

Диагностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана

Ягода А. В.¹, Гладких Н. Н.¹, Зангелова Т. Э.²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Ставрополь; ²ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница». Ставрополь, Россия

Цель. Оценить диагностическую значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста типа А (VEGF-A) и его рецепторов 1 и 2 типов (VEGF-R1 и VEGF-R2) у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. Обследованы 83 пациента с ПМК: 61 мужчина, 22 женщины; средний возраст 21,93±4,22 лет. Оценивали признаки и степень системного вовлечения соединительной ткани. Выполняли иммуноферментный анализ сывороточных уровней VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 («Bender MedSystems GmbH», Австрия). В контрольную группу вошли 20 здоровых людей — 14 мужчин, 6 женщин, средний возраст 21,10±0,55 лет, без ПМК и других диспластических признаков.

Результаты. У пациентов с ПМК верифицированы снижение уровня циркулирующих в крови VEGF-R1, а также увеличение случаев высокой (42,17%) и низкой (32,53%) концентраций VEGF-A. При низких показателях VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1 частота распространения митральной регургитации II степени повышается в 5,1 раза по сравнению с группой сохраненного баланса VEGF-A и VEGF-R1 — 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25-20,88, а частота клинически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости увеличивается в 5,25 раза по сравнению со случаями повышенных

VEGF-A и VEGF-R1 — 95% ДИ 1,33-20,76 и в 4,09 раза — в сравнении с больными ПМК при сохраненном балансе VEGF-A и VEGF-R1 — 95% ДИ 1,18-14,17.

Заключение. У пациентов с первичным ПМК, рассматриваемым вне клинического фенотипа моногенных наследственных синдромов, установлена гетерогенность отклонений в регуляции VEGF. Наибольшее количество наблюдений митральной регургитации II степени, клинически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости выявлено в группе с низкими показателями VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1, что может быть использовано для оптимизации риск-стратификации гетерогенной группы пациентов с ПМК.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, сосудисто-эндотелиальный фактор роста типа А, рецепторы к сосудисто-эндотелиальному фактору роста, риск-стратификация.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 105–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-105-110>

Поступила 20/02-2017

Принята к публикации 05/05-2017

Diagnostic significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary mitral valve prolapse

Yagoda A. V.¹, Gladkikh N. N.¹, Zangelova T. E.²

¹FSBEI HE Stavropolsky State Medical University of the Ministry of Health. Stavropol; ²SBHI SK Stavropolsky Kray Clinical Hospital. Stavropol, Russia

Aim. To evaluate diagnostic significance of the type A vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and its receptors type 1 and 2 (VEGF-R1 and VEGF-R2) in primary mitral valve prolapse (MVP) patients.

Material and methods. Totally, 83 MVP patients studied: 61 males, 22 females; mean age 21,93±4,22 y.o. The signs of systemic inflammation were assessed, as the grade of connective tissue involvement. Immune enzyme analysis was done for serum levels of VEGF-A, VEGF-R1 and VEGF-R2 («Bender MedSystems GmbH», Austria). Controls included 20 healthy volunteers — 14 males, 6 females, mean age 21,10±0,55 y.o. with no MVP and any other dysplastic features.

Results. In the MVP group, the decreased levels of circulating VEGF-R1 were found, as the increase of cases number of high (42,17%) and low (32,53%) concentration of VEGF-A. In low levels of VEGF-A and VEGF-A/VEGF-R1 prevalence of grade II mitral regurgitation increases 5,1 times comparing to the group of retained balance of VEGF-A and VEGF-R1 — 95% confidence interval (CI) 1,25-20,88, and the prevalence of clinically

significant cardiac rhythm and conduction disorders increases 5,25 times in comparison to the cases with elevated VEGF-A and VEGF-R1 — 95% CI 1,33-20,76 and 4,09 times — comparing MVP patients with retained balance of VEGF-A and VEGF-R1 — 95% CI 1,18-14,17.

Conclusion. In primary MVP patients, regardless clinical phenotype of monogenic hereditary syndromes, the heterogeneity of deviation and regulation of VEGF has been established. Highest number of II grade mitral regurgitation, significant rhythm disorders was found in the group with low VEGF-A and VEGF-A/VEGF-R1, that might be implemented as optimized risk stratification in heterogenic MVP patients population.

Key words: mitral valve prolapse, vascular endothelial growth factor type A, receptors to vascular endothelial growth factor, risk stratification.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 105–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-105-110>

ДИ — доверительный интервал, МР — митральная регургитация, ОШ — отношение шансов, ПМК — пролапс митрального клапана, VEGF — vascular endothelial growth factor (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), VEGF-A — vascular endothelial growth factor type A (сосудисто-эндотелиальный фактор роста типа А), VEGF-R1 — vascular endothelial growth factor receptor 1 (рецептор 1 типа сосудисто-эндотелиального фактора роста), VEGF-R2 — vascular endothelial growth factor receptor 2 (рецептор 2 типа сосудисто-эндотелиального фактора роста).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (968) 268-34-97

e-mail: ngladkih@mail.ru

[Ягода А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Гладких Н. Н.* — д.м.н., профессор, доцент кафедры, Зангелова Т. Э. — врач-кардиолог].

Введение

Первичный пролапс митрального клапана (ПМК) представляет собой наследственное нарушение развития соединительной ткани. Различают несколько его вариантов:

- проявление некоторых наследственных синдромов: Марфана, Элерса-Данло и др.;
- самостоятельный синдром: семейный, миксоматозный, спорадический;
- малая аномалия сердца при других диспластических фенотипах: MASS-фенотип, марфаноидная внешность, элерсopodobный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип [1].

Вопросы ведения пациентов с наследственными синдромами, при которых ПМК является частью клинического фенотипа, разработаны достаточно широко [1]. В остальных случаях отношение к ПМК остается неоднозначным: от трактовки синдрома как “инструментальной болезни” до состояния, сопряженного с развитием осложнений в виде сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболии, инфекционного эндокардита, внезапной смерти [1-3]. Необходимость разработки новых диагностических подходов у пациентов с первичным ПМК обусловлена фактом его высокой распространенности среди людей молодого, трудоспособного возраста (4,3-18%), клинической и прогностической неоднородностью [1-4].

Высказано мнение о необходимости учета у больных ПМК не только визуальных, но и биохимических маркеров нарушений соединительнотканного гомеостаза [5]. Идентифицирована роль в патогенезе ПМК трансформирующего фактора роста β и фактора роста фибробластов, доказан их вклад в ремоделирование миокарда у этих пациентов [6, 7] с учетом способности указанных морфогенетических белков запускать экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) [8].

VEGF представляет собой семейство из 7 ростовых факторов: типа А, В, С, D, Е, плацентарных ростовых факторов 1 и 2, каждый из которых обладает специфичными биологическими эффектами. При этом наиболее изученным является VEGF типа А (VEGF-A) [9, 10]. Сведения о роли VEGF-A и его рецепторов при наследственных нарушениях развития соединительной ткани и ПМК, в частности, отсутствуют. В то же время имеются доказательства, что его эффекты не исчерпываются влиянием на ангиогенез. Существует несколько потенциальных механизмов участия VEGF в патогенезе соединительнотканых нарушений: регуляция продукции коллагена, ремоделирование костно-мышечной системы, поддержание стабильности эндотелия сосудов [9-11], что и послужило отправной точкой для идеи о возможном участии ростового фактора

в формировании и развитии диспластикозависимых осложнений у пациентов с ПМК. С этих позиций есть основания предполагать возможность использования VEGF-A при первичном ПМК в качестве дополнительного диагностического критерия оптимизации риск-стратификации больных для формирования программ диспансерного наблюдения.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость VEGF-A и его рецепторов 1 и 2 типов (VEGF-R1 и VEGF-R2) у пациентов с первичным ПМК.

Материал и методы

Обследованы 83 пациента с первичным ПМК: 61 мужчина, 22 женщины, средний возраст $21,93 \pm 4,22$ лет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения: наличие ПМК, возраст 18-35 лет, подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ пациента; наследственные синдромы (Марфана, Элерса-Данло и др.); хронические соматические заболевания, в т.ч. артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда; пороки сердца; острые или обострение хронических воспалительных и/или инфекционных заболеваний в течение последних 3 мес.; оперативное вмешательство в течение последних 2 мес.; злокачественные заболевания; беременность и послеродовый период; активное курение и злоупотребление алкоголем, — т.е. заболевания или состояния, сопряженные с вторичным ПМК и/или с изменениями VEGF-A. Хронические соматические заболевания исключали после опроса и осмотра, анализа лабораторных и инструментальных данных. К курящим относили тех, кто выкурил за жизнь >100 сигарет и/или курил на момент исследования. Злоупотребление алкоголем верифицировали на основании анамнеза употребления алкоголя >20 г/сут. для мужчин и >10 г/сут. для женщин, присутствия клинико-лабораторных маркеров употребления алкоголя.

ПМК диагностировали эхокардиографически (аппарат “Vivid-7”, Израиль) при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца на >2 мм в парастернальном продольном сечении. Степень ПМК соответствовала I-й (3-6 мм) у 73 (87,95%) пациентов, II-й (6-9 мм) у 10 (12,05%). У 37 (44,58%) пациентов регистрировали митральную регургитацию (МР) I степени, у 46 (55,42 %) — II. Эхокардиографические признаки миксоматозной дегенерации определены у 3 (3,61%) пациентов. Проводили поиск других структурных аномалий сердца: пролапс трикуспидального клапана, аневризма межпредсердной перегородки, аномально расположенные хорды и др.

У 73 (87,95%) пациентов с ПМК отмечены разнообразные жалобы, преимущественно астеновегетативного характера: боль в области сердца, головокружение при быстром переходе из горизонтального в вертикальное положение тела, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха в душном помещении и при волнении, общая слабость, быстрая утомляемость, обмороки во время взятия крови из вены.

Систолический шум в I точке аускультативно определялся у 45 (54,22%) пациентов, среднесистолический

клик — у 9 (10,84%), их сочетание — у 1 (1,2%) больного. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы у 65 (78,31%) больных ПМК имели место нарушения сердечного ритма и проводимости. При этом клинически значимые аритмии: пароксизмальная фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады II степени 1-го или 2-го типа, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, отмечены в 26 (31,33%) случаях.

Признаки и степень системного вовлечения соединительной ткани оценивали на основании Российских и наднациональных (международных) рекомендаций [1, 2]. Первичный миксоматозный ПМК верифицировали при наличии эхокардиографических признаков миксоматозной дегенерации створок; первичный семейный ПМК — при обнаружении ПМК у родственников I степени родства; спорадический синдром ПМК — при отсутствии миксоматозного и семейного пролапса, но при наличии гемодинамически значимой МР или клинической симптоматики: кардиалгии, вегетативной дисфункции, обмороков, артериальной гипотензии, ортостатической недостаточности, нарушений сердечного ритма и реполяризации на электрокардиограмме. Марфаноидную внешность определяли при наличии долихостеномелии и арахнодактилии. К неклассифицируемому фенотипу относили случаи ≥ 6 диспластических признаков, при условии исключения определенных синдромов и фенотипов. При ≥ 3 малых внешних диспластических признаках выносили заключение о повышенной диспластической стигматизации; при ≥ 3 висцеральных признаках — повышенной, преимущественно висцеральной, диспластической стигматизации.

Проводили иммуноферментный анализ сывороточных уровней VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 ("Bender MedSystems GmbH", Австрия).

Контрольную группу составили 20 здоровых людей: 14 мужчин, 6 женщин, средний возраст $21,10 \pm 0,55$ лет, без ПМК и других признаков дисплазии соединительной ткани.

При статистической обработке использовали программу IBM SPSS Statistics (версия 21 для Windows). Поскольку распределение количественных признаков отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q_{25} ; Q_{75})). Сравнение количественных данных в двух независимых выборках осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни (U). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин (%), различия между ними оценивались с помощью критерия χ^2 с поправкой на непрерывность. Для количественной оценки связи качественных признаков рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Внешний фенотип пациентов с ПМК формировали астенический тип конституции (57,83%), сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника I-II степени (40,96%), долихостеномелия (30,12%), продольное плоскостопие I-II степени (30,12%), арахнодактилия (21,69%), воронкообразная деформация грудной клетки I степени (15,66%), гипермобильность суставов (15,66%), атрофические стрии (4,82%).

В 97,59% наблюдений ПМК сопутствовали 1-2 структурные кардиальные аномалии: аномально расположенные хорды (96,39% случаев), аневризма межпредсердной перегородки (16,87%), открытое овальное окно (15,66%), пролапс трикуспидального клапана (1,2%). В среднем степень системного вовлечения соединительной ткани составила 2 (1; 3) балла.

На основании фенотипического обследования у пациентов с ПМК были определены диспластические синдромы и фенотипы (таблица 1). Доминирующим оказался ПМК в качестве самостоятельного синдрома — спорадический, семейный, миксоматозный (73,5% случаев). ПМК как аномалия при диспластических фенотипах верифицирован в 26,5% наблюдений.

Значения показателей VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 у пациентов с ПМК и у здоровых людей представлены в таблице 2. Сывороточное содержание VEGF-R1 в общей группе пациентов с ПМК было значительно ниже, чем у здоровых людей. Уровни VEGF-A и VEGF-R2 не имели достоверных различий с контролем.

Более детальная характеристика показателей в перцентильных диапазонах их концентраций выявила ряд дополнительных сведений. За границы нормы были приняты полученные в контрольной группе значения, заключенные между 2,5 и 97,5 процентилями (референсный диапазон), соответственно которому к низкому уровню относили концентрации изучаемых белков $< 2,5$ перцентиль, к высокому $> 97,5$ перцентиль. Оптимальные значения VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 у пациентов с ПМК регистрировались реже, чем у здоровых людей (таблица 3). Содержание VEGF-A у $> 40\%$ пациентов с ПМК превышало контрольные значения, а в трети случаев было ниже этого уровня, что, вероятно, и обусловило отсутствие достоверного отличия медианы VEGF-A в общей группе ПМК от контроля. Количество наблюдений низкого уровня VEGF-R1 в группе больных ПМК превышало таковое у здоровых.

Таблица 1

Характер и частота диспластических синдромов и фенотипов у пациентов с ПМК

Синдром/фенотип	ПМК (n=83)	
	абс. ч.	%
Первичный миксоматозный ПМК	3	3,61
Первичный семейный ПМК	19	22,90
Синдром ПМК (спорадический)	39	46,99
Марфаноидная внешность	2	2,41
Неклассифицируемый фенотип	3	3,61
Повышенная диспластическая стигматизация	8	9,64
Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация	9	10,84

Таблица 2

Концентрации VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 в сыворотке крови пациентов с ПМК и здоровых людей (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Показатель	ПМК (n=83)	Здоровые (n=20)	U	p
VEGF-A, пг/мл	352,00 (204,00-492,00)	350,00 (270,00-400,00)	769,00	0,611
VEGF-R1, нг/мл	0,32 (0,26-0,35)	0,36 (0,35-0,36)	383,5	0,000
VEGF-R2, нг/мл	29,72 (22,42-34,81)	30,64 (25,72-33,16)	827,00	0,983

Таблица 3

Диапазоны концентрации VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 и их частота (%) у больных ПМК и здоровых людей

Показатель	Концентрация	Частота распространения		χ^2	p
		ПМК (n=83)	Здоровые (n=20)		
VEGF-A, пг/мл	Высокая (>407,05)	42,17	5,00	8,23	0,004
	Оптимальная (255,60-407,05)	25,30	90,00	25,99	0,000
	Низкая (<255,60)	32,53	5,00	4,86	0,028
VEGF-R1, нг/мл	Высокая (>0,37)	13,25	0,00	1,74	0,187
	Оптимальная (0,31-0,37)	43,37	95,00	15,25	0,000
	Низкая (<0,31)	43,37	5,00	8,71	0,003
VEGF-R2, нг/мл	Высокая (>34,28)	24,09	5,00	3,79	0,051
	Оптимальная (21,80-34,28)	54,22	90,00	9,26	0,002
	Низкая (<21,80)	21,69	5,00	1,98	0,160

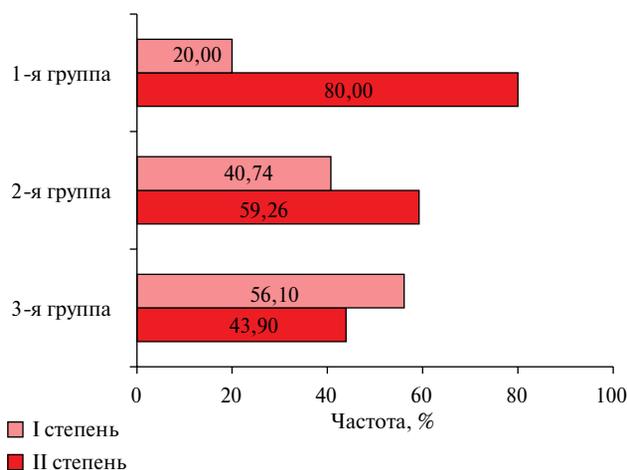


Рис. 1 МР в группах ПМК с различными показателями VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1.

Примечание: * – p<0,05 (χ^2) в сравнении с МР I степени в 1-й группе.

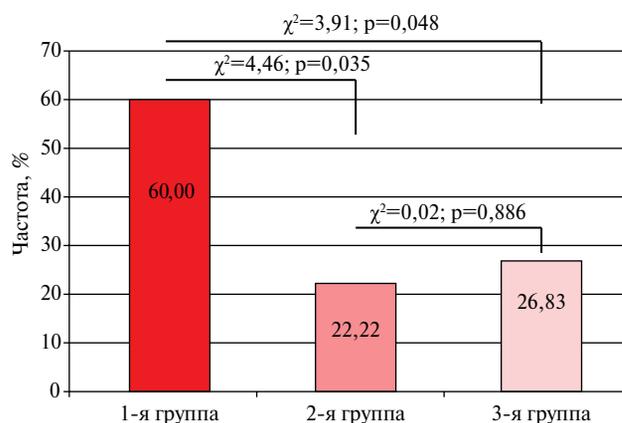


Рис. 2 Частота клинически значимых аритмий у пациентов с ПМК в зависимости от показателей VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1.

Достоверные различия в уровнях циркулирующих VEGF и его рецепторов у мужчин и женщин с ПМК установлено не было.

Проведено сопоставление сывороточного содержания VEGF-A и рецепторов в зависимости от клинического варианта ПМК: как самостоятельного синдрома (n=61) или кардиальной аномалии при диспластических фенотипах (n=22). Оказалось, что содержание VEGF-A в этих группах составляло 346,00 (180,00; 544,00) и 374,00 (239,00; 475,00) пг/мл (U=656,00; p=0,88), VEGF-R1 — 0,32 (0,26; 0,35) и 0,32 (0,26; 0,37) нг/мл (U=616,00; p=0,57), VEGF-

R2 — 29,65 (22,35; 35,51) и 29,79 (22,52; 34,11) нг/мл (U=646,00; p=0,79), соответственно. Следовательно, зависимость изучаемых факторов от клинического варианта ПМК отсутствовала.

У больных ПМК по сравнению со здоровыми соотношение VEGF-A к VEGF-R1 было повышено (1,18 (0,69; 1,58) и 0,97 (0,75; 1,13) усл. ед., соответственно; U=583,5, p=0,04). Индекс VEGF-A/VEGF-R2 в случаях ПМК не отличался от нормы (0,012 (0,007; 0,019) и 0,012 (0,008; 0,013) усл. ед.; U=752,50, p=0,52).

В зависимости от значений VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1 пациенты с ПМК были распределены

в 3 группы. Первую группу (n=15) составили больные с низким уровнем VEGF-A при одновременном снижении коэффициента VEGF-A/VEGF-R1. Во вторую группу (n=27) выделены больные с высоким VEGF-A и повышенным VEGF-A/VEGF-R1. Пациенты (n=41) с сохраненным балансом VEGF-A/VEGF-R1 составили третью группу.

Степень системного вовлечения соединительной ткани, количество сопутствующих ПМК малых аномалий сердца у пациентов всех трех групп оценивались как идентичные ($p > 0,05$).

Был определен характер МР в сравниваемых группах ПМК (рисунок 1). У пациентов 1-й группы частота МР II степени была выше, чем МР I степени ($\chi^2=8,53$, $p=0,003$). У пациентов 2-й и 3-й групп частота регистрации МР I и II степеней была практически одинаковой ($p > 0,05$). Установлено, что при низком уровне VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1 (1-я группа) частота МР II степени повышается в 5 раз — отношение шансов (ОШ) 5,1; 95% ДИ 1,25-20,88, по сравнению с группой с сохраненным балансом VEGF-A и VEGF-R1 (3-я группа).

У пациентов 1-й группы, имеющих низкий уровень VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1, клинически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости регистрировались достоверно чаще, чем у пациентов 2-й и 3-й групп (рисунок 2). Частота их при низком уровне VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1 повышается в 5 раз по сравнению с группой больных с повышенными уровнями VEGF-A и VEGF-R1 — ОШ 5,25; 95% ДИ 1,33-20,76, и в 4 раза по сравнению с пациентами при сохраненном балансе VEGF-A и VEGF-R1 — ОШ 4,09; 95% ДИ 1,18-14,17.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о гетерогенности отклонений в системе регуляции баланса VEGF у больных ПМК. Как известно, регуляция действия VEGF-A начинается на уровне его связывания с рецепторами 1 и 2 типов. При этом VEGF-R1 является антагонистом, а VEGF-R2, наоборот, — агонистом VEGF-A [9, 10]. Вероятно, низкий уровень VEGF-R1 в сыворотке крови пациентов с ПМК увеличивает активность VEGF-A, приводя к избытку последнего в кровотоке, в т.ч. за счет отсутствия связывания. Факт относительно увеличенной активности VEGF-A у больных ПМК по сравнению со здоровыми косвенно подтверждается повышенным индексом VEGF-A/VEGF-R1. Сдвиг равновесия в системе VEGF-A/VEGF-R1 может рассматриваться в качестве одного из этапов нарушения передачи сигнала VEGF, поскольку в норме эти реакции строго сбалансированы и взаимосвязаны.

Ранее сообщалось о патогенетической роли VEGF в качестве одного из звеньев деградации гиалинового хряща при диспластических повреждениях [12]. Отсутствие в представленном исследова-

нии связи уровней VEGF-A и его рецепторов с клиническими вариантами ПМК можно объяснить доминирующим влиянием костно-суставных дисплазий, формирующих внешний “портрет” больного ПМК.

Сопряженность низкой активности VEGF-A, обуславливающего апоптоз эндотелия, пролиферативные процессы сосудистой стенки, образование эндотелина-1, — с гемодинамически значимой МР и прогностически неблагоприятными аритмиями характеризует, по-видимому, факт более выраженной эндотелиальной дисфункции у больных ПМК с указанными осложнениями. В этой связи интересны данные о повышении с последующим снижением концентрации VEGF-A в процессе ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии [13].

Возможно, случаи повышения VEGF-A, опосредующего вазодилатационный эффект, следует рассматривать в качестве механизма компенсации сниженной эластичности сосудов при наследственных нарушениях соединительной ткани. Ранее сообщалось об увеличении эндотелий-зависимых вазомоторных реакций при значимом повышении жесткости артерий у пациентов с соединительнотканной дисплазией [14]. В этих условиях активацию VEGF-A можно считать важным фактором прогрессирования эндотелиальной дисфункции при ПМК [15] и трактовать повышенный его уровень в случаях ПМК как одно из проявлений формирующейся дисфункции эндотелия, обосновывающее необходимость стратификации соответствующих больных в группу диспансерного наблюдения.

Определение уровней VEGF-A в комплексе с рецептором-антагонистом VEGF-R1 у пациентов с ПМК дает, таким образом, возможность формировать патогенетически и прогностически различные клинические группы, рационально организовывать частоту клинико-инструментальных обследований, планировать профилактические мероприятия и осуществлять лечение.

Заключение

У пациентов с первичным ПМК, рассматриваемым в аспекте наследственных нарушений соединительной ткани, вне клинического фенотипа моногенных наследственных синдромов, установлена гетерогенность отклонений в системе регуляции баланса VEGF в виде изменения количества циркулирующих в крови рецепторов к VEGF-R1, а также увеличения случаев высокой (42,17%) и низкой (32,53%) концентраций самого VEGF-A. Изменения в системе VEGF не были сопряжены с клиническим вариантом ПМК — самостоятельный синдром, проявление диспластических фенотипов, и преимущественно ассоциировались с сердечно-сосудистыми осложнениями ПМК. При этом наибольшее количество наблюдений МР II

степени (80%) и клинически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости (60%) выявлено в группе ПМК с низкими показателями VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1.

Индивидуальная оценка риска, основанная не только на клинических характеристиках,

но и на биохимических маркерах, возможно в первую очередь на них, является практическим выражением нового подхода к ведению больных ПМК, позволяющего повысить уровень прогнозирования неблагоприятной динамики кардиальной составляющей у этой категории молодых пациентов.

Литература

1. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. National guideline (first revision). Russ J Cardiol 2013; 1 (Suppl. 1): 1-32. (in Russ.) Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации, 1 пересмотр. Российский кардиологический журнал 2013; 1 Прил. 1: 1-32. DOI:10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32
2. Structural abnormalities of the heart. Supranational (international) recommendations. Minsk 2016. p. 112. (in Russ.) Структурные аномалии сердца. Наднациональные (международные) рекомендации. Минск 2016. с. 112.
3. Zemtsovskij JeV. Mitral valve prolapse. SPb.: Obshchestvo "Znanie" Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti 2010; 160 p. (in Russ.) Земцовский Э. В. Проплап митрального клапана. СПб.: Общество "Знание" Санкт-Петербурга и Ленинградской области 2010; 160 с.
4. Rudoj AS, Pashkevich PP. Prevalence and topical questions of military-medical examination of mitral valve prolapse. Voennaja medicina 2011; 1: 36-41. (in Russ.) Рудой А. С., Пашкевич П. П. Распространенность и актуальные вопросы военно-врачебной экспертизы пролапса митрального клапана. Военная медицина 2011; 1: 36-41.
5. Jagoda AV, Gladkikh NN, Gladkikh LN. Assessment of clinical status of patient with connective tissue dysplasia: prognostically oriented approach. Terapija 2016; 3 (17): 26-31. (in Russ.) Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н. Оценка клинического статуса пациента с дисплазией соединительной ткани: прогностически ориентированный подход. Терапия 2016; 3 (17): 26-31.
6. Malev JeG, Zemtsovskij JeV, Omel'chenko MJu, et al. Role of transforming β -growth factor in pathogenesis of mitral valve prolapse. Kardiologija 2012; 12: 34-9. (in Russ.) Малев Э. Г., Земцовский Э. В., Омел'ченко М. Ю. и др. Роль трансформирующего β -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана. Кардиология 2012; 12: 34-9.
7. Jagoda AV, Gladkikh NN, Gladkikh LN, et al. Mediators of intracellular interactions and endothelial function in myxomatous mitral valve prolapse. Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 28-32. (in Russ.) Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н. и др. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном пролапсе митрального клапана. Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 28-32. DOI:10.15829/1560-4071-2013-1-28-32
8. Murakami M, Nguyen LT, Hatanaka K, et al. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice. J Clin Invest 2011; 121 (7): 2668-78.
9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29 (6): 789-91.
10. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. J Biochemistry 2013; 153 (1): 13-9.
11. Lingaraj K, Wang W. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is expressed during articular cartilage growth and re-expressed in osteoarthritis. Ann Acad Med 2010; 39 (5): 23-8.
12. Murata M, Yudoh K, Masuko K. The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage: How the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis? Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 279-86.
13. Chumakova OS, Tipteva TA, Reznichenko NE, et al. Association of hypertension complicated with cardiac hypertrophy and cardiac insufficiency, with lower levels of vascular endothelial growth factor of vessels (VEGF-A165) in serum. Kardiologija 2015; 10: 14-8. (in Russ.) Чумакова О. С., Типтева Т. А., Резниченко Н. Е. и др. Ассоциация артериальной гипертензии, осложненной гипертрофией миокарда и сердечной недостаточностью, с более низкими уровнями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A165) в сыворотке крови. Кардиология 2015; 10: 14-8.
14. Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, et al. Undifferentiated connective tissue dysplasia as an independent predictor of structural and functional changes of arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 (3): 29-34. (in Russ.) Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12 (3): 29-34. DOI:10.15829/1728-8800-2013-3-29-34
15. Shodikulova GZ. Effect of L-arginine on endothelial dysfunction in patients with congenital mitral valve prolapse. Kazanskij medicinskij zhurnal 2014; 3 (95): 326-31. (in Russ.) Шодикулова Г. З. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана. Казанский медицинский журнал 2014; 3 (95): 326-31.