

- ni, F. M. Ranieri, M. Trappolini // *Recenti Prog. Med.* – 2007. – Vol. 98 (11). – P. 565–567.
14. Tadashi, N. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men / N. Tadashi, T. Katsuto, S. Ichihiro // *Atherosclerosis*. – 1994. – Vol. 107, № 2. – P. 239–246. doi: 10.1016/0021-9150(94)90025-6

#### References

1. Baklaeva T. B. Kliniko-funkcional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy i profil' adipokinov u bol'nyh arterial'noj gipertenziej s razlichnymi tipami raspredeleniya zhirovoj tkani. Tyumen; 2015.
2. Drapkina O. M., Korneeva O. N., Drapkina Yu. S. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. – *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2013;9(3):287-289.
3. Druzhilov M. A., Druzhilova O. Yu., Beteleva Yu. E., Kuznecova T. Yu. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. – *Russian Cardiology Journal*. 2015;4(120):111-117.
4. Konsensus Ekspertov po mezhdisciplinarnomu podhodu k vedeniyu, diagnostike i lecheniyu bol'nyh s metabolicheskim sindromom. – The consensus of Experts on an interdisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular therapy and prevention*. 2013;6:41-82.
5. Rovda Yu. I., Minyailova N. N., Sundukova E. L. *Pediatrics*. – *Paediatrics*. 2010;89 (5):51-56.
6. Solovieva A. V., Byalovskii Yu. Yu., Rakita D. R. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika*

15. Yildirim, B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome / B. Yildirim, N. Sabir, B. Kaleli // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79, № 6. – P. 1358–1364.

*I. P. Pavlova*. – *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2009;3:81-86.

7. Filippov E. V., Yakushin S. S. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. – *Youth science (Eruditio Juvenium)*. 2013;4:91-105.
8. Chumakova G. A., Veselovskaya N. G., Kozarenko A. A., Trubina E. N., Ushakova T. N. *Serdce*. – *Heart*. 2011;10(3):146-150.
9. Bjørndal B., Burri L., Staalesen V. *J Obesity*. 2011. Article ID 490650. 15. doi: 10.1155/2011/490650
10. Das U. N. *Nutrition*. 2001;17:953-966.
11. Edla S., Elsherbiny A., Ravakhah K., Hoit B. *Tex. Heart Inst. J*. 2015;42 (4):403-404.
12. Sabir N., Sermez Y., Kazil S. *Eur. J. Ultrasound*. 2001;14(2-3):121-128.
13. Scorza A., De Vito F., Fabiani O., Ranieri F. M., Trappolini M. *Recenti Prog. Med*. 2007;98(11):565-567.
14. Tadashi N., Katsuto T., Ichihiro S. *Atherosclerosis*. 1994;107(2):239-246. doi: 10.1016/0021-9150(94)90025-6
15. Yildirim B., Sabir N., Kaleli B. *Fertil. Steril*. 2003;79(6):1358-1364.

#### Сведения об авторах:

Соловьева Александра Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней; тел.: 89206340962; e-mail: savva2005@bk.ru

Ракита Дмитрий Романович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач; тел.: (4912)769724; e-mail: dannover@mail.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.12-036.86

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12101>

ISSN – 2073-8137

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

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

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

### PROGNOSTIC VALUE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

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

Stavropol State Medical University, Russia

Проведено изучение сосудисто-эндотелиального фактора роста типа А (VEGF-A) и его рецепторов 1-го и 2-го типов (VEGF-R1 и VEGF-R2) для оценки прогноза развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) при дисплазии соединительной ткани.

Обследовано 83 пациента (61 мужчина, 22 женщины, средний возраст 21,93±4,22 лет) с первичным ПМК. Период наблюдения – 3 года. Сывороточные уровни VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 оценивали однократно в начале исследования. В качестве конечных точек учитывались все кардиоваскулярные клинико-инструментальные события.

Исходные показатели VEGF-A ≤ 197,3 пг/мл, VEGF-A/VEGF-R1 ≤ 0,65 усл. ед. и VEGF-A/VEGF-R2 ≤ 0,007 усл. ед. ассоциировались с увеличением степени пролабирования митрального клапана, нарастанием индекса массы миокарда левого желудочка, клинически значимыми аритмиями.

Комплекс рассчитанных показателей VEGF-A, VEGF-A/VEGF-R1, VEGF-A/VEGF-R2 является независимым предиктором структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов с ПМК на протяжении трех лет наблюдения.

*Ключевые слова:* пролапс митрального клапана, дисплазия соединительной ткани, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, прогноз

The aim was to evaluate the predictive value of vascular endothelial growth factor type A (VEGF-A) and its receptors – VEGF-R1 и VEGF-R2 – for cardiovascular events in patients with mitral valve prolapse and connective tissue dysplasia.

83 patients (61 men, 22 female, aged 21.93±4.22 years) with primary MVP were enrolled in the study. Follow-up period was 3 years. Circulated VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 levels were determined once at baseline. All cardiovascular clinical and instrumental outcomes during 3 years of observation considered as endpoints.

At baseline VEGF-A ≤197.3 pg/ml, VEGF-A/VEGF-R1 ≤ 0.65, VEGF-A/VEGF-R2 ≤ 0.007 were associated with the increase of mitral valve prolapse degree, left ventricle myocardium mass index, and also with clinically significant arrhythmias.

Complex of indicators (reduced VEGF-A, VEGF-A/VEGF-R1, VEGF-A/VEGF-R2) is an independent predictor of structural and functional changes of cardiovascular system in young patients with mitral valve prolapse.

*Key words:* mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia, vascular endothelial growth factor, predicted value

**П**рогноз пациентов с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК) при всем многообразии проявлений, обусловленных вовлечением соединительнотканых нарушений различных органов и систем, определяют в основном сердечно-сосудистые осложнения – нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность, тромбоэмболии, внезапная смерть [10, 14]. Предикторами указанных осложнений считают тяжёлую митральную регургитацию, миксоматозную дегенерацию, возраст старше 45–50 лет [1, 17, 18]. Однако эти предикторы не позволяют оценить прогноз у пациентов молодого возраста, в первую очередь бессимптомных и малосимптомных.

Вместе с тем динамика ПМК у молодых пациентов в течение 9–16 лет наблюдения свидетельствовала в ряде случаев о прогрессирующем течении патологии с ремоделированием камер сердца, увеличением частоты и сложности аритмий [4]. В изменении структуры миокарда у пациентов с ПМК при дисплазии соединительной ткани доказана роль трансформирующего фактора роста  $\beta$  и фактора роста фибробластов [2, 9], способных запускать экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста – VEGF [13].

Одним из механизмов, посредством которого VEGF может реализовать сердечно-сосудистые осложнения при дисплазии соединительной ткани, является дисфункция эндотелия [10, 11]. Сведения о роли VEGF при дисплазии соединительной ткани, включая ПМК, представлены лишь сообщением о повышенном его уровне у больных с гемодинамически значимым митральным пролапсом без обсуждения вопросов прогнозирования [8].

Между тем значение VEGF как лабораторного критерия прогноза при ряде заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, продемонстрировано в многочисленных исследованиях [15]. Есть, таким образом, основания полагать, что определение VEGF в сыворотке крови молодых пациентов с ПМК может рассматриваться в качестве одного из предикторов сердечно-сосудистых осложнений.

Целью работы явилось исследование циркулирующих VEGF типа A (VEGF-A) и его рецепторов 1-го и 2-го типов (VEGF-R1, VEGF-R2) для оценки прогноза развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПМК при дисплазии соединительной ткани.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 83 пациента (61 мужчина, 22 женщины, средний воз-

раст 21,93±4,22 лет) с первичным ПМК. Критерии включения: наличие ПМК, возраст 18–35 лет, подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наследственные синдромы (Марфана, Элерса – Данло и др.), а также заболевания или состояния, сопряженные со вторичным ПМК и/или с возможными изменениями в системе VEGF.

ПМК диагностировали при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца более чем на 2 мм в парастернальном продольном сечении при двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) (аппарат «Vivid-7», Израиль). Степень ПМК соответствовала I (от 3 до 6 мм) у 73 пациентов, II (от 6 до 9 мм) – у 10. У 37 пациентов регистрировалась митральная регургитация I степени, у 46 – II. Признаки миксоматозной дегенерации определены у 3 больных.

У 73 пациентов с ПМК выявлялись разнообразные жалобы, преимущественно астеновегетативного характера. По данным электрокардиограммы (ЭКГ), суточного мониторирования ЭКГ, у 65 больных имели место аритмии, в том числе у 26 – клинически значимые (пароксизмальная фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, сино-атриальная и атриовентрикулярная блокады II степени 1-го или 2-го типов, желудочковая экстрасистолия высоких градаций).

Признаки и степень системного вовлечения соединительной ткани оценивали на основании Российских и наднациональных (международных) рекомендаций [3, 6]. На основании комплексного фенотипического обследования были определены следующие диспластические синдромы и фенотипы: первичный миксоматозный ПМК (3,61 % случаев), первичный семейный ПМК (22,9 %), спорадический синдром ПМК (46,99 %), марфаноидная внешность (2,41 %), неклассифицируемый фенотип (3,61 %), повышенная диспластическая стигматизация (9,64 %) и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация (10,84 %).

Однократно в начале исследования проводили иммуноферментный анализ сывороточных уровней VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Через 3 года наблюдения повторно выполняли общеклиническое исследование, ЭхоКГ, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ. Результаты мониторинга оценивались по любым негативным клинико-инструментальным событиям (конечным точкам): летальному исходу, госпитализации, появлению или персистиру-

ванию клинически значимых аритмий, отрицательной ЭхоКГ-динамике. Оценивалась также комбинированная (объединённая) конечная точка, которая представляла собой сумму всех неблагоприятных событий.

Контрольную группу составили 20 здоровых людей (14 мужчин, 6 женщин, средний возраст 21,10±0,55 лет) без ПМК и других признаков дисплазии соединительной ткани.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 21. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)), среднее±стандартное отклонение, абсолютных и относительных (%) величин. Использовали критерии Манна – Уитни (U),  $\chi^2$ , парный t-критерий Стьюдента или Вилкоксона, ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC) и 95 % доверительного интервала (ДИ), регрессию Кокса. Достоверными считали различия при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Показатели VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 у пациентов с ПМК и здоровых людей представлены в таблице 1. Оказалось, что сывороточное содержание VEGF-R1 в общей группе пациентов с ПМК было снижено, а VEGF-A и VEGF-R2 не имели достоверных различий с контролем.

Таблица 1

**VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 у пациентов с ПМК и у здоровых людей (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>))**

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

Уровни VEGF-A и его рецепторов не зависели от пола больных и клинического варианта ПМК (самостоятельный синдром или аномалия при диспластическом фенотипе) (p>0,05).

Более детальная характеристика концентраций сывороточных биомаркеров в перцентильных диапазонах выявила, что у 42,17 % ( $\chi^2=8,23$ , p=0,004) и 32,53 % ( $\chi^2=4,84$ , p=0,027) пациентов с ПМК имели место соответственно повышенное и сниженное содержание VEGF-A; 43,37 % – сниженный уровень VEGF-R1 ( $\chi^2=8,71$ , p=0,003). Полученные результаты свидетельствовали о гетерогенности отклонений в балансе сосудисто-эндотелиального фактора роста у больных ПМК.

Как известно, регуляция действия VEGF-A начинается на уровне связывания с рецепторами-антагонистами (VEGF-R1) и агонистами (VEGF-R2) [15]. Рассчитанные коэффициенты (отношения) VEGF-A к VEGF-R1 и к VEGF-R2 также продемонстрировали значительную вариабельность: повышение VEGF-A/VEGF-R1 у 38,55 % ( $\chi^2=6,86$ , p=0,009) пациентов с ПМК, повышение и снижение VEGF-A/VEGF-R2 соответственно у 26,51 % ( $\chi^2=5,26$ , p=0,022) и 25,30 % ( $\chi^2=4,89$ , p=0,027) больных.

На протяжении трехлетнего периода наблюдения было зарегистрировано 25 (30,12 %) сердечно-сосудистых событий, среди которых 18 (21,68 %) включали увеличение глубины пролабирования митрального клапана (5,32±0,57 против 4,27±0,77 мм, p<0,001), 15 (18,07 %) – прирост индекса массы миокарда левого желудочка (95,53±13,73 г/м<sup>2</sup> против 84,27±12,69, p<0,001), 4 (4,82 %) – появление но-

вых клинически значимых эпизодов аритмии (частая одиночная и парная желудочковые экстрасистолы) и 24 (28,91 %) – персистенция исходных клинически значимых аритмий. Следует отметить, что ремоделирование сердца, представленное, в том числе, увеличением глубины пролабирования митрального клапана, нарастанием индекса массы миокарда левого желудочка, ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. При оценке прогноза в нашем исследовании объединённая конечная точка включала следующие структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы: увеличение степени пролабирования митрального клапана±нарастание индекса массы миокарда левого желудочка±клинически значимые аритмии.

Обе когорты пациентов с ПМК – с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями (1-я группа; n=25) и без таковых (2-я группа; n=58) – достоверно не различались по основным клинико-фенотипическим параметрам: полу (мужской – 72,0 и 74,2 % соответственно; p=1,000), возрасту (21,4±3,8 и 22,2±4,4 лет; p=0,534), степени системного вовлечения соединительной ткани (3,0 (1,0; 4,0) и 2,0 (1,0; 4,0) балла; p=0,842), количеству малых аномалий сердца (2,0 (2,0; 3,0) и 2,0 (2,0; 3,0); p=0,911), наличию астенического типа конституции (48,0 и 62,1 %; p=0,343), долихостеномелии (36,0 и 27,6 %; p=0,613), сколиозу (40,0 и 41,8 %; p=1,000), плоскостопию (36,0 и 27,6; p=0,613), клинически значимым аритмиям (44,0 и 26,9 %; p=0,169), митральной регургитации II степени (68,0 и 51,7 %), наличию хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей (16,0 и 27,6 %; p=0,394). Ранее уже приводились данные, что выраженность структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка при ПМК лишь отчасти может быть объяснена с позиций увеличения гемодинамической нагрузки вследствие клапанной регургитации [19].

Вместе с тем анализ сывороточных биомаркеров – VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-R2 и введённых нами коэффициентов VEGF-A/VEGF-R1 и VEGF-A/VEGF-R2 в динамике трехлетнего наблюдения показал, что инициальное содержание VEGF-A и показателей VEGF-A/VEGF-R1, VEGF-A/VEGF-R2 существенно ниже у больных ПМК со структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, произошедшими в этот период (1-я группа), чем у пациентов без таковых – 2-я группа (табл. 2).

Таблица 2

**Исходные показатели VEGF-A и его рецепторов при ПМК в зависимости от структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы в ходе 3-летнего наблюдения (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>))**

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=58)	U	p
VEGF-A, пг/мл	156,20 (60,60; 448,00)	380,00 (267,00; 569,00)	408,00	0,002
VEGF-R1, нг/мл	0,32 (0,26; 0,34)	0,32 (0,26; 0,36)	613,00	0,266
VEGF-R2, нг/мл	32,29 (21,89; 36,30)	29,37 (22,75; 34,31)	662,50	0,534
VEGF-A/VEGF-R1, усл. ед.	0,57 (0,18; 1,49)	1,20 (0,91; 1,73)	439,50	0,005
VEGF-A/VEGF-R2, усл. ед.	0,005 (0,002; 0,015)	0,014 (0,009; 0,021)	357,00	0,000

Результаты в определенной мере согласуются с трактовкой факта повышения уровня VEGF в качестве компенсаторного механизма, препятствующего сердечному ремоделированию, а снижения его количества – как признака нарушенной компенсации. Так, была продемонстрирована динамика уровня VEGF (от повышенного до сниженного) в процессе ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией [7]. Прогрессирующее снижение концентрации VEGF в сыворотке крови при высокой активности воспалительного процесса и увеличении длительности заболевания связывалось с нарушением экспрессии рецепторов [5].

С помощью ROC-анализа было установлено, что наиболее оптимальной точкой разделения концентрации VEGF-A у пациентов с ПМК является 197,3 пг/мл (AUC=0,72; 95 % ДИ 0,58–0,86;  $p=0,002$ ; чувствительность 60 %, специфичность 93,1 %), показателя VEGF-A/VEGF-R1 – 0,65 усл. ед. (AUC=0,69; 95 % ДИ 0,56–0,84;  $p=0,005$ ; чувствительность 56 % и специфичность 91,4 %) и значений VEGF-A/VEGF-R2 – 0,007 усл. ед. (AUC=0,75; 95 % ДИ 0,62–0,88;  $p<0,0001$ ; чувствительность 60 %, специфичность 91,4 %) (рис.).

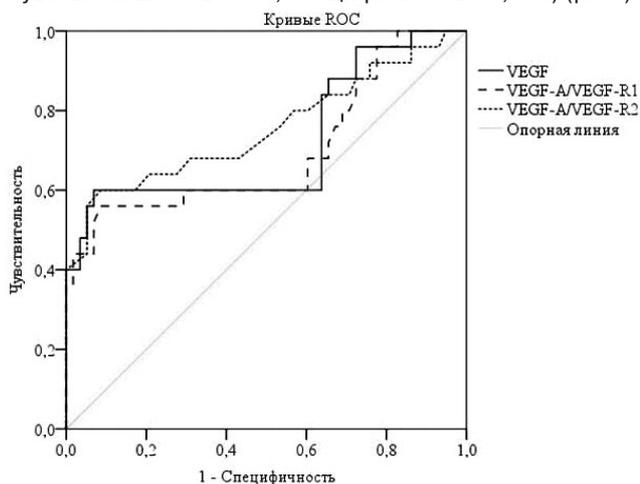


Рис. ROC-кривые для концентрации VEGF-A и коэффициентов VEGF-A/VEGF-R1, VEGF-A/VEGF-R2 у пациентов с ПМК

Поскольку регуляция активности VEGF-A посредством связывания последнего со специфическими растворимыми рецепторами имеет важное значение для модулирования процесса в целом [16], мы ввели новую переменную – комплекс показателей «VEGF-A $\leq$ 197,3 пг/мл + VEGF-A/VEGF-R1 $\leq$ 0,65 усл. ед. + VEGF-A/VEGF-R2 $\leq$ 0,007 усл. ед.», отражающий единый сдвиг системы в сторону снижения VEGF-A. Этот показатель наряду с другими качественными (пол, астенический тип конституции, долихостеномия, сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, митральная регургитация II степени,

хронические инфекции верхних дыхательных путей) и количественными (возраст, степень системного вовлечения соединительной ткани, количества малых аномалий сердца, уровни VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-A/VEGF-R1, VEGF-A/VEGF-R2) параметрами, был включен в построение регрессионной модели Кокса.

Мультивариантный анализ позволил выявить независимые предикторы структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при трехлетнем наблюдении за пациентами с ПМК. Оказалось, что только комплекс показателей «VEGF-A $\leq$ 197,3 пг/мл + VEGF-A/VEGF-R1 $\leq$ 0,65 усл. ед. + VEGF-A/VEGF-R2 $\leq$ 0,007 усл. ед.» сохраняет независимую ассоциацию с частотой кумулятивных структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы ( $p<0,0001$ ). С помощью регрессии Кокса был рассчитан риск структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы в течение трех лет у пациентов с ПМК:

$$h(t)=h_0(t) \times \exp(1,592 \times X),$$

где  $h(t)$  – риск развития события для конкретного пациента;  $h_0(t)$  – базовый риск наступления события (в нашем исследовании 0,258); 1,592 – коэффициент  $\beta$ , показывающий влияние переменной на функцию риска;  $X$  – независимая переменная – комплекс показателей «VEGF-A $\leq$ 197,3 пг/мл + VEGF-A/VEGF-R1 $\leq$ 0,65 усл. ед. + VEGF-A/VEGF-R2 $\leq$ 0,007 усл. ед.»;  $\exp$  – экспонента, характеризующая вклад имеющихся у данного индивидуума факторов риска (спрогнозированное изменение риска). В целом построенная модель была достоверно значимой ( $\chi^2=19,44$ ,  $p<0,0001$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что VEGF-A может оказывать влияние на формирование структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПМК. Увеличение степени пролабирования митрального клапана, нарастание индекса массы миокарда левого желудочка, появление или персистенция клинически значимых аритмий были связаны со снижением системы VEGF-A. Низкая активность системы может служить объяснением фактов возникновения аритмий, ишемических расстройств, гипертензии, тромбоэмболии, дисфункции левого желудочка, развития сердечной недостаточности при применении ингибиторов VEGF и его рецептора VEGF-R2 [12].

**Заключение.** Сравнительно более низкие VEGF-A, VEGF-A/VEGF-R1 и VEGF-A/VEGF-R2 связаны с неблагоприятной структурно-функциональной динамикой сердечно-сосудистой системы у пациентов с пролапсом митрального клапана, рассматриваемым вне клинического фенотипа моногенных наследственных синдромов. Определение сосудисто-эндотелиального фактора роста у молодых пациентов с ПМК при дисплазии соединительной ткани может явиться элементом индивидуального подхода к оценке вероятности прогрессирования ремоделирования сердца и персистенции клинически значимых аритмий.

#### Литература

1. Друк, И. В. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк, Г. И. Нечаева, О. В. Осеева [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 75–84. doi: 10.18565/cardio.2015.3.75-84
2. Малев, Э. Г. Роль трансформирующего  $\beta$ -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана / Э. Г. Малев, Э. В. Земцовский, М. Ю. Омельченко [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 34–39.
3. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации, I пересмотр // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1 (Прил. 1). – С. 1–32.
4. Перекальская, М. А. Диспластическое сердце при системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. А. Перекальская, Л. И. Макарова, Е. А. Вихман // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 6 (Прил. 1). – С. 281–281.
5. Ребров, А. П. Диагностическое значение определения факторов ангиогенеза и показателей цитокинового состава в сыворотке крови и моче у пациентов

с системной склеродермией / А. П. Ребров, Д. А. Патрикеева, Н. Б. Захарова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 5. – С. 18–25.

- Структурные аномалии сердца. Наднациональные (международные) рекомендации. – Минск : Профессиональные издания, 2016. – 92 с.
- Чумакова, О. С. Ассоциация артериальной гипертензии, осложненной гипертрофией миокарда и сердечной недостаточностью, с более низкими уровнями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-F165) в сыворотке крови / О. С. Чумакова, Т. А. Типтева, Н. Е. Резниченко [и др.] // *Кардиология*. – 2015. – № 10. – С. 14–18. doi: 10.18565/cardio.2015.10.14-18
- Шодикулова, Г. З. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана / Г. З. Шодикулова // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 95, № 3. – С. 326–331.
- Ягода, А. В. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная дисфункция при миксоматозном пролапсе митрального клапана / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, Л. Н. Гладких [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2013. – Т. 99, № 1. – С. 28–32.
- Ягода, А. В. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, Л. Н. Гладких // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 45–50. doi: 10.15829/1728-8800-2016-1-45-50
- Guangqi, E. Endogenous vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) maintains endothelial cell homeostasis by regulating VEGF receptor-2 transcription / E. Guangqi, Y. Cao, S. Bhattacharya [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P. 3029–3041. doi: 10/1074/jbc.M111.293985
- Maurea, N. Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors / N. Maurea,

#### References

- Druk I. V., Nechaeva G. I., Oseeva O. V., Pomorgailo E. G., Maximov V. N., Ivanoschuk D. E., Goltypin V. V. *Kardiologija. – Kardiologia*. 2015;3:75–84. doi: 10.18565/cardio.2015.3.75-84.
- Malev E. G., Zemtsovsky E. V., Omelchenko M. Y., Vasina L. V. *Kardiologija. – Kardiologia*. 2012;12:34–39.
- Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossijskie rekomendacii, I peresmotr. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – Russ. J. Cardiol.* 2013;1 (Suppl. 1):1-32.
- Perekalskaya M. A., Makarova L. I., Vikhman E. A. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;6 (Suppl. 1):281-281.
- Rebrov A. P., Patrikeeva D. A., Zakharova N. B., Karpova O. G., Oksenchuk A. N. *Terapevticheskij arhiv. – Ther. archive*. 2014;5:18-25.
- Strukturnye anomalii serdca. Nadnacional'nye (mezhdunarodnye) rekomendacii. Minsk, 2016. 92 p.
- Chumakova O. S., Tipteeva T. A., Reznichenko N. E., Zateyschikov D. A. *Kardiologija. – Kardiologia*. 2015;10:14-18. doi: 10.18565/cardio.2015.10.14-18
- Shodikulova G. Z. *Kazanskij medicinskij zhurnal. – Kazan medical journal*. 2014;95(3):326-331.
- Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):45-50. doi: 10.15829/1728-8800-2016-1-45-50
- Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N., Novikova M. V., Saneeva G. A. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – Russ. J. Cardiol.* 2013;99(1): 28-32.

#### Сведения об авторах:

Зангелова Тамара Эфклитовна, врач-кардиолог; тел.: (8652)717324; e-mail: tamara.zangelova@mail.ru

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии; тел.: (8652)295309; e-mail: ngladkih@mail.ru

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой; тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

- G. Piscopo, C. Coppola [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2016. – Vol. 17 (Suppl. 1). Special issue on Cardiotoxicity from Antitubercular Drugs and Cardioprotection. – P. e19–e26. doi: 10.2459/JCM.0000000000000377
- Murakami, M. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice / M. Murakami, L. T. Nguyen, K. Hatanaka [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121 (7). – P. 2668–2678. doi: 10.1172/JCI44762
- Narayanan, K. Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community / K. Narayanan, A. Uy-Evanado, C. Teodorescu [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 498–503. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.026
- Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases / M. Shibuya // *J. Biochem.* – 2013. – Vol. 153(1). – P. 13–19. doi: 10.1093/jb/mvs136
- Siow, R. C. M. Adventitial growth factor signalling and vascular remodelling: potential of perivascular gene transfer from the outside-in / R. C. M. Siow, A. T. Churchman // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 75 (4). – P. 659–668. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.007
- Turker, Y. Predictor of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse / Y. Turker, M. Ozaydin, G. Acar [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2010. – Vol. 26. – P. 139–145. doi: 10.1007/s10554-009-9514-6
- Wand, O. Natural history of mitral valve prolapse in military aircrew / O. Wand, A. Prokupetz, A. Grossman [et al.] // *Cardiology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 50–54. doi: 10.1159/324313
- Yinginer, O. Classic mitral valve prolapse causes enlargement in left ventricle even in the absence of significant mitral regurgitation / O. Yinginer, N. Keser, N. Ozmen [et al.] // *Echocardiography*. – 2012. – Vol. 29. – P. 123–129. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01544.x

- Guangqi E., Cao Y., Bhattacharya S., Dutta S., Wang E., Mukhopadhyay D. *J. Biol. Chem.* 2012;287:3029-3041. doi: 10/1074/jbc.M111.293985
- Maurea N., Piscopo G., Coppola C., Mercurio G. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2016;17(Suppl.1):e19–e26. doi: 10.2459/JCM.0000000000000377
- Murakami M., Nguyen L. T., Hatanaka K., Schachterle W., Chen P.-Y., Zhuang Z. W., Black B. L., Simons M. J. *Clin. Invest.* 2011;121(7):2668-2678. doi: 10.1172/JCI44762
- Narayanan K., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Reinier K., Gregory A Nichols G. A., Gunson K., Jui J., Chug S. S. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):498-503. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.026
- Shibuya M. *J. Biochem.* 2013;153(1):13-19. doi: 10.1093/jb/mvs136
- Siow R. C. M., Churchman A. T. *Cardiovasc. Res.* 2007;75(4):659-668. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.007
- Turker Y., Ozaydin M., Acar G., OZgul M., Hoscan Y., Varol E., Dogan A., Erdogan D., Yucler H. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2010;26:139-145. doi: 10.1007/s10554-009-9514-6
- Wand O., Prokupetz A., Grossman A., Assa A. *Cardiology*. 2011;118:50-54. doi: 10.1159/324313
- Yinginer O., Keser N., Ozmen N., Tokatli A., Kardesoglu E., Isilak Z., Uz O., Uzun M. *Echocardiography*. 2012;29:123-129. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01544