СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА — ВКЛАД ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β : КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Омельченко М. Ю., Малев Э. Г., Митрофанова Л. Б., Васина Л. В., Земцовский Э. В., Недошивин А. О.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 99–101

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-99-101>

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, трансформирующий фактор роста- β .

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Омельченко М. Ю.* — к.м.н., н.с. НИЛ профилактической кардиологии, Малев Э. Г. — д.м.н., в.н.с. НИЛ соединительнотканых дисплазий, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Васина Л. В. — д.м.н., с.н.с. НИЛ микроциркуляции, Земцовский Э. В. — д.м.н., профессор, зав. НИЛ сое-

динительнотканых дисплазий, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь Центра.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marina_trial@mail.ru

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДР — конечный диастолический размер, МК — митральный клапан, ПМК — пролапс митрального клапана, TGF- β — трансформирующий фактор роста- β , ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 27.03.2018

Рецензия получена 05.04.2018

Принята к публикации 11.04.2018

FAMILY CASE OF MITRAL VALVE PROLAPSE — IMPACT OF INCREASED LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β

Omelchenko M. Yu., Malev E. G., Mitrofanova L. B., Vasina L. V., Zemtsovsky E. V., Nedoshivin A. O.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 99–101

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-99-101>

Key words: mitral valve prolapse, transforming growth factor β .

National Almazov Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является распространенной клапанной патологией, а миксоматозная дегенерация митрального клапана (МК) — наиболее частой причиной тяжелой митральной недостаточности (МН), требующей хирургической коррекции [1]. Ряд последних исследований указывают на основную роль трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в качестве медиатора миксоматозных изменений. При повышении экспрессии TGF- β , клапанные интерстициальные клетки приобретают признаки активированных миофиibroбластов, пролиферируют и продуцируют повышенное количество протеогликанов и металлопротеаз, что приводит к ремоделированию коллагена и эластичных волокон в фиброзном слое створок МК [2, 3].

Мы представляем случай первичного ПМК в двух поколениях одной семьи, с оценкой активности тканевого и циркулирующего TGF- β .

Пациент 3., 1949 года рождения. В 10-летнем возрасте по данным аускультации и фонокардиографии была выявлена МН. В 1994г, в возрасте 45 лет, при эхокардиографии — миксоматозная дегенерация, пролапс задней створки МК, МН III степени, увеличение ЛЖ (конечный диастолический размер (КДР) 64 мм). Однако пациент был бессимптомен и от хирургического лечения отказался. С 1995г отмечал повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм

рт.ст., по поводу чего получал терапию антагонистами кальция (верапамил 40 мг) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (аккупро 10 мг). В 2000г при эхокардиографии: КДР 70 мм, фракция выброса 68%. Отметил появление утомляемости при физической нагрузке, дал согласие на хирургическое вмешательство. При выполнении коронарографии локальных стенозов выявлено не было. В сентябре 2000г выполнена операция — пластика задней створки МК и имплантация кольца Carpentier-Edwards 32 (рис. 1).

Патоморфологическое исследование резецированного участка створки выявило его неравномерное утолщение, студневидную консистенцию. При микроскопии выявлено повышенное содержание миофиibroбластов (95 в поле зрения). Количество TGF- β_1 и TGF- β_2 позитивных клеток было повышено и составило 33 и 38%, соответственно (рис. 2).

За все время послеоперационного наблюдения МН оставалась приклапанной. Получал терапию: эналаприл 10 мг, бисопролол 2,5 мг. В 2009г зарегистрирован пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии (рис. 3), по поводу чего получал амиодарон 200 мг. С 2011г эналаприл был заменен на лозартан 25 мг.

В 2012г, на фоне приема блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА), уровни сывороточного

Рис. 1. Эхокардиограмма, парастеральное сечение по короткой оси. Справа — опорное кольцо МК, слева — шов задней створки МК (стрелка).

Рис. 2. Микроскопическое исследование резецированных участков створок МК. Миофибробласты, экспрессирующие TGF- β_1 (вверху) и TGF- β_2 (внизу).

TGF- β были в норме и составили: TGF- β_1 — 6,912 нг/мл (норма <14,75 нг/мл), TGF- β_2 — 1,132 нг/мл (норма <2,0 нг/мл).

Сын пациента 3., 1989 года рождения, сиблингов нет. О пролапсе МК известно с 4-летнего возраста. С 10 лет выявляется умеренная МН. В настоящее время бессимптомен, однако отмечается лабильность АД. С 2007г принимает бета-блокаторы (метопролол 37,5 мг) и иАПФ (аккупро 10 мг).

В 2012г был определен уровень TGF- β в сыворотке крови. TGF- β_1 был повышен и составил 19,566 нг/мл, TGF- β_2 — в пределах нормы — 0,423 нг/мл.

В настоящее время при ЭхоКГ выявляется миксоматозный пролапс обеих створок МК (рис. 4), умеренная МН, аккупро заменен на лозартан 25 мг.

Течение миксоматозного ПМК зачастую осложняется развитием МН, требующей хирургического вмешательства, и желудочковыми нарушениями ритма. Даже раннее выявление ПМК в детском возрасте не позволяет предотвратить развитие указанных осложнений, в связи с наследственным характером ПМК и отсутствием возможности патогенетической терапии.

Рис. 3. Неустойчивый пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений 115 уд./1 мин.

В последнее время обсуждается перспективность подавления активности TGF- β при ПМК. В ряде *in vitro* и *in vivo* исследований было показано усиление продукции TGF- β миофибробластами и кардиальными фибробластами под влиянием ангиотензина II [4]. Соответственно, иАПФ и БРА могут снижать экспрессию TGF- β и препятствовать его основным эффектам [5].

Терапия иАПФ или БРА ранее не применялась у пациентов с ПМК, однако в работе Geirsson A, et al. было показано ингибирование БРА продукции экстрацеллюлярного матрикса, индуцированной TGF- β , в культуре интерстициальных клеток, полученной у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК, что открывает перспективы применения этих групп препаратов для замедления прогрессирования миксоматоза [3].

Литература

1. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease-current management and future challenges. *Lancet*. 2016; 387 (10025): 1324-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00558-4.
2. Rizzo S, Basso C, Lazzarini E, et al. TGF-beta1 pathway activation and adherens junction molecular pattern in nonsyndromic mitral valve prolapse. *Cardiovasc Pathol*. 2015; 24 (6): 359-67. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.07.009.
3. Geirsson A, Singh M, Ali R, et al. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*. 2012; 126 (11 Suppl 1): S189-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082610.
4. Lyu L, Wang H, Li B, et al. A critical role of cardiac fibroblast-derived exosomes in activating renin angiotensin system in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 89: 268-79. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.022.
5. Yu C, Jeremy R. Angiotensin, transforming growth factor β and aortic dilatation in Marfan syndrome: of mice and humans. *IJC Heart & Vasculture*. 2018; 18: 71-80. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.02.009.

Рис. 4. Эхокардиограмма, парастернальное продольное сечение. Пролапс передней (3 мм) и задней (7 мм) створок МК.