo metu....	28
12.4.1 Kairiosios širdies ertmių dydžiai ir tūriai.....	28
12.4.2 Mitralinio vožtuvo nesandarumo charakteristikos.....	30
12.4.3 Kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos rodikliai.....	30
12.4.4 Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos rodikliai.....	32
12.4.5 Spaudimas dešiniajame skilvelyje.....	33
12.5 Informatyviausi echokardiografiniai rodikliai fizinio krūvio mėginio metu.....	34
13. REZULTATŲ APTARIMAS.....	37

14. IŠVADOS.....	39
15. PRAKTINĒS REKOMENDACIJOS.....	39
16. LITERATŪROS SAĢAŠAS.....	40

1. SANTRAUKA

Agnė Saniukaitė. Kairiojo skilvelio funkcijos pokyčiai ramybėje ir krūvio metu, esant besimptomiam vidutiniam ar ryškiam pirminiam mitralinio vožtuvo nesandarumui, kai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija yra normali.

Tyrimo tikslas: Nustatyti informatyviausius echokardiografinius kairiojo skilvelio (KS) disfunkcijos rodiklius ramybėje ir fizinio krūvio metu, esant besimptomiam vidutiniam ar ryškiam pirminiam mitralinio vožtuvo nesandarumui (MVN), kai yra išlikusi normali KS sistolinė funkcija.

Tyrimo uždaviniai: 1) Įvertinti KS funkcijos rodiklius ramybėje, esant besimptomiam pirminiam MVN; 2) įvertinti KS funkcijos pokyčius fizinio krūvio metu ir po jo, esant besimptomiam pirminiam MVN; 3) palyginti MVN ir kontrolinės grupių KS funkcijos pokyčius ramybėje bei fizinio krūvio metu; 4) nustatyti demografinių, klinikinių duomenų ir įprastinių echokardiografinių parametru ryšį su KS funkcijos pokyčiais ramybėje ir fizinio krūvio metu, esant besimptomiam pirminiam MVN, bei prognostinius rodiklius, leidžiančius įtraukti tiriamuosius į MVN grupę.

Tyrimo metodika: 50 pacientų, kurių KS išstūmimo frakcija (IF) $\geq 50\%$, atlikta ramybės ir fizinio krūvio echokardiografija. Patologinę grupę sudarė 27 pacientai, kuriems nustatytas vidutinis ar ryškus pirminis MVN, kontrolinę grupę – 23 tiriamieji. Vertinti įprastiniai echokardiografiniai parametrai, audinių dopleriu gauti ilgosios KS ašies funkcijos rodikliai bei „taškelių žymėjimo“ echokardiografijos metodu nustatyti KS miokardo deformacijos rodikliai ramybėje ir fizinio krūvio metu.

Rezultatai: MVN grupėje buvo didesnis KS galinio diastolinio dydžio indeksas (KSGDDi) ($p=0,019$), kairiojo prieširdžio (KP) indeksuotas dydis ($p=0,029$) ir KP plotas ramybėje ($p=0,038$). Didžiausio krūvio metu MVN grupėje reikšmingo KS IF, bendrosios išilginės įtampos (BIĮ) kitimo nenustatyta ($p=0,917$ ir $p=0,064$), o KP tūrio indeksas ($p=0,040$) padidėjo. Didžiausio krūvio metu MVN grupėje KS IF buvo mažesnė ($p=0,017$), o KP plotas ($p=0,001$) ir tūris ($p=0,001$) buvo reikšmingai didesni nei kontrolinėje grupėje. KS BIĮ didžiausio krūvio metu ($p=0,286$) tarp grupių nesiskyrė. KP plotas ($AUC=0,845$, $p=0,001$) ir tūris ($AUC=0,833$, $p=0,001$) didžiausio krūvio metu buvo didelės prognostinės vertės rodikliai, susiję su MVN grupe. MVN grupėje nustatytas vidutinio stiprumo ryšys tarp amžiaus ir MV žiedo judesio sistolinio greičio ties šonine sienele ($r=-0,548$, $p=0,010$) ramybėje, tarp kūno paviršiaus ploto ir KP ploto ($r=0,536$, $p=0,032$), tūrio ($r=0,587$, $p=0,017$) ramybėje, tačiau stiprus ryšys tarp skirtingų rodiklių nenustatytas.

Išvados: KSGDDi, KP indeksuotas dydis bei KP plotas ramybėje buvo didesni MVN grupėje. Fizinio krūvio metu MVN grupėje padidėjo KP tūrio indeksas, o KS IF, BIĮ nekito, lyginant su reikšmėmis ramybėje. Fizinio krūvio metu KS BIĮ tarp grupių reikšmingai nesiskyrė, bet didžiausio krūvio metu KS IF buvo mažesnė MVN grupėje. Fizinio krūvio metu KP tūris ir plotas buvo didesni MVN grupėje nei kontrolėje. KP plotas, tūris didžiausio krūvio metu buvo informatyviausi rodikliai, leidžiantys įtraukti tiriamuosius į MVN grupę. Stipraus ryšio tarp klinikinių, įprastinės echokardiografijos duomenų bei KS funkcijos rodiklių krūvio mėginio metu nenustatyta.

Rekomendacijos: Siekiant tikslesnių rezultatų, reikia įtraukti daugiau tiriamųjų ir įvertinti KS apsukinę bei spindulinę įtampas.

Raktažodžiai: Krūvio echokardiografija; mitralinio vožtuvo nesandarumas

2. SUMMARY

Agnė Saniukaitė. Changes of Left Ventricular Function at Rest and During Stress in Patients with Moderate or Severe Asymptomatic Primary Mitral Regurgitation and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction.

The aim: To determine the most informative echocardiographic parameters of left ventricular (LV) dysfunction at rest and during stress in patients with moderate or severe asymptomatic primary mitral regurgitation (MR) and preserved LV systolic function.

The objectives: 1) To evaluate LV function at rest in patients with asymptomatic primary MR; 2) to evaluate changes of LV function during stress and recovery phase in patients with asymptomatic primary MR; 3) to compare changes of LV function at rest and during stress between MR and control groups; 4) to determine the relation of demographic and clinical data, conventional echocardiographic parameters to changes of LV function at rest and during stress in patients with asymptomatic primary MR and predictive parameters, that allow subjects to be included in MR group.

Methods: Rest and stress echocardiography was performed to 50 patients with LV ejection fraction (EF) $\geq 50\%$. Pathologic group was consisted of 27 patients with moderate or severe primary MR and control group - 23 subjects. Conventional echocardiographic parameters, LV long axis function by tissue Doppler and LV myocardial deformation parameters by speckle tracking echocardiography at rest and during stress were evaluated.

Results: LV end-diastolic diameter index (LVEDDi) ($p=0,019$), left atrial (LA) diameter index (LAI) ($p=0,029$) and LA area at rest ($p=0,038$) were greater in MR group. There was no significant difference in LV EF and global longitudinal strain (GLS) at peak stress in MR group ($p=0,917$ and $p=0,064$), though LA volume index was greater than its value at rest ($p=0,040$). LV EF at peak stress was significantly lower ($p=0,017$) and LA area ($p=0,001$), volume ($p=0,001$) at peak stress were greater in MR group than controls. There was no significant difference in LV GLS at peak stress between MR and control groups ($p=0,286$). LA area (AUC=0,845, $p=0,001$) and volume (AUC=0,833, $p=0,001$) at peak stress were the best predictive parameters related to MR group. In MR group, there was significant moderate correlation between age and mitral annular systolic velocity in lateral wall ($r=-0,548$, $p=0,010$) at rest, between body surface area and LA area ($r=0,536$, $p=0,032$) and volume ($r=0,587$, $p=0,017$) at rest. However, there was no significant strong correlation among other parameters.

Conclusions: LVEDDi, LAI and LA area at rest were greater in MR group. LA volume index was greater during stress, though there was no significant difference between LV EF, GLS at rest and during stress in MR group. There was no significant difference in LV GLS during stress between MR and control groups, however, LV EF at peak stress was lower in MR group. LA area and volume during stress were greater in MR group than controls. LA area and volume at peak stress were the most informative parameters that allow subjects to be included in MR group. There was no significant strong relation of clinical data and conventional echocardiographic parameters to LV function during stress test.

Recommendations: More subjects should be included in the study to make results more reliable. In addition, LV circumferential and radial strain should be evaluated.

Keywords: Stress echocardiography; mitral regurgitation

3. PADĖKA

Dėkoju už nuoširdų bendradarbiavimą savo mokslinei vadovei prof. habil. dr. Jolantai Justinai Vaškelytei. Esu dėkinga už visapusišką pagalbą ir palaikymą doktorantei Rūtai Žvirblytei ir visai dirbusiai komandai bei prof. Viktorui Šaferiui už nuoširdumą konsultuojant statistikos klausimais.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

2018-02-12 išduotas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas, išdavimo Nr. BEC-MF-227, Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas, protokolo Nr. 02, versija 2.0, Nr. BE-2-54, 2018-06-26.

6. SANTRUMPOS

% - procentai

2k – dviejų kamerų vaizdas

3k – trijų kamerų vaizdas

4k – keturių kamerų vaizdas

AH – arterinė hipertenzija

AVB – atrioventrikulinė blokada

BIĮ – bendroji išilginė įtampa

CD – cukrinis diabetas

DAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas

DHK – dešinioji Hiso pluošto kojytė

DP – dešinysis prieširdis

DS – dešinysis skilvelis

DT – deceleracijos trukmė

E/A – didžiausio ankstyvojo diastolinio prisipildymo greičio ir didžiausio tėkmės greičio prieširdžių susitraukimo metu santykis

E/e' – didžiausio ankstyvojo diastolinio prisipildymo greičio ir mitralinio vožtuvo žiedo diastolinio judėjimo greičio santykis

EKG - elektrokardiograma

ERA – efektyvios regurgitacinės angos plotas

i – indeksas

IF – išstūmimo frakcija

KHK – kairioji Hiso pluošto kojytė

KMI – kūno masės indeksas

KP – kairysis prieširdis

KPP – kūno paviršiaus plotas

KS – kairysis skilvelis

KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis

KSGSD – kairiojo skilvelio galinis sistolinis dydis

LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

M – mediana

MV – mitralinis vožtuvas

MVN – mitralinio vožtuvo nesandarumas

PA – plautinė arterija

PH – plautinė hipertenzija
PrEx – prieširdinės ekstrasistolės
PV – prieširdžių virpėjimas
RT – regurgitacinis tūris
S‘ – sistolinis greitis
SAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas
SkEx – skilvelinės ekstrasistolės
ŠN – širdies nepakankamumas
ŠSD - širdies susitraukimų dažnis
ŠVL – širdies vožtuvų ligos
TV – triburis vožtuvas
TŽE – „taškelių žymėjimo“ echokardiografija

7. SĄVOKOS

Fizinio krūvio echokardiografija – echokardiografinis tyrimo metodas, atliekamas fizinio krūvio metu.

Išilginė įtampa – „taškelių žymėjimo“ echokardiografiniu metodu įvertintas miokardo deformacijos rodiklis – miokardo ilgio pokytis (%) sistolės ir diastolės pabaigoje, kai širdies bazinė dalis juda link viršūnės ir grįžta į pradinę padėtį.

Jautrumas – teisingai teigiami rezultatai iš rezultatų visumos.

Kontraktilinis rezervas – miokardo pajėgumas pagerinti KS sistolinę funkciją krūvio metu lyginant su ramybe.

Specifiškumas – teisingai neigiami rezultatai iš rezultatų visumos.

„Taškelių žymėjimo“ echokardiografija – vaizdinis širdies tyrimo metodas, paremtas ultragarsinio vaizdo atspindžių (taškelių) miokarde judėjimo per laiko vienetą registravimu.

8. ĮVADAS

Širdies vožtuvų ligų (ŠVL) paplitimas išsivysčiusiose šalyse yra 2,5%. Dėl vyraujančios degeneracinės etiologijos, sergamumas ženkliai padidėja nuo 65 metų amžiaus, o tai ypač būdinga aortos stenozei ir mitralinio vožtuvo nesandarumui (MVN) bei sudaro tris iš keturių ŠVL atvejų [1]. Tiksliai įvertinti ŠVL epidemiologiją yra sudėtinga, kadangi ilgą laiką simptomai, priklausomai nuo pažeisto vožtuvo, gali nepasireikšti.

MVN yra antra labiausiai paplitusi įgyta ŠVL po aortos stenozės, kuriai reikalingas chirurginis gydymas [2]. MVN lemia skirtingos struktūrinės ar funkcinės patologijos: mitralinio vožtuvo (MV) burių, žiedo, sausgyslinių siūlų, speninių raumenų ar kairiojo skilvelio (KS) pakitimai. Ryškus MVN sąlygoja KS ir kairiojo prieširdžio (KP) perkrovą tūriu, palaipsniui progresuojančio širdies nepakankamumo (ŠN), plautinės hipertenzijos (PH) vystymąsi, vis didėjančią prieširdžių virpėjimo (PV), tromboembolijų, išeminio insulto ir mirties riziką [3,4].

Esant MVN, pacientai gali ilgai neturėti jokių nusiskundimų dėl veikiančių širdies kompensacinių mechanizmų. Jie padeda išsaugoti normalią KS išstūmimo frakciją (IF), tačiau užsitęsusi perkrova tūriu nulemia KS ir KP remodeliaciją ir miokardo disfunkciją [5]. Klinikinėje praktikoje įprasta KS sistolinę funkciją vertinti apskaičiuojant KS IF ir pagal tai parinkti optimalų laiką MVN chirurginiam gydymui bei įvertinti prognozę [6]. Tačiau KS IF priklauso nuo KS prieškrūvio ir pokrūvio, todėl vis dažniau sutinkama, kad KS IF nėra itin patikimas rodiklis vertinant KS miokardo funkciją [7,8].

„Taškelių žymėjimo“ echokardiografija (TŽE) yra pakankamai naujas, perspektyvus tyrimo metodas, kuris, remiantis žymėtų taškelių judėjimu per laiko intervalą, padeda tiksliai įvertinti miokardo funkciją ir aptikti subtilius KS miokardo kontrakcijos pokyčius [9,10]. Lyginant su KS IF, ramybėje TŽE metodo jautrumas mažesnis (76,9% prieš 92,3%), specifiškumas didesnis (76,5% prieš 29,4%), tačiau fizinio krūvio metu TŽE metodo jautrumas padidėja (84,6% prieš 69,2%), specifiškumas nepakinta (76,5% prieš 70,4%), vertinant pooperacinę KS disfunkciją [7]. Be to, pacientams, kuriems diagnozuotas reikšmingas pirminis MVN, fizinis krūvio mėginys padeda išprovokuoti simptomus, įvertinti riziką ir apsispręsti dėl tolesnės gydymo taktikos [11–13].

Kadangi KS kontraktilinė funkcija gali būti sutrikusi, nors KS IF išlikusi normali, vienas ankstyviausių KS miokardo disfunkcijos rodiklių yra TŽE metodu vertinama bendroji išilginė įtampa (BIĮ), o krūvio metu atsiradę jos pokyčiai rodo kontraktilinį rezervą ir pooperacinę prognozę [7]. Šiame darbe siekiama nustatyti informatyviausius echokardiografinius KS disfunkcijos rodiklius ramybėje ir fizinio krūvio metu, esant besimptomiam vidutiniam ar ryškiam pirminiam MVN, kai yra išlikusi normali KS sistolinė funkcija.

9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: nustatyti informatyviausius echokardiografinius KS disfunkcijos rodiklius ramybėje ir fizinio krūvio metu, esant besimptomiam vidutiniam ar ryškiam pirminiam MVN, kai yra išlikusi normali KS sistolinė funkcija.

Uždaviniai:

1. Įvertinti KS funkcijos rodiklius ramybėje, esant besimptomiam pirminiam MVN.
2. Įvertinti KS funkcijos pokyčius fizinio krūvio metu ir po jo, esant besimptomiam pirminiam MVN.
3. Palyginti MVN ir kontrolinės grupių KS funkcijos pokyčius ramybėje bei fizinio krūvio metu.
4. Nustatyti demografinių, klinikinių duomenų ir įprastinių echokardiografinių parametrų ryšį su KS funkcijos pokyčiais ramybėje ir fizinio krūvio metu, esant besimptomiam pirminiam MVN, bei prognostinius rodiklius, leidžiančius įtraukti tiriamuosius į MVN grupę.

10. LITERATŪROS APŽVALGA

10.1 Mitralinio vožtuvo nesandarumo etiologija

MVN yra antra labiausiai paplitusi įgyta širdies vožtuvų yda po aortos stenozės, kuriai reikalingas chirurginis gydymas [2]. MVN lemia skirtingos struktūrinės ar funkcinės patologijos: MV burių, žiedo, sausgyslinių siūlų, speninių raumenų ar KS pakitimai. Pirminis MVN yra organinės kilmės, sukeltas degeneracijos, prolapso, miksomatozinių burių pokyčių, reumato, infekcinio endokardito, jungiamojo audinio ligų ir susijęs su pakitusia MV aparato anatomija. Antrinis arba funkcinis MVN atsiranda dėl išeminių ar kitos kilmės miopatijos sukeltų KS pokyčių, dilatacijos, kas sąlygoja nevysišką MV burių užsidarymą, pakitusią sausgyslinių siūlų ar speninių raumenų padėtį, nors MV aparato anatomija nėra pakitusi [14,15]. Ryškus MVN sąlygoja KS ir KP perkrovą tūriu, palapsniui progresuojančio ŠN, PH vystymąsi, didėjančią PV, tromboembolijų, išeminio insulto ir mirties riziką [3,4].

10.2 Mitralinio vožtuvo nesandarumo patogenezė

Lėtinio MVN patogenezė yra susijusi su KP ir KS perkrova tūriu, ekscentrine KS hipertrofija, dilatacija bei miokardo disfunkcija. Ši vožtuvo patologija skirstoma į lėtinio kompensuoto ir dekompensuoto MVN fazes [16]. Pradiniame etape veikiant kompensaciniams mechanizmomams, KS laipsniškai plečiasi, vystosi ekscentrinė jo hipertrofija, todėl didėja KS kameros tūris, prieškrūvio ir pokrūvio vertės išlieka normalios. Be to, didėja KS galinis diastolinis tūris ir bendras sistolinis tūris, todėl išsaugoma normali KS IF. Nors šioje fazėje pacientai dažniausiai neturi jokių nusiskundimų, o KS IF išlieka normali, ilgai trunkanti perkrova tūriu nulemia KS ir KP remodeliaciją ir miokardo disfunkciją. Dėl šios priežasties, dekompensacijos fazės metu laipsniškai didėja KS galinis sistolinis ir diastolinis tūriai, sienelės įtampa bei spaudimas KS ir KP, o KS IF, bendras sistolinis tūris atitinkamai pradeda mažėti. Progresuojant MV pažeidimui, ryškėja ir mažojo kraujo apytakos rato perkrova tūriu, PH, dešiniojo skilvelio (DS) nepakankamumas.

Esant MVN, regurgitacinis tūris (RT) priklauso tiek nuo regurgitacinės angos ploto, tiek nuo spaudimo gradiento tarp KS ir KP [17]. Tam kad būtų išsaugota KS IF, ankstyvosios MVN fazės metu padidėja prieškrūvis, nors pokrūvis ir kontraktiliškumas lieka nepakitę [18]. KS IF gali būtų net padidėjusi. Progresuojant ydai, didėja KS prieškrūvis ir pokrūvis bei sumažėja KS kontraktiliškumas, todėl didėja KS dydis, plečiasi MV žiedas, speniniai raumenys patraukiami link širdies viršūnės, dėl to didėja regurgitacinės angos plotas ir spaudimo gradientas tarp KS ir KP. Po chirurginio MVN gydymo KS pokrūvis padidėja, o prieškrūvis sumažėja, todėl miokardo disfunkcija tampa akivaizdi. Šis

fenomenas lemia po operacijos sumažėjusią KS IF, kuri susijusi su blogesne prognoze ir padidėjusiu mirštamumu. Chirurginis gydymas dažniausiai rekomenduojamas prieš KS disfunkcijos išsivystymą, siekiant išvengti tolesnio KS sistolinės funkcijos blogėjimo ir pagerinti pacientų išgyvenamumą [19].

10.3 Ramybės echokardiografijos tyrimas, esant mitralinio vožtuvo nesandarumui

Svarbiausias tyrimas, padedantis įvertinti MV morfologinius pokyčius, MVN sunkumo laipsnį ir jo etiologiją yra įprastinė dvimatė echokardiografija. Remiantis paciento nusiskundimais ir šio tyrimo duomenimis, galima spręsti dėl tolesnės gydymo taktikos ir prognozės.

Didelis KP tūrio indeksas (≥ 60 ml/m²) yra susijęs su padidėjusiu mirštamumu ($p=0,016$) ir širdinių įvykių (širdinės mirties, stazinio ŠN, PV) dažniu ($p<0,001$), taikant konservatyvų gydymą [3]. Be to, nepaisant KP dilatacijos, didesnis jo tūrio indeksas koreliuoja su aukštesniu sistoliniu plautinės arterijos (PA) spaudimu ($p<0,001$). Tourneau ir bendraautorių [4] prospektyviniame stebėjimo tyrime nustatyta, jog aukštas sistolinis PA spaudimas (>50 mmHg) ramybės echokardiografijos metu buvo nepriklausomas prognostinis veiksnys bendram ir kardiovaskuliniam mirštamumui po lėtinio organinio MVN chirurginio gydymo. Palyginus sistolinį PA spaudimą krūvio metu, Suzuki ir bendraautorių [20] studijoje besimptomų pacientų, turinčių vidutinį ar ryškų degeneracinį MVN, kuriems krūvio mėginio echokardiografijos metu nustatyta PH (sistolinis PA spaudimas ≥ 60 mmHg), dviejų metų išgyvenamumas be simptomų buvo mažesnis nei pacientų, kuriems krūvio metu PH neišryškėjo ($p=0,003$).

Agricola ir kiti [8] pulsiniu audinių dopleriu ištyrė besimptomius pacientus, turinčius ryškų MVN, ir daugialypės logistinės regresijos analizės metodu apskaičiavo, kad miokardo prekontrakcijos laiko (nuo QRS komplekso pradžios iki miokardo sistolinės bangos (Sm) pradžios) ir miokardo kontrakcijos laiko (nuo miokardo sistolinės bangos (Sm) pradžios iki jos pabaigos) santykis ≥ 40 ms bei miokardo sistolinės bangos (Sm) greitis $\leq 10,5$ cm/s buvo pagrindiniai nepriklausomi prognostiniai rodikliai, numatant KS IF sumažėjimą $\geq 10\%$ po operacijos (78% jautrumas, 95% specifiškumas).

Tačiau įprastinės dvimatės echokardiografijos duomenys ne visuomet yra pakankamai informatyvūs nustatant subtilius KS kontraktiškumo pokyčius [21]. Nors klinikinėje praktikoje KS sistolinė funkcija dažniausiai vertinama pagal KS IF, šis dydis nėra itin tikslus ir priklauso nuo KS pokrūvio bei prieškrūvio. Pastarąjį dešimtmetį išpopuliarėjęs, perspektyvus TŽE metodas, paremtas žymėtų taškelių judėjimu per laiko intervalą, yra naudingas įvertinant ir monitoruojant KS sistolinę funkciją. Atliekant tyrimą yra apskaičiuojami miokardo kontrakcijos parametrai visose plokštumose (pvz., išilginė (angl. *longitudinal*), apsuikinė (angl. *circumferential*), spindulinė (angl. *radial*) kontrakcija) bei bendroji ir regioninė sistolinė funkcija [22]. Pagrindinės šios metodikos sąvokos yra įtampa (angl.

strain), kuri apibūdina objekto ilgio pokytį pradinio ilgio atžvilgiu, bei įtampos kitimo greitis (angl. *strain rate*), apibūdinantis deformacijų dažnį. Normali BIĮ paprastai yra -20%. ar daugiau (labiau neigiama skaitinė reikšmė) [23]. Bendroji apsukinė įtampa yra panaši ar kiek didesnė nei BIĮ, siekia -20% ir daugiau, o bendroji spindulinė įtampa varijuoja tarp 40-60% [24].

Atsižvelgiant į širdies miokardo struktūrą, subendokardinės raumeninės skaidulos daugiausiai sąlygoja išilginės įtampos dydį, o vidurinės ir subepikardinės raumeninės skaidulos – apsukinę ir spindulinę įtampą. Esant kompensuotam MVN, KS prisitaiko prie perkrovos tūriu didėjant miokardo kontraktiliškumui (Franko-Starlingo dėsnis) ir progresuojant ekscentrinei KS hipertrofijai. Šioje fazėje išilginės skaidulos, kurių daugiausia subendokardiniame sluoksnyje, yra pagrindinės miokardo skaidulos, atsakingos už kontraktiliškumo didėjimą. Dėl to tikėtinas ir BIĮ vertės padidėjimas, apskaičiuojamas TŽE metodu. Plečiantis KS ertmei, ji įgyja rutulio pavidalo formą, miokardo skaidulos netvarkingai išsidėsto, todėl BIĮ sumažėja [25]. Witkowski ir bendraautorių [26] tyrime pacientams, turintiems ryškų MVN, bet nesant reikšmingai KS dilatacijai ar disfunkcijai, KS BIĮ, lyginant su kontroline grupe, buvo reikšmingai didesnė ($p=0,006$) dėl KS hiperdinaminės funkcijos. Tačiau progresuojant MV patologijai ir KS dilatacijai, KS BIĮ reikšmingai sumažėja, nors KS IF išlieka normali. Lėtinė perkrova tūriu sąlygoja KS subendokardinių skaidulų išemiją ir fibrozę, o dėl remodeliacijos pakinta KS geometrija, išilginė funkcija sutrinka anksčiau nei apsukinė ir spindulinė funkcijos [27,28]. Be to, Witkowski ir kiti [29] savo studijoje paskelbė, kad esant ryškiam MVN, BIĮ ir kairiojo skilvelio galinis sistolinis dydis (KSGSD) nepriklausomai susiję su KS disfunkcija. Apskaičiuotos slenkstinės BIĮ vertės (-19,9%) jautrumas buvo 90%, specifiškumas – 79%, numatant ilgalaikę KS disfunkciją. TŽE metodas yra tikslesnis, skirtas įvertinti bendrąją ir regioninę miokardo funkciją, apskaičiuoti įtampą, įtampos kitimo greitį bei anksčiau nuspręsti dėl tolesnės gydymo taktikos.

Deja, šiuo metu Lietuvoje TŽE metodu atliktų tyrimų, esant lėtiniam organiniam MVN, nėra paskelbta. Lietuvos sveikatos mokslų universitete (LSMU) vykdytose studijose šis metodas pritaikytas tiriant pacientus, kuriems įtarta vainikinių arterijų liga [30,31]. Ramybės ir dobutamino krūvio mėginio metu buvo siekiama įvertinti hemodinamiškai reikšmingas vainikinių arterijų stenozes. Nustatyta, jog svarbiausi rodikliai, diagnozuojant VA pažaidą, buvo miokardo išilginė įtampa ir įtampos kitimo greitis.

KS kontraktinės funkcijos įvertinimą apsunkina nestandartizuota TŽE metodika. Apskaičiuojamos KS parametrų vertės gali skirtis priklausomai nuo klinikinėje praktikoje naudojamo įtampos analizės programinio paketo. Nors nėra konkrečios, normos atitinkančios KS BIĮ vertės, absoliuti vertė varijuoja nuo -18 iki -21,5% [27]. 2013 m. paskelbtoje metaanalizėje, apibendrinus dvidešimt keturių tyrimų duomenis, gautas normalus BIĮ vidurkis buvo -19,7%, normalios bendrosios apsukinės įtampos vidurkis - -23,3%, o normalios bendrosios spindulinės įtampos vidurkis - 47,3% [32]. Stebimiems pacientams rekomenduojama, kad echokardiografijos parametrai dinamikoje būti vertinami naudojantis ta pačia programine įranga.

10.4 Krūvio echokardiografijos tyrimas, esant mitralinio vožtuvo nesandarumui

Besimptomiams pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinis ar ryškus MVN, krūvio echokardiografijos metu galima įvertinti išprovokuotus simptomus, riziką ir nuspręsti dėl tolesnės gydymo taktikos [14]. Šis tyrimas yra svarbus nustatant pacientus, turinčius subklinikinę KS disfunkciją, nors ramybėje KS funkcija yra kompensuota. Be to, krūvio mėginio metu nedidėjanti KS IF ar nemažėjantis KS galinis sistolinis tūris atspindi sutrikusį KS kontraktilinį rezervą, o sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija ar paryškėjęs MVN bei krūvio išprovokuota PH yra susiję su blogesnėmis išėitimis.

Magne ir kolegų [33] studijoje, kurioje ramybės ir krūvio echokardiografijos metu tirtas 61 besimptomis pacientas, turintis vidutinį ar ryškų degeneracinį MVN, kai KS IF >60% ir KSGSD <45 mm, nustatyta, jog degeneracinis MVN gali būti dinaminis ir išryškėti krūvio mėginio metu trečdaliui pacientų. Ženklaus MVN ryškumo pokyčiai yra susiję su krūvio išprovokuotu sistoliniu PA spaudimo pokyčiu ($p=0.02$) ir sumažėjusiu besimptomiu išgyvenamumu ($p<0,001$), kai krūvio metu MV efektyvios regurgitacinės angos plotas (ERA) padidėja $\geq 10 \text{ mm}^2$, RT padidėja $\geq 15 \text{ ml}$. Krūvio mėginio metu išryškėjus MVN, galima nustatyti rizikos grupei priklausančius pacientus, kuriems tikėtinas greitas simptomų progresavimas ir reikalingas ankstyvas chirurginis gydymas. Priešingai, stebėjimo taktiką galima pasirinkti tada, kai krūvio metu MVN laipsnis sumažėja ar nepakinta. Naji ir bendraautorių [11] atliktame kohortiniame tyrime daugialypės išgyvenamumo analizės metodu nustatė, kad sumažėjęs fizinis pajėgumas ($p=0.005$), sutrikęs širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) atsistatymas po krūvio mėginio ($p<0.001$), PV ($p=0.03$), sumažėjusi KS IF ($p=0.04$) ir aukštas sistolinis spaudimas DS ramybėje ($p=0.02$) buvo nepriklausomai susiję su neigiamais ilgalaikiais klinikiniais rezultatais. Tų pačių autorių kitoje studijoje krūvio mėginio echokardiografijos metodu tirti pacientai po ryškaus pirminio MVN operacinio gydymo. Vyresnis amžius, sumažėjęs fizinis pajėgumas ir KS IF taip pat buvo nepriklausomai susiję su blogesnėmis ilgalaikėmis išėitimis kaip mirtis, miokardo infarktas, išeminis insultas ir progresuojantis ŠN [12]. 2018 m. Mentias ir bendraautoriai [33] nustatė, kad besimptomiams pacientams, turintiems trečio ar didesnio laipsnio MVN, kai KS yra neišsiplėtęs, o KS IF yra $\geq 60\%$, blogesnė KS BIĮ ramybėje yra reikšmingai susijusi su sumažėjusiu fiziniu pajėgumu krūvio echokardiografijos metu.

KS kontraktilinis rezervas, kai krūvio metu papildomai pagerėja KS funkcija, yra susijęs su išlikusia KS IF po operacijos ir geresne prognoze. Lancellotti ir kolegos [7] TŽE metodu ramybės ir krūvio mėginio metu tyrė besimptomius pacientus, turinčius ryškų degeneracinį MVN, kai KS IF >60%. Nustatyta, jog sutrikus KS kontraktiliniam rezervui (krūvio metu gauta BIĮ padidėjo <1,9%) pooperacinė KS disfunkcija nustatyta 92,3% jautrumu ir 70,6% specifiskumu. Magne ir bendraautorių [27] studijoje, kurioje ramybės ir krūvio mėginio echokardiografijos metu tirti besimptomiai pacientai, turintys pirminį vidutinį ar ryškų MVN bei išlikusią KS IF ($\geq 60\%$), vertintas KS kontraktilinis rezervas, kai krūvio mėginio metu KS IF padidėjo $\geq 4\%$ ar KS BIĮ padidėjo $\geq 2\%$. Nustatyta, kad pacientų, kurių

krūvio mėginio metu KS BIĮ nepasiekė reikalingos vertės, trejų metų išgyvenamumas be širdinių įvykių buvo mažesnis (69 ± 7 prieš $42\pm 8\%$, $p<0,001$), o kontraktilinis rezervas, vertintas pagal KS IF, nebuvo prognostinis rodiklis numatant širdinius įvykius. Galima manyti, jog miokardo išilginės funkcijos padidėjimo trūkumas krūvio metu yra susijęs su padidėjusia perkrova tūriu, nes tokiems pacientams krūvio metu išryškėja MVN laipsnis.

Esant besimptomiam ryškiam pirminiam MVN ir krūvio mėginio echokardiografijos metu atsiradus simptomams, rekomenduojama taikyti chirurginį MVN gydymą (I rekomendacijų klasė) [2,35]. Jei tyrimo metu nestebima simptomų ar kitų reikšmingų pokyčių, siūloma pakartotinė krūvio mėginio echokardiografija po šešių mėnesių, o jei simptomų nėra, tačiau yra sutrikęs KS kontraktilinis rezervas (KS IF $<4\%$, KS BIĮ $<2\%$ padidėjimas krūvio metu), rekomenduojama konkretų atvejį aptarti „širdies komandoje“ dėl tolesnės gydymo taktikos [36].

10.5 Mitralinio vožtuvo nesandarumo chirurginis gydymas ir prognozė

Daug diskusijų sukelia klausimas, koks optimaliausias laikas MVN chirurginiam gydymui. Remiantis 2017 m. Europos kardiologų draugijos „Širdies vožtuvų ligų gydymo“ rekomendacijomis, chirurginis gydymas yra indikuotinas besimptomiams pacientams, kuriems yra KS disfunkcija (KSGSD ≥ 45 mm ir/ar KS IF $\leq 60\%$) (I rekomendacijų klasė, B įrodymų lygmuo) arba chirurginis gydymas turėtų būtų svarstomas besimptomiams pacientams, kai yra išlikusi KS funkcija (KSGSD <45 mm, KS IF $>60\%$), yra antrinis PV dėl MV regurgitacijos ar PH (sistolinis spaudimas PA ramybėje >50 mmHg) (IIa rekomendacijų klasė, B įrodymų lygmuo) [2]. Priešoperaciniu periodu KS sistolinė funkcija yra laikoma reikšmingiausiu prognostiniu veiksniu, atspindinčiu pooperacinę KS funkciją. Vis dėlto, kyla daug diskusijų, koks yra tinkamiausias laikas operaciniam besimptomio ryškaus MVN gydymui, kadangi KS kontraktilinė funkcija gali būti negrįžtamai sutrikusi, nors KS IF išlikusi normali. KS dydžio ir KS IF parametrai nėra pakankamai informatyvūs, įvertinant pradinis KS funkcijos pokyčius ir nusprendžiant dėl optimalaus chirurginio gydymo laiko.

Esant besimptomiam ryškiam degeneraciniam MVN, konservatyvaus gydymo taikymas iki tol, kol atsiranda pirmieji simptomai, sumažėja KS IF ar padidėja KS matmenys, yra glaudžiai susijęs su padidėjusia mirties rizika po operacijos. Taip pat ankstyvo chirurginio gydymo strategija lemia sumažėjusį širdinį mirštamumą ir stacionarizavimų skaičių dėl stazinio ŠN gydymo, lyginant su konservatyvaus gydymo taktika [37]. Kitoje Kang ir bendraautorių [38] studijoje panašiausių atvejų analizės metodu nustatyta, jog ankstyvas chirurginis gydymas lemia reikšmingai sumažėjusį ilgalaikį širdinį mirštamumą ($p=0,010$) ir širdinius įvykius ($p=0,001$) besimptomiams pacientams su ryškiu MVN ir išlikusia normalia KS IF, lyginant su konservatyviu MVN gydymu. 2015 m. atlikta metaanalizė parodė,

jog ankstyvos MVN operacijos strategija pagerina išgyvenamumą ir padidina MV korekcijos efektyvumo tikimybę lyginant su stebėjimo taktika. Be to, ankstyva operacija gali būti naudinga pacientams prieš atsirandant PV ir PH [39].

Ankstesnėse studijose nustatyta, kad miokardo įtampa ir įtampos kitimo greitis, apskaičiuoti TŽE metodu, padeda įvertinti subklinikinę KS disfunkciją, esant ryškiam lėtiniam MVN, planuojant chirurginį gydymą [10,40]. KS BIĮ ir KSGSD ($p < 0,001$) yra prognostiniai rodikliai, atspindintys KS funkcijos išsaugojimą po MV chirurginio gydymo [25]. Daug atliktų studijų parodė, kad, esant lėtiniam ryškiam degeneraciniam MVN ir išlikusiai normaliai KS IF, pablogėjusi pradinė KS BIĮ yra susijusi su sumažėjusia KS IF iškart po MV plastikos. [7,10,29,41] Witkowski ir kiti [29] savo studijoje teigia, kad slenkstinė BIĮ vertė $> -19,9\%$. yra stiprus nepriklausomas prognostinis rodiklis, numatant ilgalaikę KS disfunkciją (90% jautrumas ir 79% specifiškumas) ir gali būti vertinamas kaip atitinkama indikacija MV chirurginei intervencijai, kai KS IF normali. Donal ir bendraautorius [42] studijoje daugialypės tiesinės regresijos analizės metodu nustatyta, kad krūvio mėginio metu gauta KSGSD normalizuota KS BIĮ buvo reikšmingiausias parametras, numatant pooperacinę KS IF vertę (jautrumas 83%, specifiškumas 70%, $p < 0,001$). Mascle ir kitų [40] studija parodė, jog suskirsčius pirminį MVN turinčius pacientus į dvi grupes pagal pooperacinę KS IF, kai slenkstinė jos vertė 50%, pablogėjusi priešoperacinė KS BIĮ ($-17 \pm 2,8$ ir $-19,6 \pm 3,6\%$, $p = 0,010$) ir didesnis priešoperacinis KSGSD indeksas (i) ($21,6 \pm 2,6$ ir $19,2 \pm 3,7$ mm/m², $p = 0,020$) nustatytas pacientams, kurių pooperacinė KS IF siekė $< 50\%$, tačiau nerasta jokio skirtumo vertinant pacientų grupes pagal priešoperacinę KS IF ($64,6 \pm 10,1$ ir $66,2 \pm 6,4\%$, $p = 0,430$). Atlikus daugialypės logistinės regresijos analizę, apskaičiuota, jog priešoperacinio KSGSDi slenkstinė vertė ≥ 22 mm/m² ($p = 0,020$) ir BIĮ $> -18\%$ ($p = 0,009$) buvo nepriklausomi prognostiniai pooperacinės KS disfunkcijos rodikliai. Marciniak ir kiti [43] tyrė KS sistolinę funkciją pacientams su lėtiniu ryškiu MVN prieš ir po MVN chirurginės operacijos. Remiantis TŽE metodu, tiems pacientams, kuriems buvo ženkliai sutrikusi KS sistolinė funkcija priešoperaciniu periodu, po MV plastikos praėjus 12 mėnesių KS IF buvo reikšmingai mažesnė ($p < 0,001$), lyginant su pacientais, kurių KS sistolinė funkcija prieš operaciją buvo gera. Tačiau Song ir bendraautorius [44] studijoje, kurioje tarpusavyje vertinti įprastinės echokardiografijos ir TŽE metodo parametrai, priešoperacinis KSGSD ir tūrio rodikliai buvo reikšmingesni, numatant pooperacinę KS disfunkciją ir klinikines išėitis po MV plastikos dėl ryškaus MVN. Quintana ir kolegos [45] savo studijoje analizavo ankstyvus pooperacinius KS funkcijos sutrikimo požymius po MV plastikos tarp pacientų, kuriems nustatytas ryškus degeneracinis MVN, kai priešoperacinė IF buvo normali ($> 60\%$). Didesnis priešoperacinis KSGSD ($p < 0,001$) ir sistolinis spaudimas DS ($p < 0,001$) buvo nepriklausomi rodikliai, lemiantys pooperacinę KS disfunkciją, o atlikus daugialypės logistinės regresijos analizę, nustatyta, kad, esant priešoperaciniam KSGSD > 36 mm, sistoliniam spaudimui DS > 49 mmHg ($p < 0,001$), pooperacinė KS IF buvo $< 40\%$.

11. TYRIMO METODIKA

Tyrimo planavimas: tyrimas buvo vykdomas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Kardiologijos klinikoje, gavus LSMU Bioetikos centro leidimą (išdavimo Nr. BEC-MF-227) ir Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. BE-2-54). Visi pacientai buvo supažindinti su tyrimu pagal tiriamojo asmens informavimo formą ir pasirašė tiriamojo asmens sutikimo formą.

Tiriamųjų atranka: prospektyviniame tyrime dalyvavo 50 18 m. ir vyresnio amžiaus pacientų, tirtų ir gydytų LSMUL KK Kardiologijos klinikoje 2017-2019 m. Tiriamąją patologinę grupę sudarė 27 pacientai, kuriems nustatytas besimptomis vidutinis ar ryškus (pagal 2017 m. Europos kardiologų draugijos „Širdies vožtuvų ligų gydymo“ rekomendacijas) pirminis MVN ir išlikusi normali (KS IF yra $\geq 50\%$, vertinant pagal Simpsono formulę) KS sistolinė funkcija. 23 pacientai, kuriems echokardiografiškai MVN nenustatytas arba jis minimalus (hemodinamiškai nereikšmingas) ir yra normali KS sistolinė funkcija, sudarė kontrolinę grupę.

Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, astma, onkologinė liga, aktyvus infekcinis procesas, kliniškai reikšminga išeminė širdies liga, kitų širdies vožtuvų pažeidimas (vidutinė – didelė stenozė ar nesandarumas), KS IF $< 50\%$, sunki ar nekoreguota arterinė hipertenzija (AH), bloga echokardiografinių vaizdų kokybė (netinkanti TŽE analizei), dėl įvairios patologijos negalėjimas atlikti fizinio krūvio mėginio.

11.1 Pacientų klinikinių duomenų rinkimo metodika

Pacientų demografiniai, klinikiniai, elektrokardiografiniai ir laboratoriniai duomenys surinkti iš medicininės dokumentacijos. Prieš atliekant echokardiografinį tyrimą ramybėje ir fizinio krūvio metu visiems pacientams pamatuotas ūgis (cm) medicinine ūgio matuokle, svoris (kg) sveriant medicininėmis svarstyklėmis, automatiškai apskaičiuotas kūno paviršiaus plotas (KPP) (m^2) ir kūno masės indeksas (KMI) pagal formulę: kūno masė (kg)/ūgis (m^2).

11.2 Įprastinė dvimatė echokardiografija

Ramybės ir fizinio krūvio echokardiografijos tyrimai atlikti vieno tyrėjo Philips EpiQ (Philips Ultrasound, Vašingtonas, JAV) ultragarso aparatu, naudojant 5 MHz daviklį. Skaitmeniniai echokardiografiniai vaizdai, kiekvienam iš jų parinkus tris ir daugiau širdies ciklų, buvo išsaugoti

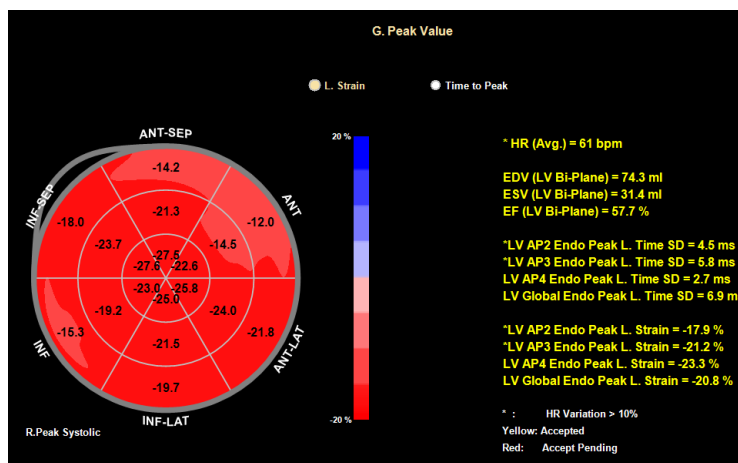
tolesnei vaizdo analizei. Širdies kamerų dydžiai, tūriai ir plotai apskaičiuoti programine įranga EchoPac (GE Healthcare, JAV). Įprastiniai echokardiografiniai matavimai atlikti pagal 2015 m. Europos kardiologų draugijos ir Amerikos echokardiografijos asociacijos rekomendacijas širdies ertmių matavimams [23]. Echokardiografiniai parametrai indeksuoti pagal tiriamųjų KPP (m²). KS regioninės kontrakcijos sutrikimai įvertinti „akimi“, pasitelkiant KS segmentinės analizės 16 segmentų modelį. KS IF (%) apskaičiuota diskų sumavimo (Simpsono) metodu viršūniniuose keturių (4k) bei dviejų (2k) kamerų vaizduose, išmatavus KS galinį diastolinį tūrį ir galinį sistolinį tūrį (pagal formulę: (galinis diastolinis tūris – galinis sistolinis tūris)/ galinis diastolinis tūris x 100%). KS sistolinė funkcija vertinta kaip išlikusi, esant KS IF ≥50%. KS ilgosios ašies funkcija vertinta audinių pulsiniu dopleriu, išmatavus MV žiedo judesio sistolinį greitį (S') (cm/s) KS tarpkilvelinėje pertvaroje, šoninėje, apatinėje ir priekinėje sienelėse. Esant S' <9,5 cm/s, nustatyta sumažėjusi KS ilgosios ašies funkcija. KS diastolinė funkcija vertinta išmatavus didžiausią KS ankstyvojo diastolinio prisipildymo greitį (E, m/s), didžiausią tėkmės greitį prieširdžių susitraukimo metu (A, m/s), E/A santykį, deceleracijos trukmę (DT), didžiausios regurgitacinės tėkmės greitį pro triburį vožtuvą (TV). Audinių dopleriu pamatuoti KS šoninės sienelės ir tarpkilvelinės pertvaros ankstyvieji MV žiedo diastolinio judėjimo greičiai (e', m/s), apskaičiuotas E/e' santykis. MV regurgitacijos sunkumas vertintas spalviniu dopleriu, išmatavus *vena contracta* (siauriausios regurgitacinės tėkmės vietos plotį), artimosios tėkmės konvergencijos srities spindulį (r), bei PISA (angl. *proximal isovelocity surface area*) metodu apskaičiavus ERA, RT. Didžiausias spaudimas DS vertintas pagal formulę: 4 x didžiausias regurgitacinės tėkmės greitis pro TV² + spaudimas dešiniajame prieširdyje (DP).

11.3 „Taškelių žymėjimo“ echokardiografija

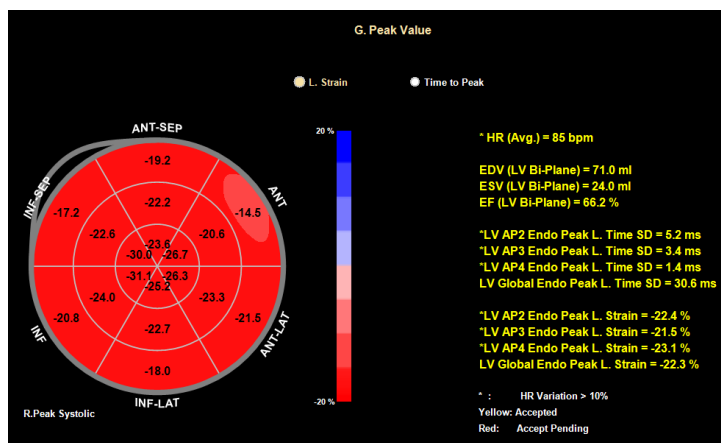
Atlikta ramybės ir fizinio krūvio (veloergometrijos) metu gautų echokardiografinių vaizdų TŽE analizė (Philips QLAB 11.0, Philips Healthcare, JAV). Vertinti viršūninės projekcijos keturių (4k), trijų (3k) ir dviejų (2k) kamerų vaizdai. Pasirinktas optimaliausios kokybės širdies ciklas, kuris buvo pažymėtas tarp dviejų MV užsidarymo žymenų. Sistolės pabaiga nustatyta pagal aortos vožtuvo užsidarymą. Rankiniu būdu sistolės pabaigos metu, pažymėjus KS endokardo ribas nuo vieno iki kito MV žiedo kraštų, programa automatiškai apvedė KS miokardo sritį. Programai netinkamai pažymėjus kontūrus, norima sritis koreguota rankiniu būdu. Patvirtinus gautą vaizdą ir apdorojus turimus duomenis, kompiuterinė programa suskirstė KS miokardą į segmentus ir apskaičiavo KS regioninę ir BIĮ. 4k vaizde matuota šoninės sienelės ir apatinės tarpkilvelinės pertvaros segmentų miokardo įtampa, 3k vaizde – užpakalinės sienelės ir priekinės tarpkilvelinės pertvaros segmentų miokardo įtampa, 2k vaizde – apatinės ir priekinės KS sienelių segmentų miokardo įtampa.

11.4 Fizinio krūvio mėginys (veloergometrija)

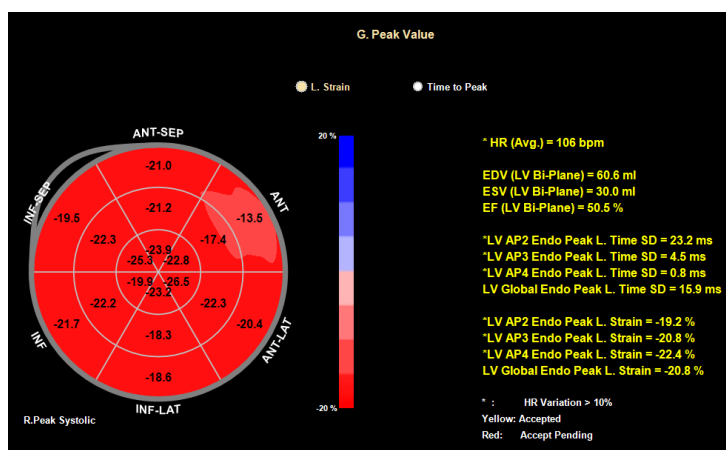
Tyrimas atliktas pusiau gulimoje pozicijoje, naudojantis veloergometru. Fizinio krūvio mėginys taikytas vadovaujantis krūvio mėginio echokardiografijos rekomendacijomis, esant ne išeminei širdies ligai [46]. Prieš pradėdant tyrimą, apskaičiuotas submaksimalus paciento ŠSD ($0,85 \times (200 - \text{amžius (m.)})$). Viso fizinio krūvio mėginio metu stebėta bendra tiriamojo būklė, ŠSD, registruota 12 derivacijų elektrokardiograma (EKG), kiekvienos 3-čios minutės pabaigoje matuotas arterinis kraujo spaudimas (AKS). Tyrimo eigoje kas 3 minutes didintas krūvis (+25W) iki tiriamajam toleruojamos ribos. Tyrimas buvo laikomas baigtas, pasiekus submaksimalų ŠSD. Tyrimas buvo nutraukiamas, bet kuriuo momentu, atsiradus simptomams, dėl kurių pacientas tyrimo tęsti nebegalėjo (ryškus dusulys, skausmas krūtinėje), ženkliai padidėjus AKS (sistoliam (SAKS) ≥ 230 mmHg, diastoliniam (DAKS) ≥ 115 mmHg) arba sumažėjus AKS ≥ 20 mmHg, esant patologiniam krūvio mėginiui (ST segmento depresija ≥ 2 mm, ST segmento elevacija ≥ 1 mm, sunkus krūtinės anginos priepuolis, skilvelinės aritmijos) arba nebepajėgiant minti dėl kojų nuovargio ar skausmo. Įprastinės dvimatės echokardiografijos ir TŽE parametrai vertinti ramybėje, minimalaus krūvio (25W), didžiausio pasiekto krūvio ir atsistatymo po krūvio metu. Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu didžiausias spaudimas DS ≥ 60 mmHg vertintas kaip reikšmingas PH didėjimas.



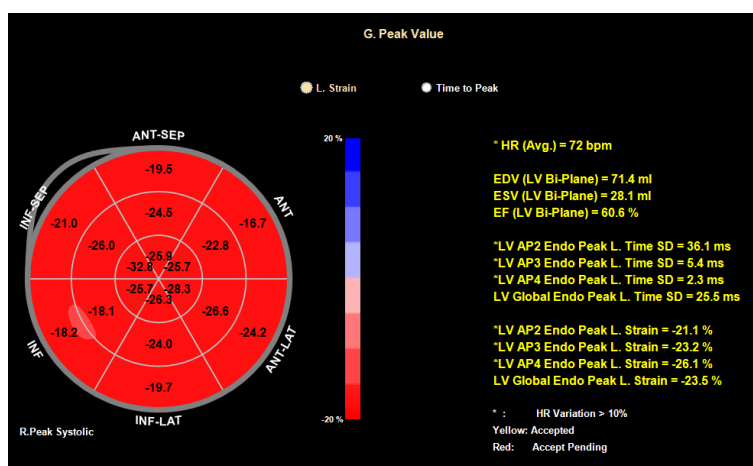
1 pav. „Taškelių žymėjimo“ echokardiografijos metodu įvertinta kairiojo skilvelio miokardo išilginė įtampa ramybėje. Išmatuotos bendrosios išilginės įtampos vertė yra -20,8%.



2 pav. „Taškelių žymėjimo“ echokardiografijos metodu įvertinta kairiojo skilvelio miokardo išilginė įtampa minimalaus krūvio metu. Išmatuotos bendrosios išilginės įtampos vertė -22,3%.



3 pav. „Taškelių žymėjimo“ echokardiografijos metodu įvertinta kairiojo skilvelio miokardo išilginė įtampa didžiausio fizinio krūvio metu. Išmatuotos bendrosios išilginės įtampos vertė -20,8%.



4 pav. „Taškelių žymėjimo“ echokardiografijos metodu įvertinta kairiojo skilvelio miokardo išilginė įtampa atsistatymo po krūvio metu. Išmatuotos bendrosios išilginės įtampos vertė -23,5%.

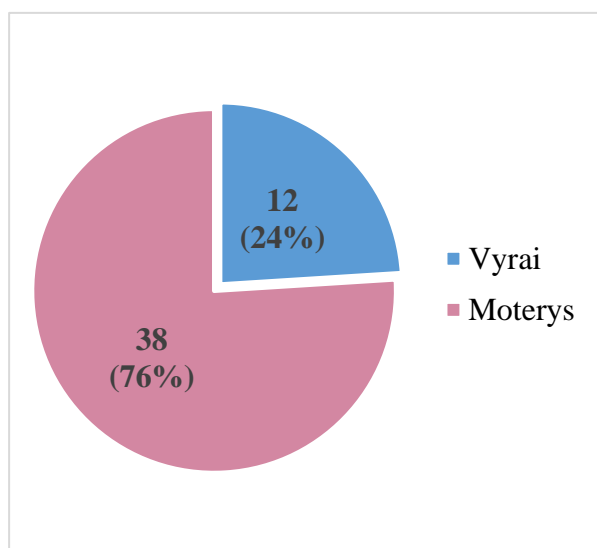
11.5 Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 23“ programos paketą. Kiekybinių požymių, netenkinančių normaliojo skirstinio sąlygų, reikšmės dviejose nepriklausomose grupėse palygintos taikant neparametrinį Mano – Vitnio U kriterijų, dviejose priklausomose grupėse – neparametrinį Vilkoksono kriterijų. Visi rezultatai, kuriems taikyti neparametriniai kriterijai, aprašyti pateikiant kiekybinių požymių reikšmių medianą, mažiausią ir didžiausią reikšmes lyginamosiose tyrimo imtyse. Nominalieji dydžiai pateikti dažniais. Spirmeno koreliacijos koeficientas taikytas norint įvertinti ryšio tarp dviejų kiekybinių požymių, netenkinančių normaliojo skirstinio sąlygų, stiprumą. Taikytas neparametrinis tikslusis Fišerio kriterijus nepriklausomų imčių procentams ir skirtiniams palyginti. Skirtingų echokardiografinių rodiklių reikšmingumas, priskiriant pacientus patologinei ar kontrolinei grupėms, nustatytas įvertinant AUC (plotą po kreive). Jautrumas ir specifiškumas atrinktas taikant ROC (angl. *receiver operating characteristic*) kreivės metodą. Optimaliai ribinei vertei nustatyti panaudotas Youden (J) indeksas (jautrumas + (1 – specifiškumas) – 1). Stebėti skirtumai bei priklausomybės tarp požymių buvo laikyti statistiškai reikšmingais, kai apskaičiuotasis statistinis reikšmingumo lygmuo (p reikšmė) buvo mažesnis nei pasirinktasis statistinio reikšmingumo lygmuo ($\alpha=0,05$).

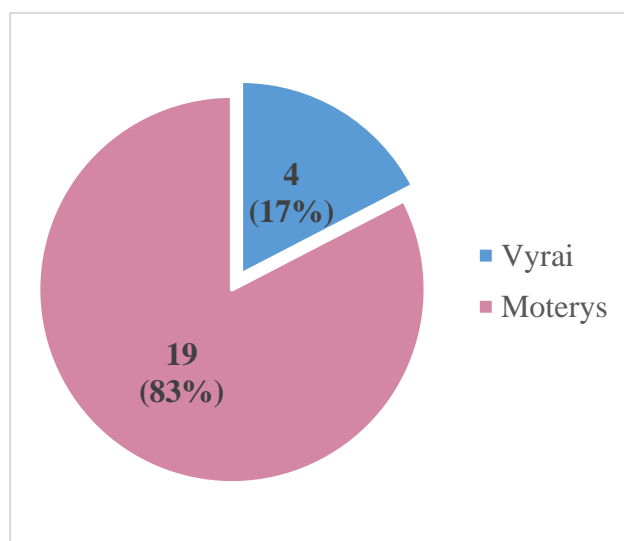
12. REZULTATAI

12.1 Demografiniai, klinikiniai ir laboratorinių tyrimų duomenys

Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 50 pacientų, tirtų ir gydytų LSMUL KK Kardiologijos klinikoje 2017 - 2019 m.: 12 vyrų (24%) ir 38 moterys (76%). Iš jų 27 (54%) buvo nustatytas besimptomis vidutinis ar ryškus pirminis MVN, tarp jų 8 vyrams (29,6%) ir 19 moterų (70,4%) (5 pav.). Kontrolinę grupę sudarė 23 tiriamieji (46%): 4 vyrai (17,4%) ir 19 moterų (82,6%) (6 pav.)



5 pav. Tiriamieji, kuriems nustatytas besimptomis vidutinis ar ryškus pirminis mitralinio vožtuvo nesandarumas



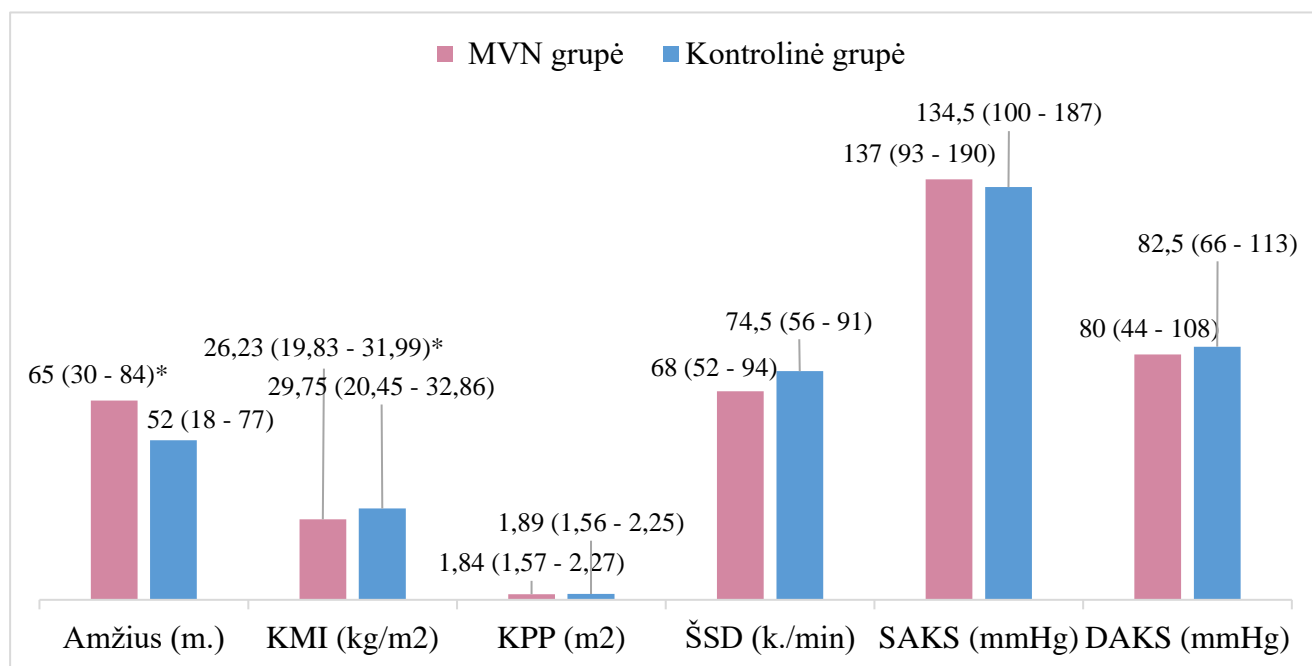
6 pav. Kontrolinės grupės tiriamieji

Nors tyrimo dalyvių pagrindinį kontingentą sudarė moterys (76%), tarp MVN ir kontrolinės grupių lytis statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,345$).

MVN grupės pacientų amžiaus mediana (M) 65 (30 – 84) metai, kontrolinės grupės – M=52 (18 – 77) metai. Nustatytas statistiškai reikšmingas amžiaus skirtumas tarp MVN ir kontrolinės grupių ($p=0,004$).

MVN grupėje KMI (M=26,23 (19,83 – 31,99) kg/m^2) reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės KMI (M=29,75 (20,45 – 32,86) kg/m^2) ($p=0,049$). Tarp MVN ir kontrolinės grupių KPP (M=1,84 (1,57 – 2,27) m^2 ir M=1,89 (1,56 – 2,25) m^2 , $p=0,211$), ŠSD ramybėje (M=68 (52 – 94) k./min ir M=74,5 (56 – 91) k./min, $p=0,146$), SAKS ramybėje (M=137 (93 – 190) mmHg ir M=134,5 (100 – 187) mmHg, $p=0,623$), DAKS ramybėje (M=80 (44 – 108) mmHg ir M=82,5 (66 – 113) mmHg, $p=0,394$) statistiškai reikšmingas skirtumas nenustatytas.

MVN grupės pacientai buvo vyresnio amžiaus, jų KMI buvo mažesnis nei kontrolinės grupės tiriamųjų, nors pagal lytį, KPP, ŠSD, SAKS ir DAKS ramybėje abi grupės buvo panašios (7 pav.).



7 pav. Klinikinių parametru palyginimas tarp mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

* $p < 0,05$ lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų

KMI – kūno masės indeksas; KPP – kūno paviršiaus plotas; ŠSD - širdies susitraukimų dažnis ramybėje; SAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas ramybėje; DAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas ramybėje.

MVN grupė lyginta su kontroline grupe pagal AH, cukrinio diabeto (CD), PV, dislipidemijos dažnį ir pokyčius EKG.

MVN grupėje I° AH sirgo 5 pacientai (19,2%), II° AH – 9 (34,6%), III° AH – 5 (19,2%), AH nediagnozuota 7 pacientams (30%). Kontrolinėje grupėje I° AH sirgo 2 pacientai (10,5%), II° AH – 9 (47,4%), III° AH – 2 (10,5%), AH diagnozė n nustatyta 6 pacientams (31,6%). Tarp abiejų grupių sergamumas AH statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,623$). MVN grupėje CD sirgo 1 pacientas (3,8%), o kontrolinėje grupėje - 3 pacientai (15,8%). Abiejose grupėse sergamumas CD statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,378$). MVN grupėje paroksizminis PV registruotas 7 pacientams (27%), persistuojantis PV – 2 (7,7%), permanentinis PV – 1 (3,8%), PV nebuvo 16 pacientų (61,5%). Kontrolinėje grupėje paroksizminis PV registruotas 3 pacientams (15,8%), PV n nustatytas 16 pacientų (84,2%). Tarp abiejų grupių PV dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,366$). MVN grupėje dislipidemija diagnozuota 17 pacientų (65,4%), o kontrolinėje grupėje - 11 pacientų (57,9%). Abiejose grupėse dislipidemijos pasireiškimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,757$).

MVN grupėje retos, pavienės skilvelinės ekstrasistolės (SkEx) registruotos 13 pacientų (50%), kupletai, bigeminus, trigeminus tipo SkEx – 1 (3,8%), SkEx nenustatyta 12 pacientų (46,2%). Kontrolinėje grupėje retos, pavienės SkEx stebėtos 5 pacientams (26,3%), kupletai, bigeminus, trigeminus tipo SkEx – 1 (5,3%), anamnezėje buvusi skilvelinė tachikardija – 1 (5,3%), SkEx nenustatyta 12 pacientų (63,2%). Tarp abiejų grupių SkEx buvimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,273$). MVN grupėje retos, pavienės prieširdinės ekstrasistolės (PrEx) nustatytos 11 pacientų (42,3%), grupinės PrEx – 1 (3,8%), PrEx neregistruota 14 pacientų (53,9%). Kontrolinėje grupėje retos, pavienės PrEx nustatytos 7 pacientams (36,8%), kupletai, bigeminus, trigeminus tipo PrEx – 1 (5,3%), grupinės PrEx – 2 (10,5%), PrEx nebuvo 9 pacientams (47,4%). Tarp abiejų grupių PrEx buvimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,659$). MVN grupėje I° atrioventrikulinė blokoda (AVB) nustatyta 4 pacientams (15,4%), AVB nenustatyta 22 pacientams (84,6%). Kontrolinėje grupėje I° AVB registruota 1 pacientui (5,3%), AVB nenustatyta 18 pacientų (94,7%). Tarp abiejų grupių AVB buvimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,378$). MVN grupėje kairiosios Hiso pluošto kojytės (KHK) priekinės šakelės blokada nustatyta 6 pacientams (23,1%), KHK blokada – 2 (7,7%), dalinė dešinės Hiso pluošto kojytės (DHK) blokada – 1 (3,8%), Hiso pluošto kojųčių blokada nenustatyta 17 pacientų (65,4%). Kontrolinėje grupėje KHK priekinės šakelės blokada nustatyta 4 pacientams (21%), DHK blokada – 1 (5,3%), dalinė DHK blokada – 2 (10,5%), Hiso pluošto kojųčių blokada nenustatyta 12 pacientų (63,2%). Tarp abiejų grupių Hiso pluošto kojųčių blokadų buvimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,600$).

AH, CD, PV, dislipidemijos bei EKG pokyčių dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

Vertinant laboratorinių kraujo tyrimų analites, MVN ir kontrolinės grupės buvo panašios, tačiau MVN grupėje nustatytas leukocitų skaičius kraujyje buvo didesnis nei kontrolinės grupės tiriamųjų ($p=0,004$), nors abiejose grupėse leukocitų skaičius kraujyje atitiko normos ribas (1 lentelė).

1 lentelė. Laboratorinių kraujo tyrimų skirtumai tarp mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių

Kraujo tyrimo analizė	MVN grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
¹ Hb (g/l)	140 (113 – 174)	134 (108 – 150)	0,345
¹ Leu (10 ⁹ /l)	6,9 (6,1 – 121,0)	5,8 (4,2 – 10,8)	0,004*
¹ Tromb (10 ⁹ /l)	203 (5 – 442)	246 (176 – 351)	0,137
¹ GFG (CKD – EPI) (ml/min/1,73m ²)	74,9 (34,2 – 93,5)	78,4 (14,9 – 102,8)	0,370
¹ KK (ml/min)	73,3 (37,1 – 109,3)	96,5 (17,6 – 118,5)	0,209
¹ K (mmol/l)	4,4 (3,8 – 5,4)	4,4 (3,5 – 5,5)	0,647
¹ Glu (mmol/l)	5,2 (3,9 – 7,4)	5,9 (4,9 – 11,0)	0,123
¹ BCh (mmol/l)	6,0 (2,9 – 8,2)	6,7 (3,3 – 8,4)	0,439
¹ MTL (mmol/l)	3,5 (2,4 – 5,3)	4,1 (1,3 – 5,8)	0,689
¹ DTL (mmol/l)	1,7 (0,7 – 2,5)	1,5 (1,2 – 3,8)	0,411
¹ TG (mmol/l)	1,2 (0,5 – 3,0)	1,4 (0,6 – 4,6)	0,318

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

* $p < 0,05$ lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų

Hb – hemoglobinas; Leu – leukocitai; Tromb – trombocitai; GFG (CKD-EPI) – glomerulų filtracijos greitis, apskaičiuotas pagal CKD - EPI formulę; KK – kreatinino klirensas; K – kalis; Glu – gliukozė; BCh – bendras cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinai; DTL – didelio tankio lipoproteinai; TG – trigliceridai.

12.2 Įprastinės dvimatės echokardiografijos parametrai

Vertinti MVN ir kontrolinės grupių įprastinės dvimatės echokardiografijos rodikliai prieš fizinio krūvio mėginį. Jų reikšmės pateiktos 2 lentelėje (žr. žemiau). Tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio (KSGDD) indeksas (i) ir KP indeksuoto dydžio reikšmės: MVN grupėje KSGDDi ir KP indeksuoto dydžio reikšmės buvo didesnės nei kontrolinėje grupėje (atitinkamai $p=0,019$ ir $p=0,029$). KS sistolinės ir diastolinės funkcijos bei kiti echokardiografiniai rodikliai abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

2 lentelė. Mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių įprastinės dvimatės echokardiografijos rodiklių reikšmės

Echokardiografiniai rodikliai	MVN grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
KSGDD (mm)	51 (41 – 59)	45 (40 – 57)	0,107
KSGDDi (mm/m ²)	27,1 (19,8 – 32,9)	24,3 (21,3 – 30,2)	0,019*
MMI (g/m ²)	103,2 (66,3 – 166,1)	95,6 (59,8 – 153,2)	0,264
SSS	0,42 (0,30 – 0,64)	0,42 (0,32 – 0,56)	0,631
KS IF (%)	55 (50 – 71)	54 (51 – 71)	0,972
E/A	0,86 (0,60 – 2,10)	0,86 (0,60 – 2,10)	1,000
E/e'	7,67 (5,78 – 11,83)	8,73 (5,66 – 12,70)	0,689
KP dydis (mm)	44 (32 – 57)	37 (32 – 55)	0,076
KP indeksuotas dydis (mm/m ²)	23,3 (18,3 – 29,8)	19,8 (17,3 – 28,1)	0,029*
TV regurgitacinis Vmax (m/s)	2,6 (2,0 – 3,3)	2,4 (2,2 – 3,0)	0,522
Max spaudimas DS (mmHg)	35 (26 – 50)	32 (25 – 46)	0,780

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

* $p < 0,05$ lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų

KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis; jo indeksas – KSGDDi; MMI – miokardo masės indeksas; SSS – santykis sienelės storis; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, įvertinta pagal Simpsono formulę; E/A – didžiausio ankstyvojo diastolinio prisipildymo greičio ir didžiausio tėkmės greičio prieširdžių susitraukimo metu santykis; E/e' - didžiausio ankstyvojo diastolinio prisipildymo greičio ir mitralinio vožtuvo žiedo diastolinio judėjimo greičio santykis; TV regurgitacinis Vmax – didžiausias regurgitacinės tėkmės greitis pro triburį vožtuvą; Max spaudimas DS – didžiausias spaudimas dešiniajame skilvelyje.

MVN grupėje KS diastolinė funkcija buvo normali 12 pacientų (60%), I^o diastolinė disfunkcija nustatyta 1 (5%) tiriamajam, pseudonormali disfunkcija – 2 (10%), diastolinė funkcija nevertinta – 5 (25%). Kontrolinėje grupėje KS diastolinė funkcija buvo normali 7 pacientams (53,8%), I^o diastolinė

disfunkcija nustatyta 5 (38,5%) tiriamiesiems, II^o diastolinė disfunkcija – 1 (7,7%). Diastolinė funkcija tarp abiejų grupių skyrėsi statistiškai reikšmingai ($p=0,012$).

12.3 Fizinio krūvio mėginio (veloergometrijos) rezultatai

Fizinio krūvio metu ir po jo išmatuoti fiziologiniai rodikliai (ŠSD, SAKS, DAKS), statistiškai reikšmingai tarp abiejų grupių nesiskyrė (3 lentelė).

3 lentelė. Mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių fiziologinių rodiklių reikšmės fizinio krūvio ir atsistatymo po jo metu

Fiziologiniai rodikliai	MVN grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
Minimalaus fizinio krūvio (25W) metu			
ŠSD (k./min)	92 (58 – 122)	95 (72 – 131)	0,515
SAKS (mmHg)	162 (121 – 206)	163 (112 – 216)	0,715
DAKS (mmHg)	87 (62 – 117)	91 (61 – 124)	0,335
Didžiausio pasiekto krūvio metu			
ŠSD (k./min)	123 (60 – 155)	120 (78 – 173)	0,906
SAKS (mmHg)	162 (85 – 215)	170 (98 – 244)	0,463
DAKS (mmHg)	85 (65 – 120)	92 (61 – 113)	0,909
Atsistatymo po krūvio metu			
ŠSD (k./min)	72 (60 – 98)	75 (61 – 92)	0,583
SAKS (mmHg)	141 (110 – 188)	134 (108 – 180)	0,266
DAKS (mmHg)	78 (57 – 110)	77 (53 – 99)	0,562
Pokytis (max – ram.)			
ŠSD (k./min)	56 (0 – 80)	48 (18 – 96)	0,457
SAKS (mmHg)	34 (-32 – 77)	35 (-74 – 129)	0,987
DAKS (mmHg)	7 (-32 – 51)	3 (-21 – 35)	0,354

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

Taikytas Mano – Vitnio U kriterijus

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; SAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas; DAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; pokytis (max. – ram.) – didžiausio pasiekto fizinio krūvio ir ramybės metu išmatuoto rodiklio skirtumas.

MVN grupėje 8 (33,3%) pacientai pasiekė submaksimalų ŠSD ($0,85 \times (200 - \text{amžius (m.)}$)), nepasiekė – 16 (66,7%), kontrolinėje grupėje submaksimalų ŠSD pasiekė 8 tiriamieji (36,4%), nepasiekė – 14 (63,6%). Statistiškai reikšmingo skirtumo pagal pasiektą submaksimalų ŠSD fizinio krūvio metu tarp grupių nenustatyta ($p=1,000$).

MVN grupėje AKS reakcija į krūvį buvo adekvati 17 pacientų (65,4%), krūvio metu AH nustatyta 5 pacientams (19,2%), AKS reikšmingai sumažėjo 4 pacientams (15,4%). Kontrolinėje grupėje AKS reakcija į krūvį buvo adekvati 13 tiriamųjų (56,5%), krūvio metu AH stebėta 7 tiriamiesiems

(30,5%), AKS sumažėjo 3 tiriamiesiems (13%). Statistiškai reikšmingo skirtumo pagal AKS pokyčius fizinio krūvio metu tarp grupių nenustatyta ($p=0,710$).

MVN grupėje fizinio krūvio metu simptomai nepasireiškė tik 3 (13%) pacientams, dusulys atsirado 9 (39,1%) pacientams, kojų nuovargis – 9 (39,1%), galvos svaigimas – 1 (4,4%), bendras nuovargis – 1 (4,4%). Kontrolinėje grupėje fizinio krūvio metu jokių nusiskundimų neturėjo 4 tiriamieji (18,2%), dusulys atsirado 8 tiriamiesiems (36,3%), kojų nuovargis – 6 (27,3%), galvos svaigimas – 2 (9,1%), bendras nuovargis – 2 (9,1%). Statistiškai reikšmingo skirtumo pagal simptomus fizinio krūvio metu tarp MVN ir kontrolinės grupių nenustatyta ($p=0,832$).

AKS reakcija į krūvį, pasiektas ŠSD ir išryškėjusių simptomų dažnis tarp grupių buvo panašūs.

Didžiausio pasiekto fizinio krūvio trukmė ($p=0,464$), krūvio intensyvumas vatais ($p=0,596$) ir metaboliniais vienetais ($p=0,490$) tarp abiejų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tačiau nustatyta reikšmingai ilgesnė MVN grupės atsistatymo po krūvio trukmė, lyginant su kontroline grupe ($p=0,009$) (4 lentelė).

4 lentelė. Mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių fizinio krūvio mėginio intensyvumas bei trukmė

Rodiklis	MVN grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
Krūvis (W)	75 (50 – 150)	75 (50 – 300)	0,596
Krūvis (MET)	4,4 (2,9 – 7,2)	4,7 (3,0 – 15,2)	0,490
Didžiausio pasiekto fizinio krūvio trukmė (min)	9:03 (4:00 – 15:48)	7:15 (5:00 – 19:08)	0,464
Atsistatymo po krūvio trukmė (min)	5:55 (1:00 – 9:00)	4:17 (1:56 – 6:39)	0,009*

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

* $p<0,05$ lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų

MET – metaboliniai vienetai

12.4 Dvimatės echokardiografijos parametrai ramybėje, fizinio krūvio ir atsistatymo metu

12.4.1 Kairiosios širdies ertmių dydžiai ir tūriai

Vertinti KS ir KP dydžiai bei tūriai tarp MVN ir kontrolinės grupių ramybėje, fizinio krūvio metu ir po jo (5 lentelė). KS tūris diastolėje ir sistolėje tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. KP plotas ramybėje ($p=0,038$) ir didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ($p=0,001$) buvo reikšmingai didesnis MVN grupėje. Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu KP tūris ($p=0,001$) ir jo indeksas ($p=0,017$) taip pat buvo reikšmingai didesni MVN grupėje.

MVN grupėje KP tūris ($p=0,029$) ir jo indeksas ($p=0,040$) reikšmingai padidėjo didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu, lyginant su išmatuotu KP tūriu ir jo indeksu ramybėje. Kiti KS ir KP

rodikliai MVN grupėje fizinio krūvio metu ir po jo reikšmingai nekito, lyginant su išmatuotomis jų reikšmėmis ramybėje: KS tūris diastolėje ir sistolėje minimalaus krūvio (atitinkamai $p=0,772$ ir $p=0,735$), didžiausio pasiekto fizinio krūvio (atitinkamai $p=0,512$ ir $p=0,455$) ir atsistatymo metu (atitinkamai $p=1,000$ ir $p=0,527$); KP plotas minimalaus krūvio ($p=0,818$), didžiausio pasiekto fizinio krūvio ($p=0,051$) ir atsistatymo metu ($p=0,572$); KP tūris minimalaus krūvio ($p=0,973$) ir atsistatymo metu ($p=0,807$); KP tūrio indeksas minimalaus krūvio ($p=0,890$) ir atsistatymo metu ($p=0,835$) taip pat reikšmingai nesiskyrė nuo šio rodiklio reikšmės ramybėje.

5 lentelė. Mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių kairiosios širdies ertmių dydžiai ir tūriai ramybėje, fizinio krūvio ir atsistatymo po jo metu

Rodiklis	MVN grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
Ramybėje			
KS diast. tūris (ml)	91 (47 – 199)	83 (52 – 115)	0,479
KS sistol. tūris (ml)	31 (19 – 75)	26 (16 – 57)	0,218
KP plotas (cm ²)	21,0 (16,4 – 38,6)	19,1 (14,6 – 27,5)	0,038*
KP tūris (ml)	65,5 (47,0 – 157,0)	55 (33,5 – 78,0)	0,066
KP tūrio indeksas (ml/m ²)	60,5 (47,0 – 157,0)	55,3 (41,1 – 72,0)	0,232
Minimalaus krūvio metu (25W)			
KS diast. tūris (ml)	87 (57 – 131)	91 (62 – 199)	0,204
KS sistol. tūris (ml)	27 (16 – 47)	32 (23 – 78)	0,229
KP plotas (cm ²)	20,5 (14,8 – 46,0)	20,1 (14,6 – 32,5)	0,370
KP tūris (ml)	61,5 (40,0 – 204,0)	57,5 (35,5 – 113,0)	0,489
KP tūrio indeksas (ml/m ²)	61,5 (40,0 – 204,0)	63,8 (35,5 – 76,0)	0,846
Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu			
KS diast. tūris (ml)	74 (26 – 123)	87 (74 – 221)	0,065
KS sistol. tūris (ml)	28 (13 – 105)	28 (20 – 61)	0,849
KP plotas (cm ²)	25,1 (16,0 – 40,3)	18,1 (15,8 – 30,7)	0,001*
KP tūris (ml)	81,0 (47,0 – 170,0)	50,0 (38,0 – 110,5)	0,001*
KP tūrio indeksas (ml/m ²)	86,0 (47,0 – 170,0)	67,0 (38,0 – 74,0)	0,017*
Atsistatymo po krūvio metu			
KS diast. tūris (ml)	86 (35 – 189)	78 (42 – 129)	0,534
KS sistol. tūris (ml)	30 (15 – 48)	26 (14 – 58)	0,316
KP plotas (cm ²)	20,9 (13,5 – 44,4)	18,4 (15,1 – 25,2)	0,054
KP tūris (ml)	64 (32 – 194)	55 (34 – 85)	0,052
KP tūrio indeksas (ml/m ²)	60,5 (32,0 – 194,0)	58,8 (51,5 – 84,5)	0,893

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

* $p<0,05$ lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų.

KS diast. tūris – kairiojo skilvelio tūris diastolėje; KS sistol. tūris – kairiojo skilvelio tūris sistolėje; KP plotas ir tūris – kairiojo prieširdžio vidutinis plotas ir tūris, išmatuoti dviejų ir keturių kamerų vaizde viršūninės projekcijos.

12.4.2 Mitralinio vožtuvo nesandarumo charakteristikos

Lyginant MVN grupėje ramybėje ir didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu išmatuotus MVN sunkumą atspindinčius echokardiografinius parametrus, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp didžiausio regurgitacinės tėkmės greičio pro MV ($p=0,013$) ir MV *vena contracta* ($p=0,003$) (6 lentelė). Šių rodiklių reikšmės buvo didesnės didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu. Nors, vertinant reikšmių pokytį didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ir ramybėje, MV ERA ($M=0,06$ (0,03 – 0,31) cm^2) ir RT ($M=4$ (1 – 10) ml) fizinio krūvio metu taip pat padidėjo, statistiškai reikšmingo skirtumo ramybėje ir didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu nebuvo (atitinkamai $p=0,065$ ir $p=0,408$).

6 lentelė. Mitralinio vožtuvo nesandarumo charakteristikos ramybėje ir didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu mitralinio vožtuvo nesandarumo grupėje

Rodiklis	Ramybėje	Didžiausio fizinio krūvio metu	p reikšmė	Pokytis (max.-ram.)
MV regurgitacinis Vmax (m/s)	5,50 (4,25 – 6,75)	5,95 (4,30 – 7,30)	0,013*	0,41 (0,09 – 0,9)
MV <i>vena contracta</i> (cm)	0,57 (0,31 – 5,00)	0,73 (0,50 – 1,24)	0,003*	0,19 (0,03 – 0,64)
MV ERA (cm^2)	0,11 (0,03 – 29,00)	0,18 (0,08 – 20,00)	0,065	0,06 (0,03 – 0,31)
RT (ml)	23 (8 – 127)	29 (12 – 77)	0,408	4 (1 – 10)

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

* $p<0,05$ lyginant mitralinio vožtuvo nesandarumo grupėje ir taikant Vilkoksono kriterijų.

Pokytis (max.-ram.) – didžiausio pasiekto fizinio krūvio ir ramybės metu išmatuoto rodiklio skirtumas; MV regurgitacinis Vmax – didžiausias regurgitacinės tėkmės greitis pro mitralinį vožtuvą; MV *vena contracta* – siauriausios regurgitacinės tėkmės pro mitralinį vožtuvą vietos plotis; MV ERA – mitralinio vožtuvo efektyvios regurgitacinės angos plotas; RT – regurgitacinis tūris.

12.4.3 Kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos rodikliai

Tarp MVN ir kontrolinės grupių įvertintos KS sistolinės funkcijos rodiklių reikšmės ramybėje, fizinio krūvio metu ir po jo (7 lentelė). KS miokardo BIĮ, MV žiedo judesio sistolinis greitis ties tarpkilveline pertvara ir šonine sienele ramybėje, fizinio krūvio ir atsistatymo po krūvio metu tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu KS IF, įvertinta pagal Simpsono formulę, buvo reikšmingai mažesnė MVN grupėje ($p=0,017$), tačiau ramybėje, minimalaus krūvio ir atsistatymo po krūvio metu, šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Įvertinus KS IF, BIĮ reikšmių

skirtumą didžiausio fizinio krūvio metu ir ramybėje, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp MVN ir kontrolinės grupių nenustatyta (atitinkamai $p=0,387$ ir $p=0,858$).

MVN grupėje apskaičiuotas KS IF, įvertintas pagal Simpsono formulę, skirtumas didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ir ramybėje buvo $M=2,5$ ($-22 - 14$) %, o BIĮ - $M=-3,3$ ($-11 - 4,3$) %. MVN grupėje KS IF ir BIĮ minimalaus (atitinkamai $p=0,817$ ir ($p=0,087$)), didžiausio pasiekto fizinio krūvio (atitinkamai $p=0,917$ ir $p=0,064$) ir atsistatymo metu ($p=0,603$ ir $p=0,355$) reikšmingai nekito. MVN grupėje MV žiedo judesio sistolinis greitis ties tarpšilveline pertvara reikšmingai padidėjo didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ($p=0,046$). MV žiedo judesio sistolinis greitis ties tarpšilveline pertvara ir šonine sienele minimalaus krūvio (atitinkamai $p=0,303$ ir $p=0,166$), atsistatymo metu (atitinkamai $p=0,786$ ir $p=0,156$), ties šonine sienele didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ($p=0,111$) statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo reikšmių ramybėje.

7 lentelė. Mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos rodiklių reikšmės ramybėje, fizinio krūvio ir atsistatymo po jo metu

Rodiklis	MVN grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
Ramybėje			
KS IF (%)	63 (50 – 74)	66 (51 – 82)	0,161
BIĮ (%)	-18,7 (-24,6 – -11,6)	-18,5 (-23,8 – -11,9)	0,995
TSP S' (cm/s)	7 (4 – 14)	7 (5 – 13)	0,570
ŠS S' (cm/s)	8 (5 – 15)	8 (5 – 15)	0,813
Minimalaus fizinio krūvio (25W) metu			
KS IF (%)	66 (54 – 72)	66 (54 – 73)	0,730
BIĮ (%)	-19,9 (-22,7 – -7,4)	-22,7 (-23,4 – -6,5)	0,332
TSP S' (cm/s)	8 (6 – 13)	9 (5 – 14)	0,426
ŠS S' (cm/s)	8 (6 – 17)	10 (7 – 16)	0,091
Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu			
KS IF (%)	65 (46 – 71)	70 (50 – 80)	0,017*
BIĮ (%)	-20,8 (-24,7 – -17,0)	-18,5 (-27,4 – -13,0)	0,286
TSP S' (cm/s)	9 (7 – 14)	9 (7 – 14)	0,868
ŠS S' (cm/s)	10 (7 – 13)	10 (7 – 18)	0,234
Atsistatymo po krūvio metu			
KS IF (%)	62 (56 – 75)	62 (53 – 79)	0,647
BIĮ (%)	-20,3 (-25,3 – -11,5)	-20,3 (-26,1 – -12,0)	0,811
TSP S' (cm/s)	8 (1 – 12)	9 (6 – 19)	0,052
ŠS S' (cm/s)	9 (6 – 15)	10 (6 – 23)	0,263
Pokytis (max. – ram.)			
IF (%)	2,5 (-22,0 – 14,0)	0 (-12 – 18,8)	0,387
BIĮ (%)	-3,3 (-11 – 4,3)	-4,2 (-7,7 – 12,2)	0,858

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

* $p<0,05$ lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų.

KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, įvertinta pagal Simpsono formulę; BIĮ – KS miokardo bendroji išilginė įtampa; TSP S' – mitralinio vožtuvo žiedo judesio sistolinis greitis ties tarpšilveline pertvara; ŠS S' - mitralinio vožtuvo žiedo judesio sistolinis greitis ties šonine sienele; pokytis (max. – ram.) – didžiausio pasiekto fizinio krūvio ir ramybės metu išmatuoto rodiklio skirtumas.

12.4.4 Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos rodikliai

Tarp MVN ir kontrolinės grupių vertinta bei lyginta KS diastolinė funkcija (E/A, E/e[‘], DT, didžiausias regurgitacinės tėkmės greitis pro TV) ramybėje, fizinio krūvio metu ir po jo (8 lentelė). Fizinio krūvio metu išryškėjo reikšmingi diastolinės funkcijos rodiklių pokyčiai tarp grupių. Minimalaus ir didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu E/A santykis buvo reikšmingai didesnis MVN grupėje (atitinkamai p=0,007 ir p<0,001). Minimalaus krūvio metu išmatuotas didžiausias regurgitacinės tėkmės greitis pro TV (p=0,003) buvo taip pat statistiškai reikšmingai didesnis MVN grupėje. Kiti echokardiografiniai rodikliai, apibūdinantys KS diastolinę funkciją, tarp grupių fizinio krūvio mėginio metu statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

MVN grupėje didžiausias regurgitacinės tėkmės greitis pro TV fizinio krūvio metu ir po jo (p<0,001) buvo reikšmingai didesnis nei ramybėje. Tačiau E/A ir E/e[‘] santykis minimalaus krūvio (atitinkamai p=0,950 ir p=0,200), didžiausio pasiekto fizinio krūvio (atitinkamai p=0,203 ir p=0,433) bei atsistatymo metu (atitinkamai p=0,734 ir p=0,147) reikšmingai nekito.

8 lentelė. Mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos rodikliai ramybėje, fizinio krūvio ir atsistatymo po jo metu

Rodiklis	MVN grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
Ramybėje			
E/A	1,27 (0,59 – 2,36)	1,16 (0,63 – 1,65)	0,162
E/e [‘]	6,73 (3,04 – 37,79)	5,28 (2,72 – 15,21)	0,512
DT (ms)	220 (191 – 504)	218 (180 – 315)	0,507
TV regurgitacinis Vmax (m/s)	2,5 (2,2 – 3,2)	2,5 (2,1 – 3,0)	0,418
Minimalaus fizinio krūvio (25W) metu			
E/A	1,22 (0,61 – 2,42)	0,87 (0,63 – 1,89)	0,007*
E/e [‘]	6,31 (1,99 – 30,64)	5,16 (2,55 – 13,92)	0,098
DT (ms)	186 (118 – 246)	182 (126 – 290)	0,830
TV regurgitacinis Vmax (m/s)	3,1 (2,6 – 3,8)	2,7 (2,3 – 3,4)	0,003*
Didžiausio fizinio krūvio metu			
E/A	1,46 (0,90 – 2,20)	0,85 (0,60 – 1,40)	<0,001*
E/e [‘]	6,68 (2,80 – 36,40)	4,79 (2,60 – 13,60)	0,263
DT (ms)	150 (104 – 216)	171 (116 – 256)	0,156
TV regurgitacinis Vmax (m/s)	3,4 (2,5 – 4,9)	3,1 (2,6 – 4,2)	0,082
Atsistatymo po krūvio metu			
E/A	1,21 (0,66 – 2,26)	1,18 (0,70 – 1,90)	0,693
E/e [‘]	5,29 (2,18 – 28,70)	5,53 (2,82 – 18,49)	0,886
DT (ms)	212 (117 – 369)	208 (168 – 296)	0,977
TV regurgitacinis Vmax (m/s)	2,8 (2,1 – 3,6)	2,7 (2,0 – 3,4)	0,280

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

*p<0,05 lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų.

E/A – didžiausio ankstyvojo diastolinio prisipildymo greičio ir didžiausio tėkmės greičio prieširdžių susitraukimo metu santykis; E/e[‘] - didžiausio ankstyvojo diastolinio prisipildymo greičio ir mitralinio

vožtuvo žiedo diastolinio judėjimo greičio santykis; DT – deceleracijos trukmė; TV regurgitacinis Vmax – didžiausias regurgitacinės tėkmės greitis pro triburį vožtuvą.

12.4.5 Spaudimas dešiniajame skilvelyje

Vertintas didžiausias spaudimas DS tarp MVN ir kontrolinės grupių ramybėje, fizinio krūvio ir atsistatymo po jo metu (9 lentelė). Minimalaus krūvio metu didžiausias spaudimas DS buvo reikšmingai didesnis MVN grupėje ($p=0,003$). Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu reikšmingas spaudimo DS padidėjimas (≥ 60 mmHg) MVN grupėje nustatytas 9 pacientams (37,5%), o kontrolinėje grupėje išmatuotas tik 1 tiriamajam (4,8%) ($p=0,012$) (8 pav.).

MVN grupėje didžiausias spaudimas DS fizinio krūvio ($p<0,001$) ir atsistatymo po jo metu ($p=0,002$) buvo reikšmingai didesnis nei ramybėje.

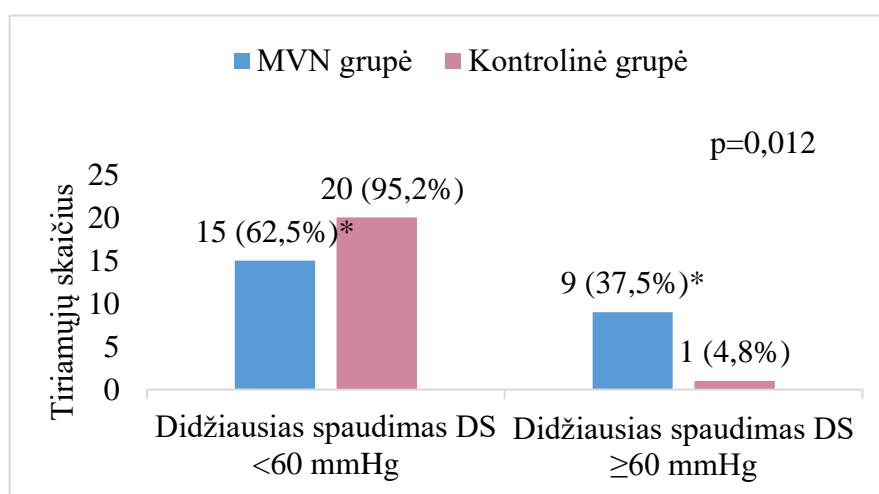
9 lentelė. Mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių didžiausio spaudimo dešiniajame skilvelyje reikšmės ramybėje, fizinio krūvio ir atsistatymo po jo metu

Didžiausias spaudimas DS	MVN grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
Ramybėje (mmHg)	32 (24 – 48)	30 (21 – 41)	0,321
Minimalaus fizinio krūvio (25W) metu (mmHg)	46 (32 – 63)	34 (26 – 51)	0,003*
Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu (mmHg)	51 (30 – 101)	43 (32 – 76)	0,055
Atsistatymo po krūvio metu (mmHg)	39 (23 – 57)	34 (26 – 51)	0,396

Mediana (mažiausia – didžiausia reikšmė)

* $p<0,05$ lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų

DS – dešinysis skilvelis



8 pav. Reikšmingo spaudimo padidėjimo dešiniajame skilvelyje didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu palyginimas tarp mitralinio vožtuvo nesandarumo ir kontrolinės grupių

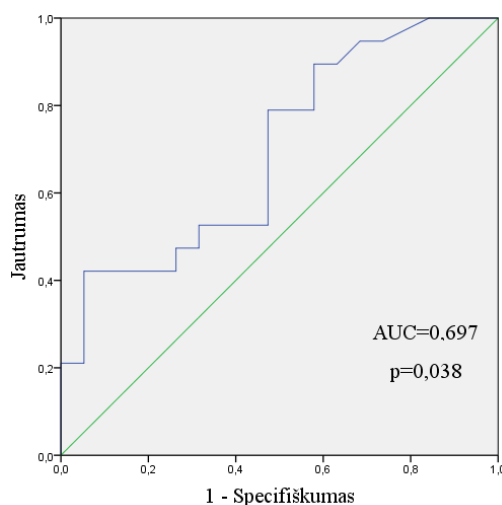
* $p<0,05$ lyginant su kontroline grupe ir taikant Mano – Vitnio U kriterijų. DS – dešinysis skilvelis.

12.5 Informatyviausi echokardiografiniai rodikliai fizinio krūvio mėginio metu

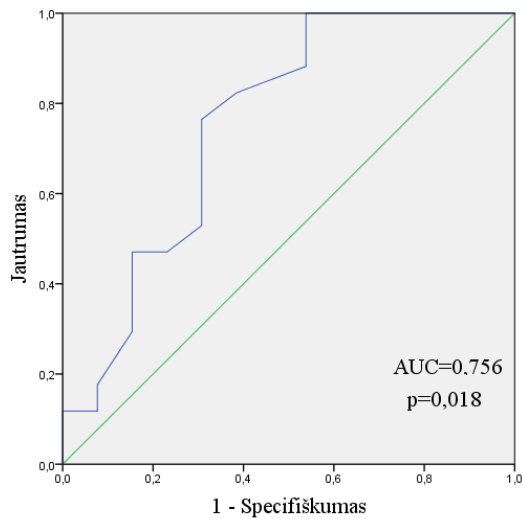
Taikant Spirmeno koreliacijos koeficientą demografiniams duomenims, įprastinės echokardiografijos ir fizinio krūvio mėginio metu išmatuotiems dvimatės echokardiografijos parametrams MVN grupėje, nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinio stiprumo ryšys tarp amžiaus ir MV žiedo judesio sistolinio greičio ties šonine sienele ($r=-0,548$, $p=0,010$) ramybėje, tarp KPP ir KP ploto ($r=0,536$, $p=0,032$) bei tūrio ($r=0,587$, $p=0,017$) ramybėje, tarp KP indeksuoto dydžio ir E/e' ($r=0,562$, $p=0,019$) ramybėje. Ryšys tarp lyties, klinikinių parametrų (KMI, ŠSD, SAKS, DAKS), kitų įprastinės echokardiografijos rodiklių (KSGDD, jo indekso, KP dydžio, tūrio, jo indekso) ir fizinio krūvio metu išmatuotų echokardiografinių rodiklių nenustatytas.

Atlikus tarp MVN ir kontrolinės grupių reikšmingai besiskiriančių duomenų logistinės regresinės analizę, nenustatyta jokių modelių, galinčių prognozuoti priklausomybę tiriamajai MVN grupei.

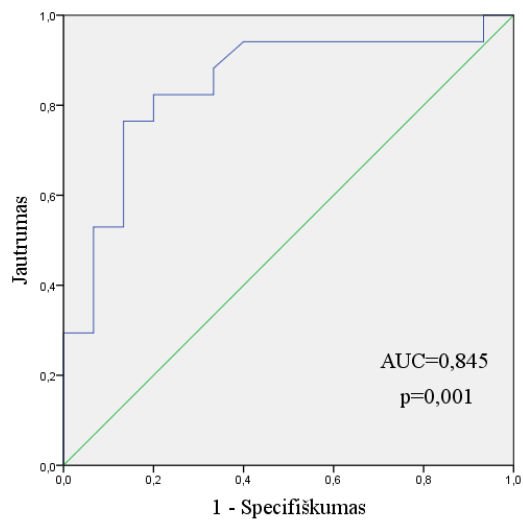
Ploto po kreive (AUC) analizės metodu buvo siekiama išsiaiškinti, kurie echokardiografiniai rodikliai fizinio krūvio mėginio (veloergometrijos) metu, galėtų būti prognostiniai žymenys, susiję su tiriamųjų įtraukimu į patologinę arba kontrolinę grupes.



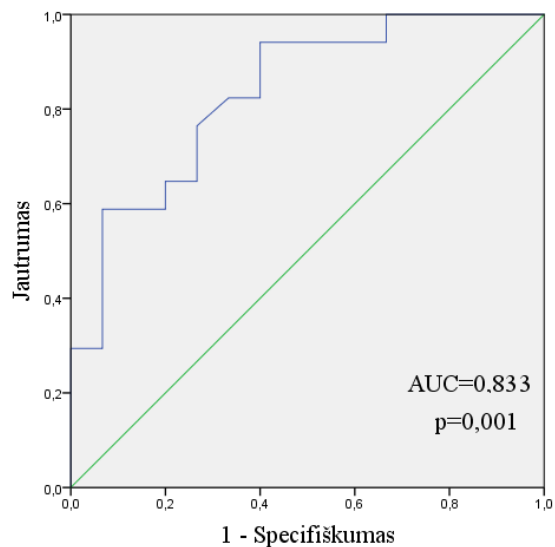
9 pav. Statistiškai reikšmingai besiskiriančio ir prognostinę vertę (AUC) turinčio kairiojo prieširdžio ploto ramybėje ROC kreivė



10 pav. Statistiškai reikšmingai besiskiriančios ir prognostinę vertę (AUC) turinčios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos, įvertintos pagal Simpsono formulę, didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ROC kreivė



11 pav. Statistiškai reikšmingai besiskiriančio ir prognostinę vertę (AUC) turinčio kairiojo prieširdžio ploto didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ROC kreivė



12 pav. Statistiškai reikšmingai besiskiriančio ir prognostinę vertę (AUC) turinčio kairiojo prieširdžio tūrio didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ROC kreivė

Ploto po kreive (AUC) analizės metodu nustatyta, kad KP plotas ramybėje yra silpnos prognostinės vertės rodiklis (AUC=0,697, p=0,038) (9 pav.), o KS IF, įvertintos pagal Simpsono formulę, didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu - pakankamos (angl. *fair*) prognostinės vertės rodiklis (AUC=0,756, p=0,018) (10 pav.) pacientams su besimptomiu vidutiniu ar ryškiu pirminiu MVN. KP plotas (AUC=0,845, p=0,001) (11 pav.) ir tūris (AUC=0,833, p=0,001) (12 pav.) didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu yra didelės prognostinės vertės rodikliai, leidžiantys įtraukti tiriamuosius į MVN grupę.

10 lentelėje (žr. žemiau) pateiktos statistiškai reikšmingai tarp MVN ir kontrolinės grupių besiskyrusių echokardiografinių rodiklių, ROC kreivės metodu nustatytos ribinės vertės, jų jautrumas ir specifiškumas.

10 lentelė. Pakankamos prognostinės vertės echokardiografinių rodiklių ribinės reikšmės (išrinktos taikant Youden J indeksą), jų jautrumas ir specifiškumas

Echokardiografinis rodiklis	Ribinė reikšmė	Jautrumas (%)	Specifiškumas (%)
KP plotas ram.	21,5 cm ²	47,4	73,7
KS IF max.	68,5 %	76,5	69,2
KP plotas max.	22,4 cm ²	76,5	86,7
KP tūris max.	70,5 ml	64,7	80,0

KP plotas ram. – kairiojo prieširdžio plotas ramybėje; KS IF max. – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, įvertinta pagal Simpsono formulę, didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu; KP plotas max. – kairiojo prieširdžio plotas didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu; KP tūris max. – kairiojo prieširdžio tūris didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu.

13. REZULTATŲ APTARIMAS

Analogiškų tyrimų, vertinant KS funkciją ramybėje ir fizinio krūvio metu, esant besimptomiam vidutiniam ar ryškiam pirminiam MVN, kai yra išlikusi normali KS IF, Lietuvoje nėra atlikta. Taip pat didžioji dalis panašia tema vykdytų tyrimų apsiriboja nedidelėmis imtimis, o nestandartizuota TŽE metodika apriboja rezultatų patikimumą.

Tourneau ir kolegų [3] tyrime, kuriame tirti pacientai, sergantys MVN, įprastinės echokardiografijos metu išmatuotas KP tūrio indeksas buvo 55 ± 26 ml/m². Didesnis KP tūrio indeksas buvo susijęs su vyresniu amžiumi ($p=0,003$) ir didesniu spaudimu DS ($<0,001$). Šiame tyrime KP tūrio indeksas buvo didesnis ($M=60,5$ (47,0 – 157,0) ml/m²), o ryšys tarp amžiaus ($p=0,077$) ir didžiausio spaudimo DS ($p=0,432$) nenustatytas. Kitoje Tourneau ir bendraautorių [4] studijoje nustatyta, kad KP tūris ($p=0,003$), mitralinės deceleracijos trukmė (DT) ($p<0,001$) ir E/e' santykis ($p<0,001$) buvo nepriklausomi prognostiniai PH rodikliai, tačiau KS dydis ir sistolinė funkcija nebuvo susiję su padidėjusiu spaudimu DS. Šiuo atveju ryšys tarp didžiausio spaudimo DS ramybėje ir KP indeksuoto dydžio ($r=0,423$, $p=0,080$) bei kitų įprastinės echokardiografijos rodiklių nenustatytas.

Magne ir kitų (33) studijoje vertintas MVN sunkumo pokytis ramybėje ir fizinio krūvio metu. Fizinio krūvio metu išmatuota MV ERA buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei ramybėje ($p=0,002$), o RT statistiškai reikšmingai nepakito ($p=0,09$). Be to, KS IF buvo statistiškai reikšmingai didesnė fizinio krūvio metu nei ramybėje ($p=0,04$). Šiame tyrime MV ERA ($M=0,06$ (0,03 – 0,31) cm²) ir RT ($M=4$ (1 – 10) ml) fizinio krūvio metu didėjo, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo reikšmių ramybėje (atitinkamai $p=0,065$ ir $p=0,408$). MVN grupėje KS IF, įvertinta pagal Simpsono formulę, didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu reikšmingai nesiskyrė nuo KS IF ramybėje ($p=0,917$). Ir pateiktoje studijoje, ir šiame tyrime statistiškai reikšmingo skirtumo, vertinant E/A ir E/e' santykį fizinio krūvio metu bei ramybėje, nenustatyta, tačiau abiejuose tyrimuose nustatytas reikšmingai padidėjęs KP tūris fizinio krūvio metu ($p<0,015$ ir $p=0,029$).

Lancellotti ir bendraautorių (7) tyrime fizinio krūvio metu KS IF, įvertinta pagal Simpsono formulę, ir KS BIĮ buvo reikšmingai didesnės nei ramybėje (atitinkamai $p=0,006$ ir $p<0,001$). Nustatyta, jog fizinio krūvio sukeltas KS BIĮ pokytis $<1,9\%$ buvo prognostinis pooperacinės KS disfunkcijos rodiklis (jautrumas 92,3%, specifiškumas 70,6%). Vis dėlto, šiame tyrime KS BIĮ reikšmės ramybėje ($M=-18,7$ (-24,6 - -11,6) %) ir didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ($M=-20,8$ (-24,7 - -17,0) %) statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,064$), tačiau skirtumas tarp BIĮ didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ir ramybėje buvo $M=-3,3$ (-11 + 4,3) %. Nors apskaičiuotas 3,3% pokytis, fizinio krūvio metu BIĮ reikšmingai nepadidėjo, todėl galima teigti, jog pacientų su besimptomiu vidutiniu ar ryškiu pirminiu MVN KS miokardo sistolinė funkcija jau buvo sutrikusi ir jų kontraktilinis rezervas nebuvo didelis.

Šiame tyrime ramybėje TŽE metodu išmatuota BIĮ ($M=-18,7\%$) tirmojoje MVN grupėje buvo mažesnė nei kitose studijose (27,29,34,44). Slenkstinė KS BIĮ vertė $>-19,9\%$ yra nepriklausomas pooperacinės KS disfunkcijos prognostinis rodiklis (29), todėl šiuo atveju dėl mažesnės KS BIĮ reikšmės, galima įtarti KS miokardo disfunkciją. Vertinant KS kontraktilinį rezervą, pagal Magne ir bendraautorių [27] studiją, kai krūvio mėginio metu KS IF padidėja $\geq 4\%$ ar BIĮ padidėja $\geq 2\%$, KS IF, įvertintos pagal Simpsono formulę, padidėjo 2,5%, o KS BIĮ – 3,3%, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu ir ramybėje nenustatyta (atitinkamai $p=0,917$ ir $p=0,064$). Sumažėjęs KS kontraktilinis rezervas yra susijęs su pooperacine KS disfunkcija ir padidėjusia širdinių įvykių rizika (27,36,43). Magne ir kitų (27) tyrime fizinio krūvio metu išmatuota KS BIĮ statistiškai reikšmingai padidėjo lyginant su KS BIĮ ramybėje ($p<0,001$), tačiau fizinio krūvio metu išmatuota KS IF ir BIĮ tarpusavyje nebuvo susijusios ($r=0,03$, $p=0,760$). Šiame tyrime koreliacija tarp minėtų rodiklių taip pat nenustatyta ($r=0,197$, $p=0,539$).

Pacientams, kuriems diagnozuotas MVN, chirurginis gydymas indikuotinas pagal simptomus, KS IF, kairiųjų širdies ertmių dydžius, PH ir antrinio PV dėl mitralinės regurgitacijos buvimą. Pacientai su MVN ilgą laiką išlieka besimptomiai, o daliai jų būna išlikusi normali KS IF, nors KS miokardo sistolinė funkcija jau gali būti sutrikusi. Todėl klinikinėje praktikoje sunku spręsti, koks optimaliausias laikas pasirinkti intervencinį MV ydos gydymą. Per vėlai chirurgiškai koregavus MVN, miokardo pažeida yra negrįžtama ir gali dar labiau išryškėti.

Remiantis šio tyrimo rezultatais, TŽE metodu įvertinta KS miokardo išilginė įtampa nėra tikslesnis rodiklis nei KS IF, diagnozuojant subtilius KS sistolinės funkcijos pokyčius pacientams su besimptomiu pirminiu MVN. Fizinio krūvio metu MVN grupėje nustatoma reikšmingai mažesnė KS IF, įvertinta pagal Simpsono formulę, reikšmingai didesni KP dydžio, tūrio pokyčiai, tad fizinio krūvio echokardiografija yra svarbus tyrimas besimptomiams pacientams su vidutiniu ar ryškiu pirminiu MVN, sprendžiant dėl optimalaus operacinio gydymo ir vertinant medikamentinio gydymo efektyvumą.

Atliktas tyrimas ir lyginamoji analizė su ankstesniais tyrimais parodo, kad reikia išsamiau daugiacentrių, didelių imčių randomizuotų tyrimų, kuriuose būtų vertinama TŽE metodikos bei ja gautų miokardo deformacijos rodiklių krūvio metu diagnostinė vertė, esant besimptomiam vidutiniam ar ryškiam pirminiam MVN, kai yra išlikusi normali KS IF.

14. IŠVADOS

1. Įprastinės dvimatės echokardiografijos metu įvertintas KSGDDi ir KP indeksuotas dydis bei KP plotas ramybėje buvo reikšmingai didesni MVN grupėje nei kontrolinėje grupėje.
2. Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu MVN grupėje reikšmingai padidėjo KP tūris ir jo indeksas, MV žiedo judesio sistolinis greitis ties tarpškilveline pertvara. MVN grupėje didžiausias regurgitacinės tėkmės greitis pro TV ir didžiausias spaudimas DS fizinio krūvio metu ir po jo buvo reikšmingai didesni nei ramybėje. KS IF, BIĮ ir kiti echokardiografiniai rodikliai MVN grupėje fizinio krūvio metu ir po jo reikšmingai nekito, lyginant su reikšmėmis ramybėje.
3. Didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu KP plotas, tūris ir jo indeksas buvo reikšmingai didesni, o KS IF mažesnė MVN grupėje nei kontrolinėje grupėje. Fizinio krūvio metu ir po jo KS BIĮ, MV žiedo judesio sistolinis greitis ties tarpškilveline pertvara ir šonine sienele tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.
4. Ploto po kreive (AUC) analizės metodu nustatyta, kad KP plotas ir tūris didžiausio pasiekto fizinio krūvio metu yra prognostiniai rodikliai, leidžiantys įtraukti tiriamuosius į patologinę grupę.
5. Reikšmingo stipraus ryšio tarp klinikinių ir įprastinės echokardiografijos duomenų bei KS funkcijos rodiklių fizinio krūvio mėginio metu nenustatyta.

15. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Šio tyrimo rezultatų tikslumą riboja maža tiriamųjų imtis. Norint pagerinti tyrimo kokybę, reikėtų įtraukti daugiau tiriamųjų, įvertinti ne tik KS miokardo išilginę įtampą, bet ir apskutinę ir spindulinę įtampas.

16. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. *Can J Cardiol.* 2014 Sep;30(9):962–70.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
3. Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Russo A, Detaint D, Topilsky Y, Mahoney DW, et al. Impact of Left Atrial Volume on Clinical Outcome in Organic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Aug 10;56(7):570–8.
4. Le Tourneau T, Richardson M, Juthier F, Modine T, Fayad G, Polge A-S, et al. Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart.* 2010 Aug 1;96(16):1311–7.
5. Mentias A, Naji P, Gillinov AM, Rodriguez LL, Reed G, Mihaljevic T, et al. Strain Echocardiography and Functional Capacity in Asymptomatic Primary Mitral Regurgitation With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 1;68(18):1974–86.
6. Ng ACT, Delgado V, Bax JJ. Application of left ventricular strain in patients with aortic and mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol.* 2018 Jun;33(5):1.
7. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, Attenu E, Van Camp G, Gach O, et al. Importance of Left Ventricular Longitudinal Function and Functional Reserve in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation: Assessment by Two-Dimensional Speckle Tracking. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Dec;21(12):1331–6.
8. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Schinkel AFL, Maisano F, De Bonis M, et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart.* 2004 Apr 1;90(4):406–10.
9. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Jun;17(6):630–3.
10. de Isla LP, de Agustin A, Rodrigo JL, Almeria C, del Carmen Manzano M, Rodríguez E, et al. Chronic Mitral Regurgitation: A Pilot Study to Assess Preoperative Left Ventricular Contractile Function Using Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Jul;22(7):831–8.
11. Naji P, Griffin BP, Asfahan F, Barr T, Rodriguez LL, Grimm R, et al. Predictors of Long-Term Outcomes in Patients With Significant Myxomatous Mitral Regurgitation Undergoing Exercise Echocardiography. *Circulation.* 2014 Mar 25;129(12):1310–9.

12. Naji P, Griffin BP, Barr T, Asfahan F, Gillinov AM, Grimm RA, et al. Importance of exercise capacity in predicting outcomes and determining optimal timing of surgery in significant primary mitral regurgitation. *J Am Heart Assoc.* 2014 Sep 11;3(5):e001010.
13. Naji P, Asfahan F, Barr T, Rodriguez LL, Grimm RA, Agarwal S, et al. Impact of Duration of Mitral Regurgitation on Outcomes in Asymptomatic Patients With Myxomatous Mitral Valve Undergoing Exercise Stress Echocardiography. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jan 30;4(2).
14. Yared K, Lam KM-T, Hung J. The Use of Exercise Echocardiography in the Evaluation of Mitral Regurgitation. *Curr Cardiol Rev.* 2009 Nov 1;5(4):312–22.
15. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010 May;85(5):483–500.
16. William H Gaasch M. Pathophysiology of chronic mitral regurgitation. UpToDate. 2017.
17. Carabello BA. Progress in mitral and aortic regurgitation. *Curr Probl Cardiol.* 2003 Oct 1;28(10):553–82.
18. Gaasch WH, Meyer TE. Left Ventricular Response to Mitral Regurgitation. *Circulation.* 2008 Nov 25;118(22):2298–303.
19. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff H V, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation.* 1994 Aug;90(2):830–7.
20. Suzuki K, Izumo M, Yoneyama K, Mizukoshi K, Kamijima R, Kou S, et al. Influence of exercise-induced pulmonary hypertension on exercise capacity in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *J Cardiol.* 2015 Sep 1;66(3):246–52.
21. Yurdakul S, Doğan A, Aytakin S. Assessment of subclinical left ventricular systolic function using strain imaging in the follow-up of patients with chronic mitral regurgitation. *Turk Kardiyol Dern Ars].* 2017 Jul;45(5):426–33.
22. Srichai M Barbara, Danias Peter G, Joao Lima M. Tests to evaluate left ventricular systolic function. UpToDate. 2019.
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging.* 2015 Mar;16(3):233–71.
24. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J.* 2012;76(7):1550–5.
25. Candan O, Hatipoglu Akpınar S, Dogan C, Demirkıran A, Dindar B, Bayram Z, et al. Twist deformation for predicting postoperative left ventricular function in patients with mitral regurgitation: A speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* 2017

- Mar;34(3):422–8.
26. Witkowski TG, Thomas JD, Delgado V, van Rijnsoever E, Ng ACT, Hoke U, et al. Changes in Left Ventricular Function After Mitral Valve Repair for Severe Organic Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2012 Mar;93(3):754–60.
 27. Magne J, Mahjoub H, Dulgheru R, Pibarot P, Pierard LA, Lancellotti P. Left ventricular contractile reserve in asymptomatic primary mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2014 Jun 21;35(24):1608–16.
 28. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Apr;23(4):351–69.
 29. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJMR, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan 1;14(1):69–76.
 30. Rumbinaite E, Zaliaduonyte-Peksiene D, Lapinskas T, Zvirblyte R, Karuzas A, Jonauskiene I, et al. Early and late diastolic strain rate vs global longitudinal strain at rest and during dobutamine stress for the assessment of significant coronary artery stenosis in patients with a moderate and high probability of coronary artery disease. *Echocardiography*. 2016 Oct;33(10):1512–22.
 31. Rumbinaite E, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Vieželis M, Čėponienė I, Lapinskas T, Žvirblytė R, et al. Dobutamine-stress echocardiography speckle-tracking imaging in the assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with moderate and high probability of coronary artery disease. *Medicina (B Aires)*. 2016;52(6):331–9.
 32. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Feb 1;26(2):185–91.
 33. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise-Induced Changes in Degenerative Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 20;56(4):300–9.
 34. Mentias A, Alashi A, Naji P, Gillinov AM, Rodriguez LL, Mihaljevic T, et al. Exercise capacity in asymptomatic patients with significant primary mitral regurgitation: independent effect of global longitudinal left ventricular strain. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Aug;8(4):460–8.
 35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25).
 36. Garbi M, Chambers J, Vannan MA, Lancellotti P. Valve Stress Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jun;8(6):724–36.
 37. Kang D-H, Kim JH, Rim JH, Kim M-J, Yun S-C, Song J-M, et al. Comparison of Early Surgery

- Versus Conventional Treatment in Asymptomatic Severe Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2009 Feb 17;119(6):797–804.
38. Kang D-H, Park S-J, Sun BJ, Cho EJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early Surgery Versus Conventional Treatment for Asymptomatic Severe Mitral Regurgitation: A Propensity Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2398–407.
 39. Goldstone AB, Patrick WL, Cohen JE, Aribeara CN, Popat R, Woo YJ. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(3):220–9.
 40. Mascle S, Schnell F, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Hamonic S, et al. Predictive Value of Global Longitudinal Strain in a Surgical Population of Organic Mitral Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Jul;25(7):766–72.
 41. Pandis D, Sengupta PP, Castillo JG, Caracciolo G, Fischer GW, Narula J, et al. Assessment of Longitudinal Myocardial Mechanics in Patients with Degenerative Mitral Valve Regurgitation Predicts Postoperative Worsening of Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Jun;27(6):627–38.
 42. Donal E, Mascle S, Brunet A, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, et al. Prediction of left ventricular ejection fraction 6 months after surgical correction of organic mitral regurgitation: the value of exercise echocardiography and deformation imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2012 Nov 1;13(11):922–30.
 43. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M, Kourliouros A, Bijmens B, Jahangiri M. Prediction of postoperative left ventricular systolic function in patients with chronic mitral regurgitation undergoing valve surgery ? The role of deformation imaging. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2011 Apr;40(5):1131–7.
 44. Song J-M, Kang SH, Lee E-J, Shin M-J, Lee JW, Chung CH, et al. Echocardiographic predictors of left ventricular function and clinical outcomes after successful mitral valve repair: conventional two-dimensional versus speckle-tracking parameters. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jun;91(6):1816–23.
 45. Quintana E, Suri RM, Thalji NM, Daly RC, Dearani JA, Burkhart HM, et al. Left ventricular dysfunction after mitral valve repair--the fallacy of "normal" preoperative myocardial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Dec 1;148(6):2752–60.
 46. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2016 Nov 21;17(11):1191–229.