

Сведения об авторах:

Кукес Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, академик РАН; тел.: 89037552318; e-mail: elmed@yandex.ru

Маринин Валерий Федорович, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 89161791689; e-mail: marininv@mail.ru

Олефир Юрий Витальевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, генеральный директор; тел.: 84956254348; e-mail: Olefir@expmed.ru

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-кор. РАН, заведующая кафедрой; тел.: 84956091400; e-mail: chih@mail.ru

Прокофьев Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, директор центра; тел.: 89651216505; e-mail: Procofyev56@gmail.com

Грапов Дмитрий Олегович, аспирант; тел.: 89037337361; e-mail: Grapov-rd@inbox.ru

Вердиева Дуня Арзу кызы, аспирант; тел.: 89167892850; e-mail: Vetalina1253@gmail.com

Румянцев Николай Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89199999649; e-mail: n.roumyancev@gmail.com

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.74-007.17-018.2:616.12

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13108>

ISSN – 2073-8137

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ: ЗНАЧЕНИЕ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

М. Б. Джазаева¹, Н. Н. Гладких¹, В. А. Решетников², А. В. Ягода¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия

MATRIX METALLOPROTEINASES: ROLE IN CARDIAC REMODELING IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Djazaeva M. B.¹, Gladkikh N. N.¹, Reshetnikov V. A.², Yagoda A. V.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia

Для определения клинического и прогностического значения матриксных металлопротеиназ в ремоделировании сердца при ДСТ было обследовано 57 мужчин и 43 женщины, средний возраст 22,0±4,2 года. Методом ИФА определяли сывороточные концентрации MMP-1, MMP-9, TIMP-1 («Cloud-Clone Corp.», Китай). У пациентов с ДСТ выявлен дисбаланс MMP-1, MMP-9 с их ингибитором – TIMP-1. Значимое повышение MMP-1 зарегистрировано в случаях ПМК с миксоматозной дегенерацией и митральной регургитацией II степени. При повышенных значениях коэффициента MMP-1/TIMP-1 возрастает риск прогрессирования кардиального ремоделирования в перспективе трехлетнего наблюдения. Выявленные изменения в системе MMPs у пациентов с ДСТ могут быть использованы в качестве дополнительных критериев выраженности и определения вероятности прогрессирования ремоделирования соединительнотканых структур сердца.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, матриксные металлопротеиназы, ремоделирование сердца

57 men and 43 women, aged 22.0±4.2 years were examined to determine the clinical and prognostic value of matrix metalloproteinases in heart remodeling in CTD. Serum concentrations of MMP-1, MMP-9, TIMP-1 were determined by ELISA («Cloud-Clone Corp.», China). Imbalance of MMP-1, MMP-9 and their inhibitor – TIMP-1 was revealed in patients with CTD. Significant increase in MMP-1 level was registered in cases of MVP with myxomatous degeneration and mitral regurgitation of II degree. Risk of cardiac remodeling progression at three-year follow-up increases in cases of elevated of MMP-1/TIMP-1 coefficient. Identified changes in the MMPs system in patients with CTD may be used as additional criteria of severity and determination of probability of progression of heart connective tissue structures remodeling.

Keywords: matrix metalloproteinases, connective tissue dysplasia, cardiac remodeling

Для цитирования: Джазаева М. Б., Гладких Н. Н., Решетников В. А., Ягода А. В. МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ: ЗНАЧЕНИЕ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):576-580. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13108>

For citation: Djazaeva M. B., Gladkikh N. N., Reshetnikov V. A., Yagoda A. V. MATRIX METALLOPROTEINASES: ROLE IN CARDIAC REMODELING IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(4): 576-580. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13108> (In Russ.)

ДИ – доверительный интервал
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИФА – иммуноферментный анализ
МК – митральный клапан
ПМК – пролапс митрального клапана

ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиограмма
MMPs – матриксные металлопротеиназы
MMP – матриксная металлопротеиназа
TIMP – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы

Дисплазии соединительной ткани – генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессирующее течение [1]. При всем многообразии проявлений, обусловленных вовлечением соединительнотканых нарушений различных органов и систем, прогноз пациентов с ДСТ определяют преимущественно сердечно-сосудистые осложнения – нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность, тромбоэмболии, внезапная смерть [2]. Одним из факторов риска развития указанных осложнений является ремоделирование сердца [3].

Процесс ремоделирования подразумевает молекулярные, клеточные, интерстициальные и генные перестройки, клинически манифестирующие изменением формы, размеров и функции сердца [3]. Такие кардиальные проявления ДСТ, как пролапсы клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, аномально расположенные хорды и некоторые другие, создают структурные предпосылки для ремоделирования сердца.

Сроки и темпы прогрессирования сердечного ремоделирования при ДСТ неизвестны. Существующие в настоящее время риск-стратификации предназначены в основном для определения показаний к хирургическому лечению митрального пролапса и учитывают преимущественно степень митральной регургитации, наличие миксоматозной дегенерации и возраст больных (средний или пожилой) [4, 5]. Данные подходы, однако, не позволяют оценить прогноз естественного течения ДСТ у пациентов молодого возраста, в том числе без миксоматозной дегенерации створок и без выраженной митральной регургитации. Между тем результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о появлении, например, митральной регургитации у четверти пациентов с бессимптомным ПМК в течение 3–16 лет [6].

Предполагается, что в процессе возникновения и прогрессирования ремоделирования миокарда при ДСТ принимает участие множество белковых субстанций (гормоны, ферменты, факторы роста, цитокины) с генетически детерминированным в определенной степени уровнем их активности [7]. Например, была продемонстрирована негативная динамика ряда эхокардиографических показателей у пациентов с ДСТ в случаях повышения уровня Е-селектина и при снижении активности сосудисто-эндотелиального фактора роста типа А [8, 9].

Известно, что состояние стромы миокарда регулируется системой матриксных металлопротеиназ (MMPs) – основных регуляторов метаболизма соединительной ткани [3]. Активное изучение MMPs доказало их диагностическое и прогностическое значение при ряде заболеваний и патологических состояний, где ключевую роль в строении ткани играют элементы внеклеточного матрикса [10, 11].

Несмотря на то что важнейшим компонентом диспластических изменений является нарушенный метаболизм соединительной ткани, патогенетическая роль MMPs при ДСТ изучена недостаточно. Имеются единичные сообщения об увеличенных показателях сывороточной концентрации MMP-9 и индекса MMP-9/TIMP-1 при мезенхимальной дисплазии сердца [12]. Вместе с тем исследование MMPs при ДСТ представляется весьма перспективным в плане уточнения механизмов развития и прогрессирования соединительнотканной дисплазии, что позволит в перспективе производить оценку состояния сердечно-сосудистой системы, стратифицировать пациентов на группы риска и для определения дифференцированной тактики их ведения.

Цель исследования: определить клиническое и прогностическое значение MMP-1, MMP-9 и TIMP-1 в ремоделировании сердца у молодых пациентов с ДСТ.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов (57 мужчин, 43 женщины, средний возраст 22,02±4,15 года) с ДСТ. Критерии включения: подписание информированного согласия на участие в исследовании; мужчины и женщины с клиническими признаками ДСТ; возраст 18–35 лет. Критерии исключения: моногенные наследственные синдромы (Марфана, Элерса – Данло и др.); хронические нефункционные заболевания; острые или обострение хронических воспалительных и/или инфекционных заболеваний в течение последних 3 месяцев; оперативное вмешательство в течение последних 2 месяцев; злокачественные заболевания; беременность и послеродовый период; постоянный прием лекарственных препаратов; активное курение и злоупотребление алкоголем.

Анализ внешних и висцеральных признаков ДСТ позволил определить следующие фенотипы: первичный миксоматозный ПМК (17 %), первичный семейный ПМК (19 %), спорадический синдром ПМК (47 %), доброкачественная гипермобильность суставов (2 %), неклассифицируемый фенотип (4 %) и повышенная диспластическая стигматизация (11 %). Подобное распределение диспластических фенотипов, вероятно, обусловлено отбором пациентов на базе поликлинического отделения кардиологического диспансера.

У всех пациентов эхокардиографически выявлялись кардиальные дисплазии: ПМК I–II степени (91 %), аномально расположенные хорды (97 %), аневризма межпредсердной перегородки (14 %), открытое овальное окно (18 %), пролапс трикуспидального клапана (2 %). Изолированно кардиальная аномалия (ПМК или аномально расположенная хорда) регистрировалась лишь в 12 % случаях, а в 88 % определяли по 2–4 аномалии. Пролабирование передней створки митрального клапана отмечено у 83 %, задней – у 5 %, обеих – у 3 % пациентов. Митральная регургитация I степени диагностирована у 68 %, II степени – у 23 % пациентов. Миксоматозная дегенерация ПМК

верифицирована у 17 % пациентов. Количественные структурно-функциональные показатели ЭхоКГ у пациентов с ДСТ в целом соответствовали норме.

Аускультативно среднесистолический «клик» выявлен у 11 пациентов с ДСТ, систолический шум в I точке – у 17 и их сочетание – у 6. Других отклонений от нормы при пальпации, перкуссии, аускультации не отмечалось.

По данным суточного мониторирования ЭКГ у 20 % обследованных выявлены клинически значимые аритмии (преимущественно в виде частой одиночной желудочковой экстрасистолии). Данной категории пациентов (после взятия лабораторных образцов крови) назначали антиаритмические препараты (аллапинин, этагизин, сотагексал, конкор) и магнеВ6.

Методом ИФА определяли сывороточные концентрации MMP-1, MMP-9, TIMP-1 («Cloud-Clone Corp.», Китай). Рассчитывали коэффициенты MMP-1/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1.

Пациенты наблюдались в течение 3 лет, после чего были вызваны на повторное обследование. Отклик составил 82 %. В динамике выполняли общеклинические исследования, ЭхоКГ, суточное мониторирование, ЭКГ, проводили ревьюирование медицинской документации за наблюдаемый период. Для констатации факта прогрессирования кардиального ремоделирования были выбраны 2 показателя: увеличение степени ПМК и/или нарастание ИММЛЖ.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics 21.0. Количественные признаки в зависимости от характера распределения представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (M±SD), медиана и интерквартильные интервалы (Me [Q₂₅; Q₇₅]). Применяли критерии Стьюдента, Бонферрони, Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Вилкоксона (T), χ^2 , коэффициент корреляции Спирмена (r_s), ROC-анализ, отношение шансов и его 95 % ДИ. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Как показано в таблице 1, в общей группе пациентов с ДСТ сывороточное содержание MMP-1 и MMP-9 было значительно выше, чем у здоровых людей. Концентрация TIMP-1 в случаях ДСТ не отличалась от контрольных значений. Превалирование активности MMP-1 и MMP-9 над TIMP-1 отражает увеличенные коэффициенты MMP-1/TIMP-1 и MMP-9/TIMP-1, характеризующие возможное превышение скорости деградации коллагена при участии матриксных протеиназ над уровнем его синтеза. Полученные данные позволяют предположить наличие при ДСТ деструктивного ремоделирования внеклеточного матрикса.

Таблица 1

Показатели системы MMP у пациентов с ДСТ и здоровых людей (Me [25; 75 %], M±SD)

Показатель	Пациенты с ДСТ (n=100)	Контроль (n=15)	p
MMP-1, нг/мл	2,30 [1,18; 3,58]	1,34 [1,18; 1,38]	0,021
MMP-9, нг/мл	789,79±305,25	385,87±43,34	<0,0001
TIMP-1, нг/мл	629,98±283,22	710,80±199,24	0,182
MMP-1/TIMP-1, усл. ед.	0,004 [0,002; 0,010]	0,002 [0,001; 0,002]	0,002
MMP-9/TIMP-1, усл. ед.	1,31 [0,96; 1,85]	0,53 [0,42; 0,65]	<0,0001

При нормальном распределении использовали критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – Манна – Уитни.

Не было выявлено зависимости между показателями MMP-1, MMP-9, TIMP-1, MMP-1/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, с одной стороны, и количеством кардиальных аномалий, с другой (r_s=+0,05, +0,12, -0,03, +0,09, -0,05 соответственно; p>0,05).

Вместе с тем у пациентов с миксоматозной дегенерацией МК наряду с увеличенными показателями MMP-9, MMP-1/TIMP1 и MMP-9/TIMP1 регистрировался повышенный уровень MMP-1. Увеличение последнего не было характерно для группы ПМК без миксоматозной дегенерации (3,0 [1,9; 5,9] и 1,6 [1,1; 2,9] нг/мл соответственно; p=0,004). Сопряженность увеличенного уровня MMP-1 с миксоматозной дегенерацией пролабирующего МК представляется вполне закономерной с позиции высокой активности данного фермента в отношении интерстициальных коллагенов, распределенных в измененных миксоматозом клапанах сердца с характерным для них выраженным снижением молекулярной организации коллагеновых волокон [13].

Примечательно, что для больных клапанными пороками сердца с перегрузкой объемом характерно повышение соотношения MMP-9/TIMP-1 за счет MMP-9, тогда как у пациентов с перегрузкой давлением в сыворотке крови был преимущественно увеличен уровень TIMP [3, 12]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами о повышении MMP-9, MMP-9/TIMP-1 и MMP-1/TIMP-1 у пациентов с ПМК и митральной регургитацией I или II степени. При этом в случаях митральной регургитации II степени по сравнению с I степенью отмечено увеличение MMP-1 (3,9 [2,8; 8,1] и 1,4 [1,1; 2,7] нг/мл; p<0,0001) и более выраженный дисбаланс MMP-1/TIMP-1 (0,008 [0,003; 0,015] и 0,003 [0,002; 0,007] усл. ед.; p=0,003), что свидетельствует о возможной активизации процессов соединительнотканного ремоделирования при увеличении объема регургитирующего потока.

За время наблюдения у 25,6 % пациентов с ДСТ выявлены признаки прогрессирования кардиального ремоделирования в виде увеличения глубины пролабирования митрального клапана (9,8 %), нарастания ИММЛЖ (4,9 %) и их сочетания (10,9 %). Увеличение степени пролабирования МК происходило в среднем на 1 мм (с 4,4 [4,0; 4,9] до 5,5 [4,9; 5,9] мм; T=-3,7, p=0,001), ИММЛЖ – на 12,5 % (с 82,4 [78,3; 90,9] до 94,2 [80,3; 100,9] г/м²; T=-3,4, p=0,001). В 4 (4,9 %) случаях ДСТ отмечено появление новых эпизодов клинически значимых аритмий в виде частой одиночной желудочковой экстрасистолии. Персистирование исходно диагностированной частой одиночной желудочковой экстрасистолии сохранялось в 17 случаях (20,7 %) наблюдений. Отмечена низкая приверженность пациентов с ДСТ к выполнению рекомендаций врача: рекомендованные препараты принимались спорадически, непродолжительными курсами от 1 до 2 недель.

Были сформированы две группы пациентов с ДСТ: 1-я (n=21) – с прогрессированием кардиального ремоделирования и 2-я (n=61) – без такового. Исходно в сравниваемых группах ДСТ не было выявлено различий по гендерному (мужчин 76,2 % и женщин 78,7 % соответственно; p=1,000),

возрастному (21,7±4,2 и 22,1±4,6 года; $p=0,718$) признакам, а также по количеству кардиальных дисплазий (2 [2; 4] и 2 [2; 3]; $p=0,283$), частоте встречаемости миксоматозной дегенерации (9,5 и 19,7 %; $p=0,466$), клинически значимого аритмического синдрома (23,8 и 19,7 %; $p=0,928$). Вместе с тем у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й регистрировались более высокие индекс конечного диастолического объема (67,8±9,7 и 56,5±6,8 мл/м²; $p<0,0001$) и частота митральной регургитации II степени (61,9 и 13,1 %; $p<0,0001$).

Инициальное содержание MMP-1 и показателя MMP-1/TIMP-1 у пациентов 1-й группы оказалось существенно выше, а TIMP-1, наоборот, ниже, чем у пациентов 2-й группы и чем у здоровых людей. Показатели MMP-9 и MMP-9/TIMP-1 в сравниваемых группах больных не различались и были выше нормы (табл. 2).

Таблица 2
Исходные показатели системы MMPs в зависимости от прогрессирования кардиального ремоделирования (Me [25; 75 %], M±SD)

Показатель	Пациенты с ДСТ		P ₁₋₂ (критерий Манна – Уитни)
	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=61)	
MMP-1, нг/мл	3,60 [1,20; 8,20]*	1,90 [1,18; 2,78]	0,023
MMP-9, нг/мл	753,14±252,18*	853,54±315,87*	0,482
TIMP-1, нг/мл	471,95±247,78*	664,85±276,92	0,013
MMP-1/TIMP-1, усл. ед.	0,011 [0,003; 0,016]*	0,003 [0,002; 0,006]*	0,0001
MMP-9/TIMP-1, усл. ед.	1,41 [1,13; 2,26]*	1,28 [0,99; 1,78]*	0,129

* $p<0,05$ в сравнении со здоровыми (критерии Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни).

Характерно, что увеличение коэффициента MMP-1/TIMP-1 в случаях прогрессирования ремоделирования сердца при ДСТ было обусловлено не только повышением MMP-1, но и снижением TIMP-1. По-видимому, низкий уровень TIMP-1 является в этом комплексе решающим фактором прогрессирования процесса сердечного ремоделирования. Ранее было доказано, что избыточное содержание MMPs при отсутствии адекватного контроля TIMP приводит к ремоделированию стромы миокарда и дилатации левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью [14].

Поскольку определение MMP в комплексе с TIMP дает, как мы полагаем, более взвешенную интерпретацию протеолиза [15], было определено пограничное значение коэффициента MMP-1/TIMP-1 как возможного фактора прогрессирования кардиального ремоделирования (рис.). Площадь под кривой свидетельствовала о хорошем качестве модели (0,76, $p<0,0001$). Таблица координат ROC-кривой позволила избрать сочетание чувствительности (71,4 %) и специфичности (73,8 %), определившее точку отсечения – 0,006 усл. ед. Установлено, что риск прогрессирования кардиального ремоделирования за

трехлетний период достоверно увеличивается при значениях коэффициента MMP-1/TIMP-1 $\geq 0,006$ усл. ед. (ОШ 7,0; 95 % ДИ 2,3–21,2).

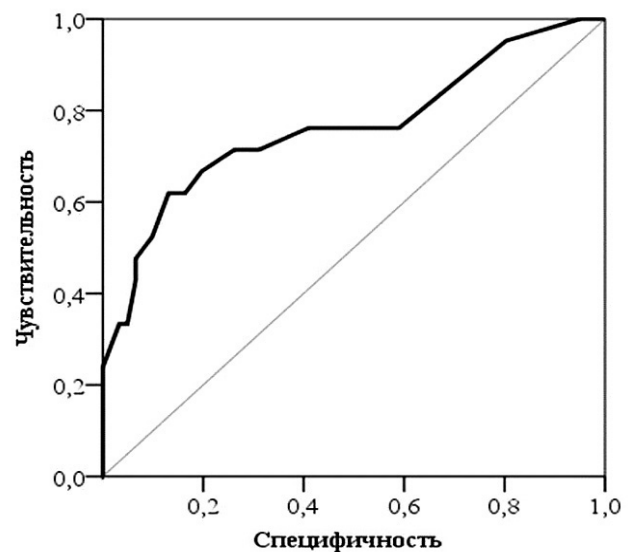


Рис. ROC-кривая прогностической способности MMP-1/TIMP-1 в отношении прогрессирования кардиального ремоделирования

Об отсутствии зависимости между митральной регургитацией II степени и показателем MMP-1/TIMP-1 свидетельствовала очень слабая корреляция ($+0,15$, $p=0,527$). Полученные результаты могут явиться патогенетическим обоснованием случаев увеличения левого желудочка при отсутствии значимой регургитации ПМК [16]. Ранее уже высказывалось мнение, что ремоделирование миокарда левого желудочка при ПМК лишь отчасти может быть объяснено с позиций увеличения гемодинамической нагрузки вследствие клапанной регургитации [7, 8]. Поэтому данные о вкладе MMP-1/TIMP-1 в прогрессирование кардиального ремоделирования особенно важны для группы пациентов с ПМК и митральной регургитацией I степени.

Заключение. Для пациентов с ДСТ, в фенотипе которых присутствует ПМК и другие малые аномалии сердца, характерен дисбаланс MMP-1, MMP-9 с их ингибитором – TIMP-1, свидетельствующий о деструктивном ремоделировании соединительной ткани. В случаях ПМК с миксоматозной дегенерацией и митральной регургитацией II степени наблюдалось значимое повышение MMP-1, что позволяет рассматривать его как дополнительный показатель выраженности ремоделирования соединительнотканых структур сердца. Вероятность прогрессирования кардиального ремоделирования у пациентов с ДСТ возрастает при повышении MMP-1 и снижении TIMP-1. Коэффициент MMP-1/TIMP-1 может быть использован для определения риска прогрессирования кардиального ремоделирования в перспективе трехлетнего периода у молодых пациентов с ДСТ при любой, даже минимальной, степени митральной регургитации. Стратификация молодых пациентов с ДСТ на основании оценки MMPs является отражением нового подхода к ведению данной категории пациентов, дает возможность формировать сравнительно однородные по прогнозу группы на амбулаторном этапе.

Литература/References

1. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):137-209. [Clinical recommendations of Russian scientific medical society of therapists on diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1.2):137-209. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
2. Нецаева Г. И., Мартынов А. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. [Nechaeva G. I., Martynov A. I. Displaziya soedinitel'noj tkani: serdechno-sosudistye izmeneniya, sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu. Moskva : OOO «Meditsinskoe informacionnoe agentstvo». 2017. (In Russ.)].
3. Кузьмина О. К., Рутковская Н. В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапана сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;2:5-14. [Kuzmina O. K., Rutkovskaya N. V. Myocardial remodeling in patients with heart valves disorders. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. – *Siberian Medical Review*. 2017;2:5-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-2-5-14>
4. Rippe M., de Backer J., Kutsche K., Mosquera L. M., Schüler H. [et al.]. Mitral valve prolapse syndrome and MASS phenotype: stability of aortic dilatation but progression of mitral valve prolapse. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2016;10:39-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2016.01.002>
5. Najj P., Griffin B. P., Asfahan F., Barr T., Rodriguez L. L. [et al.]. Predictors of long-term outcomes in patients with significant myxomatous mitral regurgitation undergoing exercise echocardiography. *Circulation*. 2014;129(12):1310-1319. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005287>
6. Delling F. N., Rong J., Larson M. G., Lehman B., Fuller D. [et al.]. Evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham heart study. *Circulation*. 2016;133:1688-1695. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020621>
7. Земцовский Э. В., Малев Э. Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. Санкт-Петербург, 2012. [Zemtsovskiy E. V., Malev E. G. Malye anomalii serdca i displasticheskie fenotipy. Sankt-Peterburg, 2012. (In Russ.)].
8. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Взаимосвязь плазменных уровней молекул адгезии с геометрическими моделями левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11:315-319. [Yagoda A. V., Gladkikh N. N. Relationship of plasma levels of adhesion molecules and geometrical models of left ventricle in patients with mitral valve prolapse. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2016;11:315-319. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11065>
9. Зангелова Т. Э., Гладких Н. Н., Ягода А. В. Прогностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с пролапсом митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;4:361-365. [Zangelova T. E., Gladkikh N. N., Yagoda A. V. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in patients with mitral valve prolapse and connective tissue dysplasia. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2017;4:361-365. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12101>
10. Amar S., Smith L., Fields G. B. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2017;1874(11):1940-1951. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.015>
11. Cieplak P., Strongin A. Y. Matrix metalloproteinases – from the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim. Biophys. Acta*. 2017;1874(11):1952-1963. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.03.010>
12. Goncharova N. S., Moiseeva O. M., Shlyakhlo E. V., Aleshina G. M. Matrix metalloproteinases: significance in remodeling of the myocardium in valvular heart disease. *Kardiologia*. 2007;47(12):49-53.
13. Guy T. S., Hill A. C. Mitral valve prolapse. *Ann. Rev. Med*. 2012;63:277-292. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-022811-091602>
14. Осипова О. А., Плаксина К. Г., Комисов А. А., Годлевская О. А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2015;22(219):18-25. [Osipova O. A., Plaxina K. G., Komisov A. A., Godlevskaya O. A. The pathogenetic mechanisms of participation of myocardial extracellular matrix remodeling of the heart in patients with chronic heart failure. *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya*. – *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2015;22:18-25. (In Russ.)].
15. Liu J., Khalil R. A. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders. *Prog. Mol. Biol. Tansl. Sci*. 2017;148:355-420. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.003>
16. Yinginer O., Keser N., Ozmen N., Tokatli A., Kardesoglu E., Isilak Z., Uz O., Uzun M. Classic mitral valve prolapse causes enlargement in left ventricle even in the absence of significant mitral regurgitation. *Echocardiography*. 2012;29:123-129. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01544.x>

Сведения об авторах:

Джазаева Мадина Балуаевна, соискатель, врач краевой клинической больницы;
тел.: 89282858432; e-mail: djazaeva.madina@yandex.ru

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии;
тел.: 88652295309; e-mail: ngladkikh@mail.ru

Решетников Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения медико-профилактического факультета;
тел.: 84992487288; e-mail: resh1960@mail.ru

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: 88652295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com