

РОЛЬ СЕЛЕКТИНОВ И МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ В РАЗВИТИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ

С целью изучения плазменного уровня селектинов (E, L, P), молекул межклеточной (ICAM-1), тромбоцитарно-эндотелиальной (PECAM-1), сосудистой (VCAM-1) адгезии и их взаимосвязи с желудочковыми нарушениями ритма обследовано 82 пациента (65 мужчин и 17 женщин, средний возраст 21,7±4,2 лет) с клиническими признаками дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, желудочковые нарушения ритма сердца, желудочковая экстрасистолия, селектины, молекулы межклеточной адгезии, эндотелиальная дисфункция.

To study plasma levels of selectins (E, L, P), intercellular (ICAM 1), platelet-endothelial (PECAM 1), and vascular (VCAM 1) cell adhesion molecules and their interrelations with ventricular arrhythmias, 82 patients aged 21.7±4.2 years (65 men and 17 women) with clinical signs of the connective tissue dysplasia were examined.

Key words: connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, ventricular premature beats, selectins, intercellular adhesion molecules, endothelial dysfunction.

Дисплазиями соединительной ткани (ДСТ) называют нарушения соединительной ткани полигенной мультифакториальной природы, объединённые на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [10]. Клинические проявления ДСТ наиболее часто реализуются на уровне сердечно-сосудистой системы, манифестируя, в том числе, аритмическим синдромом [8, 14, 17]. Диапазон аритмий, выявляемых при ДСТ, отличается разнообразием: синусовая аритмия, миграция водителя ритма, экстрасистолия, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия (ЖТ), синдром WPW и др. [7, 12, 14, 16]. Очевидно и различное клиническое значение аритмий при ДСТ - от вполне доброкачественных до потенциально жизнеугрожающих. Проблема клинически и прогностически значимых аритмий имеет особую актуальность у молодых пациентов с ДСТ, поскольку определяет необходимость решения вопросов профессиональной ориентации и военно-врачебной экспертизы. К значимым для течения и прогноза аритмиям относятся, в первую очередь, желудочковые нарушения ритма.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) при ДСТ встречается в 11,3-62,9% случаев, при этом частые, полиморфные, парные, групповые экстрасистолы составляют до трети наблюдений. Пароксизмы ЖТ при ДСТ регистрируются в 0,9-5,5% случаев [5, 6, 12]. Возникновению желудочковых аритмий (ЖА) при ДСТ способствуют в числе прочего аномальная тракция папиллярных мышц вследствие пролабирования атриовентрикулярных клапанов, миксоматозная дегенерация клапанов, митральная регургитация, гиперсимпатикотония, удлинение интервала QT, поздние потенциалы желудочков, аномально расположенные хорды [10, 14, 19, 24]. Несмотря на то, что в целом патогенез ЖА у пациентов с ДСТ установлен, остается много нерешенных вопросов, связанных с их ранним выявлением и прогнозированием. Очевидна необходимость дальней-

шего поиска методов стратификации риска, учитывающих наиболее важные сведения о патогенезе аритмий.

В настоящее время накапливается информация о роли в формировании аритмий гуморальных факторов. Так, отмечено потенциальное аритмогенное влияние избыточной активации тромбоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, субпопуляций В-лимфоцитов, неэстерифицированных жирных кислот, провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, эндогенных опиоидных пептидов, гистамина, серотонина, процессов перекисного окисления липидов и т.д. [1, 3, 4, 21].

Значение гуморальных факторов в возникновении и поддержании аритмий при ДСТ является наименее изученным аспектом проблемы. Y.Turker и соавт. сообщают об отсутствии прогностической значимости С-реактивного белка в возникновении ЖА при пролапсе митрального клапана (ПМК) [24]. Другие исследователи указывают на предикторную роль в отношении парной ЖЭС у пациентов с ПМК повышенного уровня профибротического хемокина MCP-1 [22]. Неясным до настоящего времени остаётся вклад нарушенных процессов межклеточного взаимодействия в развитие ЖА при ДСТ. В этой связи целью работы явилось изучение плазменного уровня селектинов (E, L, P), молекул межклеточной (ICAM-1), тромбоцитарно-эндотелиальной (PECAM-1), сосудистой (VCAM-1) адгезии и их взаимосвязи с желудочковыми нарушениями ритма у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 82 пациента (65 мужчин и 17 женщин, средний возраст 21,7±4,2 лет) с клиническими признаками ДСТ. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 35 лет; наличие внешних и/или висцеральных признаков ДСТ, информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наследственные синдромы (Марфана, Элерса-Данло, Романо-Уорда и др.); другая

сердечнососудистая патология (гипертоническая болезнь, симптоматические артериальные гипертензии, ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, травмы грудной клетки и др.); острые и хронические в периоде обострения заболевания внутренних органов; эндокринная патология; беременность и послеродовый период; злокачественные заболевания. Пациенты отрицали злоупотребление алкоголем, приём наркотических веществ. Курение (1-2 сигарет/день в течение 3-4 лет) отметили 4,9% пациентов. Контрольную группу сформировали 10 здоровых людей (6 мужчин, 4 женщины), сопоставимые по возрасту, без признаков ДСТ.

Основными жалобами были головокружение в ортостазе (60,9% случаев), кардиалгии (53,7%), эпизоды учащённого сердцебиения (26,8%), чувство нехватки воздуха при волнении (23,2%), «перебои» в работе сердца (20,7%), общая слабость, быстрая утомляемость (14,6%). Продолжительность аритмического анамнеза составила 2 [1,0-5,0] года. Приём антиаритмических препаратов (аллапинин, кораксан, сотагексал, конкор), а также магнерота в анамнезе отмечен у 7,3% больных ДСТ. На момент обследования указанные препараты не принимались в течение пяти и более периодов полувы-

Таблица 1.

Характеристика нарушений сердечного ритма (кроме желудочковых) у пациентов с ДСТ

	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=62)
Синусовая тахикардия	5,0	6,5
Синусовая аритмия	55,0	29,0
МВР по предсердиям	30,0	6,5
Одиочная НЖЭ	70,0	27,4
НЖЭ более 1000 при ХМ	0,0	4,8
Парная НЖЭ	25,0	16,1
Групповая НЖЭ	15,0	8,1
НЖ ускоренный ритм	5,0	9,7
ПНЖТ	0,0	6,5
ПФП	5,0	0,0
СА-блокада	10,0	0,0
АВБ I степени	15,0	1,6
АВБ II степени 1 типа	15,0	9,7
АВБ II степени 2 типа	5,0	0,0
Неполная БПНПГ	20,0	3,2
Феномен CLC	0,0	1,6
Феномен WPW	10,0	8,0
Синдром WPW	5,0	1,6
СРР	25,0	14,5

где, МВР - миграция водителя ритма, НЖЭ - наджелудочковая (НЖ) экстрасистолия, ПНЖТ - пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, ПФП - пароксизмальная фибрилляция предсердий, СА - синоаурикулярная, АВБ - атриовентрикулярная блокада, БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса, СРР - синдром ранней реполяризации желудочков

ведения. Наследственность, отягощённая по аритмиям, не прослеживалась.

Диспластический фенотип оценивали с учётом Российских рекомендаций I пересмотра [10]. Степень системного вовлечения соединительной ткани в среднем составила 2,0 [1,0-3,8] балла. Среди внешних диспластических признаков чаще всего встречались астенический тип конституции (54,9%), сколиоз (41,5%), продольное плоскостопие (36,6%), нарушения роста и скученность зубов (29,3%). Реже были отмечены арахнодактилия (18,3%), гипермобильность суставов (17,1%), воронкообразная деформация грудной клетки I степени (15,9%), высокое «арковидное» нёбо (14,6%), атрофические стрии (3,7%) и другие.

Эхокардиографически с использованием матричного фазированного датчика 3,5 МГц (Vivid-3, Израиль) у всех пациентов были выявлены малые аномалии сердца. В их структуре преобладали аномально расположенные хорды левого желудочка (95,1% наблюдений) и ПМК (89%). Реже визуализировались открытое овальное окно (18,3%), аневризма межпредсердной перегородки (10,9%), двустворчатый аортальный клапан (4,9%), пролапс трикуспидального клапана (1,2%), увеличенная евстахиева заслонка (1,2%). При этом в 90,2% случаев регистрировались комбинации 2-4 малых аномалий сердца. Степень пролабирования клапанов и клапанной регургитации не превышала вторую.

Совокупность внешних и висцеральных фенотипических признаков позволила верифицировать следующие диспластические синдромы и фенотипы: синдром ПМК (84,1% больных), неклассифицируемый фенотип (3,8%), миксоматозный ПМК (1,2% пациентов), синдром гипермобильности суставов (1,2%), доброкачественная гипермобильность суставов (1,2%). Повышенная диагностическая стигматизация выявлена у 8,5% пациентов.

С учётом данных холтеровского мониторирования ЭКГ (Кардиотехника-04, Россия) больные ДСТ были условно разделены на две группы. Первую группу составили 20 пациентов (16 мужчин и 4 женщины, средний возраст $22,5 \pm 4,2$ лет) с ЖА. Вторую группу сформировали 62 человека (49 мужчин и 13 женщин, средний возраст $21,4 \pm 3,9$ лет) без ЖА. Существенных различий диспластических признаков в сравниваемых группах больных не определялось.

ЖА у больных 1-й группы были представлены одиночной (80% случаев), в том числе частой (35%) и полиморфной (15%), а также парной (35%) и групповой ЖЭС (5%), пароксизмами ЖТ (5%). При оценке распределения ЖЭС по классификации B.Low и M.Wolf в модификации M.Ryan выявлено, что к 1 градации относилась ЖЭС у 40% пациентов, к 2-ой - у 15%, к 3-ей - у 5%, к 4-ой - у 35% и к 5-ой - у 5%. Дополнительные (помимо желудочковых) нарушения ритма и проводимости у больных 1-й группы и ЭКГ-фенотип пациентов 2-й группы представлены в табл. 1.

Методом иммуноферментного анализа были определены плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, PECAM-1 и VCAM-1 (Bender Med-Systems GmbH, Австрия). Статистические расчёты проводились с помощью программ «Biostat 4.0» и «At-

teStat». Результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом: 25-й и 75-й перцентили. Поскольку распределение показателей селектинов и молекул адгезии отличалось от нормального, использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (при сравнении изменений между двумя группами), Крускала-Уоллиса (для выявления различий в совокупности трёх и более групп) и Данна (при сравнении изменений между тремя и более группами). Для выявления связей вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s). Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Оценивали относительный риск (RR) и 95% доверительный интервал (CI). Диагностическую ценность признака определяли его чувствительностью (Se), специфичностью (Sp), прогностичностью положительного результата (PVP), прогностичностью отрицательного результата (PVN), диагностической точностью (Ac). Выполнение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистический анализ показал, что в общей группе пациентов с ДСТ плазменное содержание Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 было значительно выше, а PECAM-1, наоборот, ниже, чем у здоровых людей. Уровни L- и P-селектинов не имели достоверных различий с контролем (табл. 2). Для выяснения роли селектинов и молекул адгезии в развитии ЖА при ДСТ показатели изучаемых медиаторов были сопоставлены в группах больных с ЖА и без таковой. При наличии ЖА уровни Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 превышали соответствующие показатели у здоровых людей. Пациенты с ДСТ без ЖА характеризовались только повышенным уровнем молекулы ICAM-1.

Выявленные особенности стали основой для оценки прогностической значимости Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 в отношении развития желудочковых нарушений ритма при ДСТ. За верхнюю границу нормы (ВГН) указанных молекул принимали уровень, превышающий 99-й перцентиль эталонной контрольной группы. Из данных табл. 3 следует, что превышающие верхнюю границу нормы показатели Е-селектина и ICAM-1 не обладают предикторной ценностью в отношении ЖА при ДСТ. Достоверно о риске возникновения ЖА свидетельствовало лишь повышение уровня молекулы VCAM-1.

Сопоставление диагностической ценности различных уров-

ней повышения Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 для прогноза риска желудочковых аритмий у больных ДСТ (табл. 4) показало, что повышение концентрации молекул свыше 2-х норм обладало высокими специфичностью, прогностичностью отрицательного результата и точностью. Повышение указанных медиаторов межклеточных взаимодействий в диапазоне от 1 до 2-х верхних границ нормы характеризовалось лишь высокой прогностичностической ценностью отрицательного результата.

Учитывая различную клиническую значимость ЖЭС, мы провели корреляционный анализ между показателями селектинов и молекул адгезии и градацией ЖЭС. Взаимосвязи между изучаемыми показателями селектинов, молекул адгезии и клинической значимостью ЖЭС у пациентов с ДСТ не наблюдалось ($p > 0,05$). Вместе с тем выявлено, что при одновременном увеличении уровня в плазме 2-3 молекул (например, Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1) риск возникновения ЖЭС высоких градаций возрастал в 2,6 раза (RR 2,6; 95% CI 1,1; 6,1). Чувствительность результата 63,6%, специфичность - 88,9%, диагностическая ценность положительного результата - 87,5%, отрицательного - 87,5%, точность - 75%. При попытке расчёта диагностической эффективности повышения какой-либо одной из обсуждаемых молекул риск ЖА высоких градаций определялся как достаточно низкий (RR 0,4; 95% CI 0,1; 0,9).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема успешной диагностики и курации больных ДСТ с ЖА - это и проблема своевременного выявления неинвазивных маркеров риска их возникновения. Есть основания полагать, что значимый вклад в патогенез аритмии вносит эндотелиальная дисфункция [26]. Как известно, в физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии [20]. Гиперсекреция молекул на мембранах эн-

Таблица 2.

Концентрация селектинов и молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ДСТ и здоровых людей (Me [P25-P75])

Изучаемый показатель	Пациенты с ДСТ (n=82)			Здоровые (n=10)	p**
	С ЖА (n=20)	Без ЖА (n=62)	Всего (n=82)		
L-селектин	4520,0 [4000,0-5100,0]	5060,0 [4135,0-5200,0]	5000,0 [4010,0-5200,0]	5200,0 [3550,0-6600,0]	0,325
Е-селектин	45,5 [35,3-59,1]*	43,0 [34,5-55,5]	43,2 [34,6-56,3]	36,5 [28,0-38,3]	0,016
P-селектин	116,3 [79,1-139,1]	97,1 [77,4-127,3]	98,7 [77,8-138,4]	105,9 [93,7-145,9]	0,236
ICAM-1	777,5 [613,1-1080,0]*	682,1 [606,2-882,2]*	683,2 [607,5-938,7]	576,9 [560,5-617,0]	0,004
PECAM-1	52,5 [39,4-64,9]	48,6 [38,5-60,1]	49,0 [38,5-60,9]	56,7 [53,0-70,0]	0,039
VCAM-1	950,0 [841,3-1492,5]*	805,0 [636,8-1112,5]	882,5 [656,2-1161,3]	500,0 [313,8-765,0]	0,004

где, ЖА - желудочковые аритмии, * - $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми, ** - между всеми пациентами с ДСТ и контрольной группой

дотелиальных клеток отражает активацию эндотелия [23]. Маркерами эндотелиоза считаются растворимые молекулы ICAM-1, VCAM-1 и E-, P-селектины [2].

В этой связи установленное нами повышенное плазменное содержание E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и сниженное - PECAM-1 отражают изменения при ДСТ так называемого эндотелиального фенотипа. Считается очевидным наличие дисфункции эндотелия у пациентов с ДСТ [8]. Так, в случаях миксоматозного митрального пролапса указывалось на отклонения в уровнях ростовых факторов (FGF-b, TGF- β 1), цитокинов (IL-1 β , TNF- α), эндотелина-1, свидетельствующие о нарушениях гемоваскулярного гемостаза [15]. Низкий уровень PECAM-1 в общей группе ДСТ, по-видимому, объясняется генетически предопределенными изменениями взаимосвязи тромбоцит-сосудистая стенка при доминировании гипоагрегационных сдвигов у значительного числа пациентов [5, 8].

В нашем исследовании ЖА при ДСТ были сопряжены с гиперэкспрессией E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 и нормальным уровнем PECAM-1. Отсутствие характерного для ДСТ в целом снижения PECAM-1 у больных с ЖА, вероятно, свидетельствует о начальном сдвиге соотношения тромбоцит-сосудистая стенка в сторону гиперагрегации и высвобождения биологически активных веществ с проаритмогенным действием. Ранее у больных ПМК с митральной регургитацией II степени и при миксоматозной дегенерации ПМК было показано повышение уровня тромбоксана и/или нарушение его соотношения с простагландином [5].

Таблица 3.

Оценка риска возникновения желудочковых аритмий у пациентов с ДСТ по уровню E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1

Показатель	Больные ДСТ (%)		RR	95% CI
	С ЖА (n=20)	Без ЖА (n=62)		
E-селектин > 40,9 нг/мл	65,0	58,1	1,2	0,6; 2,8
ICAM-1 > 632,4 нг/мл	70,0	67,7	1,5	0,6; 3,5
VCAM-1 > 794,4 нг/мл	80,0	50,0	2,9	1,1; 8,1

Таблица 4.

Диагностическая ценность изучаемых признаков в прогнозе желудочковых аритмий при ДСТ

Диапазон	Признак, %				
	Se	Sp	PVP	PVN	Ac
E-селектин					
> 1 до 2-х ВГН	45,0	54,8	24,3	75,6	52,4
> 2-х ВГН	20,0	90,3	40,0	77,8	73,2
ICAM-1					
> 1 до 2-х ВГН	55,0	41,9	23,4	74,3	45,1
> 2-х ВГН	15,0	95,2	50,0	77,6	75,6
VCAM-1					
> 1 до 2-х ВГН	50,0	58,1	27,8	78,3	56,1
> 2-х ВГН	30,0	91,9	54,5	80,3	76,8

где, ВГН - верхняя граница нормы

Миксоматозная дегенерация, пролабирование створок, гемодинамически значимая митральная регургитация изначально рассматриваются в числе причин ЖА, при этом необходимо учитывать, что сама аритмия может приводить к активации гемостаза и ухудшению реологии крови [10, 14, 24, 25].

Повышение уровня ICAM-1 в группе ДСТ без ЖА может характеризовать исходно существующую функциональную перестройку эндотелия у данной категории пациентов как начальный этап формирования аритмического синдрома.

Практический интерес представляет оценка диагностической ценности повышенных концентраций E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 в крови в прогнозировании развития ЖА у пациентов с ДСТ. Так, риск ЖА возрастает почти в 3 раза при превышении верхней границы нормы плазменной концентрации VCAM-1. Диагностическая точность и специфичность показателя существенно возрастают при сопутствующем увеличении свыше 2-х нормативных границ уровней циркулирующих E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1. Указанные концентрации изучаемых молекул могут быть одним из критериев выделения пациентов с ДСТ в группу повышенного риска возникновения ЖА.

Уровни селектинов и молекул адгезии в нашем исследовании не зависели от градации ЖЭ у пациентов с ДСТ и, следовательно, не отражали степень их тяжести как это было в том числе продемонстрировано на примере отсутствия сопряженности фактора некроза опухоли α и тяжести идиопатических ЖА [13].

Не исключено, что повышенные концентрации указанных молекул даже в случаях отсутствия прогностически значимых аритмий в дальнейшем могут реализовать возникновение последних. При наличии состояний, ассоциированных с риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, даже единичные экстрасистолы могут быть предиктором возникновения клинически значимых нарушений ритма [9]. К одному из таких состояний, как известно, относится ДСТ [11, 18].

С другой стороны, с увеличением градации ЖА наблюдался рост концентрации одновременно нескольких молекул (E-селектин, ICAM-1, VCAM-1) как проявление высокой степени выраженности нарушений процессов межклеточного взаимодействия. Одним из возможных объяснений этого феномена у пациентов с ДСТ и ЖЭС высоких градаций может быть наличие, например, субклинически протекающего воспаления, затрагивающего кардиомиоциты или иные структуры миокарда. По крайней мере, очевидно, что одновременное определение нескольких медиаторов межклеточных взаимодействий, в частности E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1, может существенно повысить прогноз жизнеугрожающих аритмий у молодых пациентов с ДСТ.

Таким образом, установлены особенности плазменного уровня селектинов и молекул адгезии при ДСТ, в том числе ассоциированной с желудочковой аритмией. Повышенную экспрес-

сию Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 у пациентов с ДСТ можно использовать в качестве предикторов ЖА. Разработанные количественные критерии уровней указанных молекул могут служить дополнительным признаком при стратификации риска возникновения ЖА у молодых пациентов с ДСТ, что, в свою очередь, позволит обеспечить их своевременную профилактику.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с дисплазией соединительной ткани имеются нарушения процессов межклеточного взаимодействия в виде увеличенных плазменных уровней

Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1, которые ассоциированы с желудочковыми нарушениями ритма.

2. Диагностической ценностью в отношении риска развития желудочковых аритмий обладает повышенная концентрация молекулы VCAM-1. Специфичность и точность прогноза существенно возрастают при увеличении уровней Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 свыше 2-х верхних границ нормы.

3. Одновременное повышение циркуляции 2-3 молекул клеточной адгезии (Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1) в 2,6 раза увеличивает риск возникновения желудочковой экстрасистолы высокой градации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян К.Г., Григорян С.В., Азарпетян Л.Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий // Вестн. аритмол. - 2008. - № 54. - С. 34-41.
2. Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 8. - С. 271-273.
3. Аникин В.В., Калинин М.Н., Вороная Ю.Л. Показатели иммунной системы у больных с нарушением сердечного ритма // Росс. кардиол. журн. - 2001. - № 3. - С. 22-27.
4. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Росс. мед. журнал. - 2000. - № 2. - С. 54-56.
5. Гладких Н.Н. Пролапс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ставрополь, 2009. - 40 с.
6. Григорян Я.С. Клинико-фенотипическая характеристика и нарушение длительности QT интервала у пациентов с малыми аномалиями сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ставрополь, 2011. - 22 с.
7. Земцовский Э.В. Пролапс митрального клапана / СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. - 160 с.
8. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани / СПб.: Элби-СПб, 2009. - 704 с.
9. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование / М., 2008. - 74 с.
10. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Росс. кардиол. журн. - 2013. - № 1. - 32 с.
11. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов // Омск : «Типография БЛАНКОМ», 2007. - 188 с.
12. Новикова М.В. Нарушения сердечного ритма и проводимости у молодых пациентов с диспластическими синдромами и фенотипами // Вестник молодого ученого. - 2013. - № 2. - С. 5-9.
13. Сарапулова О.Н. Маркеры воспаления при желудочковых нарушениях ритма у пациентов с артериальной гипертензией, их прогностическая значимость: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пермь, 2011. - 23 с.
14. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца / Ставрополь : СтГМА, 2005. - 248 с.
15. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. и соавт. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном пролапсе митрального клапана // Росс. кардиол. журн. - 2013. - № 1. - С. 28-32.
16. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Бакулина Е.Г. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани : руководство для практического врача / Ставрополь : АГРУС, 2011. - 408 с.
17. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца / Ставрополь : СтГМУ. - 2014. - 214 с.
18. Anders S., Said S., Schulz F., Püschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults // Forensic. Sci. Int. - 2007. - Vol. 171. - p. 127-127.
19. Chen H. Y. Relationship of heart rate turbulence, heart rate variability and the number of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse and non-significant regurgitation // Int. J. Cardiol. - 2009. - Vol. 135. - P. 269-271.
20. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2007. - Vol. 27 (11). - P. 2292-2301.
21. Guo Y., Lip G. Y. H., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation // Journal of the American College of Cardiology. - 2012. - Vol. 60. - P. 2263-2270.
22. Malev E., Reeva S., Timofeev E., et al. Echocardiographic and biochemical predictors of ventricular arrhythmias in young patients with mitral valve prolapse // Eur. Heart J. - 2013. - Vol. 34 (Suppl. 1). - P. 4747-4747.
23. Oliveira G. H. Novel serologic markers of cardiovascular risk // Curr. Atheroscler. Rep. - 2005. - Vol. 7. - P. 148-154.
24. Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse // Int. J. Cardiovasc. Imaging. - 2010. - Vol. 26. - P. 139-145.
25. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // Lancet. - 2009. - Vol. 373. - P. 155-166.
26. Willoughby S.R., Wong C.X., Jolly S. et al. Atrial fibrillation is associated with endothelial dysfunction which does not improve with cardioversion // Heart, Lung and Circulation. - 2009. - Vol. 18. - P. S271.

РОЛЬ СЕЛЕКТИНОВ И МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ В РАЗВИТИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В.Ягода, Л.Н.Гладких, Н.Н.Гладких

С целью изучения плазменного уровня селектинов (Е, L, Р), молекул межклеточной (ICAM-1), тромбоцитарно-эндотелиальной (PECAM-1), сосудистой (VCAM-1) адгезии и их взаимосвязи с желудочковыми аритмиями (ЖА) обследованы 82 пациента (65 мужчин и 17 женщин, средний возраст $21,7 \pm 4,2$ лет) с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Среди внешних диспластических признаков чаще всего встречались астенический тип конституции (54,9%), сколиоз (41,5%), продольное плоскостопие (36,6%), нарушения роста и скученность зубов (29,3%). Реже были отмечены арахнодактилия (18,3%), гипермобильность суставов (17,1%), воронкообразная деформация грудной клетки I степени (15,9%), высокое «арковидное» нёбо (14,6%), атрофические стрии (3,7%) и другие. Были выявлены синдром пролапса митрального клапана (ПМК) (84,1% больных), неклассифицируемый фенотип (3,8%), миксоматозный ПМК (1,2% пациентов), синдром гипермобильности суставов (1,2%), доброкачественная гипермобильность суставов (1,2%). С учётом данных холтеровского мониторирования ЭКГ больные ДСТ были условно разделены на две группы. Первую группу составили 20 пациентов (16 мужчин и 4 женщины, средний возраст $22,5 \pm 4,2$ лет) с ЖА. Вторую группу сформировали 62 человека (49 мужчин и 13 женщин, средний возраст $21,4 \pm 3,9$ лет) без ЖА. Контрольную группу сформировали 10 здоровых людей (6 мужчин, 4 женщины), сопоставимые по возрасту, без признаков ДСТ. Методом иммуноферментного анализа были определены плазменные концентрации L-, Е-, Р-селектинов, ICAM-1, PECAM-1 и VCAM-1 (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Статистический анализ показал, что в общей группе пациентов с ДСТ плазменное содержание Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 было значительно выше, а PECAM-1, наоборот, ниже, чем у здоровых людей. Уровни L- и Р-селектинов не имели достоверных различий с контролем. При наличии ЖА уровни Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 превышали соответствующие показатели у здоровых людей. Пациенты с ДСТ без ЖА характеризовались только повышенным уровнем молекулы ICAM-1. Сопоставление диагностической ценности различных уровней повышения Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 для прогноза риска ЖА у больных ДСТ (табл. 4) показало, что повышение концентрации молекул свыше 2-х норм обладало высокими специфичностью, прогностичностью отрицательного результата и точностью. При одновременном увеличении уровня в плазме 2-3 молекул (например, Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1) риск возникновения ЖЭС высоких градаций возрастал в 2,6 раза (RR 2,6; 95% CI 1,1; 6,1). Чувствительность результата 63,6%, специфичность - 88,9%, диагностическая ценность положительного результата - 87,5%, отрицательного - 87,5%, точность - 75%. Таким образом, установлены особенности плазменного уровня селектинов и молекул адгезии при ДСТ, в том числе ассоциированной с ЖА.

ROLE OF SELECTINS AND CELL ADHESION MOLECULES IN PATHOGENY OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

A.V. Yagoda, L.N. Gladkikh, N.N. Gladkikh

To study plasma levels of selectins (E, L, P), intercellular (ICAM 1), platelet-endothelial (PECAM 1), and vascular (VCAM 1) cell adhesion molecules and their interrelations with ventricular arrhythmias (VA), 82 patients aged 21.7 ± 4.2 years (65 men and 17 women) with the connective tissue dysplasia (CTD) were examined. Most widespread symptoms of dysplasia included asthenic constitutional type (54.9%), scoliosis (41.5%), longitudinal flat foot (36.6%), teeth growth disorder and overcrowding teeth (29.3%). Less widespread symptoms included arachnodactylia (18.3%), and hypermobility of joints (17.1%), Grade I pectus excavatum (15.9%), Gothic palate (14.6%), atrophic striae (3.7%), and others. Also revealed were mitral valve prolapse (MVP) syndrome (84.1% of patients), unclassified phenotype (3.8%), myxomatous MVP (1.2% of patients), syndrome of hypermobility of joints (1.2%), and benign hypermobility of joints (1.2%). According to the ECG Holter monitoring data, all CTD patients were distributed into two groups. Group I consisted of 20 patients (16 men and 4 women) aged 22.5 ± 4.2 years with VA. Group II consisted of 62 subjects (49 men and 13 women) aged 21.4 ± 3.9 years without VA. Control Group consisted of 10 healthy persons (6 men and 4 women) of comparable age without signs of CTD. The immunoenzyme assay assessed plasma concentrations of L-, E-, and P-selectins, ICAM 1, PECAM 1, and VCAM 1 (Bender MedSystems GmbH, Austria).

The statistical analysis showed that, in the whole group of the CTD patients, the plasma concentrations of E selectin, ICAM 1, and VCAM 1 were significantly higher and PECAM 1, on the contrary, lower than in healthy subjects. The L- and P-selectin levels had no significant difference with the control. In patients with VA, the levels of E selectin, ICAM 1, and VCAM 1 were higher than those in healthy subjects. The patients with CTD without VA were characterized only by an increased ICAM 1. The comparison of diagnostic values of different levels of increased E selectin, ICAM 1, and VCAM 1 for prediction of the VA risk in CTD (Table 4) subjects showed that more than a 2 fold increase in the molecule concentration had high specificity, negative prognostic value, and accuracy. In case of simultaneously increased plasma concentrations of 2-3 molecules (e.g., E selectin, ICAM 1, VCAM 1), the risk of high-grade VPB increased 2.6 times (RR: 2.6, 95% CI: 1.1 6.1). The sensitivity of the result is 63.6%, specificity: 88.9%, diagnostic value of the positive result: 87.5%, diagnostic value of the positive result: 87.5%, accuracy: 75%. Thus, established were peculiar features of plasma selectin levels and adhesion molecules in CTD, including that associated with VA.