

**Рубрика: неинвазивная аритмология**

© А.В. ЯГОДА, Л.Н. ГЛАДКИХ, Н.Н. ГЛАДКИХ, 2014  
 © АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 616.12-008.318:616.127-089.844:616.126.42-007.43

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.3

## ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ МИОКАРДА И ЭКСПРЕССИЕЙ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*Тип статьи: оригинальная статья*

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

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;  
 ул. Мира, 310, Ставрополь, 355017, Российская Федерация

Ягода Александр Валентинович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой;  
 Гладких Любовь Николаевна, аспирант, e-mail: ngladkih@mail.ru;  
 Гладких Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент

**Цель.** Определить взаимосвязь нарушений сердечного ритма с ремоделированием миокарда и экспрессией молекул адгезии у молодых пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК).

**Материал и методы.** Обследован 61 пациент (48 мужчин, 13 женщин, средний возраст  $21,1 \pm 3,5$  года) с первичным ПМК и нарушениями сердечного ритма. Степень пролабирования клапанов и клапанной регургитации – II и менее. Нарушения сердечного ритма были представлены синусовой аритмией, миграцией водителя ритма по предсердиям, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, пароксизмальной наджелудочковой и желудочковой тахикардией, пароксизмальной фибрилляцией предсердий, синдромами и феноменами предвозбуждения желудочков, синдромом ранней реполяризации желудочков, синоатриальной блокадой II степени, атрио-вентрикулярной блокадой I–II степеней, блокадой правой ножки пучка Гиса. Группы сравнения сформировали 17 пациентов с первичным ПМК без аритмического синдрома и 10 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование структурно-функциональных показателей сердца проводили с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-, В- и доплеровском режимах («Vivid-7», Израиль). Плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, молекул адгезии I-го типа – межклеточной (ICAM-1), тромбоцитарно-эндотелиальной (PECAM-1) и сосудистой (VCAM-1) были определены методом иммуноферментного анализа («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

**Результаты.** Пациенты с ПМК независимо от наличия аритмии характеризовались более высокими показателями ударного индекса, что свидетельствовало об объемной перегрузке, обусловленной митральной регургитацией. Наличие легкой и умеренной митральной регургитации не оказывало заметного влияния на возникновение аритмий. В случаях нарушений сердечного ритма при ПМК выявлена гиперэкспрессия ICAM-1 и VCAM-1. Риск клинически значимых аритмий увеличивался при индексе конечного диастолического объема более  $61,7 \text{ мл/м}^2$  (относительный риск (ОР) 3,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,9–7,7), индексе конечного систолического объема более  $24,3 \text{ мл/м}^2$  (ОР 4,2, 95% ДИ 2,1–8,2), ударном индексе более  $45,4 \text{ мл/м}^2$  (ОР 3,3, 95% ДИ 1,7–6,7), концентрации VCAM-1 более  $1588,8 \text{ нг/мл}$  (ОР 2,3, 95% ДИ 1,1–4,9).

**Заключение.** У молодых пациентов с ПМК и нарушениями сердечного ритма имеются структурно-функциональное ремоделирование миокарда и нарушения процессов межклеточного взаимодействия. Установлена взаимосвязь процессов ремоделирования и уровня молекулы VCAM-1 с тяжестью аритмического синдрома.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана; аритмии; ремоделирование миокарда; молекулы адгезии.

## RELATIONSHIP OF CARDIAC ARRHYTHMIAS TO MYOCARDIAL REMODELING AND EXPRESSION OF ADHESION MOLECULES IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

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

Stavropol' State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation;  
 ulitsa Mira, 310, Stavropol', 355017, Russian Federation

Yagoda Aleksandr Valentinovich, MD, DM, Professor, Chief of Chair;  
Gladkikh Lyubov' Nikolaevna, Postgraduate, e-mail: ngladkih@mail.ru;  
Gladkikh Natal'ya Nikolaevna, MD, DM, Associate Professor

**Objective.** To identify the relationship of cardiac arrhythmias to myocardial remodeling and levels of adhesion molecules in young patients with mitral valve prolapse (MVP).

**Material and methods.** 61 patients (48 men and 13 women, aged  $21.1 \pm 3.5$  years) with primary MVP and cardiac arrhythmias were examined. The degrees of mitral prolapse and regurgitation were not over moderate. The pattern of arrhythmias included sinus arrhythmia, wandering atrial pacemaker, premature atrial and ventricular contraction, paroxysmal atrial and ventricular tachycardia, paroxysmal atrial fibrillation, syndrome and phenomenon of ventricular preexcitation, early ventricular repolarization syndrome, second-degree sinoatrial block, first- and second-degree atrioventricular blocks, right bundle branch block. The comparison groups consisted of 17 age- and sex-matched patients with primary MVP without arrhythmias and 10 healthy subjects. To study the structural and functional cardiac parameters, the transthoracic echocardiography with M-mode, two-dimensional and Doppler examination was carried ("Vivid-7", Israel). Circulating levels of plasma L-, E-, P-selectines, cell adhesion molecules 1 type – intercellular (ICAM-1), platelet/endothelial (PECAM-1) and vascular (VCAM-1) were measured by using ELISA kits commercially available ("Bender MedSystems GmbH", Austria).

**Results.** Regardless of the arrhythmias, the patients with MVP had higher stroke index causing volume overload as a result of the mitral regurgitation. There was no significantly evidence of mild or moderate mitral regurgitation influence on arrhythmogenesis. The increased expression of ICAM-1 u VCAM-1 was observed for patients with MVP and arrhythmias. Risk of clinical significant arrhythmias increased in cases of end diastolic volume index more  $61.7 \text{ ml/m}^2$  (relative risk (RR) 3.9, 95% confidence interval (CI) 1.9–7.7), end systolic volume index more  $24.3 \text{ ml/m}^2$  (RR 4.2, 95% CI 2.1–8.2), stroke index more  $45.4 \text{ ml/m}^2$  (RR 3.3, 95% CI 1.7–6.7), VCAM-1 level more  $1588.8 \text{ ng/ml}$  (RR 2.3, 95% CI 1.1–4.9).

**Conclusion.** Myocardial remodeling and dysregulation of cell adhesion proteins are recorded in young patients with MVP and arrhythmias. Relationship of severity of arrhythmic syndrome to myocardial remodeling and VCAM-1 level was revealed.

**Key words:** mitral valve prolapse; arrhythmias; myocardial remodeling; adhesion molecules.

## Введение

Проблема нарушений сердечного ритма занимает особое место у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) в связи с высокой частотой встречаемости (64,4–90,6%) и различной клинической значимостью [1, 2]. У одних больных сердечные аритмии имеют вполне доброкачественный характер, у других вызывают кардиальный дискомфорт и ухудшают качество жизни, существенно не влияя на прогноз, у третьих – носят потенциально жизнеугрожающий характер. В некоторых случаях нарушения ритма и проводимости при ПМК манифестируют внезапной сердечной смертью [3–5]. Все это создает трудности в стратификации риска и определении тактики ведения, особенно если принять во внимание преимущественно молодой возраст пациентов с ПМК.

В большинстве случаев ПМК рассматривают как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [1, 6]. Системный дефект соединительной ткани проявляется при этом не только отдельными внешними и/или внутренними аномалиями развития, но и нарушениями синтеза и распада белков экстрацеллюлярного матрикса, матриксных металлопротеиназ, ростовых факторов, цитокинов [6, 7]. Последние, как известно, играют ключевую роль при острых

и хронических гемодинамических, метаболических и воспалительных стрессах, способных вызывать структурное ремоделирование сердца, в результате чего в том числе развиваются и прогрессируют аритмии [8].

Ремоделирование миокарда при ПМК проявляется увеличением ударного и минутного объемов, конечных диастолического и систолического объемов, а также тенденцией к снижению фракции выброса, свидетельствующих о гиперфункции миокарда левого желудочка и его объемной перегрузке, обусловленной митральной регургитацией [7, 9]. По мнению Y. Turker и соавт., умеренная или тяжелая митральная регургитация является единственным предиктором наджелудочковых и желудочковых аритмий у пациентов с ПМК [10, 11]. С другой стороны, обратная корреляция фракции выброса левого желудочка и частоты возникновения парной желудочковой экстрасистолии прослеживалась и у пациентов с ПМК без значимой митральной регургитации [12].

Работы последних лет демонстрируют причинную связь аритмий при ПМК не столько с митральной регургитацией и «механическим стрессом» пролабирующей створки, сколько с системным дефектом соединительной ткани. Высказано предположение, что влияние наслед-

ственных нарушений соединительной ткани на ремоделирование сердца и частоту аритмий реализуется через нарушение метаболизма миокарда, которое связано со свойственным синдрому соединительнотканной дисплазии нарушением межклеточных взаимодействий [13]. Клинические данные о взаимосвязи аритмий с ремоделированием миокарда и клеточной дисрегуляцией при дисплазии соединительной ткани, в частности при ПМК, отсутствуют. Вместе с тем оценка роли медиаторов межклеточных взаимодействий и ремоделирования миокарда в формировании тяжести аритмического синдрома может быть использована для оптимизации диагностических подходов и определения риска развития прогностически значимых нарушений сердечного ритма.

Целью настоящей работы явилось определение взаимосвязи нарушений сердечного ритма с ремоделированием миокарда и экспрессией молекул адгезии у молодых пациентов с ПМК.

### Материал и методы

Обследован 61 пациент (48 мужчин, 13 женщин, средний возраст  $21,1 \pm 3,5$  года) с первичным ПМК и нарушениями сердечного ритма. Диагноз был подтвержден фенотипическим анализом и лабораторно-инструментальными методами, включавшими в том числе эхокардиографию («Vivid-7», Израиль), суточное мониторирование ЭКГ («Кардиотехника-04», Россия) [14]. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18–35 лет с первичным ПМК; нарушения сердечного ритма и проводимости. Критериями исключения из исследования являлись наследственные синдромы (Марфана, Элерса–Данло и др.); другая сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, травмы грудной клетки и т. п.); острые и хронические в периоде обострения заболевания внутренних органов; эндокринная патология; злокачественные заболевания; беременность и послеродовой период. Пациенты отрицали злоупотребление алкоголем, прием наркотических веществ. Курение (1–2 сигареты в день в течение 3–4 лет) отметили 6,6% пациентов.

Степень выраженности системного вовлечения соединительной ткани составила 2 [1,0–3,0] балла. Среди внешних диспластических признаков чаще всего встречались: астенический тип

конституции – 55,7% случаев, продольное плоскостопие – 32,8%, сколиоз – 31,1%, нарушения роста и скученность зубов – 27,9%. Реже были отмечены: высокое «арковидное» небо – 19,8%, арахнодактилия – 18,0%, воронкообразная деформация грудной клетки I степени – 16,4%, гипермобильность суставов – 8,2%, атрофические стрии – 4,9%.

По данным ЭхоКГ митральному пролапсу сопутствовали аномально расположенные хорды левого желудочка – 93,4% наблюдений, открытое овальное окно – 13,1%, аневризма межпредсердной перегородки – 13,1%, двухстворчатый аортальный клапан – 6,6%, пролапс трикуспидального клапана – 1,6%, увеличенная евстахиева заслонка – 1,6%. При этом в 93,4% случаев регистрировались комбинации 2–4 аномалий сердца. Степень пролабирования клапанов и клапанной регургитации была II и менее.

Нарушения сердечного ритма были представлены синусовой аритмией в 44,3% случаев; миграцией водителя ритма по предсердиям – 16,4%; наджелудочковой экстрасистолией (одиночной) – 52,5%, в том числе частой – 6,6%, парной – 24,6%, групповой – 13,1%; пароксизмальной наджелудочковой тахикардией – 6,6%; пароксизмальной фибрилляцией предсердий – 1,6%; желудочковой экстрасистолией (одиночной) – 26,2%, в том числе частой – 8,2%, полиморфной – 4,9%, парной – 11,5%, групповой – 1,6%; синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) – 3,3%, феноменами ВПУ – 9,8% и Клерка–Леви–Кристеско (КЛК) – 3,3%; синдромом ранней реполяризации желудочков (РРЖ) – 21,3%; синоатриальной (СА) блокадой II степени; атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени – 6,6%, II степени 1-го типа – 14,8% и 2-го типа – 1,6%; неполной блокадой правой ножки пучка Гиса – 9,8%.

Продолжительность аритмического анамнеза составила 2 [1,0–4,0] года. Прием антиаритмических препаратов (аллапинин, кораксан, сотагексал, конкор), а также магнерота в анамнезе отмечен у 11,5% больных ПМК. На момент обследования указанные препараты не принимались в течение 5 и более периодов полувыведения. Отягощенная по аритмиям наследственность не прослеживалась.

Группу сравнения составили 17 пациентов (14 мужчин, 3 женщины, средний возраст  $22,8 \pm 4,9$  года) с ПМК без аритмического синдрома, сопоставимые по степени выраженности системного вовлечения соединительной ткани,

характеру аномалий сердца. Контролем служили 10 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование структурно-функциональных показателей сердца осуществляли методом ЭхоКГ в М-, В- и доплеровском режимах. Оценивали линейные и объемные показатели: диаметр аорты (Ао), размер левого предсердия (ЛП), конечные диастолический (КДР) и систолический размеры (КСР), конечные диастолический (КДО) и систолический объемы (КСО), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, размеры правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), а также скорости трансклапанных кровотоков. Рассчитывали массу миокарда левого желудочка [15].

Плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, молекул адгезии 1-го типа – межклеточной (ICAM-1), тромбоцитарно-эндотелиальной (PECAM-1) и сосудистой (VCAM-1) были определены методом иммуноферментного анализа («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Статистический анализ проводился с помощью программ «Biostat 4.0» и «AtteStat 10.5.1». Количественные показатели, имеющие нормальное распределение значений, представлены в виде средних значений (M) плюс-минус стандартное отклонение (SD). Факт нормальности распределения подтверждался критерием Смирнова. С целью определения различий между группами для количественных переменных использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Ньюмена–Кейлса. При отсутствии нормального распределения значений результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом: 25-й и 75-й перцентили. Использовали критерии Крускала–Уоллиса (для выявления различий в совокупности 3 и более групп), Данна (при сравнении изменений между 3 и более группами). Статистически значимыми считались значения при уровне достоверности  $p < 0,05$ . Оценивали относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## Результаты

По данным ЭхоКГ линейные и объемные параметры у больных ПМК с аритмией и без таковой оценивались как идентичные и соответствующие контрольным величинам. Скорости кровотоков на митральном, аортальном и легочном клапанах в сравниваемых группах с ПМК также были практически одинаковыми, вместе с тем существенно превышающими показатели у здоровых людей (табл. 1).

Индексация эхокардиографических параметров на площадь поверхности тела (для нивелирования антропометрических особенностей) также не показала достоверных различий структурно-функционального состояния миокарда в сравниваемых группах ПМК: независимо от наличия аритмии пациенты характеризовались более высокими показателями ударного индекса, что свидетельствовало об объемной перегрузке, обусловленной митральной регургитацией.

Частота митральной регургитации I степени в группах ПМК с аритмией и без таковой составила соответственно 45,9 и 41,2% ( $p > 0,05$ ), II степени – 54,1 и 58,8% ( $p > 0,05$ ), то есть наличие легкой или умеренной митральной регургитации не оказывало заметного влияния на возникновение аритмий.

Принимая во внимание различную клиническую и прогностическую значимость аритмических событий, мы выделили 3 группы ПМК с нарушениями сердечного ритма. В 1-ю вошли 20 больных с клинически значимыми аритмиями (пароксизмальные наджелудочковая и желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, синдром ВПУ, СА- и АВ-блокады II степени). Данные литературы о возможности развития тахикардии и даже внезапной смерти у бессимптомных пациентов с феноменами предвозбуждения желудочков и синдромом РРЖ [8, 16] послужили основой формирования 2-й группы ( $n=16$ ). Третью группу составили больные ( $n=25$ ) с клинически незначимыми аритмиями (синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям, наджелудочковая экстрасистолия, редкая одиночная желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада I степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса).

Таблица 1

## Показатели ЭхоКГ у больных ПМК с учетом аритмии (M±SD)

Показатель	ПМК		Здоровые (n=10)
	с аритмией (n=61)	без аритмий (n=17)	
Ао, см	2,4±0,3	2,4±0,2	2,5±0,5
ЛП, см	3,2±0,3	3,3±0,3	3,1±0,4
КДР, см	4,9±0,5	4,9±0,4	4,6±0,1
КСР, см	3,1±0,4	3,1±0,4	3,1±0,1
КДО, мл	110,8±34,8	104,4±28,8	99,6±7,9
КСО, мл	35,3±14,3	31,3±12,4	38,6±5,2
ТМЖП, мм	8,0±0,9	7,6±1,9	8,3±0,6
ТЗСЛЖ, мм	7,9±0,8	7,5±1,9	7,8±0,7
ММЛЖ, г	155,4±39,8	166,7±60,5	156,4±11,2
УО, мл	75,1±20,8	73,1±18,1	69,7±9,4
ФВ ЛЖ, %	67,3±4,1	67,5±4,1	69,4±2,8
ПП, см	3,1±0,3	3,2±0,4	2,9±0,3
ПЖ, см	2,2±0,2	2,3±0,2	2,1±0,1
Кровоток, см/с			
трансмитральный	97,6±13,8*	93,9±15,4*	80,0±10,0
транстрикуспидальный	76,3±10,1	80,0±12,6	70,0±9,8
трансаортальный	137,4±25,3*	139,8±17,3*	108,7±13,4
на легочном клапане	102,7±13,1*	106,5±13,6*	90,0±11,1

\*  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми.

Примечание. ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Таблица 2

## Индексированные к площади поверхности тела показатели ЭхоКГ у больных ПМК с учетом характера аритмического синдрома (M±SD)

Показатель	ПМК с аритмиями			ПМК без аритмий (n=17)	Здоровые (n=10)
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=25)		
ИЛП, см/м <sup>2</sup>	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,1	1,6±0,3
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	70,3±14,9*/**	62,2±10,8	55,6±14,3	61,6±8,6	56,8±2,3
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	24,0±5,1**/**	20,0±6,2	17,1±6,1	18,3±5,4	20,4±2,3
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	86,0±17,4	77,7±12,1	83,7±19,1	89,8±26,5	83,3±8,2
УИ, мл/м <sup>2</sup>	46,1±9,6*/**	41,6±8,2	38,4±8,7	43,3±5,1*	34,9±5,1
ИПП, см/м <sup>2</sup>	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2	1,6±0,2
ИПЖ, см/м <sup>2</sup>	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,2	1,3±0,2

\*  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми; \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с 3-й группой ПМК с аритмиями; \*\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с группой ПМК без аритмий.

Примечание. ИЛП – индекс левого предсердия; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; УИ – ударный индекс; ИПП – индекс правого предсердия; ИПЖ – индекс правого желудочка.

Сравнительная оценка структурно-функциональных параметров миокарда у больных ПМК с учетом характера аритмического синдрома представлена в таблице 2.

В случаях клинически значимых аритмий очевидным было повышение ИКДО и УИ, а также превышение по сравнению с 3-й группой ПМК значений ИКДО, ИКСО и УИ. У больных с гемо-

динамически значимыми нарушениями ритма ИКСО был выше, чем в группе ПМК без аритмий. Выявленные различия могут быть использованы для оценки риска прогностически значимых нарушений сердечного ритма у пациентов с ПМК. Так, повышение ИКДО более 61,7 мл/м<sup>2</sup> увеличивало риск клинически значимых аритмий в 3,9 раза (95% ДИ 1,9–7,7), ИКСО более

Таблица 3

Селектины и молекулы клеточной адгезии у больных ПМК с наличием и отсутствием аритмии [Ме (P<sub>25</sub>–P<sub>75</sub>)]

Показатель, нг/мл	ПМК		Здоровые (n=10)
	с аритмиями (n=61)	без аритмий (n=17)	
L-селектин	4980,0 [4160,0–5200,0]	5100,0 [3720,0–5200,0]	5200,0 [3550,0–6600,0]
E-селектин	43,5 [34,5–56,9]	43,0 [36,5–55,0]	36,5 [28,0–38,3]
P-селектин	104,0 [77,4–139,1]	96,4 [82,4–142,9]	105,9 [93,7–145,9]
sICAM-1	724,8 [606,0–1010,0]*	673,8 [626,1–776,0]	576,9 [560,5–617,0]
sPECAM-1	48,1 [36,8–61,9]	50,8 [41,3–59,6]	56,7 [53,0–70,0]
sVCAM-1	920,0 [675,0–1245,0]*	775,0 [655,0–925,0]	500,0 [313,8–765,0]

\*  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми.

Таблица 4

Селектины и молекулы клеточной адгезии у больных ПМК с учетом характера аритмического синдрома [Ме (P<sub>25</sub>–P<sub>75</sub>)]

Характеристика	ПМК с аритмиями			ПМК без аритмий (n=17)	Здоровые (n=10)
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=25)		
L-селектин	4720,0 [4240,0–5100,0]	5080,0 [4640,0–5225,0]	4900,0 [4000,0–5200,0]	5100,0 [3720,0–5200,0]	5200,0 [3550,0–6600,0]
E-селектин	43,5 [37,0–60,3]	48,3 [37,3–60,5]	42,0 [29,5–51,0]	43,0 [36,5–55,0]	36,5 [28,0–38,3]
P-селектин	110,5 [76,5–140,8]	104,2 [87,4–122,9]	97,1 [74,8–140,3]	96,4 [82,4–142,9]	105,9 [93,7–145,9]
sICAM-1	703,6 [610,6–970,6]	755,8 [635,5–946,1]	714,2 [600,1–1140,0]	673,8 [626,1–776,0]	576,9 [560,5–617,0]
sPECAM-1	53,4 [42,4–64,9]	47,2 [35,3–66,5]	47,7 [33,8–55,8]	50,8 [41,3–59,6]	56,7 [53,0–70,0]
sVCAM-1	917,5* [710,0–1636,3]	912,5 [715,0–1042,5]	925,0 [613,8–1245,0]	775,0 [655,0–925,0]	500,0 [313,8–765,0]

\*  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми.

24,3 мл/м<sup>2</sup> – в 4,2 раза (95% ДИ 2,1–8,2), УИ более 45,4 мл/м<sup>2</sup> – в 3,3 раза (95% ДИ 1,7–6,7).

Не установлено различий аритмического синдрома в группах ПМК с разной выраженностью митральной регургитации ( $p > 0,05$ ).

Исследование плазменных концентраций селектинов и молекул клеточной адгезии выявило в случаях нарушения сердечного ритма при ПМК гиперэкспрессию ICAM-1 и VCAM-1. Концентрации молекул адгезии в группе ПМК без аритмий оценивались как соответствующие контрольным величинам (табл. 3).

Концентрации ICAM-1 и VCAM-1 в плазме крови больных ПМК независимо от клинической значимости аритмий имели отчетливую тенденцию к повышению по сравнению с нормой ( $p > 0,05$ ). Однако достоверно указанная направленность к увеличению была доказана лишь в отношении VCAM-1 при ПМК с гемодинамически значимыми аритмиями (табл. 4).

Расчет предикторной ценности плазменной концентрации VCAM-1 показал, что увеличение ее уровня в диапазоне от одного до двух верхних границ нормы (794,4–1588,8 нг/мл) не обладало способностью достоверно предсказывать клинически значимые нарушения сердечного ритма (ОР 0,6, 95% ДИ 0,3–1,5). Вместе с тем при уровне VCAM-1 более двух верхних границ нормы (более 1588,8 нг/мл) риск возникновения клинически и прогностически значимых аритмий при ПМК возрастал в 2,3 раза (95% ДИ 1,1–4,9).

## Обсуждение

Ремоделирование сердца, клинически проявляющееся в изменении размера, формы и функции органа, – общепризнанный фактор детерминации сердечно-сосудистых осложнений, включая нарушения сердечного ритма [8, 17].

Отличительной особенностью ремоделирования миокарда при ПМК является объемная перегрузка ЛЖ вследствие митральной регургитации, которую нередко рассматривают в качестве единственного предиктора аритмий при ПМК [10, 11].

В нашем исследовании морфофункциональные показатели сердца у больных ПМК с аритмическим синдромом и без такового оценивались как идентичные и в целом отражали гиперфункцию миокарда ЛЖ, его объемную перегрузку, а наличие митральной регургитации (I–II степени) не было связано с частотой регистрации нарушений сердечного ритма. С этих позиций можно предположить наличие других, не связанных с митральной регургитацией и обусловленной ей гемодинамической нагрузкой факторов, обладающих проаритмогенной активностью.

Процесс ремоделирования, как известно, определяется изменениями на молекулярном и клеточном уровнях [17], которые способны реализоваться в том числе посредством активации молекул адгезии. Доказательством является установленная взаимосвязь между ИММЛЖ, миокардиальным стрессом и E-селектином [18].

Связанные с молекулами адгезии нарушения гемостаза также могут иметь значение в аритмогенезе [19]. Существенно, что нарушение процессов межклеточного взаимодействия, опосредованное ICAM-1 и VCAM-1, было зафиксировано только в группе ПМК с аритмиями. В этой связи заслуживают внимания данные об определяющем значении молекул адгезии в аритмогенезе, полученные преимущественно в эксперименте [20], и сведения о растворимых ICAM-1 и VCAM-1 в качестве маркеров эндотелиоза [21], при том что роль эндотелиального повреждения в патогенезе фибрилляции предсердий считается доказанной [22].

Увеличение плазменных концентраций ICAM-1 и VCAM-1 может оказаться вполне закономерным, если расценивать аритмии как расстройства, связанные с воспалительным процессом. Однако воспаление — это только одна из возможных причин повышения молекул адгезии у больных с сердечной патологией. Так, даже в случаях прогрессирующего ревматического поражения клапанов сердца их гиперпродукция в большей степени связывалась с гемодинамическими нарушениями, чем с воспалительным процессом [23].

С другой стороны, повышенное образование растворимых молекул адгезии, обладающих

многосторонним воздействием (регенераторным, иммуномодулирующим, обеспечивающим постоянство внутренней среды и устойчивость физиологических функций организма), может учитываться как самостоятельный фактор сердечно-сосудистого ремоделирования.

Закономерно, что статистически значимое нарастание показателей ИКДО, ИКСО и УИ зафиксировано именно в группе ПМК с гемодинамически значимыми аритмиями, в которой наблюдалась аналогичная тенденция динамики VCAM-1. Эти данные подтверждают мнение о структурно-функциональных модификациях при ремоделировании ЛЖ как результате перестройки клеточных процессов [17].

Представляет интерес сообщение о роли циркулирующей VCAM-1 в качестве независимого предиктора фибрилляции предсердий после аортокоронарного шунтирования. Предполагается важная роль этой молекулы в прогнозе кардиоваскулярного риска в целом [22], включая случаи возникновения ретромбоза после стентирования коронарных артерий [21]. Это дает основание считать, что гиперэкспрессия VCAM-1 при клинически значимых аритмиях у больных ПМК отражает выраженное нарушение процессов межклеточного взаимодействия и делает возможным разработку прогностической концепции для стратификации аритмий у молодых пациентов с ПМК на основе определения уровня сосудистой молекулы адгезии 1-го типа в крови.

Таким образом, формирование аритмического синдрома у молодых пациентов с ПМК сопряжено не только со структурно-функциональными особенностями сердца, но и с нарушением процессов межклеточного взаимодействия. Вполне вероятно, что лежащая в основе ПМК соединительнотканная дисплазия со свойственными ей множественными молекулярными дефектами компонентов соединительной ткани и ферментов, участвующих в их биосинтезе и фибриллогенезе [24], предопределяет нарушение межклеточных контактов и в целом процесс становления и прогрессирования сердечного ремоделирования — основы электрической нестабильности миокарда.

## Заключение

У молодых пациентов с ПМК и нарушениями сердечного ритма имеются структурно-функциональное ремоделирование миокарда и

нарушения процессов межклеточного взаимодействия в виде увеличенных плазменных ICAM-1 и VCAM-1. Установлена взаимосвязь показателей ремоделирования ЛЖ и уровня повышения молекулы VCAM-1 с тяжестью аритмического синдрома. Риск возникновения гемодинамически значимых аритмий существенно возрастает при ИКДО более 61,7 мл/м<sup>2</sup>, ИКСО более 24,3 мл/м<sup>2</sup>, УИ более 45,4 мл/м<sup>2</sup> и плазменной концентрации VCAM-1 более 1588,8 нг/мл.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список

- Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: СтГМА; 2005: 248.
- Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. и соавт. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2008; 6: 43–7.
- Пронина Е.Н., Тарасов Н.А. Внезапная сердечная смерть у молодых – случайность или закономерность? *Российский кардиологический журнал*. 2010; 2: 22–4.
- Anders S., Said S., Schulz F. et al. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic. Sci. Int.* 2007; 171 (2–3): 127–30. DOI: 10.1016/j.forsciint. 2006.10.011.
- Ismajli J., Shabani X., Manaj R. et al. Mitral valve prolapse, atrial flutter, and syncope in a young female patient. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12 (11): CS110-3.
- Земцовский Э.В. Пропалс митрального клапана. СПб: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области; 2010: 160.
- Гладких Н.Н. Пропалс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ставрополь; 2009: 40.
- Кэм А.Дж., Люшер Т.Ф., Серруис П.В. (ред.) Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 1480.
- Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. М.; 2005: 160.
- Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 26 (2): 139–45. DOI: 10.1007/s10554-009-9514-6.
- Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of atrial arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Acta Cardiol*. 2009; 64 (6): 755–60.
- Malev E., Reeva S., Timofeev E. et al. Echocardiographic and biochemical predictors of ventricular arrhythmias in young patients with mitral valve prolapse. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 4747.
- Земцовский Э.В., Лобанов М.Ю., Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Вестник аритмологии*. 2009; 56: 14–9.
- Наследственные нарушения соединительной ткани. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). *Российский кардиологический журнал*. 2013; 1 (99), приложение 1.
- Вилкеншоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии: пер. с нем. М.; 2007: 240.
- Лиманкина И.Н. Диагностическое значение J-волны. *Вестник аритмологии*. 2012; 68: 53–60.
- Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости*. 2008; 11: 7–13.
- Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Карамова И.Н. и соавт. Экспрессия молекул межклеточной адгезии и ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца. В материале Росс. нац. конгресса кардиологов. М.; 2009: 140.
- Пугачев Ю.А., Ивашкина Е.П., Тарловская Е.И. и соавт. Идиопатические аритмии сердца: гемостаз и фибринолиз. *Вестник аритмологии*. 1999; 12: 29–31.
- Li J., Patel V.V., Radice G.L. Dysregulation of cell adhesion proteins and cardiac arrhythmogenesis. *Clin. Med. Res.* 2006; 4 (1): 42–52. DOI: 10.3121/cm.4.1.42.
- Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. *Фундаментальные исследования*. 2012; 8: 271–3.
- Verdjo H., Roldan J., Garcia L. et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 150 (3): 270–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.033.
- Davutoglu V., Celik A., Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J. Heart Valve. Dis.* 2005; 14: 251–6.
- Яковлев В.М., Готов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь; 2005: 234.

### References

- Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Small heart anomalies. Stavropol': StGMA; 2005: 248 (in Russian).
- Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Druk I.V. et al. Cardiac arrhythmias in undifferentiated connective tissue dysplasia. *Lechaschiy Vrach*. 2008; 6: 43–7 (in Russian).
- Pronina E.N., Tarasov N.A. Sudden cardiac death in young people: random or predictable? *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2010; 2: 22–4 (in Russian).
- Anders S., Said S., Schulz F. et al. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic. Sci. Int.* 2007; 171 (2–3): 127–30. DOI: 10.1016/j.forsciint. 2006.10.011.
- Ismajli J., Shabani X., Manaj R. et al. Mitral valve prolapse, atrial flutter, and syncope in a young female patient. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12 (11): CS110-3.
- Zemtsovskiy E.V. Mitral valve prolapse. Saint Petersburg; 2010; 160 (in Russian).
- Gladkikh NN. Mitral valve prolapse: clinical and pathogenetic analysis on position connective tissue dysplasia: Abstract of the thesis of MD. Stavropol'; 2009: 40 (in Russian).
- Camm A.J., Lüsher T.F., Serruys P.W. (eds). The ESC textbook of cardiovascular medicine: translation from English edited by Shlyakhto E.V. M.: GEOTAR-Media; 2011: 1480 (in Russian).
- Klemenov AV. Undifferentiated connective tissue dysplasia. Moscow, 2005; 136 (in Russian).
- Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 26 (2): 139–45. DOI: 10.1007/s10554-009-9514-6.
- Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of atrial arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Acta Cardiol*. 2009; 64 (6): 755–60.
- Malev E., Reeva S., Timofeev E. et al. Echocardiographic and biochemical predictors of ventricular arrhythmias in young patients with mitral valve prolapse. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 4747.
- Zemtsovskiy E.V., Lobanov M.Yu., Davtyan K.U. Dysplastic syndromes and phenotypes as predictors of atrial fibrillation paroxysms in patients with stable coronary artery disease. *Vestnik Aritmologii*. 2009; 56: 14–9 (in Russian).
- Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnostic and treatment. Russian guidelines (I revision). *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2013; 1 (99), Suppl. 1. (in Russian).
- Wilkenshoff U., Kruck I. Reference book on echocardiography: translation from German. Moscow; 2007: 240 (in Russian).
- Limankina I.N. Diagnostic value of J-wave. *Vestnik Aritmologii*. 2012; 68: 53–60 (in Russian).
- Nechesova T.A., Korobko I.Yu., Kuznetsova N.I. Left ventricle remodeling: pathogenesis and methods of evaluation. *Meditinskije Novosti*. 2008; 11: 7–13 (in Russian).

18. Zakirova A.N., Zakirova N.E., Karamova I.N. et al. Expression of intercellular adhesion molecules and myocardial remodeling in ischemic heart disease. In materials of Russian national congress of cardiologists. Moscow; 2009: 140 (in Russian).
19. Pugachev Yu.A., Ivashkina E.P., Tarlovskya E.I. et al. Idiopathic arrhythmias: hemostasis and fibrinolytic system. *Vestnik Aritmologii*. 1999; 12: 29–31 (in Russian).
20. Li J., Patel V.V., Radice G.L. Dysregulation of cell adhesion proteins and cardiac arrhythmogenesis. *Clin. Med. Res.* 2006; 4 (1): 42–52. DOI: 10.3121/cm.4.1.42.
21. Akimtseva E.A., Kotovschikova E.F. Markers of endothelial dysfunction as development predictor coronary stent re-thrombosis. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2012; 8: 271–3 (in Russian).
22. Verdjeo H., Roldan J., Garcia L. et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 150 (3): 270–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.033.
23. Davutoglu V., Celik A., Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J. Heart Valve. Dis.* 2005; 14: 251–6.
24. Yakovlev V.M., Glotov A.V., Yagoda A.V. Immunopathological syndromes in hereditary dysplasia of connective tissue. Stavropol'; 2005: 234 (in Russian).

Поступила 21.11.2014 г.

Подписана в печать 28.11.2014 г.