

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Г.З. ШОДИКУЛОВА, У.С. ПУЛАТОВ

Самаркандский Государственный медицинский институт,
Республика Узбекистан, г. Самарканд

Резюме. Цель исследования: определить уровень и динамику основных маркеров дисфункции эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, с последующим применением и оценкой эффективности препарата магния. Обследовано 136 больных, в том числе 61 (41,9%) мужчины и 75 (58,1%) женщин в возрасте от 15 до 25 ($19,5 \pm 1,42$) лет с этиологическими признаками первичного ПМК. Группы обследования включали 66 (47,7%) пациентов с ПМК с регургитацией 1 степени и 70 (52,3%) пациентов со 2 степенью регургитации. Больным в каждой группе назначали препарат магния (Магнерот фирмы «Верваг фарма») в суточной дозе 3 гр. в день в течении 6 месяцев. У больных с врожденным ПМК были отмечены признаки дисфункции эндотелия (снижения оксида азота, повышения эндотелина - 1) и его повреждение (увеличения концентрации фактора роста эндотелия сосудов VEGF). Терапия препаратом магнерот привело к улучшению показателей функции эндотелия и предотвращению прогрессирования процесса повреждения эндотелиоцитов.

Ключевые слова: эндотелий, пролапс митрального клапана, соединительная ткань.

DIAGNOSIS AND TREATMENT ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

G.Z. SHODIKULOVA, U.S. PULATOV

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Resume. Objective: to determine the level and dynamics of the main markers of endothelial dysfunction in patients with congenital mitral valve prolapse with undifferentiated connective tissue dysplasia, followed by the application and evaluation of efficacy of magnesium. We examined 136 patients, including 61 (41.9%) men and 75 (58.1%) of women aged 15 to 25 ($19,5 \pm 1,42$) years from the primary etiological features PMC. Survey group included 66 (47.7%) patients with MVP with regurgitation of 1 degree and 70 (52.3%) patients with 2 degrees of regurgitation. Patients in each group was administered the drug magnesium (Magnerot firm "Wörwag Pharma") at a daily dose of 3 g. per day for 6 months. Patients with congenital PMC were marked signs of endothelial dysfunction (reduction of nitric oxide, increased endothelin - 1) and damage it (increasing the concentration of vascular endothelial growth factor VEGF). Therapy with magnerot led to an improvement in endothelial function and prevent progression of endothelial damage.

Key words: endothelia, mitral valve prolapse, connective tissue.

Актуальность. В клинике внутренних болезней нет более спорной и запутанной проблемы, чем проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ). В то время как популяционная частота моногенных дефектов соединительной ткани (СТ) сравнительно невелика, чрезвычайно распространены так называемые недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Одним из проявлением данной патологии является первичный пролапс митрального клапана [13,14]. На современном этапе в терапии больных с врожденным пролапсом митрального клапана (ПМК) стали широко применяются микроэлементы, в том числе магний (Mg^{+2})

[12,15,18]. Назначение данного микроэлемента было обусловлено его недостаточным количеством в организме больных с врожденным ПМК [7], и как следствие нарушение метаболизма соединительной ткани и формирования коллагена, что приводило к ослаблению функции митрального клапана [13,14]. Трудями многих авторов было доказано, что введение в курс лечения больных с сердечнососудистой патологией препаратов магния способствует восстановлению нарушенного ритма сердца, и способствует значительному уменьшению глубины пролабирования створок пораженного клапана сердца [9].

При дефиците Mg^{+2} происходит рестабилизация транспортных- некодирующих ДНК (увеличивается число дисфункциональных молекул РНК), это сопровождается замедлением скорости синтеза белковых структур клеток с относительным преобладанием процесса апоптоза [13]. Ряд исследователей считают данный факт как причину возможных патогенетических механизмов неправильного формирования соединительнотканых структур с хаотическим расположением коллагеновых волокон, что является основным морфологическим признаком дисплазии соединительной ткани [10].

В свою очередь среди причин формирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) многие авторы считают дисфункцию эндотелия (ДЭ)[18].

На клеточном уровне ДЭ связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов [19]. Под длительными или повторяющимися воздействиями факторов риска развития возможны нарушения функции эндотелия, а также потеря целостности эндотелиальных клеток, их прогрессивное старения и “слушивания” в кровотоке [20]. К циркулирующим маркерам повреждения эндотелия относятся микрочастицы - фрагменты эндотелиальных клеток образующиеся при их повреждении или апоптозе, и целые, отрелившиеся от эндотелиального слоя эндотелиоциты [21].

Не смотря на вышеперечисленные данные состояние эндотелиальной функции у больных с врожденным ПМК еще не достаточно изучено. Практически отсутствуют сведения о влиянии препаратов магния на эти патогенетически взаимосвязанные процессы. В связи с этим нами в лечении больных с врожденным ПМК был применен препарат содержащий магний – магнирот, который по литературным данным [12,20] обеспечивал отчетливую положительную динамику клинической и инструментальной симптоматики проявлений НДСТ.

Выше перечисленные факты обусловили постановку следующей цели работы: определить уровень и динамику основных маркеров дисфункции эндотелия у больных с врожденным ПМК, с последующим применением и оценкой эффективности препарата магния.

Материалы и методы. Обследовано 136 больных в том числе 61 (41,9 %) мужчин и 75 (58,1%) женщин в возрасте от 15 до 25 ($19,5 \pm 1,42$) лет с признаками первичной (идиопатической, врожденной) ПМК. Диагноз устанавливался на основании классификации Т.И. Кадуриной [4,5] и был подтвержден ЭхоКГ и ЭКГ исследованиями. В группы обследования не включали лиц с вторичным характером ПМК, а также лиц у которых были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы, ревматизма, хронических патологий печени, почек, легких. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставленных по полу и возрасту (10 мужчин и 10 женщин).

Проводилась оценка содержания NO в крови, по его основным стабильным метаболитам (NO_2^- и NO_3^-) по методу Голикова с соавт. [6], концентрацию эндотелия-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в плазме крови определяли при помощи метода ИФА (анализатор АТ-858 «LTD–Китай», наборы «БиоХим МАК» Россия). Содержание циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (УДЭУ) в плазме крови проводили по методике предложенному Y. Aladovec [3].

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стюдента. Результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica V.6.

Результаты и обсуждения. Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с дефектами ПМК отмечается высокий уровень NO в плазме крови, который превышал данные в контроле на 22,8% ($P<0,01$), содержание VEGF было на 18,5% ($P<0,05$) и ЭТ-1 на 15,6% выше ($P<0,05$) по сравнению с контролем ($P<0,05$ и $P<0,05$ соответственно). Одновременно выявлено увеличения в плазме крови количество УДЭУ- на 30,2% по сравнению с данными здоровых обследуемых ($P<0,01$). Важно подчеркнуть что выявленные нарушения функции эндотелия определялись степенью регургитации крови в сердце у больных с ПМК. У больных со II степенью регургитации наблюдалось более выраженные повышения в плазме крови NO, ЭТ-1, VEGF и количество УДЭУ на 20,6% ($P<0,01$), 13,6 ($P<0,05$), 16,3($P<0,05$) и 21,3 ($P<0,01$)% соответственно по сравнению с группой больных с I степенью регургитации (табл. №1).

Таблица 1.

Показатели функции эндотелия и ангиогенеза в плазме крови у больных ПМК в зависимости от степени регургитации, М±m

| Показатели | Контрольная группа | Основная группа | | |
|-----------------|--------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| | | Средний показатель у больных с ПМК П=86 | 1 ст. регургитации П=66 | 2 ст. регургитации П=70 |
| NO, мкмоль/л | 9,6 ± 0,49 | 11,8 ± 0,63* | 10,7 ± 0,55 | 12,9 ± 0,7 ^Δ |
| ЭТ-1, пг/мл | 0,61 ± 0,03 | 0,71 ± 0,03* | 0,66 ± 0,04 | 0,75 ± 0,03 ^Δ |
| VEGF, пг/мл | 138,6 ± 7,48 | 163,8 ± 8,17* | 151,9 ± 7,15 | 176,6 ± 9,18 ^Δ |
| УЭДУ, кл/100мкл | 4,3 ± 0,17 | 5,1 ± 0,20* | 4,7 ± 0,23 | 6,5 ± 0,16 ^Δ |

Примечание: * – P < 0,05 по сравнению с контролем; Δ – P < 0,05 по сравнению с 1 ст. регургитации.

Таблица 2.

Показатель корреляционной связи между сравниваемыми величинами дисфункции эндотелия и ангиогенеза у больных ПМК в зависимости от степени регургитации, М±п

| Показатели | 1 ст. регургитации | | | | 2 ст. регургитации | | | |
|-----------------|--------------------|------|------|------|--------------------|-------|-------|-------|
| | NO | ЭТ-1 | VEGF | УЭДЭ | NO | ЭТ-1 | VEGF | УЭДУ |
| NO, мкмоль/л | 1 | 0,32 | 0,29 | 0,26 | 1 | 0,81* | 0,73* | 0,86* |
| ЭТ-1, нг/мл | 0,32 | 1 | 0,25 | 0,31 | 0,81* | 1 | 0,92* | 0,96* |
| VEGF, нг/мл | 0,29 | 0,25 | 1 | 0,29 | 0,73* | 0,92* | 1 | 0,95* |
| УЭДУ, кл/100мкл | 0,26 | 0,31 | 0,29 | 1 | 0,86* | 0,96* | 0,95* | 1 |

Примечание: * – P < 0,05

Чтобы обосновать патогенетическую значимость в нарушении эндотелиальной функции изучаемых компонентов в процессах десквамации эндотелиоцитов, нами проведен корреляционный анализ между показателем УДЭУ и уровнем NO, VEGF и ЭТ. Результаты исследования выявили (табл. №2), что увеличение количества УДЭУ имеет высокую прямую корреляционную зависимость между исследуемыми показателями. Одновременно также выявлено, что корреляционная связь возрастает при прогрессировании ПМК. Так, у больных с II степенью регургитации корреляционная связь была существенно более выражена, чем в группе с I степенью.

Для коррекции выявленных нарушений в составе комплексной терапии нами был назначен препарат Магнерот по 1 таблетке 3 раза в день, продолжительность курса назначения данного препарата составило 6 месяцев. При обследовании пациентов в динамике было выявлено, что у больных с первой степенью регургитации, после полугодового приема магнерота произошло почти полное восстановление патологических показателей функции эндотелия - у 33(80,5%) пациентов, тогда как у пациентов со II степенью регургитации улучшение произошло в 13(28,9%) случаях.

При сравнительном анализе с данными изучаемых показателей до применения магнерота было выявлено, что уровень NO, ЭТ-1, VEGF и УЭДУ снизилось у больных с I

степенью регургитации до уровня контроля, а у больных с ПМК со II степенью - на 17,6%; 11,0%; 15,5% и 26,1% соответственно (P<0,05; P<0,05; P<0,05 и P<0,01). У больных с I степенью регургитации корреляционная связь между показателями УДЭУ и NO, VEGF, ЭТ-1 после проверенного лечения препарата магнерот была слабой, статистически не достоверной вместе с тем у больных ПМС с II степенью регургитации она была сильной, и статистически значимой (r=0,74, P<0,05).

Следовательно, проведенные исследования показали, что важным патогенетическим фактором развития ПМК является ДЭ. Степень ДЭ обусловлено сдвигами в NO системе, что проявляется на системном уровне увеличением концентрации NO, экспрессии VEGF и ЭТ-1, количество УЭДУ. Эти процессы между собой взаимосвязаны, о чем свидетельствует сильная корреляционная связь между УЭДУ и параметрами характеризующими функцию эндотелия. Можно полагать, что увеличение уровня NO обусловлено факторами ЭТ-1, который является антагонистом NO и обладает мощным вазоконстрикторным эффектом [2]. ЭТ-1 образуется в эндотелиоцитах под действием многих факторов, важным из которых является снижение активности эндотелиальной NO-синтеза [28]. Повышение ЭТ-1 увеличивает процесс ангиогенеза сосудов [11], что в наших исследованиях обуславливает, по видимому, увеличение в системном кровотоке

концентрацию VEGF. Повышенный уровень NO и VEGF расценивается как компенсаторная реакция ткани в ответ на прогрессирующую гипоксию, обусловленную экспрессией ЭТ-1, у больных с врожденной ПМК.

Повышенный уровень NO в системном кровотоке, по видимому, компенсирует недостаток активности cNOS и образование дефицита эндотелиального NO, а VEGF обеспечивает усиление процесса васкулогенеза и микроциркуляции в тканях в ответ на вазоконстрикторный эффект ЭТ-1. Можно полагать, увеличение уровня NO в циркулирующей крови обусловлено активацией индуцибельной NOS (i NOS). Это подтверждается многочисленными исследованиями [16,34] и может способствовать повышению уровня NO в несколько раз выше, чем e NOS [30,31,36]. Возрастание NO индуцированное i NOS, ЭТ-1 и VEGF указывает на их важность повреждение эндотелия сосудов и как следствие увеличения в периферической крови УЭДУ. Назначение больным с врожденным ПМК препарата магнерот повышает устойчивость e NOS, о чем свидетельствуют данные восстановления уровня в сыворотке крови NO, ЭТ-1 и VEGF, а также УЭДУ особенно в группе пациентов с первой степенью регургитации.

Таким образом анализ проведенных исследований показал что у больных с врожденным ПМК отмечается признаки ДЭ (снижения NO повышения ЭТ-1) и его повреждение (увеличение концентрации VEGF и уровня эндотелиоцитов). Данные изменения могут приводить к нарушениям центральной и системной гемодинамики и быть одной из причин гипоксического состояния в организме у больных с врожденным ПМК, дисметаболических нарушений в тканях, в том числе клапанного аппарата, снижения чувствительности кардиомиоцитов в проводящей системе, и как следствие развития аритмии сердца, удлинения интервала QT. Назначения препарата магнерот позволяет позитивно влиять на ДЭ, восстанавливать нарушенные константы в NO- системе предотвращать прогрессирование процесса повреждения эндотелиоцитов, о чем свидетельствуют данные о более выраженном его действие не изучаемые показатели эндотелиальной функции у больных с рожденным ПМК с I степенью регургитации.

Выводы:

1. У больных с врожденным ПМК выявляются признаки дисфункции эндотелия

(увеличения уровня NO, ЭТ-1, VEGF и УЭДУ). Тяжесть дисфункции эндотелия зависит от степени регургитации, что указывает о важности нарушения функции эндотелия в патогенезе ПМК.

2. Терапия препаратом магнерот характеризуется улучшением показателей функции эндотелиоцитов и в большей мере у больных с врожденной ПМК с I степенью регургитации, чем у пациентов с II степенью.

Литература:

1. Голинов П.П., Николаев Н.Ю., Гарвиленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисления липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях.//Пат.физ. и эксп.тер.-2000.-№1.-с.6-9.
2. Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оратата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца.// Кардиол.-2005.-№3(45).-с.76-81.
3. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение при дисплазии соединительной ткани// Медицинский вестник № 11 (354), -2006.-с.53-58.
4. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии.-М.-2000.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани.-СПБ.-2009.
6. Клеменов А.В., Недиффицированная дисплазия соединительной ткани // кардиоваск. Тер. Проф.-2008.-№6.-с.73-76.
7. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия.//Кардиол.-2005.-№12.-с.62-72.
8. Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных пролапсом митрального клапана.// Кардиол.-2011.-№6.-с.60-65.
9. Рачин А.П., Сергеев А.В., Михейкина О.В. Дефицит магния: Возможности применения магне-В6.// Фарматика,- 2008.-№5.-с.54-60.
10. Руда М.М., Пардинова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль восстановления функции эндотелия и перспектива терапевтического применения. // Кардиол.-2008.-№1.-с.66-73.
11. Титов В.Н. Анатомические функциональные основы эндотелий зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелиин.//Рос. кардиол. журн.-2008.-№1.-с.71-85.
12. Чехонин В.П, Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.Н. Роль VEGF в развитии

неопластического ангиогенеза.//Вестн. РАМН.-2012.-№2.-с.23-33.

13. Alodovec J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris// Klin. Wochenschr.-1978.-Vol.56(20).-P.1033-1036.

14. Cardy C.M., Handford P.A.. Metal I on dependency of microfibrils supports a rod-like conformation for fibrillin-1 calcium-binding epidermal growth factor like domains// Y.Mol. Biol.-1998.- Vol. 276(5).-P.855-860.

15. Deanfield Y.E., Halcox Y.P., Rabelink T.Y. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance// circulation.-2007.-vol.117.-P.1285-1295.

16. Hill Y., Zalos G., Halcox Y.P.Y et al. circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk// №englyx. Med.-2003-vol.348.-P.593-600.

17. Murphy C, Komaganayagam G.S., Yiang B. et al. Vascular dysfunction and reduced circulating endothelial progenitor cells in young healthy UK south Asian men// Atheroscler Thromb Vasc Biol.-2007-vol.27.-P.936.

18. Nedeljkovic Z.S., Gokcen., Lascolzoy. Medranisnis of oxidative stress and vascular dysfunction// Postgrad Med Y.-2003.-Vol.79.-P.-195-200.

19. Ueshimak K., Shibata M., Suzuki T., Endos., Hiramori K. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury// Magnes. Res.-roos-16(2)?-P.120-126.

20. Yuc H., Lee G.D., Shimizu H., Uzui A., Mitsuke Y., Ueda T. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinase in cultured rat vascular smooth muscle cells// Atherosclerosis. Roos- vol 166(2).- p.271-277.

БИРИКТИРУВЧИ ТУКИМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШМАГАН ДИСПЛАЗИЯСИ БОР БЕМОРЛАРДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ

Г.З. ШОДИКУЛОВА, У.С. ПУЛАТОВ

Самарканд Давлат тиббиёт институти.
Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

Резюме. Текширувнинг мақсади бириктирувчи тукима дифференциаллашмаган дисплазиясида тугма митрал табака пролапси бор беморларда эндотелий дисфункциясига (ЭД) магний препаратининг таъсир самарадорлигини аниқлашдан иборат. 15 – 25 (19.5±1.42) ёшдаги тугма МТП этиологик белгилари булган 136 та беморлар текширишдан утказилган, шу жумладан 61та (41,9%) эркақлар ва 75та (58,1%) аёллардир. Текширув гуруҳлари: 1 гуруҳга 66 та (47,7%) МТП 1 даражали регургитацияси бор беморлар ва 2 гуруҳга 70 та (52,3%) МТП 2 даражали регургитацияси булган беморлар киритилган. Хар бир гуруҳдаги беморларга суткалик дозаси 3 граммдан 6 ой ичида («Верваг фарма» фирмаси) Магнерот препарати берилди. Тугма МТП булган беморларда эндотелий дисфункция (азот оксидининг камайиши, эндотелин – 1 ошиши) ва унинг зараланиши (VEGF концентрацияси ошиши) аниқланди. Магнерот препарати билан даволаганда эндотелий функцияси яхшиланди ва эндотелиоцитлар зараланишининг авж олиб бориши жараёни бартараф этилди.

Калит сўзлар: эндотелий, митрал клапан пролапси, бириктирувчи тукима.