

Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана

Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н.

ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет. Ставрополь, Россия

Цель. Оценить состояние адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. Обследован 91 пациент с первичным ПМК в возрасте 21 (19-24) года. Митральная регургитация I степени зарегистрирована у 45,1% и II — у 54,9% больных. ПМК встречался как одиночный вариант (6,6%) и в сочетании с 1-3 малыми аномалиями сердца (93,4%). Допплер-эхокардиография проводилась на аппарате Vivid-7 (Израиль). Степень системного вовлечения соединительной ткани составила 2 (1,5-4,0) балла. Контрольную группу сформировали 10 здоровых людей, сопоставимых по возрасту, полу, фактору курения, индексу массы тела. Методом иммуноферментного анализа определены плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Показатели представлены в виде медианы (25-75 процентиля).

Результаты. У пациентов с ПМК показатели E-селектина — 43,0 (33,7-54,8) нг/мл, ICAM-1 — 669,9 (546,4-883,3) нг/мл и VCAM-1 — 925,0 (707,5-1215,0) нг/мл, были достоверно выше, а уровень PECAM-1 — 49,8 (40,4-63,2) нг/мл, наоборот, ниже, чем в контрольной группе. Содержание L- и P-селектинов в группе ПМК оценивалось как соответствующее контрольным величинам ($p > 0,05$). В случаях регургитации II степени содержание E-селектина и ICAM-1 было максимальным ($p < 0,05$). Показатели VCAM-1 у больных ПМК

независимо от степени регургитации достоверно превышали контрольные величины. Установлена умеренная прямая зависимость между количеством малых аномалий сердца и уровнем ICAM-1 ($r_s = +0,30$, $p < 0,05$). В группе ПМК с увеличенным E-селектином достоверно большим оказался диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы — 2,5 (2,3-2,7) см, чем при ПМК с отсутствием повышенного уровня E-селектина — 2,3 (2,2-2,5) см ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с первичным ПМК повышены концентрации циркулирующих в крови E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1, что отражает уровень адгезии, и свидетельствует о субклинической эндотелиальной дисфункции. Для скрининговой оценки выраженности нарушений адгезивной функции эндотелия при ПМК необходимо учитывать его гемодинамическую значимость, наличие множественных малых аномалий сердца и данные о диаметре аорты на уровне синусов Вальсальвы.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, молекулы адгезии, эндотелий.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 45–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50>

Поступила 21/08-2015

Принята к публикации 19/10-2015

The specifics of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse

Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N.

Stavropol State Medical University of the Ministry of Health. Stavropol, Russia

Aim. To assess the condition of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. Totally, 91 patient studied with primary MVP at the age 21 (19-24) y. First grade mitral regurgitation was found in 45,1% and II — in 54,9% patients. MVP was solitary variant (6,6%) and comorbid with 1-3 minor anomalies of the heart (93,4%). Doppler-echocardiography was done on Vivid07 equipment (Israel). The grade of systemic involvement of connective tissue was 2 (1,5-4,0) points. Controls were 10 healthy persons, matched by age, sex, smoking, body mass index. By the immune enzyme method we checked plasmatic concentrations of L-, E-, P-selectins, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 (Bender MedSystems GmbH, Austria). Findings are presented as mediana (25-75 percentiles).

Results. In MVP patients the levels of E-selectin — 43,0 (33,7-54,8) ng/mL, ICAM-1 — 669,9 (546,4-883,3) ng/mL and VCAM-1 — 925,0 (707,5-1215,0) ng/mL, were significantly higher, and the level of PECAM-1 — 49,8 (40,4-63,2) ng/mL, in opposite, lower than in control group. L- and P-selectins levels in MVP group were measured as relevant to controls values ($p > 0,05$). In regurgitation cases of II degree, the level of E-selectin

and ICAM-1 were maximal ($p < 0,05$). Values of VCAM-1 in MVP patients independently from degree of regurgitation were significantly higher than controls values. There was moderate direct relation of the quantity of minor heart anomalies and level of ICAM-1 ($r_s = +0,30$, $p < 0,05$). In MVP group with increased E-selectin significantly higher was aorta diameter at the level of Valsalva sinuses — 2,5 (2,3-2,7) cm, than in PMV without increased E-selectin level — 2,3 (2,2-2,5) cm ($p < 0,05$).

Conclusion. In patients with primary MVP there is an increase of circulating concentrations of E-selectin, ICAM-1, VCAM-1, that represents the level of adhesion, and witnesses about subclinical endothelial dysfunction. For screening evaluation of severity of adhesion disorders of endothelium in MVP it is important to take into account its hemodynamic significance, multiple minor heart anomalies and data on aorta diameter on the level of Valsalva sinuses.

Key words: mitral valve prolapse, adhesion molecules, endothelium.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 45–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (968) 268-34-97

e-mail: ngladkih@mail.ru

[Ягода А. В. — заведующий кафедрой госпитальной терапии, Гладких Н. Н.* — доцент кафедры, Гладких Л. Н. — заочный аспирант кафедры].

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ИМТ — индекс массы тела, ПМК — пролапс митрального клапана, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа, PECAM-1 — тромбоцитарно-эндотелиальная адгезивная молекула 1 типа, VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1 типа.

Введение

Прогноз первичного пролапса митрального клапана (ПМК) значительно различается, варьируя от абсолютно благоприятного до сопряженного с серьезными осложнениями: аритмиями, тромбоэмболиями, сердечной недостаточностью и др. [1-3]. В этой связи проблема выделения из числа пациентов с ПМК, большинство которых — лица сравнительно молодого возраста, группы повышенного риска осложнений становится весьма актуальной. Существующие риск-стратификации ПМК, созданные на основе учета миксоматозной дегенерации, митральной регургитации, степени системного вовлечения соединительной ткани, несовершенны, т.к. не дают ответа на ряд практических вопросов: в каких случаях “бессимптомные” пациенты требуют специального наблюдения и профилактических мероприятий; каковы условия возможной трансформации бессимптомного или малосимптомного ПМК в гемодинамически значимый; как оценить клиническую значимость ПМК при его сочетании с другими кардиальными аномалиями [1, 3]?

Первичный ПМК нередко выбирается в качестве клинической модели для изучения основных закономерностей врожденных нарушений (дисплазий) соединительной ткани [1, 2]. Системный характер поражения соединительной ткани при дисплазии предполагает существование не только внешних — деформации грудной клетки, долихостеномелия, арахнодактилия, сколиоз, гипермобильность суставов и др., и/или висцеральных — малые аномалии сердца, нефроптоз, недостаточность баугиниевой заслонки и др., аномалий, но и структурно-функциональную неполноценность субэндотелиального внеклеточного матрикса, следствием чего может быть развитие эндотелиальной дисфункции [2]. Последняя в свою очередь играет важную, порой определяющую роль в формировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4].

В настоящее время принято считать, что любому пациенту с эндотелиальной дисфункцией, даже при отсутствии клинических симптомов, необходимо тщательное обследование для стратификации сердечно-сосудистого риска, что особенно важно в свете современных рекомендаций по определению у молодых пациентов, так называемого, “сосудистого возраста” [5]. Поскольку в случаях дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и ПМК, в частности, средние значения индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов определяются как более низкие [6], этим пациентам профилактически не уделяется достаточно внимания

ввиду отсутствия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Принимая во внимание тот факт, что одним из ранних признаков эндотелиальной активности является повышенная экспрессия молекул адгезии, в частности Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1 [7], представляется логичным использовать данные о состоянии адгезивной функции эндотелия в качестве скрининга для стратификации пациентов с ПМК. В литературе информация о подобных исследованиях отсутствует. Вместе с тем изучение адгезивных свойств молекул с точки зрения не столько патогенетической, но и как инструмента оценки функционального состояния эндотелия, а в перспективе как прогностического показателя, ПМК — представляет несомненный клинический интерес.

Цель исследования: оценить состояние адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного ПМК.

Материал и методы

Обследован 91 пациент с первичным ПМК, из них мужчин — 70, женщин — 21, в возрасте 21 (19-24) года. Критериями включения в исследование являлись наличие первичного ПМК, возраст мужчин и женщин 18-35 лет, подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Не включали в исследование пациентов с моногенными наследственными синдромами Марфана, Элерса-Данло и др., другой сердечно-сосудистой патологией — артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, инфекционный эндокардит, травмы грудной клетки и др., с диффузными болезнями соединительной ткани — системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др., хронической почечной недостаточностью, ожирением, острыми и хроническими в периоде обострения заболеваниями внутренних органов, с эндокринной патологией, злокачественными заболеваниями, беременностью, женщин в послеродовом периоде. Исключали другую сердечно-сосудистую патологию на основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных. Выбор критериев обусловлен необходимостью исключения заболеваний, которые могут быть причиной вторичного ПМК или гиперсекреции адгезивных молекул. Пациенты отрицали злоупотребление алкоголем, прием наркотических веществ. Курение 1-2 сигарет/сут в течение 3-4 лет отметили 8 (7,8%) обследованных.

ПМК диагностировали эхокардиографически (Vivid-7, Израиль) при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана (МК) за линию кольца >2 мм в парастернальном продольном сечении. Степень пролабирования МК соответствовала I-й (от 3 до 6 мм) у 97,8% пациентов и II-й (от 6 до 9 мм) — у 2,2% пациентов. Признаки миксоматозной дегенерации выявлены у 1,9% пациентов. Митральная регурги-

Таблица 1

Концентрация молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ПМК и здоровых людей (Ме (P₂₅-P₇₅))

Показатель	Пациенты с ПМК (n=91)	Здоровые (n=10)	U	p
Е-селектин	43,0 (33,7-54,8)	36,8 (25,7-37,9)	683,0	0,005
L-селектин	5000,0 (4390,0-5100,0)	4560,0 (3495,0-5200,0)	467,0	0,446
P-селектин	112,7 (79,0-149,3)	110,5 (93,4-151,9)	488,0	0,354
ICAM-1	669,9 (546,4-883,8)	572,9 (570,0-605,9)	627,0	0,025
PECAM-1	49,8 (40,4-63,2)	56,7 (55,8-66,3)	625,0	0,026
VCAM-1	925,0 (707,5-1215,0)	535,0 (382,5-645,0)	736,5	0,001

Таблица 2

Концентрация молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ПМК в зависимости от митральной регургитации (Ме (P₂₅-P₇₅))

Показатель	Пациенты с ПМК и митральной регургитацией		Здоровые (n=10)	H	p
	II степени (n=50)	I степени (n=41)			
Е-селектин	43,3* (36,1-54,9)	42,7 (32,0-54,6)	36,8 (25,7-37,9)	7,059	0,029
L-селектин	5000,0 (4355,0-5100,0)	5000,0 (4580,0-5060,0)	4560,0 (3495,0-5200,0)	0,040	0,980
P-селектин	110,8 (78,9-149,6)	114,8 (85,7-143,9)	110,5 (93,4-151,9)	0,211	0,900
ICAM-1	695,5 (594,6-916,1)	635,8 (357,9-755,8)	572,9 (570,0-605,9)	7,044	0,030
PECAM-1	52,1 (43,6-62,1)	46,5 (37,2-66,6)	56,7 (55,8-66,3)	4,671	0,097
VCAM-1	910,0* (705,0-1413,8)	985,0* (734,5-1194,5)	535,0 (382,5-645,0)	10,625	0,005

Примечание: * — p<0,05 в сравнении со здоровыми (критерий Q').

тация I-й степени зарегистрирована у 45,1% и II-й — у 54,9% больных ПМК. Степень митральной регургитации определяли при цветном доплеровском исследовании. Первая степень засчитывалась при регургитации на уровне створок, II степень — при проникновении регургитационного потока в полость левого предсердия не более чем на 10-15 мм. Для выявления других малых аномалий сердца проводилось полипозиционное исследование. Диаметр аорты оценивали на уровне синусов Вальсальвы.

ПМК встречался как одиночный вариант (6,6%) и в сочетании с 1-3 малыми аномалиями сердца (93,4%). Наиболее частой была комбинация ПМК с аномально расположенной хордой (64,8%). В 28,6% наблюдений ПМК и аномально расположенной хорде сопутствовали другие кардиальные аномалии: открытое овальное окно (13,3%), аневризма межпредсердной перегородки (15,4%), удлинненный Евстахийев клапан (1,1%), двустворчатый аортальный клапан (4,4%), пролапс трикуспидального клапана (1,1%).

Диспластический фенотип оценивали с учетом Российских рекомендаций [8]. Среди внешних диспластических признаков чаще всего встречались сколиотическая деформация позвоночника I-II степени (41,8% случаев), продольное плоскостопие (34,1%), долихостеномелия (27,5%), арахнодактилия (21,9%), воронкообразная деформация грудной клетки I степени (16,5%). Степень системного вовлечения соединительной ткани составила 2,0 (1,5-4,0) балла. Нормальный индекс массы тела (ИМТ) — 18,5-24,9 кг/м², верифицировали у 93,4% пациентов с ПМК, индекс, свидетельствующий о дефиците массы тела I степени (17,0-18,4 кг/м²) — у 6,6%.

Контрольную группу сформировали 10 здоровых людей: 7 мужчин и 3 женщины, возраст 23 (20-25) лет,

без ПМК и других диспластических признаков, некурящие, с нормальным ИМТ и соответствующие группе диспансерного наблюдения Д-I (приказ МЗ РФ № 1006н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" от 03.12.2012г).

Пациенты с ПМК и контрольная группа были сопоставимы по полу — 76,9% и 70% мужчин, 23,1% и 30% женщин, соответственно ($\chi^2=0,01$; p=0,923), возрасту — 21 (19-24) и 23 (20,0-25) лет (U=554,5, p=0,129), фактору курения — 7,8% и 0% обследованных ($\chi^2=0,130$; p=0,719), ИМТ — 21,4 (19,8-23,7) и 23,0 (22,2-23,5) кг/м² (U=563,5, p=0,109).

Методом иммуноферментного анализа были определены плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ "Biostat 4.0" и "AtteStat 10.5.1". Распределение переменных определяли с помощью критериев Колмогорова и Смирнова. Показатели представлены в виде медианы (Ме) с межквартильным размахом: 25-й и 75-й перцентили. Качественные признаки описаны абсолютными значениями (n) и процентными долями (%). Использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (U) — при сравнении изменений между двумя группами, Крускала-Уоллиса (H) — для выявления различий в совокупности ≥ 3 групп, Данна (Q) — при сравнении изменений между ≥ 3 группами. Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s). При анализе качественных признаков в двух независимых группах использовали χ^2 Пирсона. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости p<0,05. Для нахождения границы между исследуемыми величинами в неза-

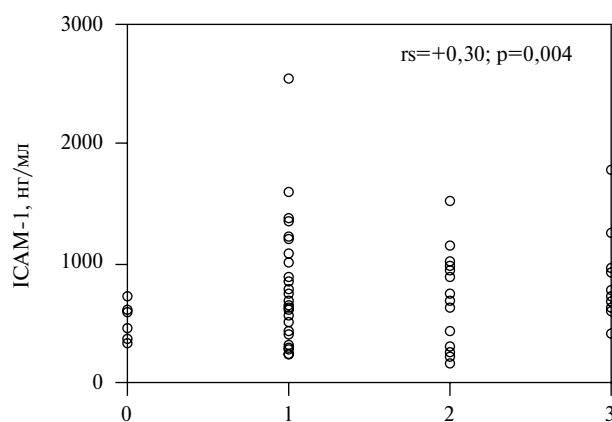


Рис. 1 Взаимосвязь количества сопутствующих ПМК кардиальных аномалий и уровней ICAM-1.

Примечание: МАС — малые аномалии сердца.

висимых выборках и сопоставления диагностической ценности показателей применяли ROC-анализ.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты

Значения полученных показателей плазменной концентрации молекул адгезии у пациентов с ПМК и у здоровых людей представлены в таблице 1.

В случаях ПМК показатели Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 были статистически значимо увеличены, а уровень PECAM-1, наоборот, снижен. Содержание L- и Р-селектинов в группе ПМК оценивалось как соответствующее контрольным величинам.

Сравнительное изучение плазменных показателей молекул адгезии у больных ПМК с различной выраженностью митральной регургитации показало, что в случаях регургитации II степени содержание Е-селектина и ICAM-1 было достоверно выше, чем у здоровых (таблица 2). Показатели VCAM-1 у больных ПМК независимо от выраженности регургитации превышали контрольные величины и были идентичными.

Корреляционный анализ между молекулами адгезии и количеством сопутствующих ПМК малых аномалий сердца показал, что величины Е-, L-, Р-селектинов, PECAM-1 и VCAM-1 не были связаны с количеством кардиальных аномалий ($r_s = -0,16, -0,08, -0,09, -0,10, -0,08$, соответственно; $p > 0,05$). В то же время установлена прямая зависимость между количеством малых аномалий сердца и уровнем ICAM-1 ($r_s = +0,30$; $p = 0,04$) (рисунок 1).

В связи с тем, что ПМК является независимым предиктором увеличенного размера аорты [9], сопоставили ее диаметр на уровне синусов Вальсальвы с учетом ПМК. Размер аорты в случаях ПМК соста-

вил 2,5 (2,3-2,6) см, а в группе здоровых — 2,4 (2,2-2,5) см ($U = 568,5$; $p = 0,232$). Следовательно, сравниваемые группы не отличались по диаметру аорты. Однако, учитывая сопряженность гиперсекреции Е-селектина с ПМК, были сопоставлены показатели диаметра аорты в группах ПМК с уровнем Е-селектина. Условно выделены две группы ПМК: 1 ($n = 60$) — с гиперсекрецией Е-селектина (значения > 75 -го перцентиля контрольной группы) и 2 ($n = 31$) — без таковой. Существенно, что в группе ПМК с увеличенным Е-селектином достоверно большим оказался диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы — 2,5 (2,3-2,7) см, чем при ПМК с отсутствием повышенного уровня Е-селектина — 2,3 (2,2-2,5) см ($U = 1153,0$, $p = 0,030$). Для определения порогового значения диаметра аорты в качестве предиктора повышенного уровня Е-селектина при ПМК был выполнен ROC-анализ. Диагностическая значимость в отношении повышенного плазменного уровня Е-селектина выявлена для диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы $\geq 2,38$ см при чувствительности 61,7%, специфичности 61,3%, площади под ROC-кривой 0,619; доверительном интервале (ДИ) 95%: 0,501-0,738.

Обсуждение

Ряд молекул клеточной адгезии: Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, имеет эндотелиальное происхождение, что позволяет рассматривать их в качестве показателей, характеризующих адгезивную функцию эндотелия. Доказанная взаимосвязь клеточной экспрессии молекул адгезии и их плазменного уровня позволяет считать увеличенные концентрации последних отражением активации эндотелия [7]. Следовательно, выявленная у молодых пациентов с ПМК гиперпродукция циркулирующих Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 отражает процесс активации эндотелия и нарушение сосудистого гомеостаза. В этом контексте снижение PECAM-1 может отражать протективную роль молекулы в отношении развития внутрисосудистых осложнений (тромбозов) и служить индикатором адаптационных реакций. Не исключено, что снижение PECAM-1 в какой-то мере взаимосвязано с определенными ранее низкими показателями коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ПМК [2].

Как известно, ПМК, ассоциированный со значительной митральной регургитацией, чаще осложняется эндокардитом, сердечной недостаточностью, аритмиями и даже внезапной смертью [2, 3]. Максимальный уровень ICAM-1, наряду с повышенным содержанием VCAM-1 и Е-селектина в крови, при ПМК с митральной регургитацией II степени можно объяснить более высокой гемодинамической нагрузкой. Ранее уже указывалось на наличие у пациентов с хронической ревматической болез-

нюю сердца взаимосвязи гиперсекреции ICAM-1 и VCAM-1 в большей степени с гемодинамическими изменениями, чем с воспалительной активностью [10]. Существенно, что большинство случаев тромбозомболических осложнений первичного ПМК зафиксировано именно у больных со значительной митральной регургитацией, при которой установлено повышение уровня тромбосана и/или его соотношения с простаглиндином [11].

В 15-40% случаев ПМК происходит прогрессирование регургитации и трансформация бессимптомного ПМК в гемодинамически значимый, причины которого неизвестны [12]. В этой связи обращает внимание наличие даже в группе ПМК с митральной регургитацией I степени повышенной экспрессии VCAM-1, свидетельствующей о дисфункциональном статусе сосудистого эндотелия у этих пациентов, что может рассматриваться как один из факторов прогрессирования митральной регургитации, и требует динамической оценки потока регургитации. Характерно, что феномен митральной регургитации I степени у пациентов с ПМК используют в качестве "малого" фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а регургитации II степени и выше — как "большого" [3].

Высказано мнение [13] о существовании при наличии сочетанных малых аномалий сердца, выраженных отклонений показателей обмена веществ соединительной ткани. В пользу представления о более значительных изменениях экстрацеллюлярного матрикса сердца в случаях множественных кардиальных аномалий свидетельствуют данные о возможности развития кардиомиопатии у этих больных [14]. В подобных условиях повышение ICAM-1, выявленное при сопутствующих ПМК ≥ 2 малых аномалий сердца, может быть соотнесено с риском развития вторичной кардиомиопатии, вызванной нарушением обмена веществ и, в конечном счете, дисфункцией соединительной ткани.

Следует отметить, что в группе ПМК с увеличенным Е-селектином достоверно большим оказался диаметр аорты на уровне синусов Валь-

сальвы. Представленный факт может найти подтверждение в данных [8] о ПМК как независимом предикторе большего размера аорты в популяции с неизменными по остальным позициям показателями доплер-эхокардиографии. На возможную роль эндотелиальной дисфункции в нарушении структуры экстрацеллюлярного матрикса аорты указывает также повышение синтезируемых, в т.ч. эндотелиоцитами, матриксных металлопротеиназ и трансформирующего фактора роста β [15]. По всей видимости, высокий уровень Е-селектина как отражение эндотелиальной дисфункции при ПМК может быть рассмотрен в патогенетическом аспекте расширения восходящего отдела аорты.

Установленные закономерности изменений эндотелиальной функции при различных клинических вариантах ПМК, по-видимому, отражают патогенетическую составляющую ДСТ, и могут использоваться при риск-стратификации сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Исследование адгезивной функции эндотелия у молодых пациентов с ПМК позволит не только верифицировать доклинические проявления возможных сосудистых осложнений, но и обосновать необходимость профилактики развития взаимно отягощающих патологических состояний, например, ПМК и артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, тромбозомболий, сердечной недостаточности.

Заключение

Повышенные концентрации циркулирующих в крови Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 у пациентов с первичным ПМК отражают уровень адгезии, и свидетельствуют о субклинической эндотелиальной дисфункции. Для скрининговой оценки выраженности нарушений адгезивной функции эндотелия при ПМК необходимо учитывать его гемодинамическую значимость, наличие дополнительных (множественных) малых аномалий сердца и данные о диаметре аорты на уровне синусов Вальсальвы.

Литература

1. Zemtsovsky EV. Mitral valve prolapse. SPb: Obschestvo "Znanie" Sankt-Peterburga i Leningradskoy oblasti 2010; 160 p. Russian (Земцовский Э.В. Пролапс митрального клапана. СПб.: Общество "Знание" Санкт-Петербурга и Ленинградской области 2010; 160 с).
2. Yagoda AV, Gladikh NN. Minor heart anomalies. Stavropol: StGMA 2005; 248 p. Russian (Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: СтГМА 2005; 248 с).
3. Avierinos J-F, Gersh BJ, Melton LJ, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. Circulation 2002; 106: 1355-61.
4. Babushkina IV, Sergeeva AS, Pivovarov YI, et al. Structural and functional properties of vascular endothelium. Kardiologiya 2015; 2: 82-6. Russian (Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И. и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. Кардиология 2015; 2: 82-6).
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
6. Semenkina AA, Nechaeva GI, Drokina OV. Age aspects of structural and functional changes of arteries in patients with connective tissue dysplasia. Arhiv vnutrennej mediciny 2013; 3: 46-50. Russian (Семеникина А.А., Нечаева Г.И., Дрокина О.В. и др. Возрастные аспекты структурно-функциональных изменений артерий у лиц с дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины 2013; 3: 46-50).
7. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. Curr Atheroscler Rep 2005; 7: 148-54.
8. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. National guideline (first revision). Russ J Cardiol 2013; 1(99): 1-32, Suppl. 1. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии.

- Диагностика и лечение. Российские рекомендации, I пересмотр. Российский кардиологический журнал 2013; 1: 1-32, Приложение 1).
9. Matos-Souza JR, Fernandes-Santos ME, Hoehne EL, et al. Isolated mitral valve prolapse is an independent predictor of aortic root size in a general population. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 302-5.
 10. Saikia UN, Kumar RM, Pandian RP, et al. Adhesion molecule expression and ventricular remodeling in chronic rheumatic heart disease: a cause or effect in the disease progression — a pilot study. *Cardiovascular Pathology* 2012; 21: 83-8.
 11. Yagoda AV, Gladkikh NN. Thromboxane-prostacyclin balance and platelet aggregability in patients with minor cardiac abnormalities. *Terapevticheskij arhiv* 2010; 9: 49-53. Russian (Ягода А.В., Гладких Н.Н. Тромбоксан-простациклиновый баланс и агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с малыми аномалиями сердца. *Терапевтический архив* 2010; 9: 49-53).
 12. Bel'gov AY. Connective tissue dysplasias of cardiovascular system. SPb: Izdatel'skiy dom SPbMAPO 2003; 48 p. Russian (Бельгов А.Ю. Соединительнотканые дисплазии сердечно-сосудистой системы. СПб.: Издательский дом СПбМАПО 2003; 48 с).
 13. Odinets YuV, Panfilova EA. Clinical and biochemical correlations in syndrome of heart connective tissue dysplasia in children. *Russian vestnik of perinatologii and pediatrii* 2005; 5: 28-31. Russian (Одинец Ю.В., Панфилова Е.А. Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2005; 5: 28-31).
 14. Zemtsovsky EV, Malev EG, Reeva SV. Systemic involvement of connective tissue and the heart as important characteristics of primary mitral valve prolapse. *Russ J Cardiol* 2014; 9: 54-60. Russian (Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение соединительной ткани сердца как важная характеристика первичного пролапса митрального клапана. *Российский кардиологический журнал* 2014; 9: 54-60).
 15. Gavriluk ND, Uspenskiy VE, Irtyuga OB, et al. Bicuspid aortic valve and ascending aorta dilatation. Part I. Anatomical features and etiopathogenesis. *Bulleten' of the Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre* 2013; 5-11. Russian (Гаврилюк Н.Д., Успенский В.Е., Иртыга О.Б. и др. Двустворчатый аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты. Часть I. Анатомические особенности и этиопатогенез. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова* 2013; 5-11).