

Эндотелиальные вазоактивные медиаторы у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца

А.В. Ягода, Н.Н. Гладких

Ставропольская государственная медицинская академия. Ставрополь, Россия

Endothelial vasoactive mediators in young patients with minor heart anomalies

A.V. Yagoda, N.N. Gladkikh

Stavropol State Medical Academy. Stavropol, Russia

Цель. Определить состояние регуляторных вазоактивных медиаторов – эндотелина-1 (ЕТ-1), 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (6-кето-PGF $_{1\alpha}$), тромбоксана B_2 (ТХВ $_2$) у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца (МАС) на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. Обследованы 53 пациента, 37 мужчин и 16 женщин, средний возраст $22,0 \pm 0,8$ лет. Концентрации ТХВ $_2$, 6-кето-PGF $_{1\alpha}$ и ЕТ-1 в плазме крови определяли иммуноферментными методами.

Результаты. Выявлены особенности концентраций вазоактивных медиаторов при различных вариантах МАС. У пациентов с тремя МАС определен высокий уровень ЕТ-1. В группе больных с пролапсом митрального клапана (ПМК) II степени, сочетающимся с аномально расположенной хордой и/или при митральной регургитации II степени отмечено повышение содержания ТХВ $_2$ без значимого тромбоксан-простагличинового дисбаланса. У больных с миксоматозной дегенерацией ПМК зарегистрированы высокая концентрация ЕТ-1 в плазме крови и преобладание ТХВ $_2$ над 6-кето-PGF $_{1\alpha}$.

Заключение. У больных с МАС установлено нарушение функционального состояния эндотелия. Степень выраженности модификаций наиболее существенна при наличии трех МАС и миксоматозной дегенерации ПМК.

Ключевые слова: малые аномалии сердца, эндотелиальная дисфункция, вазоактивные медиаторы.

Aim. To investigate regulatory vasoactive mediators – endothelin-1 (ET-1), 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$), thromboxane B_2 (TXB $_2$) – in young patients with minor heart anomalies (MHA) and non-differentiated connective tissue dysplasia (CTD).

Material and methods. Fifty-three patients, 37 men and 16 women (mean age $22,0 \pm 0,8$ years) were examined. Plasma concentrations of TXB $_2$, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ and ET-1 were measured by immuno-enzyme methods.

Results. Some specific features of vasoactive mediators in MHA were observed. In patients with three MHA, ET-1 level was increased. In Stage II mitral valve prolapse (MVP), combined with atopic chord (AC) and/or Stage II mitral regurgitation, TXB $_2$ level was increased, without any significant thromboxane-prostacyclin dysbalance. In patients with mixomatous MV degeneration, plasma ET-1 concentration was increased, and TXB $_2$ level was higher than that of 6-keto-PGF $_{1\alpha}$.

Conclusion. In MHA patients, functional endothelial status is disturbed. Disturbance severity is maximal in three MHA and mixomatous MV degeneration..

Key words: Minor heart anomalies, endothelial dysfunction, vasoactive mediators.

Эндотелий является модулятором многих биологических и физиологических свойств сосудистой стенки, в частности регулирует тонус сосудов, гемостаз, транспорт липидов и иммунологическую реактивность. Нарушение вазорегуляции считается одним из ранних проявлений эндотелиальной дисфункции (ЭД) [8,10,13]. Местный контроль тонуса сосудов и склонности к росту гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки осуществляется эндотелием через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. К эндотелиальным факторам дилатации относятся простагландин I₂, оксид азота (NO), натрийуретический пептид С типа, адреномедулин; к факторам констрикции — эндотелин (ЕТ), тромбоксан (ТХ) А₂, простагландин (PG) F_{2α}, эндопероксиды и др. [2,16,17]. При сердечно-сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток к высвобождению релаксирующих факторов уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих медиаторов сохраняется или возрастает [12].

Нарушения вазомоторной функции эндотелия были установлены у больных врожденными пороками сердца [1]. Вместе с тем практически отсутствуют данные о состоянии эндотелиальной вазорегуляции при других весьма распространенных в популяции изменениях сердечной архитектоники — малых аномалиях сердца (МАС), включающих пролабирование клапанов, аномально расположенные хорды (АРХ), аневризмы перегородок, синусов Вальсальвы и их комбинации.

МАС часто рассматривают как клиническую модель недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ). У подростков с ДСТ отмечено преобладание прессорных сосудистых реакций над депрессорными, особенно при отягощенной наследственности по артериальной гипертензии (АГ) [3]. Установле-

на более низкая реакция микроциркуляторного русла на ацетилхолин, отражающая дисфункцию эндотелия, у больных АГ и ДСТ по сравнению со случаями АГ без ДСТ [5]. Полагают, что проявления выраженной ЭД у больных АГ, сочетающейся с ДСТ, являются наследственно детерминированными [5]. Проспективное наблюдение пациентов с ДСТ и кардио-респираторными синдромами обнаружило закономерности в регуляции артериального давления (АД): тенденцию к гипотонии на фоне симптоматики вегетососудистой дистонии в подростковом возрасте; периоды гипотонии, сменяющиеся к 18-20 годам эпизодами нестойкого повышения АД; возникновение в последующем достаточно стабильной АГ [7].

Пациенты с МАС как проявлением недифференцированной ДСТ представляют фенотипически и клинически гетерогенную группу [6]. Иногда МАС являются инцидентными находками, поскольку их клиническая симптоматика минимальна или отсутствует. Вместе с тем существует мнение, что с годами МАС могут становиться причиной развития разнообразных осложнений или усугублять течение других патологических состояний [4,6]. В связи с этим выявление субклинических нарушений эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у пациентов с МАС представляет несомненный клинический интерес, ибо может способствовать разработке новых дифференциально-диагностических критериев, позволяющих рассматривать конкретные варианты МАС в ассоциации с возможными осложнениями, определяя необходимость специального наблюдения и профилактических мероприятий.

Цель работы — определить состояние регуляторных вазоактивных медиаторов — ЕТ-1, 6-кето-PGF_{1α}, ТХВ₂ у молодых пациентов с МАС на фоне недифференцированного синдрома ДСТ.

Таблица 1

Эхокардиографическая характеристика пациентов с МАС

Вариант МАС	n (%)
ПМК I ст.	9 (16,9%)
ПМК II ст.	4 (7,6%)
ПМК I ст. + АРХ	24 (45,3%)
ПМК II ст. + АРХ	6 (11,3%)
ПМК I ст. + АРХ + АМПП (ПТК)	4 (7,6%)
АРХ	6 (11,3%)

Примечание: АМПП — аневризма межпредсердной перегородки, ПТК — пролапс трикуспидального клапана.

Материал и методы

Обследованы 53 пациента с МАС; 37 мужчин и 16 женщин; средний возраст 22,0±0,8 лет, без сопутствующей органической патологии. Во всех случаях МАС обнаружены внешние признаки ДСТ. Наличие совокупности МАС и внешних признаков ДСТ, не соответствующих в полной мере ни одному из известных наследственных синдромов, позволило верифицировать недифференцированную форму ДСТ. Распределение больных по группам в зависимости от варианта МАС представлено в таблице 1. Следует отметить, что у большинства пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) II степени (ст.) наблюдалась митральная регургитация II ст., в то время

Таблица 2

Концентрации вазоактивных медиаторов у пациентов с различными вариантами МАС ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Группы обследованных	ЕТ-1, фмоль/мл	6-кето-PGF _{1α} , пг/мл	ТХВ ₂ , пг/мл
ПМК I ст. (n=9)	1,3±0,1	56,6±6,2	67,1±9,5
ПМК II ст. (n=4)	1,5±0,4	70,0±15,5	80,0±7,5
ПМК I ст. + APX (n=24)	2,1±0,4	61,5±3,8	65,5±3,9
ПМК II ст. + APX (n=6)	1,6±0,1	81,9±16,8	83,5±9,5 ^{*(***)}
ПМК I ст. + APX + АМПП (ПТК) (n=4)	7,8±2,3 ^{*(**)}	88,1±4,1	72,4±1,4
APX (n=6)	1,8±0,2	46,1±1,9	46,3±1,7
Контрольная (n=10)	1,4±0,4	53,9±8,7	53,3±3,3

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** — $p < 0,05$ в сравнении с другими группами МАС; *** — $p < 0,05$ в сравнении с APX; АМПП — аневризма межпредсердной перегородки; ПТК — пролапс трикуспидального клапана.

как при ПМК I ст. доминировала регургитация I ст. Миксоматозная дегенерация створок при ПМК эхокардиографически (ЭхоКГ) была определена у 5 (12%) больных: 3 — в группе ПМК I ст. + APX, 2 — в группе ПМК II ст. + APX. У всех пациентов с миксоматозной дегенерацией створок регистрировалась митральная регургитация II ст. Контрольную группу составили 10 практически здоровых людей; 7 мужчин, 3 женщины; средний возраст $24,3 \pm 0,2$ года, без внешних и ЭхоКГ признаков ДСТ. Группы пациентов с МАС (основная) и практически здоровых людей (контрольная) не различались по доле курящих — 9,4% и 10,0% соответственно.

Концентрации ТХВ₂ (стабильного метаболита ТХА₂), 6-кето-PGF_{1α} (стабильного метаболита PGI₂) и ЕТ-1 в плазме крови определяли иммуноферментными методами с использованием наборов фирмы «Amersham».

Результаты обработаны статистически с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2000 для Windows XP, Primer of Biostatistics 4.0 для Windows 98. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка средней. Для определения межгрупповых и внутригрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В общей группе пациентов с МАС уровни ЕТ-1 ($2,0 \pm 0,3$ фмоль/мл), 6-кето-PGF_{1α} ($64,3 \pm 2,9$ пг/мл) и ТХВ₂ ($67,3 \pm 2,9$ пг/мл) имели тенденцию к повышению ($p > 0,05$). Изменения в концентрации эндотелий-зависимых вазоактивных факторов отражают особенности функционального фенотипа эндотелия у молодых пациентов с МАС.

Одним из важнейших условий сохранения сосудистого тонуса является равновесие между продукцией простаноидов-антагонистов. Сбалансированное действие ТХ и простациклина (PGX) обеспечивает не только физиологический контроль за сосудистым тонусом, но и адекватный системный кровоток [16]. При оценке содержания ТХВ₂ и 6-кето-PGF_{1α} в качестве показателей активности альтернативных модуляторов локального сосудистого тонуса у

пациентов с МАС установлено преобладание ТХВ₂, достоверно не отличающееся от контрольных значений.

Анализ вазоактивных медиаторов у больных с разными анатомическими вариантами МАС (таблица 2) продемонстрировал наиболее высокие концентрации мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиальной природы — ЕТ-1 в группе с 3 сердечными микроаномалиями. При этом уровень ЕТ в среднем был достоверно выше контрольного и более высоким, чем в других группах МАС. Известно, что предшественник ЕТ-1 и высокая плотность эндотелиновых рецепторов в ткани миокарда связаны с не только васкулярной, но и кардиальной активностью пептида [2]. В этих условиях увеличение выработки способствует развитию, а при патологии усугубляет процесс сердечно-сосудистого ремоделирования за счет митогенной активности [14]. Увеличение массы ГМК, в свою очередь, повышает периферическое сосудистое сопротивление и степень вазоконстрикции в ответ на нейрогормоны [11].

В большинстве случаев концентрации 6-кето-PGF_{1α} и ТХВ₂ в крови больных независимо от варианта МАС существенно не отличались от нормы за исключением высокого уровня ТХВ₂ в группе ПМК II ст. + APX, который мог быть обусловлен преобладанием у данной категории больных выраженной митральной регургитации. Для уточнения этого вопроса показатели вазоактивных медиаторов были рассмотрены в группах больных ПМК с митральной регургитацией 0-I ст. (n=33) и II ст. (n=15). Оказалось, что при II ст. митральной регургитации содержание ТХВ₂ в сыворотке ($76,4 \pm 6,0$ пг/мл) было более высоким, чем у пациентов с 0-I ст. митральной регургитации ($65,6 \pm 4,0$ пг/мл; $p < 0,05$). Достоверных различий в уровне других вазоактивных веществ при различных ст. регургитации не наблюдалось. Воздействие гемодинамических нагрузок на

Таблица 3

Уровни эндотелий-зависимых факторов у пациентов с ПМК
с учетом наличия миксоматозной дегенерации его створок ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Группы обследуемых	ЕТ-1, фмоль/мл	6-кето-PGF _{1α} , пг/мл	TXB ₂ , пг/мл	TXB ₂ /6-кето-PGF _{1α}
С миксоматозной дегенерацией (n=5)	5,6±0,5*	52,0±5,5	80,1±4,6	1,5±0,2*
Без миксоматозной дегенерации (n=42)	2,0±0,4	64,2±3,4	69,0±3,4	1,1±0,05

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравниваемых группах больных.

эндотелиальные структуры больных с ДСТ относится к числу факторов, изменяющих адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, основного источника ТХ. В этой связи представляют интерес данные о существовании прямой зависимости ст. агрегации тромбоцитов при ПМК от тяжести митральной регургитации [18].

Соотношение простаноидов-антагонистов у пациентов с различными вариантами МАС не отличалось от такового у здоровых людей, включая случаи с повышенным уровнем ТХ (ПМК II ст., митральная регургитация II ст.), что свидетельствует о сохранении компенсаторных способностей эндотелия, возможно, за счет активизации продукции простаглицлина в ответ на связанное с тонусом сосудов «напряжение сдвига» [13, 19].

У пациентов с миксоматозной дегенерацией створок пролабирующего митрального клапана и регургитацией II ст. уровень ЕТ-1 в сыворотке крови был достоверно выше, чем у пациентов с ПМК без признаков миксоматозной дегенерации. Особенность реагирования системы простаноидов при наличии признаков миксоматозной дегенерации пролабирующего клапана заключалась в более высоких значениях коэффициента TXB₂/6-кето-PGF_{1α} (таблица 3), что свидетельствует о нарушении компенсаторных реакций в системе простаноидов. Вероятно, взаимодействие тромбоцитов с миксоматозно-измененными створками способствует активации пластинок с высоким потенциалом к стимуляции и вызывает таким образом увеличение тромбоцитарного пула ТХ. Клинической реализацией указанных процессов может стать образование тромбов на измененных клапанных створках [15]. Нарушение баланса эндогенных простаноидов в случаях миксоматозной дегенерации створок при ПМК может быть также связано с более «жесткой» генетической детерминацией функционального фенотипа эндотелия, проявляющейся персистирующей активацией и последующим «истощением» компенсаторных способностей эндоте-

лиальных клеток в виде патологических ответов даже на обычные стимулы — длительной вазоконстрикцией, тромбообразованием, усилением клеточной пролиферации и другими пристеночными эффектами активированного эндотелия.

ЭД в случаях МАС при ДСТ может быть также связана с врожденными морфологическими изменениями сосудистой стенки, которая создает определенную закономерность в распределении вазоконстрикторов и вазодилаторов, факторов коагуляции и антикоагуляции как основных регуляторов местного кровотока. Взаимосвязь между ЭД и маркерами нарушенного строения экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки была продемонстрирована на примере больных с повышенным уровнем АД [9].

Настоящее исследование позволило установить наличие ЭД у больных с недифференцированной ДСТ и ее кардиальными проявлениями в виде МАС и определить отличия в содержании вазоактивных эндотелиальных факторов при различных вариантах МАС на субклинической стадии ЭД. ЭД, максимально выраженная в случаях сочетания 3 МАС и при миксоматозной дегенерации створок ПМК, создает условия для увеличения сосудистого тонуса, выработки различных факторов роста (трансформирующего, фактора роста фибробластов и др.) как основы ремоделирования сосудистой стенки с последующим органическим поражением сосудов (атеросклероз), развитием АГ. Снижение продукции NO, других эндогенных сосудистых протекторов и повышение образования эндотелиальных констрикторов (или снижение их деактивации) в условиях генетически обусловленного дефекта эндотелия может изменить его гемостатические функции с утратой тромборезистентности и усилением прокоагулянтных и проагрегантных эффектов. Можно предположить, что у пациентов с определенной комбинацией МАС и наличием ЭД возникновение стресса либо продолжительное действие любых повреждающих факторов —

микробных эндотоксинов, иммунных комплексов, цитокинов и др., способны, наряду с утратой тромборезистентности, вызвать вазоспастический патофизиологический тип сосудистой реакции, способствующей клинической манифестации сосудистых расстройств.

Выводы

У молодых пациентов с МАС на фоне недифференцированной ДСТ существуют особенности функционального состояния эндотелиальных факторов сосудистой регуляции, активность которых была различной в гетерогенной группе МАС.

Литература

1. Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е., Масенко В.П., Наконечников С.Н. Уровень некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с дефектом межпредсердной перегородки, оперированных в возрасте старше 25 лет. Кардиология 2001; 8: 38-42.
2. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ. Москва 2000; 143 с.
3. Коптева Л.М. Оценка здоровья подростков и подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в условиях поликлиники. Автореф дисс канд мед наук. Новосибирск 2004.
4. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. Санкт-Петербург 2005; 480 с.
5. Николаев К.Ю., Попова Л.В., Пархоменко Е.И., Николаева А.А. Реактивность сосудов микроциркуляторного русла на эндотелий-зависимые вазоактивные вещества при сочетании артериальной гипертензии с дисплазией соединительной ткани. Материалы I Всерос науч-практ конф «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». Омск 2005; 115-8.
6. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь 2005; 248 с.
7. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск 1994; 217 с.
8. Antoniucci D, Fitzpatrick LA. The vascular tree as endocrine organ: Paracrine and autocrine effects of endothelin. Endocrinologist 1996; 6: 481-7.
9. Bernal E, Bajo-Martinez A, Sanchez-Largo E, et al. Evaluation of endothelial function and extracellular matrix turnover in subjects with elevated ambulatory pulse pressure. The role of circulating angiotensin converting enzyme as a pathogenic mediator. J Hypertens 2003; 21(4): 236.
10. Celermayer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. JACC 1994; 24: 1468-74.
11. Dzau VJ, Gibbon GN. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension 1991; 18(3): 115-21.
12. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. Physiol Rev 1998; 78(1): 5397.
13. Gimbrone MA, Resnick NJr, Topper JN. Vascular Endothelium: Physiology, Pathology, and Therapeutic Opportunities. Stuttgart 1997.
14. Gomez-Garre D, Ruiz-Ortega M, Ortego M, et al. Effects and interaction of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. Hypertension 1996; 27: 885-92.
15. Goullard L, Marchand X, Decoster H, et al. The risk of cerebrovascular complications in the combination of pregnancy and mitral valve prolapse. Ann Cardiol Angiol 1987; 36(3): 145-8.
16. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation 1992; 86: 12-9.
17. Luscher TF. Endothelial control of vascular tone and growth. Clin Exp Hypertens 1990; 12(5): 897-902.
18. Tse HF, Lau CP, Cheng G. Relation between mitral regurgitation and platelet activation. JACC 1997; 30: 1813-8.
19. Yamada K, Takeda K, Horie N, et al. Contribution of endothelium-dependent vasodilatation in aortic stiffness in hypertension. J Hypertens 2003; 21(4): 253.

Максимальное повышение экспрессии TXB_2 наблюдалось в группах больных ПМК II ст. + АРХ и/или митральной регургитацией II ст. При этом значимый дисбаланс в системе TX-PGX отсутствовал как свидетельство сохранения компенсаторных способностей эндотелия.

Выраженность модификаций в функциональном состоянии эндотелия наиболее существенна у пациентов с миксоматозной дегенерацией пролабируемого митрального клапана – высокий уровень ET-1 , TX-PGX дисбаланс с преобладанием TXB_2 , и в случаях с 3 МАС.

Поступила 23/03-2006
Принята к печати 21/04-2006