

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: НОВЫЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ

Т. Зангелова<sup>1, 2</sup>,

Н. Гладких<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

А. Ягода<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Краевая клиническая больница, Ставрополь

E-mail: ngladkih@mail.ru

*Определена клиническая ценность при пролапсе митрального клапана комплекса показателей VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1, по снижению которых можно судить о выраженности дисфункции эндотелия, ассоциированной с ростом митральной регургитации и частотой клинически значимых аритмий.*

**Ключевые слова:** кардиология, пролапс митрального клапана, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, эндотелиальная дисфункция.

Первичный пролапс митрального клапана (ПМК) нередко обсуждается в качестве оптимальной клинической модели для изучения основных закономерностей врожденных нарушений (дисплазий) соединительной ткани [1]. Системный характер поражения соединительной ткани при дисплазии проявляется наличием не только внешних (деформации грудной клетки, сколиоз, гипермобильность суставов и др.) и (или) висцеральных (малые аномалии сердца, нефроптоз и др.) аномалий, но и структурно-функциональной неполноценности субэндотелиального внеклеточного матрикса, вследствие чего возможно развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [2–5].

ЭД – ранний патофизиологический признак и независимый предиктор неблагоприятного прогноза при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний и состояний. Стартовым механизмом развития ЭД является нарушение секреторной активности клеток эндотелия [6]. Когорта биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелиоцитами и участвующих в развитии ЭД, у пациентов с ПМК постоянно пополняется: получены сведения об отклонениях от нормы уровней фактора Виллебранда, оксида азота, эндотелина-1, трансформирующего фактора роста- $\beta_1$ , основного фактора роста фибробластов, E-селектина, молекул межклеточной адгезии 1-го типа, сосудистых молекул адгезии 1-го типа и др. [3, 5, 7]. Поиск новых диагностических маркеров ПМК должен способствовать лучшему пониманию клинического полиморфизма этой патологии и стать первым шагом в разработке мер профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Своевременное выявление ЭД имеет особое значение для молодых пациентов, поскольку у них обычно отсутствуют традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (ожирение, дислипидемия и др.) [8].

На гомеостаз эндотелия способен воздействовать сосудисто-эндотелиальный фактор роста – VEGF (vascular

endothelial growth factor), который определяет пролиферативный потенциал эндотелия, стимулирует трофические функции, служит главным регулятором физиологического ангиогенеза [9]. В литературе имеются единичные сообщения о повышенном уровне VEGF у больных с ПМК с митральной регургитацией II степени [4]; вместе с тем известно, что регулирующие эффекты VEGF осуществляются на уровне связывания с рецепторами – агонистами или антагонистами [9]. Поэтому есть основания полагать, что определение VEGF в комплексе с оценкой состояния его рецепторов как диагностического критерия ЭД значительно у пациентов с первичным ПМК для выявления риска сердечно-сосудистых осложнений.

Мы поставили перед собой задачу оценить клиническую ценность сосудисто-эндотелиального фактора роста типа А (VEGF-A) и его рецептора-антагониста (VEGF-R1) у пациентов с первичным ПМК.

Обследованы 83 пациента (61 мужчина, 22 женщины, средний возраст – 21,9±4,2 года) с первичным ПМК. Критерии включения в исследование: наличие ПМК; возраст 18–35 лет; подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: моногенные наследственные синдромы (Марфана, Элерса–Данло и др.); заболевания или состояния, сопряженные со вторичным ПМК и (или) с изменениями в системе VEGF.

ПМК верифицировали эхокардиографически (аппарат Vivid-7, Израиль) при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца более чем на 2 мм в парастеральном продольном сечении. У 37 (44,6%) пациентов с ПМК регистрировалась митральная регургитация I степени, у 46 (55,4%) – II.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, у 65 (78,3%) пациентов с ПМК имели место нарушения сердечного ритма и проводимости. Клинически значимые аритмии (пароксизмальная фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II степени 1-го или 2-го типа, желудочковая экстрасистолия высоких градаций) отмечены в 26 (31,3%) случаях.

Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту с основной, составили 20 здоровых людей без ПМК и других признаков дисплазии.

Проводили фенотипическое обследование [10] и иммуноферментный анализ уровней в сыворотке крови VEGF-A и VEGF-R1 (Bender MedSystems GmbH, Австрия). У 20 здоровых добровольцев содержание VEGF-A в сыворотке крови составило 350 (270–400) пг/мл, VEGF-R1 – 0,36 (0,35–0,36) нг/мл. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 21 для Windows). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных величин (%), различия между ними оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

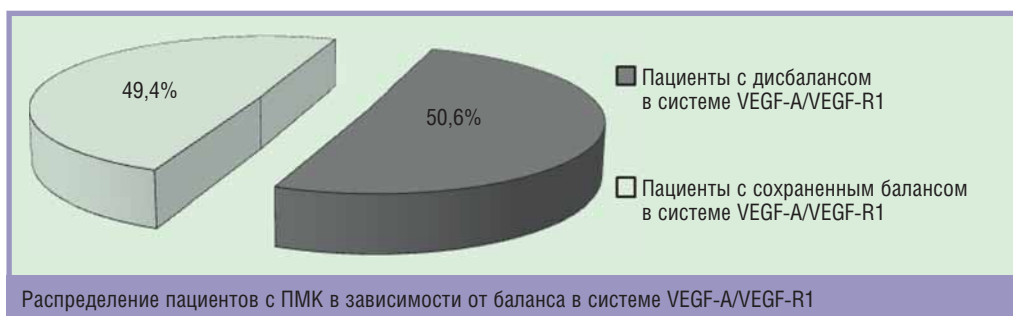
Степень системного вовлечения в патологический процесс соединительной ткани у пациентов с ПМК составила в среднем 2 (1; 3) балла. При этом ПМК в качестве самостоятельного синдрома диагностирован в 73,5% наблюдений, а в 26,5% – как проявление диспластических фенотипов (марфаноидная внешность; неклассифицируемый фенотип; повышенная, в том числе висцеральная, диспластическая стигматизация). В структуре ПМК как самостоятельного синдрома доминировал спорадический ПМК (в 47% случаев), реже диагностировался первичный семейный ПМК (у 22,9% пациентов) и в единичных случаях – миксоматозный (3,6%).

Содержание VEGF-A у 42,2% пациентов с ПМК превышало контрольные значения ( $\chi^2=8,2$ ;  $p=0,004$ ), а в 32,5% случаев было ниже их ( $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,028$ ). Частота выявления низкого уровня VEGF-R1 у больных с ПМК составила 43,4% и была выше, чем у здоровых ( $\chi^2=8,7$ ;  $p=0,003$ ), а частота выявления высокого уровня VEGF-R1 не отличалась от таковой в контроле (13,3%;  $\chi^2=1,7$ ;  $p=0,187$ ). Это свидетельствует о гетерогенности отклонений от нормы уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста типа А и его рецептора-антагониста 1-го типа и отражает нарушение секреторной функции эндотелия у больных ПМК.

Достоверных различий в уровнях циркулирующих VEGF-A и VEGF-R1 в зависимости от гендерного признака, а также от клинического варианта ПМК (самостоятельный синдром или проявление диспластического фенотипа) не установлено ( $p > 0,05$ ).

Поскольку активность VEGF-A необходимо оценивать с учетом состояния его рецепторов [9], пациенты с ПМК были распределены на 2 группы в зависимости от комплекса показателей – VEGF-A и коэффициента VEGF-A/VEGF-R1 (см. рисунок).

Сдвиг равновесия в системе VEGF-A/VEGF-R1 может рассматриваться в качестве одного из этапов нарушения передачи сигнала VEGF. На этом основании у 50,6% пациентов с ПМК диагностирована



**Митральная регургитация и аритмический синдром у пациентов с ПМК с учетом состояния системы VEGF-A/VEGF-R1; n (%)**

Признак	Группа			Критерий $\chi^2$		
	1-я (n=41)	2-я (n=27)	3-я (n=15)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Митральная регургитация I степени	23 (56,1)	11 (40,7)	3 (20,0)	0,321	0,036	0,306
Митральная регургитация II степени	18 (43,9)	16 (59,3)	12 (80,0)	0,321	0,036	0,306
Клинически незначимые аритмии	30 (73,2)	21 (77,8)	6 (40,0)	0,886	0,048	0,035
Клинически значимые аритмии	11 (26,8)	6 (22,2)	9 (60,0)	0,886	0,048	0,035

ЭД, проявляющаяся повышенной или сниженной активностью VEGF-A.

Существенно, что пациенты с ПМК и дисбалансом в системе VEGF-A/VEGF-R1 и лица с сохранным балансом в этой системе достоверно не различались по частоте встречаемости клинически значимой митральной регургитации (соответственно 64,3 и 43,9%;  $\chi^2=3,5$ ;  $p=0,062$ ) и аритмий (35,7 и 26,8%;  $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,525$ ).

Однако распределение больных с ПМК и дисбалансом VEGF-A/VEGF-R1 на группы с учетом смещения равновесия в сторону повышения или снижения активности VEGF-A позволило выявить ряд различий (см. таблицу); 1-ю группу ( $n=41$ ) составили пациенты с сохранным балансом в системе VEGF-A/VEGF-R1, 2-ю ( $n=27$ ) – с высоким уровнем VEGF-A и повышенным коэффициентом VEGF-A/VEGF-R1, 3-ю ( $n=15$ ) – с низким уровнем VEGF-A и сниженным коэффициентом VEGF-A/VEGF-R1.

Установлено, что у пациентов с низким уровнем VEGF-A и смещением равновесия системы в сторону повышения активности VEGF-R1 (3-я группа) частота митральной регургитации II степени была выше, чем у пациентов с сохранным балансом (1-я группа), а частота митральной регургитации I степени, наоборот, ниже. Ранее сообщалось об отсутствии изменений показателей VEGF у больных с ПМК с регургитацией I степени, что, как полагают, связано с наличием достаточного количества нормально функционирующих эндотелиоцитов [4].

Что касается частоты прогностически неблагоприятных нарушений сердечного ритма и проводимости, то она тоже оказалась в 3-й группе выше, чем у больных с повышенными уровнем VEGF-A и коэффициентом VEGF-A/VEGF-R1 (2-я группа), а также у больных с сохранным балансом в системе VEGF-A/VEGF-R1 (1-я группа). Следовательно, изменение баланса системы VEGF в сторону снижения его активности ассоциировано с прогностически неблагоприятными нарушениями сердечного ритма и проводимости.

Таким образом, впервые продемонстрировано значение комплекса показателей VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1, отражающего состояние эндотелия у молодых пациентов с первичным ПМК. Выявление у пациентов с ПМК данного комплекса системы VEGF открывает новые перспективы в диагностике ЭД, ассоциированной с клинически значимыми митральной регургитацией и аритмическим синдромом. Индикатором и потенциальным биомаркером этого состояния являются низкие показатели VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1. Трактовка повышенных уровня VEGF-A и коэффициента

VEGF-A/VEGF-R1 пока затруднена. Возможно, такой вариант динамики изучаемых биомаркеров характеризует один из механизмов компенсации выраженной ЭД. В любом случае у таких больных необходимо наблюдение за динамикой характеристик митральной регургитации и нарушений сердечного ритма.

## Литература

1. Земцовский Э.В. Пропалс митрального клапана / СПб: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010; 160 с.
2. Структурные аномалии сердца. Наднациональные (международные) рекомендации / Минск, 2016; 112 с.
3. Ягода А.В., Гладких Л.Н., Гладких Н.Н. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2016; 1 (15): 45–50.
4. Шодикулова Г.З. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана // Казанский мед. журн. – 2014; 3: 326–31.
5. Василенко В.С., Шаповалова А.Б., Кульчицкая Ю.К. Маркеры эндотелиальной дисфункции у спортсменов с пролапсом митрального клапана // Медицина. – 2016; 4: 40–8.
6. Polovina M., Potpara T. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // Postgrad. Med. – 2014; 126 (2): 38–53.
7. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. и др. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном пролапсе митрального клапана // Рос. кардиол. журн. – 2013; 1: 28–32.
8. Семенкин А.А., Дрокина О.В., Нечаева Г.И. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2013; 3: 29–34.
9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2009; 29 (6): 789–91.
10. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Рос. кардиол. журн. – 2013; 1 (прил.): 1–32.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE: NEW DIAGNOSTIC MARKERS

T. Zangelova<sup>1,2</sup>; N. Gladkikh<sup>1</sup>, MD; Professor A. Yagoda<sup>1</sup>, MD

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University

<sup>2</sup>Territorial Clinical Hospital, Stavropol

*The authors have defined the clinical value of a set of indicators, such as VEGF-A and VEGF-A/VEGF-R1, in mitral valve prolapse; the reduction of these can judge the severity of endothelial dysfunction associated with an increase in mitral regurgitation and with the frequency of clinically significant arrhythmias.*

**Key words:** cardiology, mitral valve prolapse, vascular endothelial growth factor, endothelial dysfunction.