

## СТАН ОБМІНУ КОЛАГЕНУ ТА ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ПРОЛАПСІ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНАУ ТА ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ

*Ніколенко О. Є., Смірнов І. І.*

**Резюме.** Проплапс мітрального клапану є вагомим серцево-судинним фактором ризику у молодих людей. Його поєднання з цукровим діабетом 1 типу може впливати на характер та розвиток захворювання.

**Метою** дослідження було проведення порівняльного аналізу рівнів вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну та основних ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників у хворих із пролапсом мітрального клапану, цукровим діабетом 1 типу та при їх поєднанні у осіб молодого віку.

**Матеріали та методи.** Обстеження охоплювало 93 хворих на пролапс мітрального клапану (ПМК) та/або цукровий діабет (ЦД) 1 типу 19–33 років, з них 24 особи з ізольованим ПМК, 33 хворих на ПМК та ЦД 1 типу та 36 на ізольований ЦД 1 типу. Як маркер обміну колагену брали рівні вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну у сироватці крові та їх співвідношення.

**Результати дослідження.** Рівні вільного оксипроліну були достовірно вищими у порівнянні з контролем тільки для групи хворих на ПМК з ЦД 1 типу ( $p < 0,05$ ). Більша вираженість деструктивних процесів демонструвалася високим рівнем пептиднозв'язаного оксипроліну, як при поєднаній патології у порівнянні з контролем, так і у порівнянні з групами хворих на мономорбідні діабет та ПМК ( $p < 0,05$ ). У хворих на ЦД 1 типу більше 10 років з ПМК виявлено достовірні розбіжності у ЕхоКГ показниках, а саме, товщини міжшлуночкової перетинки (МШП) і товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) у порівнянні з підгрупою хворюючих менше 10 років та групою з ізольованим ПМК.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про зростання порушень обміну колагену у хворих на ПМК по мірі збільшення тривалості ЦД 1 типу, що підтверджує вплив вуглеводних порушень щодо ризику розвитку сполучнотканинної деградації клапанного апарату серця.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** пролапс мітрального клапану, цукровий діабет, вільний та пептиднозв'язаний оксипролін, дегенерація серцевих клапанів, ехокардіографічні показники внутрішньосерцевої гемодинаміки

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Ніколенко Олена Євгенівна**, асистент кафедри загальної практики-сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: olena.nikolenko.kh@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1001-5356>

**Смірнов Іван Іванович**, завідувач ендокринологічного відділення, к.мед.н., КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», вулиця Трінклера, 6, Харків, Україна, 61000

### ВСТУП

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) формується в ембріональному та постнатальному періодах внаслідок дисембріогенетичних зрушень щодо клітинного та позаклітинного компонентів сполучної тканини (СТ) [1, 2]. Позаклітинний матрикс представлений сполучно-тканинними глікопротеїновими волокнами – колагеном і еластином та протеогліканами, переважно представленими різними фракціями сульфатованих глікозоаміногліканів [3, 4]. Специфічною складовою колагену є оксипролін (ОП), який є однією з основних його

амінокислот, що робить вільний ОП (ВОП) та пептиднозв'язаний ОП (ПЗОП) одними з головних біомаркерів метаболізму колагену [5].

Підвищений вміст ВОП у крові може свідчити про гіперкатаболізм колагену. Пептиднозв'язаний ОП є продуктом неповного розпаду колагену, опосередковано він асоціюється з наявністю атипичних патологічних форм колагену і процесами деградації СТ. Відповідно співвідношення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП певною мірою відображають тенденції підвищеного синтезу або патологічного розпаду колагену, які можуть йти паралельно [6, 7].

Недиференційована ДСТ (НДСТ) в пубертатному періоді на фоні акселерації росту, яка асоціює з астенічним типом конституції, у ряді випадків призводить до структурно-функціональних зрушень з боку серцево-судинної системи, найчастішим проявом яких є пролапс мітрального клапану (ПМК), який розглядається як окрема нозологічна одиниця [8, 9]. За наявності розвитку міксоматозної дегенерації клапанного апарату, ця патологія може призвести до погіршення якості життя [10], розвитку серцевої недостатності, синкопальних станів [11, 12], прогностично несприятливих фатальних аритмій [13–15]. Причиною міксоматозної дегенерації (таких структурних змін) є ураження губчастого шару стулок через зростання рівня гідратації та порушення процесу фібріллогенезу, що призводить до подальшої набрякості позаклітинного матриксу, зміни мікроструктури самого клапану і впливає на його функціональну спроможність [16, 17].

Дисметаболічні процеси щодо сполучної тканини та вуглеводного обміну часто йдуть паралельно і мають взаємообумовлений характер. НДСТ може відігравати роль фонового стану, який впливає на розвиток і прогресування цукрового діабету (ЦД), тому що патогенез НДСТ і ЦД включає метаболічні та структурно-функціональні порушення СТ, а діабетичні мікросудинні ураження можуть поглиблювати дегенеративні процеси у клапанному апараті серця [18, 19]. Таким чином, зв'язок між розвитком та перебігом ЦД та патологією СТ розглядається як цілком вірогідний [18, 20].

## **МЕТА**

Мета роботи – провести порівняльний аналіз рівнів вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну та основних ЕхоКГ показників у хворих із пролапсом мітрального клапана, цукровим діабетом 1 типу та при їх поєднанні у осіб молодого віку.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Обстеження охоплювало 93 хворих на ПМК та / або ЦД 1 типу від 19–33 років: 24 особи з діагностованим ПМК

(здобувачі вищої освіти старших курсів ХНУ імені В.Н. Каразіна), які склали 1 групу; 33 хворих на ПМК та ЦД 1 типу (2 група) та 36 на ізольований ЦД 1 типу (3 група), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Другу групу хворих було розподілено на дві підгрупи залежно від тривалості діабету:  $\leq 10$  років – підгрупа 2.1 (n = 15) та  $>10$  років – підгрупа 2.2 (n = 14) відповідно. Середній вік хворих 1 групи склав  $23,9 \pm 1,3$  років, 2 групи –  $26,88 \pm 1,05$  років, 3 групи –  $27,43 \pm 1,17$  років. До контрольної групи увійшли 22 практично здорові особи, порівнянних за віком і статтю.

Діагноз ЦД 1 типу встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 1021 від 27 червня 2014 року [21], діагноз ПМК та основні показники ЕхоКГ встановлювали за ехокардіографічними критеріями L. Freed та співавт. (2002) [22]. Для цього використовувався апарат ULTIMA pro-30 (виробництво Україна) та конвексний датчик з частотою 3,5 МГц.

Рівні вільного оксипроліну (ОП) та пептиднозв'язаного ОП у сироватці крові визначали за методом П. Н. Шараєва [6], який базується на визначенні оптичної щільності червоного хромогена, одержуваного в результаті окислення молекули ОП хлораміном Б і конденсації продуктів його окислення з парадіметиламінобензальдегідом. Приготування калібрувального розчину ОП здійснювали реактивами Pierce (Голландія). Вміст ОП в сироватці крові виражали в мкмоль/л. Розраховували співвідношення вільного і пептиднозв'язаного ОП.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням методів варіаційної статистики і пакета програм Statistica 6.0. При порівнянні результатів, залежно від нормальності розподілу, для виявлення достовірних відмінностей, використовували непарний t-критерій Стьюдента. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп становив  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

В основі механізму регуляції обміну колагену знаходиться зворотній зв'язок

між його синтезом і катаболізмом. Продукти деградації колагену стимулюють фібрилогенез і активізують колагеназу макрофагів, що призводить до переважання синтезу над розпадом колагену [23, 14].

При вивченні показників обміну колагену у сироватці крові обстежених хворих встановлено (табл. 1), що вміст вільного ОП порівняно з контролем достовірно підвищувався у хворих 2 групи (ЦД 1 типу + ПМК). Достовірних розбіжностей щодо показників вільного ОП при порівнянні груп хворих між собою виявлено не було. Рівень вільного ОП відображає процеси синтезу та деградації колагену. Підвищення його вмісту у

хворих з поєднаною патологією може свідчити про посилення інтенсивності деструктивних процесів щодо обміну колагену, яке кореспондує з наявністю субклінічного хронічного запального процесу низької інтенсивності і є патологічною ланкою у розвитку судинних ускладнень ЦД. При цьому здійснюється активація клітинного компоненту СТ фібробластів, макрофагів, тучних клітин, які більш інтенсивно продукують протеолітичні ферменти, що призводить до порушення структурної організації колагенових волокон і міксоматозної дегенерації клапанного апарату серця.

Таблиця 1

**Показники обміну колагену у сироватці крові хворих на ПМК, ЦД 1 типу та при їх поєднанні**

Показники	1 група (ізолюваний ПМК) (n = 29)	2 група (ЦД 1 типу+ПМК) (n = 33)	3 група (ізолюваний ЦД 1 типу) (n = 36)	Контроль (n = 22)
Вільний ОП, мкмоль/л	14,37 ± 2,69	17,98 ± 2,01 <sup>4</sup>	15,10 ± 1,21	13,2 ± 1,16 <sup>2</sup>
ПЗОП, мкмоль/л	10,18 ± 1,85 <sup>2</sup>	16,06 ± 1,54 <sup>1,4</sup>	12,38 ± 1,34 <sup>4</sup>	8,7 ± 0,81 <sup>2,3</sup>
Співвідношення ВОП/ПЗОП	1,41	1,12	1,22	1,52

Примітка.<sup>1</sup>– відмінності достовірні відносно показника 1 групи; <sup>2</sup>– відмінності достовірні відносно показника 2 групи; <sup>3</sup>– відмінності достовірні відносно показника 3 групи; <sup>4</sup>– відмінності достовірні відносно показника контрольної групи ( $p < 0,05$ )

Рівень пептиднозв'язаного ОП, який відображає процеси неповного розпаду колагену та його патологічний синтез, як і рівень ВОП достовірно підвищувався у хворих 2 групи з коморбідною патологією порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Порівняння рівнів ПЗОП між групами хворих також виявило достовірне їх перевищення за умов коморбідної патології ніж при ізолюваному ПМК ( $p < 0,05$ ).

Співвідношення рівнів ВОП та ПЗОП через відносне збільшення частки пептиднозв'язаного ОП у хворих 2 групи з поєднаною патологією було нижчим ніж у контролі на 35,7 % і суттєво нижчим на 25,9 % ніж при ізолюваному ПМК. Виходячи з того, що співвідношення рівнів ВОП та ПЗОП в значній мірі відображають баланс синтезу колагену та його розпаду, зниження цього показника презентує зростання патологічних процесів в обміні СТ, що може призводити

до ремоделювання та міксоматозної дегенерації її структури.

Порушення вуглеводного обміну, як і порушення метаболізму СТ, впливає на структурно-функціональні зміни ЛШ [19, 20], але недостатньо інформації щодо впливу клінічного стажу ЦД 1 типу на розвиток ускладнень ПМК серед осіб молодого віку, коли рання діагностика ускладнень ПМК і встановлення ризику щодо міксоматозної дегенерації клапанного апарату серця має вирішальний характер.

Ми дослідили ехокардіографічні показники (ЕХП) внутрішньо-серцевої кінетики у осіб з ПМК та ЦД 1 типу (2 група хворих) у порівнянні з ізолюваним ПМК (1 група хворих), а також в залежності від тривалості діабету (табл. 2).

Достовірні відмінності стосувалися показників ЕХП в 2 групі хворих у порівнянні з контролем стосувалися товщини міжшлуночкової перегородки

(МШП) ( $8,7 \pm 0,11$ ) мм і ( $8,2 \pm 0,17$ ) мм ( $p < 0,05$ ) та ударного об'єму ЛШ ( $55,3 \pm 1,52$ ) мл і ( $60,6 \pm 1,84$ ) мл ( $p < 0,05$ ). При тривалості клінічних проявів діабету більше 10 років (група 2.2) у порівнянні з контролем відмінності були достовірними

щодо товщини задньої стінки (ЗС) ЛШ ( $8,8 \pm 0,20$ ) мм і ( $8,2 \pm 0,17$ ) та МШП ( $9,2 \pm 0,21$ ) мм і ( $8,3 \pm 0,2$ ) мм ( $p < 0,05$ ), також достовірними були відмінності показників МШП щодо 1 групи хворих ( $8,3 \pm 0,15$ ) та підгрупи 2.1 ( $8,7 \pm 0,13$ ) мм ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при ізольованому пролапсі мітрального клапана та при його поєднанні з цукровим діабетом 1 типу з урахуванням тривалості діабету**

Показник	1-ша група (n = 24)	2-га група (n = 29)	Підгрупа 2.1 (n = 15)	Підгрупа 2.2 (n = 14)	Контрольна група (n = 22)
Середній вік, роки	$23,9 \pm 1,3$	$26,5 \pm 1,1$	$25,9 \pm 1,28$	$27,1 \pm 1,23$	$23,1 \pm 1,15$
КДР ЛШ, мм	$45,6 \pm 0,57$	$44,1 \pm 0,51$	$43,7 \pm 0,81$	$44,5 \pm 0,61$	$46,0 \pm 0,86$
КСР ЛШ, мм	$29,8 \pm 0,41$	$29,3 \pm 0,39$	$29,0 \pm 0,65$	$29,6 \pm 0,45$	$30,7 \pm 0,67$
КДО ЛШ, мм	$92,6 \pm 2,4$	$88,8 \pm 2,37$	$87,0 \pm 3,75$	$90,7 \pm 2,90$	$93,9 \pm 2,23$
КСО ЛШ, мм	$34,8 \pm 1,12$	$33,4 \pm 1,06$	$32,7 \pm 1,74$	$34,1 \pm 1,22$	$36,5 \pm 0,98$
МШП, мм	$8,3 \pm 0,15^4$	$8,8 \pm 0,14$	$8,7 \pm 0,13^4$	$9,2 \pm 0,205^{1,3,5}$	$8,3 \pm 0,20$
товщина ЗСЛШ, мм	$8,1 \pm 0,10^4$	$8,7 \pm 0,11^{1,5}$	$8,6 \pm 0,11^1$	$8,8 \pm 0,20^{1,5}$	$8,2 \pm 0,17^{2,4}$
Ударний об'єм, мл	$59 \pm 1,10$	$55,3 \pm 1,52^5$	$54,3 \pm 2,40$	$56,3 \pm 1,91$	$60,6 \pm 1,84^2$
Ступінь пролабування стулок МК, мм	$4,8 \pm 0,09$	$4,8 \pm 0,08$	$4,9 \pm 0,13$	$4,8 \pm 0,11$	-
ІВТС ЛШ	0,36	0,39	0,39	0,40	0,36

Примітка.<sup>1</sup>– відмінності достовірні відносно 1 групи; <sup>2</sup>– відмінності достовірні відносно 2 групи; <sup>3</sup>– відмінності достовірні відносно 2.1 підгрупи; <sup>4</sup>– відмінності достовірні відносно 2.2 підгрупи; <sup>5</sup>– відмінності достовірні відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Індекс відносної товщини стінки (ІВТС) ЛШ, як чутливий показник ремоделювання сполучнотканинного каркаса ЛШ у хворих з тривалістю ЦД 1 типу  $> 10$  років незначно перевищував показник осіб з тривалістю ЦД  $\leq 10$  років (відповідно  $0,40$  і  $0,38$ ) за рахунок статистично значущо більшої товщини МШП ( $9,2 \pm 0,21$ ) і ( $8,7 \pm 0,13$ ) мм, ( $p < 0,01$ ).

Достовірних розбіжностей між такими показниками ЕХП як кінцеводіастолічний розмір та об'єм (КДР та КДО) ЛШ, кінцевосистолічний розмір та об'єм (КСР та КСО) ЛШ, ступня пролабування стулок МК щодо різних груп і підгруп хворих виявлено не було (табл. 2).

Таким чином, отримані дані щодо рівнів вільного та пептиднозв'язаного ОП свідчать про більшу вираженість деструктивних процесів у осіб з ПМК поєднаним з ЦД 1 типу. Інформативними були показники рівню ПЗОП, які

достовірно були вищими за умов поєднаної патології ніж при ізольованих ПМК та ЦД 1 типу ( $p < 0,05$ ). У хворих з ПМК з клінічними проявами ЦД 1 типу більше 10 років виявлено достовірні розбіжності ( $p < 0,05$ ) у показниках ЕХП, а саме, товщини МШП та ЗСЛШ у порівнянні з підгрупою хворіючих менше 10 років та групою з ізольованим ПМК.

## ВИСНОВКИ

1. Вміст вільного ОП у сироватці крові обстежених хворих порівняно з контролем достовірно підвищувався у хворих з поєднаною патологією (ЦД 1 типу+ПМК) ( $p < 0,05$ ).

2. Рівень пептиднозв'язаного ОП у хворих з поєднаною патологією був достовірно вищим ніж при ізольованому ПМК та ізольованому ЦД 1 типу, а також з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

3. Співвідношення рівнів вільного та пептиднозв'язаного ОП при коморбідній

патології був нижчим на 35,7 % ніж у контролі та на 25,9 % нижчим при ізольованому ПМК.

4. У хворих з тривалістю діабету більше 10 років з ПМК відмічалися достовірні розбіжності у порівнянні з контролем щодо товщини ЗСЛШ ( $8,8 \pm 0,20$ ) мм і ( $8,2 \pm 0,17$ ) та МШП ( $9,2 \pm 0,205$ ) мм і ( $8,3 \pm 0,2$ ) мм ( $p < 0,05$ ).

5. У хворих з тривалістю діабету більше 10 років з ПМК товщина МШП була достовірно вищою ніж у підгрупі 2.1 та групі хворих з ізольованим МПК ( $8,7 \pm 0,13$ ) та ( $8,3 \pm 0,15$ ) мм відповідно ( $p < 0,05$ ).

### **ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Встановлення внеску показників обміну сульфатованих глікозаміногліканів та внутрішньо-серцевої кінетики в предикативний ризик ремоделювання ЛШ, розвитку міксоматозної дегенерації мітрального клапану.

### **КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

Конфлікт інтересів відсутній.

Участь авторів: концепція і дизайн, організація та проведення дослідження, збір матеріалу, аналіз і обробка отриманих результатів, написання, редагування тексту – О. Є. Ніколенко; участь у зборі матеріалу, клінічне спостереження ендокринологічних хворих, редагування тексту статті, – І. І. Смірнов.

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Земцовский ЭВ, Тимофеев ЕВ, Малев ЭГ. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 8 (4): 6–18. <https://doi.org/10.17816/PED846-18>
2. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани». Руководство для врачей. ЭЛБИ, СПб. 2009; 704 с.
3. Pavlov SB, Pavlova GB. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connective tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (9): 902–916. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.163528>
4. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13 (1–2): 137–209. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
5. Pavlov SB, Zukow W. Violation of collagen metabolism in the development of renal scarring in patients with chronic pyelonephritis. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (6): 263–278. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.55365>
6. Шараев ПН, Сахабутдинова ЕП, Лекомцева ОИ, Кошикова СВ. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2009;1:7–9.
7. Фурцева ЛН. Биохимия костной и хрящевой ткани. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии. [Под ред. Ю.И. Денисов-Никольский, С.П.Миронов, Ю.П.Омельяненко, И.В.Матвейчук]. М.:ОАО «Типография Новости». 2005. 336 с.
8. Клеменов АВ. Проплапс митрального клапана: современные представления и нерешенные вопросы (обзор). Современные технологии в медицине. 2017;9:3; 126–137. <https://doi.org/10.17691/stm.2017.9.3>
9. International classification of diseases 10th revision (ICD-10). <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
10. Bayer-Topilsky T, Suri RM, Topilsky Y, Marmor YN, Trenerry MR, Antiel RM, Mahoney DW, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Mitral Valve Prolapse, Psychoemotional Status, and Quality of Life: Prospective Investigation in the Current Era . Am. J. Med. 2016;129(10):1100-9.
11. Mecarocci V, Mori F. P210 Long-term outcome of primary mitral valve prolapse: results from a population of 250 patients referred to a tertiary cardiovascular center. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2016;17;2;1129–1137.
12. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, Morton JB, Semsarian C, Marwick T, Kalman JM, Sanders P. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2019;105(2):144-151.

13. Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, Michelena HI, Vatury O, et al. Dynamic phenotypes of degenerative myxomatous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):e002989. <https://doi.org/10.1161/circimaging.114.002989>
14. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018; 72 (8): 823–834.
15. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger KV, Goddu B, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart*. 2017;103:204–9.
16. Muehrcke DD, Cosgrove DM. Mitral valvuloplasty. Edmunds Jr LH, ed. *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw Hill, 1997. 991.
17. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(8):e005030. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005030>
18. Алимova ИЛ, Пашинская НБ, Плескачевская ТА. Особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 2 (2): 272–275. <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11053>
19. Чернышова ТЕ, Курникова ИА, Маслова ИС. Дисплазия соединительной ткани: прогностическое значение в диабетологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;6:76–79.
20. Арсентьев ВГ, Середа ЮВ, Тихонов ВВ. и др. Дисплазии соединительной ткани – конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2011; 90; 5: 54–57.
21. Наказ МОЗ України N 1021 від 29 грудня 2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті I типу у молодих людей та дорослих». [https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014\\_12\\_29](https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014_12_29) (дата звернення: 30.04.2020).
22. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population. The benign nature of echocardiography features in the Framingham Heart Study. *J Am CollCardiol*. 2002; 40 (7): 1298–1304.
23. Хвисьюк ОМ, Павлов СБ, Павлова ГБ. До питання про роль функціонального стану сполучної тканини в реалізації системної відповіді на пошкодження. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2016; 3: 55–61.

## REFERENCES

1. Zemtsovskyy EV, Tymofeev EV, Malev EG. Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. Which of the two current national recommendations is preferable?. *Pedyatr*. 2017;8(4):6–18. <https://doi.org/10.17816/PED846-18>
2. Kadurina TI, Gorbunova VN. 2009. Connective tissue dysplasia. Guideline for doctors. SPb, ELBI; 714.
3. Pavlov SB, Pavlova GB. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connective tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(9):902-916. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.163528>
4. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13;1-2:137-209. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
5. Pavlov SB, Zukow W. Violation of collagen metabolism in the development of renal scarring in patients with chronic pyelonephritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(6):263-278. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.55365>
6. Sharaev PN, Sakhabutdinova EP, Lekomtseva OI, Koshikova SV. Determination of free and peptide-bound hydroxyproline in blood serum. *Clinical laboratory diagnostics*. 2009;1:7-9.
7. Furtseva LN. Biochemistry of bone and cartilage tissue. Actual problems of theoretical and clinical osteoarthrology. [Ed. Yu.I. Denisov-Nikolsky, S.P Mironov, Y.P Omelianenko, I.V Matveychuk]. М.: JSC "Printing House" News ", 2005;336.
8. Klemenov AV. Mitral valve prolapse: modern concepts and unresolved issues (review). *Modern technologies in medicine*. 2017;9;3:126-137. <https://doi.org/10.17691/stm.2017.9.3>
9. International classification of diseases 10th revision (ICD-10). <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
10. Bayer-Topilsky T, Suri RM, Topilsky Y, Marmor YN, Trenerry MR, Antiel RM, Mahoney DW, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Mitral Valve Prolapse, Psychoemotional Status, and Quality of Life: Prospective Investigation in the Current Era. *Am. J. Med*. 2016; 129 (10): 1100–9.

11. Mecarocci V, Mori F. P210 Long-term outcome of primary mitral valve prolapse: results from a population of 250 patients referred to a tertiary cardiovascular center. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016; 17 (2): 1129–1137.
12. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, Morton JB, Semsarian C, Marwick T, Kalman J.M, Sanders P. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(2):144-151.
13. Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, Michelena HI, Vatury O, et al. Dynamic phenotypes of degenerative myxomatous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(5):e002989. <https://doi.org/10.1161/circimaging.114.002989>
14. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (8): 823–834.
15. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger K.V, Goddu B, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart.* 2017; 103: 204–9.
16. Muehrcke DD, Cosgrove DM. Mitral valvuloplasty. Edmunds Jr LH, ed. *Cardiac surgery in the adult.* New York: McGraw Hill, 1997, p. 991.
17. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9 (8):e005030. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005030>
18. Alimova IL, Pashinskaya NB, Pleskachevskaya TA. Features of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents with connective tissue dysplasia. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2016; 2 (2): 272–275. <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11053>. [Russian]
19. Chernyshova TE, Kournikova IA, Maslova IS. Connective tissue dysplasia: predictive value in diabetology. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2009; 6: 76–79.
20. Arsentyev VG, Sereda YuV, Tikhonov VV. Dysplasia of connective tissue - the constitutional basis of multiple organ disorders in children and adolescents. *Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky.* 2011; 90; 5: 54–57.
21. Nakaz MOZ Ukrayiny N 1021 vid 29 grudnya 2014 roku «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tehnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry tsukrovomu diabeti 1 typu u molodykh lyudey ta doroslykh» [On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for type 1 diabetes in young people and adults]. [Ukrainian]. Available from: [https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014\\_12\\_29](https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014_12_29)
22. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population. The benign nature of echocardiography features in the Framingham Heart Study. *J Am CollCardiol.* 2002;40(7):1298–1304.
23. Khvysyuk OM, Pavlov SB, Pavlova GB. On the question of the role of the functional state of connective tissue in the implementation of the systemic response to damage. *Problemy bezpererвної medychnoyi osvity ta nauky.* 2016; 3: 55–61.

#### **STATUS OF THE COLLAGEN METABOLISM AND INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND DIABETES MELLITUS TYPE 1**

*Nikolenko O., Smirnov I.*

---

**Summary.** Mitral valve prolapse is a significant cardiovascular risk factor in young adults. Its combination with type 1 diabetes mellitus can influence the nature and development of the disease.

**Objective** – a comparative analysis of free and peptide-bound oxyproline levels and basic echocardiographic parameters (ECP) in patients with mitral valve prolapse, type 1 diabetes and their combination.

**Materials and methods** – 93 people aged 19–33 years were examined, including 24 people with mitral valve prolapse without concomitant pathology; 33 patients with mitral valve prolapse and type 1 diabetes; 36 patients with type 1 diabetes without mitral valve prolapse.

**Results.** The level of free and peptide-bound oxyproline in blood serum and their ratio were assessed as a marker of collagen metabolism. The levels of free oxyproline were significantly higher only for the group of MVP patients with type 1 diabetes ( $p < 0.05$ ) compared to the control group. Severity of destructive processes was demonstrated by a high level of peptide-bound oxyproline, both in combined pathology compared with control group, and compared with groups of patients with monomorbidity and MVP ( $p < 0.05$ ). In patients with mitral valve prolapse and type 1 diabetes for more than 10 years in anamnesis were found significant differences in the echocardiography parameters (ventricular septum thickness, posterior wall of the

left ventricle thickness) compared with the subgroup of patients with less than 10 years of type 1 diabetes in anamnesis and the group with isolated mitral valve prolapse.

**Conclusions.** The data obtained indicate an aggravation in collagen metabolism disorders in patients with mitral valve prolapse depending on the duration of type 1 diabetes, and demonstrate the effect of carbohydrate metabolism disorders on the risk of developing connective tissue degradation of the heart valve apparatus.

**KEY WORDS:** mitral valve prolapse, diabetes mellitus, free and peptide-bound oxyproline, heart valves degeneration, echocardiographic parameters of intracardiac hemodynamics

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Nikolenko Olena**, Assistant at the Department of General Practice - Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: olena.nikolenko.kh@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1001-5356>

**Smirnov Ivan**, Head of the Endocrinology Department CNC KhRC «Regional Clinical Hospital», Candidate of Medical Sciences, Trinklera street, 6, Kharkiv, Ukraine, 61000

### **СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА И ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА**

*Николенко Е. Е., Смирнов И. И.*

---

**Резюме.** Пролапс митрального клапана является весомым сердечно-сосудистым фактором риска у молодых людей. Его сочетание с сахарным диабетом 1 типа может влиять на характер и развитие заболевания

**Целью** исследования было проведение сравнительного анализа уровней свободного и пептидосвязанного оксипролина и основных ЭхоКГ показателей у больных с пролапсом митрального клапана, сахарным диабетом 1 типа и при их сочетании у лиц молодого возраста.

**Материалы и методы.** Обследование охватывало 93 больных ПМК и СД 1 типа 19–33 лет, из них 24 человека с изолированным ПМК, 33 больных ПМК и СД 1 типа и 36 больных моноорбидным СД 1 типа. В качестве маркера обмена коллагена оценивали уровень свободного и пептидосвязанного оксипролина в сыворотке крови и их соотношение.

**Результаты.** Уровни свободного оксипролина были достоверно выше по сравнению с контролем только для группы больных ПМК с СД 1 типа ( $p < 0,05$ ). Большая выраженность деструктивных процессов демонстрировалась высоким уровнем пептидосвязанного оксипролина, как при сочетанной патологии по сравнению с контролем, так и по сравнению с группами больных моноорбидными диабетом и ПМК ( $p < 0,05$ ). У больных СД 1 типа более 10 лет с ПМК выявлено достоверные различия в ЭхоКГ показателях, а именно, толщины МЖП и ЗСЛЖ по сравнению с подгруппой больных СД 1 типа менее 10 лет и группой с изолированным ПМК.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о росте нарушений обмена коллагена у больных ПМК по мере увеличения стажа СД 1 типа, и демонстрируют влияние углеводных нарушений на риск развития соединительнотканной дегенерации клапанного аппарата сердца.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пролапс митрального клапана, сахарный диабет, свободный и пептидосвязанный оксипролин, дегенерация сердечных клапанов, эхокардиографические показатели внутрисердечной гемодинамики

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Николенко Елена Евгеньевна**, ассистент кафедры общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: olena.nikolenko.kh@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1001-5356>

**Смирнов Иван Иванович**, заведующий эндокринологического отделения, к.м.н., КНП ХОР «Областная клиническая больница», улица Тринклера, 6, Харьков, Украина, 61000

*Отримано: 15.12.2020 р.  
Прийнято до друку: 20.01.2021 р.*