

## Патогенетическая терапия пролапса митрального клапана

Малев Э. Г.<sup>1,2</sup>, Реева С. В.<sup>2</sup>, Омельченко М. Ю.<sup>1</sup>, Митрофанова Л. Б.<sup>1</sup>, Тимофеев Е. В.<sup>2</sup>, Парфенова Н. Н.<sup>2</sup>, Лулева Е. Б.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить влияние терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) на экспрессию трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в миксоматозно измененном митральном клапане, на уровни TGF- $\beta$ 1/TGF- $\beta$ 2 в сыворотке крови и систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК).

**Материал и методы.** В ретроспективное нерандомизированное одноцентровое исследование было включено 233 пациента, которым была выполнена хирургическая коррекция тяжелой митральной регургитации вследствие ПМК. По истории болезни была оценена дооперационная медикаментозная терапия. Трансторакальная эхокардиография была выполнена всем пациентам до хирургического вмешательства. Проводилось патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование фрагментов митрального клапана, удаленных при хирургическом вмешательстве. Содержание TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** У пациентов в контрольной группе по данным эхокардиографии створки митрального клапана были значительно длиннее и толще, чем в группе БРА. Эти данные были подтверждены результатами патоморфологического исследования — у большинства больных контрольной группы имелись избыточные миксоматозные створки митрального клапана ( $\chi^2=7,9$ ;  $p=0,005$ ). В группе БРА экспрессия коллагена III типа в створках митрального клапана была ниже по сравнению с контрольной группой и не различалась экспрессия фибулина-5. Также в основной группе была выявлена повышенная плотность клапанных интерстициальных клеток, в т.ч. экспрессирующих TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2, по сравнению с контрольной группой. Уровень TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 в сыворотке крови были достоверно выше в контрольной группе, чем в группе БРА.

Несмотря на отсутствие различий по фракции выброса ЛЖ между группами, глобальная продольная систолическая деформация и скорость деформации были достоверно выше в основной группе.

**Заключение.** Это первое исследование, в котором был выявлен положительный эффект терапии БРА на миксоматозную дегенерацию митрального клапана и функцию ЛЖ за счет ингибирования TGF- $\beta$  сигнального пути, что открывает возможности патогенетической терапии у пациентов с ПМК.

**Ключевые слова:** блокаторы рецепторов ангиотензина II, пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация, митральная регургитация, пластика митрального клапана, деформация левого желудочка, трансформирующий фактор роста- $\beta$ , коллаген III типа, фибулин-5, клапанные интерстициальные клетки.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Малев Э. Г.\* — д.м.н., в.н.с. НИЛ соединительнотканых дисплазий, ORCID: 0000-0002-6168-8895, Реева С. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9183-2245, Омельченко М. Ю. — к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-0214-3609, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Тимофеев Е. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9607-4028, Парфенова Н. Н. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1236-3058, Лулева Е. Б. — к.м.н., с.н.с. НИЛ соединительнотканых дисплазий, ORCID: 0000-0002-0211-8905.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): edwardmalev@hotmail.com

БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДИ — доверительный интервал, КИК — клапанные интерстициальные клетки, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, ОШ — отношение шансов, ПМК — пролапс митрального клапана, ФВ — фракция выброса, ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс, TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста- $\beta$ .

Рукопись получена 11.05.2024

Рецензия получена 27.08.2024

Принята к публикации 07.09.2024



**Для цитирования:** Малев Э. Г., Реева С. В., Омельченко М. Ю., Митрофанова Л. Б., Тимофеев Е. В., Парфенова Н. Н., Лулева Е. Б. Патогенетическая терапия пролапса митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5948. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5948. EDN FAEQGI

## Pathogenetic therapy of mitral valve prolapse

Malev E. G.<sup>1,2</sup>, Reeva S. V.<sup>2</sup>, Omelchenko M. Yu.<sup>1</sup>, Mitrofanova L. B.<sup>1</sup>, Timofeev E. V.<sup>2</sup>, Parfenova N. N.<sup>2</sup>, Luneva E. B.<sup>1</sup>

**Aim.** To evaluate the effect of angiotensin II receptor blocker (ARB) therapy on the expression of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in the myxomatous mitral valve, on the serum levels of TGF- $\beta$ 1/TGF- $\beta$ 2 and the left ventricular (LV) systolic function in patients with mitral valve prolapse (MVP).

**Material and methods.** The retrospective non-randomized single-center study included 233 patients who underwent surgical treatment of severe mitral regurgitation due to MVP. Preoperative drug therapy was assessed using case records. Transthoracic echocardiography was performed in all patients before surgery. Pathological and immunohistochemical analysis of mitral valve fragments removed during surgery were performed. The serum content of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 was determined by the enzyme immunoassay.

**Results.** According to echocardiography, mitral valve leaflets were significantly longer and thicker in patients in the control group than in the ARB group. These data were confirmed by pathological study — most patients in the control group

had excessive myxomatous mitral valve leaflets ( $\chi^2=7,9$ ;  $p=0,005$ ). In the ARB group, the expression of type III collagen in the mitral valve leaflets was lower compared to the control group and the expression of fibulin-5 did not differ. Also, in the main group, an increased density of valvular interstitial cells was found, including those expressing TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 compared to the control group. The serum level of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 was significantly higher in the control group than in the ARB group.

Despite the absence of differences in LV ejection fraction between the groups, global longitudinal systolic strain and strain rate were significantly higher in the main group.

**Conclusion.** This is the first study to reveal a positive effect of ARB therapy on myxomatous mitral valve degeneration and LV function due to inhibition of the TGF- $\beta$  signaling pathway, which opens up potential for pathogenetic therapy in patients with MVP.

**Keywords:** angiotensin II receptor blockers, mitral valve prolapse, myxomatous degeneration, mitral regurgitation, mitral valve surgery, left ventricular strain, transforming growth factor- $\beta$ , type III collagen, fibulin-5, valve interstitial cells.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.

Malev E. G.\* ORCID: 0000-0002-6168-8895, Reeva S. V. ORCID: 0000-0002-9183-2245, Omelchenko M. Yu. ORCID: 0000-0002-0214-3609, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Timofeev E. V. ORCID: 0000-0001-9607-4028,

Parfenova N. N. ORCID: 0000-0002-1236-3058, Luneva E. B. ORCID: 0000-0002-0211-8905.

\*Corresponding author:  
edwardmalev@hotmail.com

**Received:** 11.05.2024 **Revision Received:** 27.08.2024 **Accepted:** 07.09.2024

**For citation:** Malev E. G., Reeva S. V., Omelchenko M. Yu., Mitrofanova L. B., Timofeev E. V., Parfenova N. N., Luneva E. B. Pathogenetic therapy of mitral valve prolapse. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5948. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5948. EDN FAEQGI

### Ключевые моменты

- Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с пролапсом митрального клапана привела к снижению экспрессии трансформирующего фактора роста- $\beta$  (его концентрации в сыворотке крови и плотности экспрессирующих TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 клапанных интерстициальных клеток) и выраженности миксоматозной дегенерации (экспрессии коллагена III типа, но не фибулина-5, толщины и длины створок по данным эхокардиографического и патоморфологического исследования).
- Прием блокаторов рецепторов к ангиотензину II ассоциируется у пациентов с пролапсом митрального клапана с улучшением деформации левого желудочка и снижением тяжести митральной регургитации.
- Данные исследования указывают на потенциал блокаторов рецепторов к ангиотензину II для разработки новых подходов к патогенетической терапии пролапса митрального клапана.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является распространенной клапанной патологией, а миксоматозная дегенерация митрального клапана (МК) — наиболее частой причиной тяжелой митральной регургитации (МР), требующей хирургической коррекции [1]. Наряду с существенным прогрессом в области генетики ПМК [2], ряд последних исследований указывают на основную роль трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в качестве медиатора миксоматозных изменений при первичном ПМК [3]. В норме TGF- $\beta$  регулирует синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) клапанными интерстициальными клетками (КИК), что обеспечивает как ремоделирование, так и поддержание нормального строения МК. При изменении экспрессии TGF- $\beta$ , КИК приобретают признаки активированных миофибробластов, пролиферируют и продуцируют повышенное количество

### Key messages

- Angiotensin II receptor blocker therapy in patients with mitral valve prolapse resulted in decreased expression of transforming growth factor- $\beta$  (serum concentration and density of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 expressing valvular interstitial cells) and severity of myxomatous degeneration (expression of type III collagen, but not fibulin-5, thickness and length of leaflets according to echocardiographic and pathological examination).
- Angiotensin II receptor blocker therapy is associated with improved left ventricular strain and reduced severity of mitral regurgitation in patients with mitral valve prolapse.
- These studies indicate the potential of angiotensin II receptor blockers for the development of new approaches to pathogenetic therapy of mitral valve prolapse.

протеогликанов и металлопротеаз, что приводит к ремоделированию коллагена и эластичных волокон в фиброзном слое створок МК [4]. В отечественной литературе также имеется ряд указаний на повышение концентрации TGF- $\beta$  в сыворотке крови при ПМК [5, 6].

Ранее было показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут являться потенциально эффективными ингибиторами сигнального пути TGF- $\beta$ , снижая активность как канонического, так и альтернативного TGF- $\beta$  сигнального пути [7]. Исследования показали, что БРА ингибируют продукцию ЭЦМ КИК у пациентов с миксоматозным ПМК [8]. Однако до настоящего времени не было проведено ни одного исследования *in vivo*, которое бы показало влияния БРА на миксоматозную дегенерацию МК. Модуляция прогрессирования ПМК с помощью таких терапевтических агентов может иметь большое клиническое значение.

Целью нашего исследования стало оценить влияние терапии БРА на морфологию МК и функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ПМК.

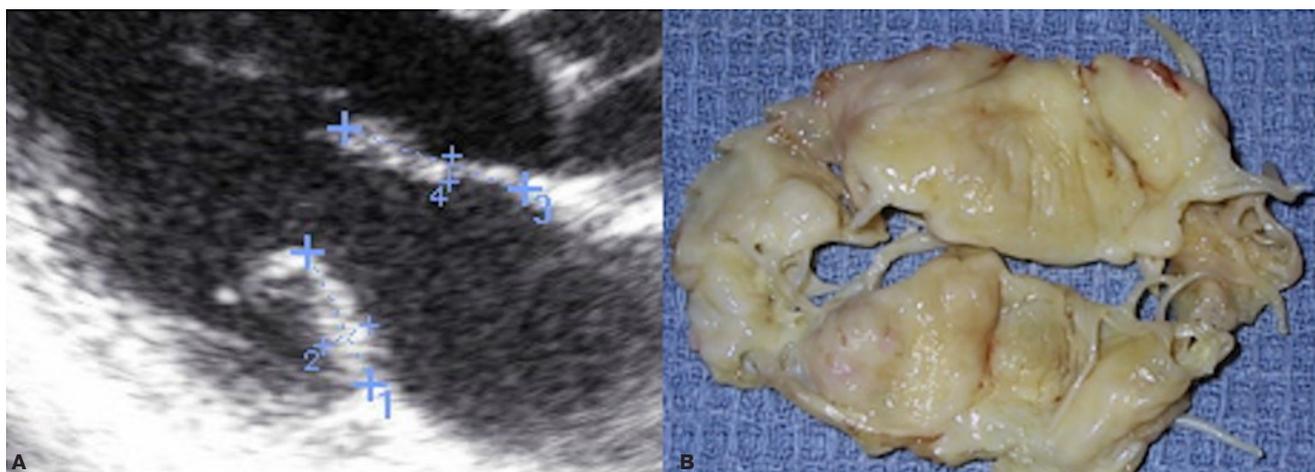


Рис. 1. А — пример измерения длины и толщины створок МК при проведении дооперационной эхокардиографии. В — иссеченные в ходе оперативного вмешательства створки МК с признаками миксоматозной дегенерации.

### Материал и методы

В данное ретроспективное нерандомизированное одноцентровое исследование было последовательно включено 233 пациента, которым была выполнена пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР вследствие пролапса или отрыва хорд МК. Исключались пациенты с тяжелой МР вследствие ишемической болезни сердца или кардиомиопатии (на основании предоперационной коронароангиографии), с синдромом Марфана, хронической ревматической болезнью сердца или любой другой клапанной патологией.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова и письменное информированное согласие получено у всех пациентов.

Данные о предоперационном применении препаратов БРА были получены из историй болезни. 43 пациента (18,5%) получали лозартан, телмисартан или валсартан до операции (основная группа). Большинство пациентов (190 человек; 81,5%) БРА не получали, они были включены в контрольную группу.

Трансторакальная эхокардиография была выполнена на дооперационном этапе всем обследованным с помощью эхокардиографов Vivid 7 Dim (GE Healthcare). ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок за линию кольца МК более чем на 2 мм в парастернальном продольном сечении. "Молотьящая створка" (flail leaflet) выявлялась при наличии высококомобильного кончика створки с протрузией в полость левого предсердия. Оценка утолщения створок ( $\geq 5$  мм) производилась в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении (рис. 1 А).

Степень МР оценивалась в соответствии с рекомендациями ASE по клапанной недостаточности.

Измерения размеров и объемов камер сердца, а также фракции выброса (ФВ) ЛЖ проводились в соответствии с рекомендациями ASE. Конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ, ФВ ЛЖ определяли, используя модифицированную формулу Симпсона из верхушечного четырех- и двухкамерного сечений. Оценка деформации миокарда проводилась с помощью методики speckle tracking, при частоте кадров серошкального изображения 50-55/сек. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare, США). Пиковая систолическая деформация определялась в момент закрытия аортального клапана, систолическая скорость деформации определялась как максимальное отрицательное значение в фазу выброса.

Пациенты были отобраны для хирургического вмешательства в соответствии с рекомендациями АНА/АСС [9]. В 196 случаях (84%) была выполнена реконструктивная операция для коррекции МР. Использовалась квадрангулярная или треугольная резекция пролабирующего сегмента, аннулопластика МК и, при необходимости, искусственные хорды. У 37 пациентов (16%), включая 5 пациентов (2%) с неудачными первичными реконструктивными вмешательствами, было выполнено протезирование МК с сохранением хорд.

В исследование были включены только пациенты с хирургически резецированным МК (частью задней створки или всем клапаном), у которых были выявлены характерные гистологические и макроскопические признаки миксоматозной дегенерации МК.

Гистологическое исследование срезов толщиной 5  $\mu$ m проводилось при окрашивании гематоксилин-эозином и по ван Гизон с эластикой. Оценивался миксоматоз спонгиозного слоя, с отрогами в другие слои створок, фрагментация и лизис коллагеновых

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов

Показатели	Терапия БРА (n=43)	Без терапии БРА (n=190)	p	
Возраст, годы	54 [45; 63]	53 [45; 61]	0,75	
Пол (мужчины), %	66%	65%	0,89	
Класс по NYHA, n (%)	I	7 (16%)	38 (20%)	0,28
	II	24 (56%)	89 (47%)	0,22
	III	10 (23%)	52 (27%)	0,62
	IV	2 (5%)	11 (6%)	0,67
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (12%)	28 (15%)	0,61	
ЧСС, уд./мин	74 [64; 85]	73 [63; 82]	0,52	
Систолическое АД, мм рт.ст.	146 [134; 158]	142 [132; 153]	0,24	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	75 [67; 83]	79 [66; 92]	0,18	
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (51%)	84 (44%)	0,41	
Диабет, n (%)	—	13 (7%)	0,075	
Иная медикаментозная терапия				
Бета-блокаторы, %	39 (89%)	69 (36%)	0,42	
Диуретики, %	12 (27%)	62 (33%)	0,32	

**Сокращения:** АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской ассоциации сердца.

и эластических волокон, лизис субэндотелиальной эластической мембраны [10]. Макроскопическими признаками миксоматозной дегенерации считалось диффузное или неравномерное утолщение створок до 3 мм, студневидная консистенция, наличие межхордальных капюшонов, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд (рис. 1 В).

Иммуногистохимическую характеристику срезов МК проводили со следующими первичными антителами: TGF-β1 (Santa Cruz Biotechnology, Inc), TGF-β2 (Thermo Fisher Scientific Inc), коллагеном III (BioGenex) и фибулином 5 (Abnova Corporation).

Все образцы были докрашены гематоксилином. Изображения иммуноокрашенных срезов были получены с помощью Leica DFC 490 (Leica Microsystems, Inc.) и проанализированы в Leica Application Suite V 4.5.0 и Image J 1.48v.

Количественная оценка проводилась путем подсчета клеток экспрессирующих TGF-β1 и TGF-β2, в пределах 10 случайно выбранных участков с высоким разрешением, делённых на общее количество клеток в образцах. Все слои МК (фиброзный/спонгиозный) оценивались и включались в количественную оценку клеток. Количественная оценка иммуногистохимического окрашивания для коллагена III и фибулина 5 выполнялась путем измерения площади окрашивания, деленной на общую площадь образцов.

Содержание TGF-β1 и TGF-β2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы Human TGF-β1 Platinum ELISA и Human TGF-β2 Platinum ELISA ("Bender MedSystems", Австрия). Исследования выполня-

лись на автоматическом иммуноферментном анализаторе "ELx 800" ("BioTek Instruments", США). Чувствительность (минимальный уровень детекции) определения TGF-β1 и TGF-β2 составила 5 пг/мл.

Статистика: оценка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха — Me [Q1; Q3], качественные — в абсолютных числах и процентах. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия Стьюдента, между качественными признаками — при помощи непараметрических методов (критерий Манна-Уитни). Различия между группами по частоте изучаемого признака определялись по методу χ<sup>2</sup>. Линейная взаимосвязь двух количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, качественных — с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs) или Кендалла (τt). Нормальность распределения анализируемых признаков оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова.

Проводился анализ независимых переменных, таких как уровни TGF-β, показатели деформации миокарда и утолщение клапана, с использованием одномерного линейного регрессионного анализа для выявления предикторов миксоматозной дегенерации МК.

Для выявления взаимосвязи между миксоматозной дегенерацией и терапией БРА, диуретиками или β-блокаторами использовали модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса).

Таблица 2

Сравнение основных эхокардиографических показателей обследованных групп

Показатели	Терапия БРА (n=43)	Без терапии БРА (n=190)	p
КДР, мм	50 [45; 54]	49 [44; 53]	0,36
КСР, мм	32 [28; 36]	30 [25; 36]	0,14
КДО, мл	104 [87; 120]	107 [89; 124]	0,52
КСО, мл	40,8 [32; 50]	40 [31; 49]	0,73
УО, мл	63 [51; 74]	66 [55; 78]	0,19
ФВ ЛЖ, %	62,2 [56; 69]	60,2 [53; 67]	0,11
Глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ, %	-15,5 [-13,75; -17,25]	-13,6 [-12,12; -15,08]	<0,0001
Скорость систолической продольной деформации, %	-1,16 [-1,05; -1,27]	-0,91 [-0,83; -0,99]	<0,0001
Е, м/с	1,32 [1,1; 1,54]	1,3 [1,15; 1,45]	0,63
Е/е'	13,9 [11; 16,8]	13,1 [9,86; 16,34]	0,32
ВИВР/Т <sub>Е-е'</sub>	2,3 [1,56; 3,04]	2,1 [1,29; 2,91]	0,32
Продольная раннедиастолическая скорость деформации, с <sup>-1</sup>	1,11 [1,01; 1,21]	1,06 [0,97; 1,15]	0,028
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	153 [126; 181]	155 [130; 181]	0,76
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	57 [52; 61]	56 [51; 60]	0,35
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	37 [31; 42]	38 [33; 43]	0,35

**Сокращения:** БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВИВР/Т<sub>Е-е'</sub> — соотношение времени изоволюметрической релаксации и разницы времени от начала комплекса QRS до начала волны Е и е', КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, Е — скорость раннего диастолического наполнения, Е/е' — соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и раннего диастолического расслабления левого желудочка.

Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 10 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5 (MedCalc Software).

**Результаты**

Согласно данным из историй болезни из 233 включенных в исследование пациентов, 43 пациента (18,5%) в до- и послеоперационном периоде принимали БРА (лозартан, телмисартан, валсартан) и составили группу исследования. 190 (81,5%) пациентов не получали БРА и были включены в контрольную группу.

Клиническая характеристика пациентов, разделенных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия терапии БРА, представлена в таблице 1.

По возрасту, половому соотношению достоверных различий между группами не отмечалось. До операции большинство пациентов имели умеренно выраженную симптоматику (II-III функциональный класс NYHA) и схожую продолжительность симптоматики (одышки или быстрой утомляемости при физической нагрузке). Фибрилляция предсердий имела только у 12% пациентов основной и 15% пациентов контрольной группы. Сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа, были одинаково распространены в обеих группах.

Не было существенных различий между группами по другим видам медикаментозного лечения, таким как β-адреноблокаторы и диуретики. Частота сердечных сокращений и артериальное давление были сопоставимы между группами.

Стандартные эхокардиографические параметры сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Между группами не было значимых различий в размерах и объемах ЛЖ. Несмотря на отсутствие разницы в ФВ ЛЖ, значения продольной деформации и скорости продольной деформации были выше в группе, получавшей БРА (рис. 2).

Глобальная диастолическая функция ЛЖ, оцениваемая по трансмитральным и тканевым доплеровским параметрам, позволяющим прогнозировать наполнение ЛЖ при тяжелой МР, таким как время изоволюметрической релаксации и его отношение к Т<sub>Е-е'</sub> (разницы времени от начала комплекса QRS до начала волны Е и е'), была одинаковой в обеих группах, но глобальная продольная ранняя диастолическая скорость деформации также была выше в группе БРА.

В однофакторном линейном регрессионном анализе на глобальную продольную систолическую деформацию влияла терапия БРА (отношение шансов (ОШ) 2,95; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,8-19,1; p<0,0001), пол (ОШ 1,97; 95% ДИ: 1,4-4,7; p=0,009), но не диуретики (ОШ 1,3; 95% ДИ: 0,8-2,7; p=0,57) или β-адреноблокаторы (ОШ 1,2; 95% ДИ: 0,9-1,6; p=0,69).

Индекс массы ЛЖ и индекс объема левого предсердия существенно не различались, также не было различий между группами по систолическому давлению в легочной артерии до операции.

При оценке эхокардиографических характеристик МК мы выявили достоверные различия длины и толщины створок МК между группами (табл. 3).

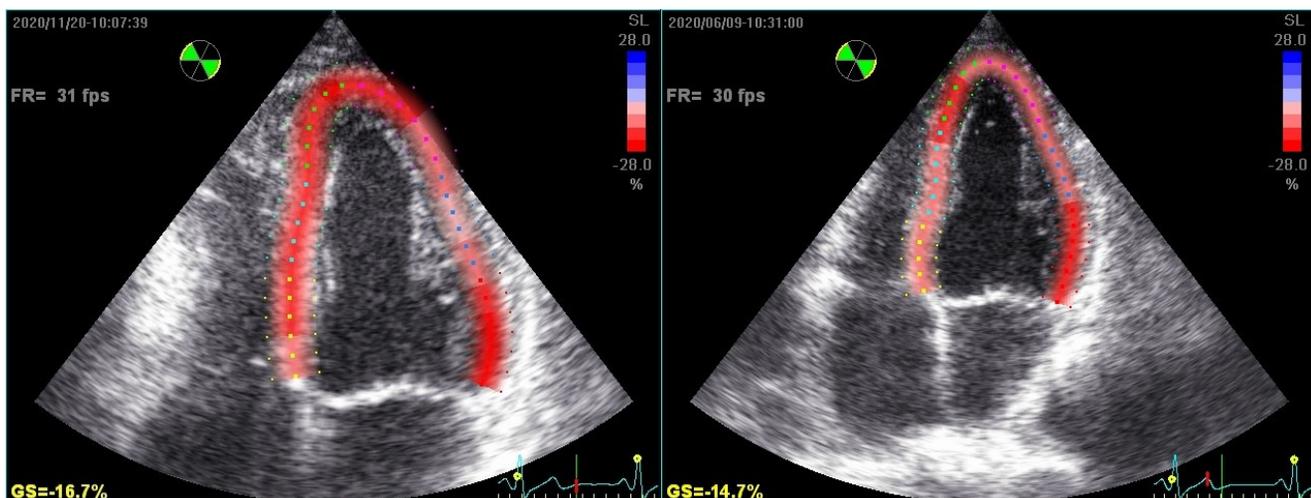


Рис. 2. Пример оценки глобальной продольной деформации ЛЖ у пациентов основной (слева) и контрольной (справа) групп.  
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 3

**Эхокардиографические и патоморфологические характеристики МК в зависимости от медикаментозной терапии**

Показатели	Терапия БРА (n=43)	Без терапии БРА (n=190)	p
Длина передней створки МК, мм*	23 [21; 25]	29 [26; 31]	<0,0001
Толщина передней створки МК, мм*	3,5 [2,6; 4,4]	4,2 [3,5; 4,9]	0,0004
Длина задней створки МК, мм*	14 [12; 16]	15 [13; 17]	0,02
Толщина задней створки МК, мм*	3,7 [3,2; 4,3]	5,0 [4,1; 5,9]	<0,0001
Утолщенные/неутолщенные створки МК, количество пациентов†	14/29	107/83	$\chi^2=7,9$ ; p=0,005
<i>Vena contracta</i> , мм	8 [6; 9]	8 [6; 9]	0,83
Радиус PISA, мм	12 [10,3; 12,7]	12 [10,4; 13,2]	0,32
Объем митральной регургитации, мл	70 [62,9; 76,1]	72 [66,5; 78,1]	0,08
Эффективная площадь отверстия регургитации, см <sup>2</sup>	0,38 [0,3; 0,46]	0,40 [0,31; 0,49]	0,38

Примечание: \* — по данным эхокардиографического исследования, † — по данным патоморфологического исследования.

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, МК — митральный клапан, PISA — площадь проксимальной изоскоростной поверхности (proximal isovelocitv surface area), *vena contracta* — ширина устья струи регургитации.

Таблица 4

**Результаты иммуногистохимического исследования образцов резецированных участков МК**

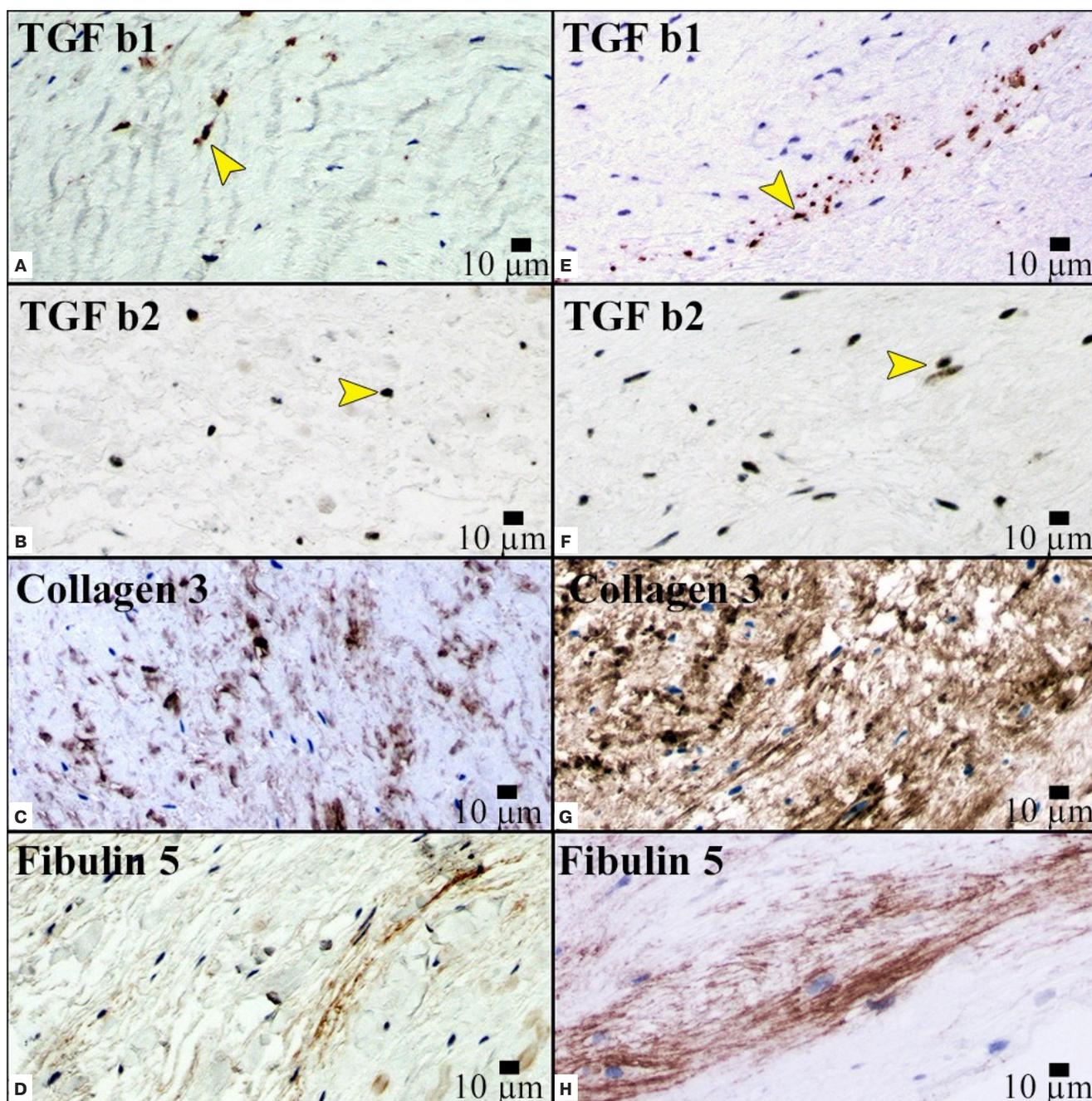
	Терапия БРА (n=43)	Без терапии БРА (n=190)	p
КИК, шт. в участках с высоким разрешением	70,0 [55,36; 84,64]	95,3 [68,39; 122,21]	0,0001
TGF-β1 положительные КИК, % от общего числа КИК	18,4 [5,99; 30,81]	32,6 [8,45; 56,75]	0,012
TGF-β2 положительные КИК, % от общего числа КИК	15,8 [5,01; 26,59]	38,2 [24,78; 51,62]	<0,00001
Площадь коллагена III типа, % от общей площади препарата	31,3 [24,02; 38,58]	43,8 [33,48; 54,12]	<0,00001
Площадь фибулина-5, % от общей площади препарата	2,7 [0,27; 5,13]	3,3 [1,07; 5,53]	0,29

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, КИК — клапанные интерстициальные клетки, TGF-β — трансформирующий фактор роста β.

У пациентов, принимающих БРА, створки МК были достоверно тоньше и короче, что свидетельствует о меньшей степени миксоматозной дегенерации. При этом, несмотря на отсутствие существенных различий по тяжести МР между группами по *vena contracta* и площади эффективного отверстия регургитации, имелась тенденция к меньшему ее объему у пациентов, принимающих сартаны. Также

терапия БРА отрицательно коррелировала с тяжестью МР ( $r_s=-0,79$ ;  $p<0,0001$ ).

Схожие с эхокардиографическими данные были получены и при анализе патоморфологических данных о строении удаленных в ходе хирургического вмешательства участков створок МК. У большего количества пациентов в контрольной группе имелись избыточные миксоматозные створки (утолщение створки



**Рис. 3.** Иммуногистохимический анализ. Примеры определения количества КИК экспрессирующих TGF-β1 и TGF-β2 (указаны желтыми стрелками) в основной (А и В) и контрольной группе (Е и F), определения площади окрашивания на коллаген III типа и фибулин-5 в основной (С и D) и контрольной группе (G и H). **Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

≥3 мм, межхордальные капюшоны), чем в основной группе (107 vs 14 пациентов;  $\chi^2=7,9$ ;  $p=0,005$ ). При определении диагностической точности в выявлении миксоматозных изменений МК в ходе эхокардиографии по сравнению с морфологическим исследованием она оказалась высокой и составила 0,87 (95% ДИ: 0,70-0,95).

Гистологическое исследование показало дезорганизацию коллагеновых и эластиновых волокон, экспансию спонгиозного слоя в фиброзный в обеих группах.

Также иммуногистохимическое исследование образцов резецированных участков МК (табл. 4) выявило меньшую площадь коллагена III типа в образцах пациентов из основной группы по сравнению с контролем и отсутствие различий в экспрессии фибулина-5.

Образцы резецированных участков МК в контрольной группе показали более высокую плотность КИК. Экспрессирующие TGF-β1 и TGF-β2 КИК встречались значительно реже в образцах пациентов группы БРА, чем в образцах МК контрольной группы (рис. 3).

Таблица 5

**Влияние терапии на развитие миксоматоза у пациентов с ПМК и тяжелой МР по данным модель пропорциональных рисков**

Фактор	Отношение шансов	p
Терапия БРА	0,85 (95% ДИ: 0,51-0,97)	0,01
Терапия диуретиками	1,07 (95% ДИ: 0,78-1,66)	0,56
Терапия бета-блокаторами	1,03 (95% ДИ: 0,84-1,58)	0,69

**Сокращения:** БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал.

Площадь окрашивания на коллаген III типа и количество TGF- $\beta$ 2-положительных клеток при этом показали слабую, но высокодостоверную корреляцию ( $r=0,28$ ;  $p=0,000014$ ) в основной группе.

Использование регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса позволило определить относительный риск развития миксоматоза на фоне терапии БРА (табл. 5). Лечение диуретиками и  $\beta$ -блокаторами не влияло на относительный риск миксоматозной дегенерации у всех пациентов с ПМК.

### Обсуждение

TGF- $\beta$  играет ключевую роль в развитии МК, и ряд исследований показали, что гиперактивация TGF- $\beta$  сигнального пути, в т.ч. за счет системы ангиотензина II, обуславливает те патологические изменения, которые наблюдаются в ЭЦМ миксоматозно измененного МК [4, 8]. Наше исследование показывает, что общее количество КИК и количество TGF- $\beta$ 1/TGF- $\beta$ 2 положительных КИК в резецированных образцах МК были значительно ниже у пациентов, получавших лечение БРА, по сравнению с контрольной группой.

Повышение соотношения коллагенов III/I типа является типичным признаком дизрегуляции продукции ЭЦМ при ПМК и приводит к уменьшению механической прочности миксоматозных створок [11]. Мы продемонстрировали более низкую экспрессию коллагена III типа и меньшую толщину створок МК у пациентов, получающих терапию сартанами, что является очевидным результатом ингибирования активности TGF- $\beta$  сигнального пути с помощью БРА.

Другой характерной чертой миксоматозного ПМК является дезорганизация эластических фибриллярных структур. Мы оценили продукцию фибулина-5, гликопротеина внеклеточного матрикса, необходимого для нормального эластогенеза, который координированно экспрессируется с эластином и, как было показано, опосредован каноническим TGF- $\beta$

сигнальным путем [12]. Однако в нашем исследовании нет различий между группами в продукции фибулина-5 в образцах резецированных створок МК. Литературные данные также свидетельствуют и нарушении целостности эластических волокон преимущественно в коже и аорте у пациентов с различными наследственными нарушениями соединительной ткани, прежде всего при *cutis laxa*, и в настоящее время нет данных о влиянии фибулина-5 на эластогенез при миксоматозном ПМК.

Уровни трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 и - $\beta$ 2 в сыворотке также были выше у пациентов с ПМК в контрольной группе. Способность БРА снижать уровень TGF- $\beta$ 1 в плазме была показана у пациентов с синдромом Марфана [13], но наше исследование впервые показало, что терапия БРА влияет не только на уровень TGF- $\beta$ 1, но и на уровень TGF- $\beta$ 2 у пациентов с миксоматозным ПМК.

В обеих группах больных нами было выявлено пограничное снижение дооперационной систолической функции ЛЖ, оцененной стандартными методами (ФВ по Симпсону). Зависимость ФВ от преднагрузки существенно ограничивает точную оценку систолической функции ЛЖ при тяжелой МР. Напротив, деформация миокарда в меньшей степени зависит от пред- и постнагрузки и повышает чувствительность выявления дисфункции миокарда [14]. Одним из результатов нашего исследования стало выявление снижения глобальной продольной систолической деформации и скорости деформации миокарда в контрольной группе по сравнению с группой терапии БРА. Поскольку как ренин-ангиотензиновая система, так и система TGF- $\beta$  являются ключевыми медиаторами адаптации миокарда к гемодинамической перегрузке, которая включает гипертрофию кардиомиоцитов, гиперпродукцию ЭЦМ и фиброз, то их ингибирование БРА препятствует снижению сократительной функции ЛЖ [15].

### Заключение

Обнаруженные в данном исследовании результаты открывают новые перспективы для патогенетической терапии у пациентов с ПМК. С учетом того, что терапия БРА показала благоприятный эффект на экспрессию TGF- $\beta$ , выраженность миксоматозной дегенерации МК и на параметры систолической деформации миокарда ЛЖ, это может стать основой для разработки новых методов лечения для пациентов с ПМК.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Malev EG. Mitral valve prolapse. In: Faculty therapy (selected sections): in 3 v.: a textbook for medical universities. SPb: SpecLit, 2022. V. II: Diseases of the heart and vessels: 137-41. (In Russ.) Малев Э.Г. Проплап митрального клапана. В кн: Факультетская терапия (избранные разделы): в 3 т.: учебник для медицинских вузов. СПб: СпецЛит, 2022. Т. II: Болезни сердца и сосудов:137-41. ISBN: 978-5-299-01156-2.
2. Roselli C, Yu M, Nauffal V, et al. Genome-wide association study reveals novel genetic loci: a new polygenic risk score for mitral valve prolapse. *Eur Heart J.* 2022;43(17):1668-80. doi:10.1093/eurheartj/ehac049.
3. Malev EG, Zemtsovskiy EV, Omelchenko MI, et al. The role of transforming growth factor- $\beta$  in the pathogenesis of mitral valve prolapse. *Kardiologiya.* 2012;52(12):34-9. (In Russ.) Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Омельченко М.Ю. и др. Роль трансформирующего  $\beta$ -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана. *Кардиология.* 2012;52(12):34-9.
4. Tang Q, McNair AJ, Phadwal K, et al. The role of transforming growth factor- $\beta$  signaling in myxomatous mitral valve degeneration. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:872288. doi:10.3389/fcvm.2022.872288.
5. Yagoda AV, Gladkikh NN, Gladkikh LN, et al. Mediators of intracellular interactions and endothelial function in myxomatous mitral valve prolapse. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(1):28-32. (In Russ.) Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. и др. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном пролапсе митрального клапана. *Российский кардиологический журнал.* 2013;(1):28-32. doi:10.15829/1560-4071-2013-1-28-32.
6. Malev E, Luneva E, Reeva S, et al. Circulating transforming growth factor-beta levels and myocardial remodeling in young adults with mitral valve prolapse patients. *Prog Pediatr Cardiol.* 2021;62:101347. doi:10.1016/j.ppedcard.2021.101347.
7. van Andel MM, Indrakusuma R, Jalalzadeh H, et al. Long-term clinical outcomes of losartan in patients with Marfan syndrome: follow-up of the multicentre randomized controlled COMPARE trial. *Eur Heart J.* 2020;41(43):4181-7. doi:10.1093/eurheartj/ehaa377.
8. Ronco D, Buttiglione G, Garatti A, et al. Biology of mitral valve prolapse: from general mechanisms to advanced molecular patterns — a narrative review. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1128195. doi:10.3389/fcvm.2023.1128195.
9. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.
10. Mitrofanova LB, Kovalsky GB. Morphological characteristics and differential diagnosis of heart valve diseases. *Arkhiv patologii.* 2007;69(10):24-31. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца. *Архив патологии.* 2007;69(10):24-31.
11. Sadeghinia MJ, Aguilera HM, Urheim S, et al. Mechanical behavior and collagen structure of degenerative mitral valve leaflets and a finite element model of primary mitral regurgitation. *Acta Biomater.* 2023;164:269-81. doi:10.1016/j.actbio.2023.03.029.
12. Sun B, Tomita B, Salinger A, et al. PAD2-mediated citrullination of fibulin-5 promotes elastogenesis. *Matrix Biol.* 2021;102:70-84. doi:10.1016/j.matbio.2021.07.001.
13. Stark VC, Olfe J, Diaz-Gil D, et al. TGF $\beta$  level in healthy and children with Marfan syndrome—effective reduction under sartan therapy. *Front Pediatr.* 2024;12:1276215. doi:10.3389/fped.2024.1276215.
14. Pace N, Sellal JM, Venner C, et al. Myocardial deformation in malignant mitral valve prolapse: A shifting paradigm to dynamic mitral valve-ventricular interactions. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1140216. doi:10.3389/fcvm.2023.1140216.
15. Vistnes M. Hitting the target! Challenges and opportunities for TGF- $\beta$  inhibition for the treatment of cardiac fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(3):267. doi:10.3390/ph17030267.