



Новітні підходи та перспективи лікування міксоматозної дегенерації мітрального клапана у собак

Н. І. Суслова, О. В. Семьонов
suslova.n.i@dsau.dp.ua, semonov.o.v@dsau.dp.ua



Дніпровський державний аграрно-економічний університет, вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, 49009, Україна

ORCID:

N. I. Suslova <https://orcid.org/0000-0001-9500-9224>
O. V. Semionov <https://orcid.org/0000-0002-8562-4108>

Authors' Contributions:

SNI: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Writing — review & editing.

SOV: Supervision; Writing — review & editing.

Declaration of Conflict of Interests:

None to declare.

Ethical approval:

Not applicable.

Acknowledgements:

None.



Attribution 4.0 International
(CC BY 4.0)

Міксоматозна дегенерація мітрального клапана (МДМК) є найпоширенішою набутою патологією серця у собак дрібних та середніх порід, що призводить до розвитку хронічної серцевої недостатності. У статті узагальнено сучасні дані (2020–2025 рр.) щодо нових напрямів у діагностиці, терапії та профілактиці МДМК. Особливу увагу приділено перспективним біомаркерам (мікроРНК, SERPINH1, CILP1), інноваційним лікарським засобам (ARNI, SGLT2-інгібітори, антифібротичні агенти), а також підходам до індивідуалізації лікування залежно від породи, віку та супутніх захворювань. Окремо висвітлено нові технології про клітинну та генну терапію, нанотехнології й малоінвазивні хірургічні методики (TEER).

Ключові слова: міксоматозна дегенерація мітрального клапана, собаки, біомаркери, персоналізована терапія, ARNI, SGLT2-інгібітори, стовбурові клітини, генна терапія, TEER

Вступ

Міксоматозна дегенерація мітрального клапана (МДМК) залишається поширеною набутою патологією серця у собак, охоплює до 75 % усіх випадків серцевих захворювань. Динаміка поширеності зростає з віком: вальвулярні ураження виявляють у 85 % собак дрібних порід старших за 13 років, але сьогодні дедалі частіше хворіють і тварини середніх та великих порід. МДМК призводить до потовщення стулок клапана, неповного їх змикання та регургітації крові, що з часом спричиняє серцеву недостатність і вторинну легенеvu гіпертензію. На ранніх стадіях захворювання може не проявлятися клінічно, обмежуючись лише систолічним шумом, але з прогресуванням виникають дилатація камер серця, застійні явища в легенях і симптоми серцевої недостатності [42].

Патогенез МДМК багатофакторний. Ключову роль відіграють перебудова екстрацелюлярного матриксу під дією TGF- β та фенотипове переродження клапанних інтерстиціальних клітин у міофібробласти [24]. Серотонін-залежні механізми, зокрема гіперекспресія 5-HT_{2B}-рецепторів та зниження активності серотонінового транспортера, посилюють проліферативні й фіброзні зміни стулок клапана [30]. Геномні дослідження виокремлюють породові асоці-

ації, але точні мутації визначені лише для окремих ліній кавалер-кінг-чарльз-спанієлів.

Нові методи діагностики, порівняно з попередніми роками, дають змогу вчасно визначати патологію: звичайна доплер-ехокардіографія, доповнена спектрекінгом, виявляє субклінічну дисфункцію міокарда й більш точно прогнозує прогресування регургітації. Серед біомаркерів, окрім NT-proBNP та cTnI, великого значення набувають профілі мікроРНК, здатні відображати ранні молекулярні зрушення. Востаннє оновлені консенсус-рекомендації ACVIM (2019) структурували ведення пацієнтів за стадіями A–D, однак протоколи лікування, які використовуються фахівцями, мають значну варіабельність, зокрема на пізніх етапах хвороби [6, 15, 33, 45].

Разом із вдосконаленням методів діагностики відбувається корегування схем лікування, а саме із використанням доказових препаратів (пімобендан, фуросемід, спіронолактон, ІАПФ) застосовуються перспективні SGLT2-інгібітори, які проявляють кардіо- і нефропротекторний потенціал. Поряд з цим, малоінвазивне транскатетерне відновлення *edge-to-edge* (TEER) клапана є ефективним щодо зменшення ремоделювання лівих камер серця. Ці схеми лікування потребують вдосконалення стосовно оптимізації персоналізованої стратегії ведення собак із МДМК [21, 44].

Метою оглядової статті є висвітлити найновітніші підходи та перспективні методи терапії МДМК у собак, розроблені у 2020–2025 роках, не дублюючи відомі факти, а доповнюючи наявні дані. Будуть розглянуті нові біомаркери і технології молекулярної діагностики, потенційні мішені для терапії на рівні сигнальних шляхів і клітин, можливості персоналізації лікування залежно від пацієнта, сучасні засоби довготривалого моніторингу, експериментальні методи (генна і клітинна терапія, нанотехнології), стратегії профілактики прогресування МДМК, а також етичні та економічні аспекти впровадження нових технологій у ветеринарній кардіології.

Результати дослідження літератури

Епідеміологія

Міксоматозна дегенерація мітрального клапана є поширеним набутим захворюванням серця у собак, частота патології значно зростає з віком тварин. Згідно з даними сучасних літературних джерел, МДМК діагностується близько у 75–80 % усіх випадків серцевих патологій у цього виду тварин, ризик на захворювання має породну схильність — йдеться про собак дрібних порід: кавалер-кінг-чарльз-спанієлі, йоркширські тер'єри, такси, чихуахуа, мініатюрні пуделі та мальтійські болонки. Близько 85–90 % тварин цих порід віком від 10–13 років мають різні ступені дегенеративних змін мітрального клапана [2, 3, 25, 44].

Втім, останніми роками дослідники також повідомляють про зростання частоти МДМК серед собак середніх і навіть великих порід, хоча прояви патології та вік початку захворювання у них дещо відрізняються. У собак великих порід перші клінічні ознаки МДМК зазвичай виникають пізніше (8–9 років), порівняно з дрібними породами, але перебіг часто агресивний зі швидшим переходом до серцевої недостатності. Новітні дослідження свідчать, що серед собак середніх і великих порід із МДМК патологія найчастіше уражає золотистих ретриверів, лабрадорів, німецьких вівчарок та боксерів [38, 48].

Окрім породних особливостей, важливими факторами ризику є вік, стать (у кобелів частіше важкий перебіг), а також генетична схильність. У собак породи кавалер-кінг-чарльз-спанієль генетична схильність є домінантною, що пояснює високу поширеність і ранній початок захворювання серед представників цієї породи. Втім, ідентифікація генетичних маркерів ризику для інших порід собак залишається перспективним напрямом для подальших досліджень [29].

Загалом, тенденції останніх років свідчать про зростання клінічної актуальності МДМК через збільшення тривалості життя собак, зміни породної структури популяції домашніх тварин та покращення методів діагностики. Це підкреслює необхідність подальших епідеміологічних досліджень,

спрямованих на раннє виявлення захворювання та визначення груп ризику для проведення профілактичних заходів.

Патоморфологічною основою міксоматозної дегенерації мітрального клапана у собак є прогресуюче ремоделювання клапанних структур, яке характеризується значними змінами екстрацелюлярного матриксу, фрагментацією колагенових волокон та накопиченням глікозаміногліканів (ГАГ) [24]. Ці зміни призводять до потовщення, подовження та пролабування клапанних стулок, а також до порушення функції хорд. Характерною гістологічною ознакою є проліферація та активація клапанних інтерстиціальних клітин (КІК), які трансформуються у міофіброласти, посилюючи фіброзні та дегенеративні процеси у клапанному апараті.

На молекулярному рівні провідним механізмом прогресування МДМК є активація сигнальних шляхів, які регулюють перебудову екстрацелюлярного матриксу. Особливо важливу роль відіграє трансформуючий фактор росту β (TGF- β), що ініціює диференціацію КІК у міофіброласти та активує надмірний синтез ГАГ, призводячи до втрати нормальної структури клапана. Значний вплив на перебіг захворювання має серотонінергічна система: підвищення рівня серотоніну (5-НТ) та гіперекспресія його рецепторів (особливо 5-НТ_{2B}) посилюють патологічні зміни клапанних структур через активацію проліферативних та фіброгенних процесів [24, 30].

Також встановлено, що у собак із МДМК значно посилюються процеси оксидативного стресу [36]. Підвищення концентрації малонового діальдегіду (МДА), маркера переокисного окиснення ліпідів, супроводжується зменшенням антиоксидантної активності (зниження рівнів супероксиддисмутази та каталази). Ці зміни сприяють прогресуванню клапанної дисфункції та патологічному ремоделюванню серця, погіршуючи прогноз захворювання [43].

Водночас генетичні дослідження виявили породні особливості у розвитку МДМК, зокрема ідентифікацію поліморфізмів генів, які асоціюються з тяжкістю клапанних уражень у собак породи кавалер-кінг-чарльз-спанієль [25]. Однак точні генетичні маркери захворювання для інших порід собак потребують додаткового вивчення.

Отже, сучасне розуміння патоморфологічних та молекулярних механізмів МДМК дозволяє більш обґрунтовано підходити до діагностики, прогнозування перебігу та розробки цільових терапевтичних стратегій, спрямованих на уповільнення прогресування цієї патології.

Діагностика

Найбільш ефективним методом оцінки функціонального стану міокарда при міксоматозній дегенерації мітрального клапана у собак наразі є двовимірний спекл-трекінг ехокардіографія (2D-STE). Цей метод дозволяє не лише раннє виявлення субклінічних змін

серцевого м'язу, але й точну оцінку ефективності хірургічного лікування. За даними Fukuzumi et al. (2024), після трансторакальної вальвулопластики у собак з МДМК суттєво покращуються параметри глобальної деформації міокарда (*Global Longitudinal Strain*, GLS) з 24,4 % до 16,3 % ($P=0,015$), а також інші показники функції серця (поперечна та радіальна деформація [6]). Також доведено значне поліпшення пікової систолічної ротації серця (*twist*) з 5,5° до 9,1° ($P=0,039$). Для забезпечення високої точності результатів 2D-STE необхідна сувора технічна стандартизація, що передбачає контроль частоти кадрів, ретельне позиціонування зон дослідження та уникнення артефактів.

За сучасних лабораторних досліджень натрійуретичний пептид типу В (NT-proBNP) залишається найбільш вірогідним прогностичним біомаркером за МДМК. Його рівень понад 1500 pmol/l свідчить про високий ризик розвитку застійної серцевої недостатності впродовж наступних 6–12 місяців (чутливість близько 80–85 %, специфічність 75 %). Динамічний контроль NT-proBNP рекомендовано для стратифікації ризику та своєчасного початку або корегування терапевтичних заходів [7, 9].

Слід зауважити, що кардіальний тропонін І (сTnI) залишається важливим індикатором ураження серця, що дозволяє ідентифікувати пацієнтів з активним патологічним ремоделюванням камер серця [4]. Проте вони мають обмеження — на рівень NT-proBNP може впливати функція нирок, а сTnI може зростати з віком. До того ж, їхня точність недостатня для тонкого стадіювання хвороби [32, 40]. Тому триває пошук нових біомаркерів та методів молекулярної діагностики, які б дозволили раніше виявити хворобу, об'єктивно оцінити прогресування та прогноз. Дослідження Lee et al. [20] та Klein et al. [19] оцінювало два нові потенційні маркери — галектин-3 та sST2 (розчинний ST2, рецептор інтерлейкіну-33) — порівняно з NT-proBNP і тропоніном у собак з МДМК різних стадій. Галектин-3 є маркером фіброзу міокарда у людей, а sST2 відображає активацію запального сигнального шляху IL-33/ST2. У згаданому дослідженні рівні Gal-3 та ST2 в сироватці не відрізнялися статистично між здоровими і хворими собаками чи між стадіями МДМК. Проте ці маркери показали тенденцію до підвищення з часом і автори зазначили, що ST2 може бути корисним для моніторингу прогресування хвороби (виявлено зростання ST2 за 6 місяців у собак на стадії В1). Отже, хоча Gal-3 та ST2 не підтвердили очікуваної діагностичної значущості, сама ідея пошуку нових кардіомаркерів у собак залишається перспективною.

Сучасні технології протеоміки дозволяють виявити раніше невідомі білки, пов'язані з МДМК. Зокрема, дослідники нещодавно ідентифікували підвищення рівня SERPINH1 (також відомий як Hsp47) у плазмі крові собак на ранній безсимптомній стадії (В2) МДМК [52].

Активність процесів фіброзу клапана. Це дослідження першим продемонструвало можливість

використання SERPINH1 як раннього діагностичного біомаркера прогресування МДМК. Інший перспективний маркер — *Cartilage Intermediate Layer Protein-1* (CILP1), білок позаклітинного матриксу, який антагонізує TGF- β . У 2023 р. було показано, що концентрація CILP1 достовірно підвищена у собак з МДМК, порівняно зі здоровими, особливо на стадії С, і корелює зі ступенем кардіального ремоделювання (розмірами лівого передсердя і шлуночка) [16]. Отже, CILP1 може слугувати індикатором фіброзу та ремоделювання серця при МДМК, доповнюючи інформацію, що надається NT-proBNP.

Додатково слід розглядати генетичні та транскриптомні маркери. Сучасні методи аналізу генів та РНК відривають новий погляд на патогенез МДМК [18]. Наприклад, порівняльний транскриптомний аналіз периферичної крові собак на стадії В2 виявив характерні зміни експресії генів, пов'язаних з активацією тромбоцитів. Зокрема, у собак з МДМК В2 значно зростала експресія чотирьох генів: MDM2, ROCK1, RIPK1, SNAP23, які беруть участь у шляхах активації тромбоцитів [51]. Ці гени також негативно корелювали зі ступенем кардіального збільшення, тобто їхня висока активність асоціювалася з меншими дилатаціями серця. Автори запропонували ці чотири гени як біомаркери діагностики стадії В2 і підкреслили нові дані щодо участі тромбоцитарних механізмів у патогенезі МДМК. Окрім цього, дедалі більший інтерес привертають короткі некодуючі РНК або мікроРНК [26]. У багатоцентровому проспективному дослідженні Palarea-Albaladejo et al. [33] було оцінено діагностичний потенціал профілів експресії 15 мікроРНК у сироватці та плазмі собак. Використання цього підходу з індивідуальним ймовірнісним прогнозним моделюванням дозволило з високою точністю розрізнити здорових собак і тварин з міксоматозною дегенерацією мітрального клапана (чутливість 85 %, специфічність 82 %, точність 83 %). Для диференціації між доклінічними (В1/В2) та клінічними (С/Д) стадіями точність становила 73 %. Це перспективний неінвазивний діагностичний інструмент, що може доповнити традиційні маркери.

Отже, у сфері діагностики МДМК спостерігається перехід від традиційних біохімічних маркерів та УЗД до більш комплексного молекулярного підходу. Нові біомаркери — білкові, генетичні, клітинні — дозволяють глибше зрозуміти патофізіологію хвороби і мають потенціал для раннього виявлення та точнішого моніторингу. Впровадження їх у широку клінічну практику потребує подальших досліджень, але перші результати обнадійливі.

Перспективи терапевтичного втручання

МДМК розвивається внаслідок складних молекулярних процесів у клапані та міокарді: дисбалансу ферментів матриксу, активації фібробластів, запальних цитокінів, нейрогормональних систем. Сучасна медикаментозна терапія націлена в основному на

нейрогормональні шляхи, які компенсаторно активуються при регургітації та серцевій недостатності, а саме на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) та симпато-адреналову систему. Стандартні засоби (позитивні інотропи, інгібітори АПФ, антагоністи альдостерону) стримують шкідливі ефекти цих шляхів. Проте новітні препарати розширюють спектр мішеней і механізмів дії, спрямованих на уповільнення структурного ремоделювання серця [2, 3].

Важливим кроком стало впровадження у ветеринарію класу інгібіторів рецептора ангіотензину та не-прилізину (препарат комбінації сакубітрин/валсартан). Сакубітрин блокує фермент не-прилізин, перешкоджаючи деградації ендogenous натрійуретичних пептидів, тоді як валсартан блокує рецептори ангіотензину II. У рандомізованому дослідженні N. Saengklub [37] за участі 21 собаки зі стадією С МДМК додавання сакубітрин/валсартану (20 мг/кг двічі на добу) до стандартної терапії (пімобендан + фуросемід) протягом 4 тижнів дало значний зворотний ремоделюючий ефект: зменшилися розміри лівого передсердя (LA/Ao) та лівого шлуночка (LVIDdN), порівняно з контрольною групою на раміприлі. Також зменшилися кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми (EDVI, ESVI) та збільшився ударний об'єм у групі ARNI [28, 37]. Це підтверджує, що ARNI здатен послаблювати ремоделювання серця при МДМК. Хоча дані поки короткострокові, вони підтримують введення ARNI до схем лікування застійної СН у собак як засобу покращення функції серця.

Іншим перспективним напрямком є використання препаратів класу інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2), зокрема дапагліфлозину [10]. Незважаючи на те, що наразі доведених клінічних випробувань на собаках ще небагато, фармакокінетичні дослідження підтверджують його безпечність та ефективність для застосування у собак із серцевою недостатністю, що є підставою для внесення цього класу препаратів до стандартних терапевтичних протоколів [44]. Спочатку розроблені як цукрознижувальні препарати, вони показали виражену ефективність при хронічній серцевій недостатності у людей — зниження госпіталізацій і смертності навіть у пацієнтів без діабету. Екстраполяція з досліджень на інших видах свідчить, що користь SGLT2-інгібіторів можна пояснити покращенням енергетики міокарду (переключенням метаболізму на кетонів тіла), діуретичним ефектом, а також прямим кардіопротективним впливом — зменшенням гіпертрофії і фіброзу. Є дані, що емпагліфлозин може взаємодіяти з міокардіальним Na^+/H^+ -обмінником (NHE1), знижуючи внутрішньоклітинний Na^+ і Ca^{2+} , що веде до покращення діастолічної функції та ендотеліальної відповіді [39]. Хоча широкі клінічні випробувань SGLT2-інгібіторів у собак з МДМК ще немає, позапротокольне призначення емпагліфлозину або дапагліфлозину вже практикують окремі кардіологи, а майбутні дослідження визначать оптимальну дозу і підтвердять ефективність для подовження життя собак із серцевою недостатністю.

Характерною рисою міксоматозної дегенерації є фіброз клапанів і ремоделювання міокарда під впливом механічного стресу та нейрогормонів. Серед сигнальних шляхів, причетних до цього процесу, центральним є TGF- β /SMAD [41, 50]. Підвищена експресія ізоформ TGF- β у клапанній тканині і міокарді собак з МДМК добре задокументована. TGF- β стимулює перетворення спокійних клапанних інтерстиціальних клітин у міофібробласти та продукцію колагену, глікозаміногліканів, що і призводить до потовщення стулок [24]. Тому мішені, що модулюють TGF- β , розглядаються як перспектива для уповільнення дегенерації клапана. Наприклад, уже згаданий білок CILP1, будучи ендogenous антагоністом TGF- β , може стати прообразом терапевтичної стратегії: посилення його активності або введення аналогів може гальмувати фіброзні зміни клапанів. Іншим напрямком є вплив на матриксні металопротеїнази (MMP) — ферменти, які розщеплюють колаген та еластин клапана. Дисбаланс MMP і їхніх інгібіторів (TIMP) сприяє дегенерації клапанної тканини [27]. У людей з мітральною регургітацією досліджували неселективні MMP-інгібітори (наприклад, тетрацикліни, як-от доксициклін) для сповільнення ушкодження клапанів [11]. В експериментальних моделях на мишах така терапія зменшувала прогресування клапанної недостатності, але в дослідженні на собаках доксициклін не дав помітного ефекту на активність MMP у плазмі [23, 47].

Оптимізація біоенергетичних процесів серця може зменшити енергетичний дефіцит при МДМК. Уражене серце працює у стані постійного об'ємного перевантаження, що призводить до енергетичного дефіциту. Покращення метаболізму кардіоміоцитів (наприклад, стимуляцію окиснення жирних кислот або використання кетонів тіл) розглядають як кардіопротективну стратегію [22, 31]. SGLT2-інгібітори, як зазначалось, частково реалізують саме метаболічний ефект. Інший перспективний препарат — мільдоній, модулятор метаболізму жирних кислот, іноді призначається ветеринарами поза протоколом для підтримки міокарду у хворих на МДМК, хоча контрольованих досліджень поки немає [46].

Попри успіхи медикаментозної терапії, МДМК залишається дегенеративним процесом, який у більшості випадків невпинно прогресує. Тому науковці досліджують інноваційні методи лікування, які виходять за рамки традиційної фармакотерапії. До них належать генні та клітинні технології, нові хірургічні пристрої, тканинна інженерія клапанів, нанотехнології тощо. Хоча більшість цих підходів поки на стадії досліджень чи обмеженого застосування, перші результати дуже перспективні.

Нещодавно було продемонстровано успішне застосування генної терапії у собаки з тяжкою вторинною легеневою гіпертензією (ЛГ), спровокованою МДМК [14]. Метод полягав у введенні аденоасоційованого вірусу (AAV) зі вставленим геном кислоти

церамідази — ферменту, який сприяє усуненню дисфункції ендотелію при ЛГ. В результаті метаболічна генна терапія призвела до значного покращення: тиск в легеневій артерії знизився, потреба в ліках зменшилась, у собаки зменшилися клінічні прояви ЛГ. Це поодинокий випадок (пілотне дослідження), але він демонструє принципову можливість генної корекції ускладнень МДМК.

Ще одним напрямом використання стовбурових клітин для відновлення або захисту серцевої тканини є клітинна терапія. У Південній Кореї проведено перше контрольоване дослідження застосування мезенхімальних стовбурових клітин (MSC) у собак з МДМК на стадії B1 [13]. Шістьом собакам вводили аlogenні MSC, виділені з тканин гонад, внутрішньовенно, повторно (щомісяця 5 інфузій), тоді як 10 собак контрольної групи отримували тільки стандартний нагляд. Через 1 рік у контрольних тварин очікувано погіршилися ехокардіографічні параметри (зросли розміри передсердя, збільшилася швидкість E-хвилі на мітральному клапані — маркер підвищення тиску наповнення). Натомість у групі MSC таких змін практично не відбулося, їхні показники залишалися близькими до вихідних. Особливо відзначено менше збільшення лівого передсердя та нижчу E-швидкість у MSC-групі, порівняно з контролем. До того ж протягом цього року жодна собака з MSC-групи не перейшла зі стадії B1 до B2, тоді як у контролі такі переходи були — тобто стовбурові клітини зменшили прогресування хвороби. Також повідомлено про покращення якості життя: за опитуванням власників, у собак після терапії MSC зріс апетит, активність (дані суб'єктивні, але важливі). Ніяких істотних побічних ефектів не зафіксовано. Це перший в світі доказовий результат, що інфузії стовбурових клітин можуть сповільнювати МДМК. Ймовірно, механізмом цього є паракринна дія MSC, вони виділяють фактори, які зменшують апоптоз клітин міокарда, стримують запалення і фіброз. У перспективі клітинна терапія може зайняти місце у веденні ранніх стадій МДМК, щоб відтермінувати потребу у фармакотерапії та продовжити безсимптомний період. Наразі, звісно, це експериментальний підхід, доступний у поодиноких клініках та в рамках досліджень.

Додатково варто розглянути нанотехнології, які вже досліджуються в кардіології людини для цілей адресної доставки ліків і тканинної інженерії клапанів. У ветеринарії це зовсім нова сфера, проте можна прогнозувати її розвиток. Наприклад, теоретично наночастки можуть бути використані для доставки антифібротичних препаратів безпосередньо у клапанний апарат — щоб уникнути системних побічних ефектів і досягти високої локальної концентрації. Є експеримент, де в модель кальцифікації аортального клапана у кроликів вводили магнітні наночастички з антитілом до білка PAR2 (що гальмує остеогенез) — це дозволило значно сповільнити кальцифікацію ступок [5]. Для МДМК у собак можливим є використання

ліпосом або полімерних наночасток, завантажених, скажімо, інгібітором TGF- β , які селективно накопичуються в клапані. Наноматеріали також можуть допомогти у тканинній інженерії: є ідеї створювати каркаси клапанів, засіяні клітинами, з нанорозмірних волокон, або просочувати біопротезні клапани наночастками, які виділяють ліки проти дегенерації тканини. Хоча практичне застосування цих технологій у ветеринарії — питання майбутнього, наукові огляди вже зазначають, що нанонаука відкриває нові горизонти у лікуванні серцево-судинних хвороб з кращою ефективністю і меншими побічними діями.

Отже, прогрес у розумінні патогенезу МДМК окреслив низку нових терапевтичних мішеней: сигнальні молекули фіброзу (TGF- β , SMAD), ферменти ремоделювання (MMP), шляхи запалення та метаболізму. Частина з них вже намагаються фармакологічно модулювати наявними препаратами (сакубітріл/валсартан, SGLT2i тощо), інші потребують розробки нових ліків (наприклад, інгібіторів специфічних цитокінів чи генних регуляторів). У перспективі, комбінована терапія, яка б одночасно пригнічувала нейрогормональні компенсаторні механізми і сповільнювала структурну деградацію клапана, може суттєво віддалити настання термінальної стадії МДМК.

Хірургічні аспекти лікування МДМК

Новітнім перспективним напрямом лікування тяжких форм МДМК є транскатетерна клапанна корекція методом *edge-to-edge* (TEER). Метод дозволяє без відкритого хірургічного втручання суттєво зменшити ступінь мітральної регургітації. За результатами досліджень 2024–2025 років, процедура TEER вже впродовж першого місяця після втручання сприяє зменшенню розмірів лівого передсердя та шлуночка, покращенню клінічного стану собак та переходу більшості пацієнтів із симптоматичної стадії C до стабільнішого перебігу [21, 34, 35]. Вік собаки визначає як агресивність терапії, так і вибір засобів. Молоді тварини з раннім розвитком МДМК (4–6 років) потенційно мають попереду кілька років життя, тому для них доцільно застосувати всі можливості уповільнення прогресування: агресивну фармакотерапію, розгляд хірургічних опцій. Наприклад, кавалеру 5 років зі стадією B2 можна рекомендувати раннє хірургічне втручання (відкрита пластика клапана або TEER) до розвитку незворотних змін міокарда, тоді як у 14-річного той-тер'єра з подібною стадією операція може не бути виправданою. У літніх собак часто є множинні коморбідності (хронічна хвороба нирок, артрит, ендокринні порушення), які впливають на переносимість ліків. Наприклад, для старого собаки з нирковою недостатністю доведеться обережніше дозувати інгібітори АПФ і діуретики, щоб не погіршити функцію нирок [8]. Якщо у пацієнта одночасно є хронічний бронхіт чи колапс трахеї (що нерідко буває у маленьких порід), то кашель може бути зумовлений не тільки серцевою недостатністю — відповідно,

в таких випадках застосовують індивідуальні рішення (проти кашльові засоби при відсутності набряку легень, корекція бронхіальної патології паралельно з серцевою терапією). Два пацієнти однієї породи і віку на стадії В2 можуть потребувати різної тактики: один має швидке прогресування розмірів серця, тож йому можна раніше почати пімобендан і частіше контролювати ехокардіографічні показники; інший — стабільніший, можна спостерігати без ліків довше. Існують відмінності у відповіді на терапію: деякі собаки добре переносять високі дози інгібіторів АПФ, а в інших вже на малих дозах розвивається гіпотензія або анорексія. Тому дозування підбирається індивідуально, часто методом титрації під контролем артеріального тиску та біохімічних показників. Якщо є аритмії (наприклад, миготлива аритмія в кокерспанієля зі збільшеним передсердям), схему лікування доповнюють антиаритмічними засобами (бета-блокаторами, дигоксином або аміодароном) — теж з урахуванням переносимості.

Таким чином, сучасна концепція лікування МДМК щораз більше зсувається від принципу «один підхід для всіх» до персоніфікованої медицини, коли рішення приймають з урахуванням множинних факторів, унікальних для конкретного собаки. Це має покращити якість життя пацієнтів і використання ресурсів: агресивне лікування застосовується саме там, де воно найбільш виправдане, а у благополучніших випадках зайвих втручань уникають.

Інноваційні хірургічні втручання

Хірургічне лікування МДМК традиційно було дуже обмеженим через складність відкритих операцій на серці у дрібних тварин. Але за останні 5 років відбувся справжній прорив: розроблено малоінвазивні методики відновлення клапана у собак, подібні до тих, які застосовують у людей.

Окрім TEER, випробовуються й інші інновації. Наприклад, в Японії та Кореї тривають роботи над повністю ендоскопічною корекцією клапана, де через невеликі проколи вводять інструменти та камеру і під збільшенням хірург ушиває провислі стулки, укріплює кільце клапана спеціальним імплантом [12, 17]. Також існують пілотні проекти створення біопротезів мітрального клапана для собак, щоб замінювати безнадійно зруйнований клапан на штучний [1, 50]. Проблема ветеринарної медицини — це малі розміри серця і складність кріплення протезу на рухомому серці.

Отже, у сфері експериментальної терапії МДМК відбувається революція: те, що раніше здавалось неможливим (втручатися у хід дегенеративного процесу), тепер поступово стає реальністю. Генні і клітинні технології дають надію впливати на саму сутність захворювання, а нові хірургічні методи дозволяють фізично усунути проблему регургітації. Хоча ці підходи ще не стали масовими, успішні приклади надихають і, безперечно, за ними майбутнє ветеринарної кардіології.

Висновок

За останні п'ять років ми стали свідками суттєвого прогресу у розумінні та лікуванні МДМК у собак. Новітні методи — від молекулярних маркерів до генної терапії — трансформують колишню парадигму ведення цієї хвороби. Можна з оптимізмом очікувати, що в найближчому майбутньому діагностика стане ще точнішою (можливо, з використанням панелей біомаркерів чи навіть генетичних тестів на ризик), а лікування — ще ефективнішим та індивідуалізованим.

Джерела

1. Agarwal V, Kaple RK, Mehta HH, Singh P, Bapat VN. Current state of transcatheter mitral valve implantation in bioprosthetic mitral valve and in mitral ring as a treatment approach for failed mitral prosthesis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2021; 10 (5): 585–604. DOI: 10.21037/acs-2021-tviv-80.
2. Bernay F, Bland JM, Häggström J, Baduel L, Combes B, Lopez A, Kaltsatos V. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2010; 24 (2): 331–341. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2009.0467.x.
3. Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, Smith S, Fox PR., Sanderson K, Woolley R, Szatmári V, Menaut P, Church WM, O'Sullivan ML, Jaudon JP, Kresken JG, Rush J, Barrett KA, Rosenthal SL, Saunders AB, Ljungvall I, Deinert M, Bomassi E, Estrada AH, Fernandez Del Palacio MJ, Moise NS, Abbott JA, Fujii Y, Spier A, Luethy MW, Santilli RA, Uechi M, Tidholm A, Watson P. Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: The EPIC study — A randomized clinical trial. *J Vet Intern Med.* 2016; 30 (6): 1765–1779. DOI: 10.1111/jvim.14586.
4. Chanmongkolpanit K, Riengvirodkij N, Channgam P, Kaenchan P, Buayam W, Janhirun Y, Phonarknguen R, Tansakul M, Sakcamduang W. How accurate are NT-proBNP, ANP, and cTnI levels in diagnosing dogs with myxomatous mitral valve disease?. *Open Vet J.* 2024; 14 (6): 1426–1441. DOI: 10.5455/OVJ.2024.v14.i6.10.
5. Chen J, Ren T, Xie L, Hu H, Li X, Maitusong M, Zhou X, Hu W, Xu D, Qian Y, Cheng S, Yu K, Wang J, Liu X. Enhancing aortic valve drug delivery with PAR2-targeting magnetic nano-cargoes for calcification alleviation. *Nat Commun.* 2024; 15 (1): 557. DOI: 10.1038/s41467-024-44726-0.
6. Fukuzumi S, Mandour AS, Farag A, Yoshida T, Nishiura A, Yotsuida H, Yaginuma Y, Matsuura K, Tanaka R. Speckle tracking echocardiography for evaluation of myocardial functions before and after mitral valvuloplasty in dogs. *Front Vet Sci.* 2024; 11: 1463889. DOI: 10.3389/fvets.2024.1463889.
7. Galizzi A, Dossi G, Pocar P, Borromeo V, Locatelli C. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and urinary aldosterone-to-creatinine ratio in healthy Chihuahuas. *BMC Vet Res.* 2024; 20 (1): 501. DOI: 10.1186/s12917-024-04344-w.
8. Giorgi ME, Mochel JP, Yuan L, Adin DB, Ward JL. Retrospective evaluation of risk factors for development of kidney injury after parenteral furosemide treatment of left-sided congestive heart failure in dogs. *J Vet Intern Med.* 2022; 36 (6): 2042–2052. DOI: 10.1111/jvim.16571.
9. Hezzell MJ, Block CL, Laughlin DS, Oyama MA. Effect of prespecified therapy escalation on plasma NT-proBNP concentrations in dogs with stable congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2018; 32 (5): 1509–1516. DOI: 10.1111/jvim.15228.
10. Hoda F, Negi H, Saini D, Arshad M, Zayed S, Raut MK, Habib MA, Akhtar M, Najmi AK. Navigating the therapeutic landscape of

- SGLT2 inhibitors in diabetes management: Exploring efficacy and emerging concerns. *Explor Med.* 2024; 5: 774–796. DOI: 10.37349/emed.2024.00255.
11. Irsusi M, Mansouri AL, Ramaswamy A, Regin P, Salman M, Mahmood S, Mirow N, Ghazi T, Ramzan R, Rastan AJ, Vogt S. Role of matrix metalloproteinases in mitral valve regurgitation: Association between the of MMP-1, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 expression, degree of mitral valve insufficiency, and pathologic etiology. *J Card Surg.* 2022; 37 (6): 1613–1622. DOI: 10.1111/jocs.16449.
 12. Ishikawa N, Watanabe G. Robotic mitral valve repair in Japan and keyhole cardiac surgery in NewHeart Watanabe Institute. *Ann Cardiothorac Surg.* 2022; 11 (5): 538–539. DOI: 10.21037/acs-2022-rmvs-10.
 13. Jeung S, An JH, Kim SS, Youn HY. Safety and efficacy of canine gonadal tissue-derived mesenchymal stem cells for early myxomatous mitral valve disease. *Front Vet Sci.* 2024; 11: 1404607. DOI: 10.3389/fvets.2024.1404607.
 14. Katz MG, Ohad DG, Putter P, Shtraizent N, Shahar E, Tal S, Eliyahu E. Metabolic gene therapy in a canine with pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease. *Front Vet Sci.* 2024; 11: 1415030. DOI: 10.3389/fvets.2024.1415030.
 15. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019; 33 (3): 1127–1140. DOI: 10.1111/jvim.15488.
 16. Kim HJ, Kim J, Kim S, Kim HJ. Can cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1) use as a novel biomarker for canine myxomatous mitral valve degeneration levels or not? *BMC Vet Res.* 2023; 19 (1): 59. DOI: 10.1186/s12917-023-03583-7.
 17. Kim J, Yoo JS. Totally endoscopic mitral valve repair using a three-dimensional endoscope system: Initial clinical experience in Korea. *J Thorac Dis.* 2020; 12 (3): 705–711. DOI: 10.21037/jtd.2019.12.126.
 18. Kim TS, Hong CY, Oh SJ, Choe YH, Hwang TS, Kim J, Lee SL, Yoon H, Bok EY, Cho AR, Do YJ, Kim E. RNA sequencing provides novel insights into the pathogenesis of naturally occurring myxomatous mitral valve disease stage B1 in beagle dogs. *PLoS One.* 2024; 19 (5): e0300813. DOI: 10.1371/journal.pone.0300813.
 19. Klein S, Nolte I, Granados-Soler JL, Lietz P, Sehn M, Raue JF, Rohn K, Packeiser EM, Bach JP. Evaluation of new and old biomarkers in dogs with degenerative mitral valve disease. *BMC Vet Res.* 2022; 18 (1): 256. DOI: 10.1186/s12917-022-03343-z.
 20. Lee GW, Kang MH, Ro WB, Song DW, Park HM. Circulating galectin-3 evaluation in dogs with cardiac and non-cardiac diseases. *Front Vet Sci.* 2021; 8: 741210. DOI: 10.3389/fvets.2021.741210.
 21. Lee JM, Youp KA, Lee ST, Lee AR, Cho YW, Jung YS, Her J, Lee SK. Retrospective evaluation of transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2025; 39 (4): e70156. DOI: 10.1111/jvim.70156.
 22. Li Q, Larouche-Lebel É, Loughran KA, Huh TP, Suchodolski JS, Oyama MA. Metabolomics analysis reveals deranged energy metabolism and amino acid metabolic reprogramming in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (9): e018923. DOI: 10.1161/JAHA.120.018923.
 23. Ljungvall I, Rajamäki MM, Crosara S, Olsen LH, Kvart C, Borgarelli M, Höglund K, Häggström J. Evaluation of plasma activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Res.* 2011; 72 (8): 1022–1028. DOI: 10.2460/ajvr.72.8.1022.
 24. McNair AJ, Markby GR, Tang Q, MacRae VE, Corcoran BM. TGF- β phospho antibody array identifies altered SMAD2, PI3K/AKT/SMAD, and RAC signaling contribute to the pathogenesis of myxomatous mitral valve disease. *Front Vet Sci.* 2023; 10: 1202001. DOI: 10.3389/fvets.2023.1202001.
 25. Mead SE, Beijerink NJ, O'Brien M, Wade CM. Genetic variants at the *nebullette* locus are associated with myxomatous mitral valve disease severity in Cavalier King Charles Spaniels. *Genes.* 2022; 13 (12): 2292. DOI: 10.3390/genes13122292.
 26. Mitchell CL. The potential role of microRNA as bio markers in canine congestive heart failure. *FASEB J.* 2022; 36 (S1): R5230. DOI: 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R5230.
 27. Moesgaard SG, Aupperle H, Rajamäki MM, Falk T, Rasmussen CE, Zois NE, Olsen LH. Matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) and transforming growth factor- β (TGF- β) in advanced canine myxomatous mitral valve disease. *Res Vet Sci.* 2014; 97 (3): 560–567. DOI: 10.1016/j.rvsc.2014.10.003.
 28. Newhard DK, Jung S, Winter RL, Duran SH. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sacubitril/valsartan (Entresto) in dogs with cardiomegaly secondary to myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2018; 32 (5): 1555–1563. DOI: 10.1111/jvim.15240.
 29. Noordin N, Khor KH, Lau SF, Ramanoon SZ, Ee KL. Associated risk factors, staging, and median survival time of dogs with degenerative mitral valve disease. *Acta Vet Eurasia.* 2023; 49 (2): 82–91. DOI: 10.5152/actavet.2022.0105.
 30. Oyama MA, Elliott C, Loughran KA, Kossar AP, Castillero E, Levy RJ, Ferrari G. Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- β mechanisms. *Cardiovasc Pathol.* 2020; 46: 107196. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.107196.
 31. Oyama MA, Scansen BA, Boswood A, Goldfeder G, Rosenthal S, Cober R, LaFauci K, Friese RC, Gomes M, Chang YMR, Li Q. Effect of a specially formulated diet on progression of heart enlargement in dogs with subclinical degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2023; 37 (4): 1323–1330. DOI: 10.1111/jvim.16796.
 32. Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med.* 2004; 18 (6): 831–839. DOI: 10.1892/0891-6640(2004)18%3C831:ctcidw%3E2.0.co;2.
 33. Palarea-Albaladejo J, Bode EF, Partington C, Basili M, Mederska E, Hodgkiss-Geere H, Capewell P, Chauché C, Coults RM, Hanks E, Dukes-McEwan J. Assessing the use of blood microRNA expression patterns for predictive diagnosis of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Front Vet Sci.* 2024; 11: 1443847. DOI: 10.3389/fvets.2024.1443847.
 34. Petchdee S, Pongkan W, Lei J, Jaturanratsamee K, Bootcha R, Meepoo W, Panprom C. Transcatheter edge-to-edge repair of the mitral valve in four dogs: Preliminary results regarding efficacy and safety. *Animals.* 2024; 14 (21): 3068. DOI: 10.3390/ani14213068.
 35. Potter BM, Orton EC, Scansen BA, Abbott-Johnson KM, Visser LC, Chi IJB, Ross ES, Del Nero B, Tantisuwat L, Krause ET, Rezende ML, Mama K. Clinical feasibility study of transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in dogs with the canine V-Clamp device. *Front Vet Sci.* 2024; 11: 1448828. DOI: 10.3389/fvets.2024.1448828.
 36. Rymyski VV, Nedzvetzky VS. The effect of humic substances on the functional state of internal organs and antioxidant status in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Ukr J Vet Agr Sci.* 2024; 7 (3): 42–47. DOI: 10.32718/ujvas7-3.07.
 37. Saengklub N, Pirintr P, Nampimoon T, Kijawomrat A, Chaiyabutr N. Short-term effects of sacubitril/valsartan on echocardiographic parameters in dogs with symptomatic myxomatous mitral valve disease. *Front Vet Sci.* 2021; 8: 700230. DOI: 10.3389/fvets.2021.700230.
 38. Svensson M, Selling J, Dirven M. Myxomatous mitral valve disease in large breed dogs: Survival characteristics and prognostic variables. *Vet Sci.* 2024; 11 (3): 136. DOI: 10.3390/vetsci11030136.
 39. Syed SH, Gosavi S, Shami W, Bustamante M, Farah Z, Teleb M, Abbas A, Said S, Mukherjee D. A Review of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015; 13 (2): 105–112. DOI: 10.2174/1871525714666151106121215.
 40. Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest.* 2014; 44 (3): 303–308. DOI: 10.1111/eci.12234.

41. Tang Q, McNair AJ, Phadwal K, Macrae VE, Corcoran BM. The role of transforming growth factor- β signaling in myxomatous mitral valve degeneration. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 872288. DOI: 10.3389/fcvm.2022.872288.
42. Toaldo MB. Diagnosis and management of a more advanced stage of preclinical myxomatous mitral valve disease in dogs without echocardiography. *Schweiz Archiv Tierheilkunde.* 2024; 166 (12): 619–631. DOI: 10.17236/sat00438.
43. Tomsič K, Domanjko Petrič A, Nemec A, Pirman T, Rezar V, Seliškar A, Vovk T, Nemec Svete A. Evaluation of antioxidant status and lipid peroxidation in dogs with myxomatous mitral valve degeneration stage B1. *Front Vet Sci.* 2023; 10: 1203480. DOI: 10.3389/fvets.2023.1203480.
44. Umezawa M, Fujii Y, Orito K, Yoshimoto R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: Prospects for canine myxomatous mitral valve disease and finding the “right drug” and the “right dose” for dogs. *J Vet Med Sci.* 2025; 87 (6): 647–666. DOI: 10.1292/jvms.25-0040.
45. Van Staveren MDB, Muis E, Szatmári V. Self-reported utilization of International (ACVIM Consensus) guidelines and the latest clinical trial results on the treatment of dogs with various stages of myxomatous mitral valve degeneration: A survey among veterinary practitioners. *Animals.* 2024; 14 (5): 772. DOI: 10.3390/ani14050772.
46. Vilskersts R, Kigitovica D, Korzh S, Videja M, Vilks K, Cirule H, Skride A, Makrecka-Kuka M, Liepinsh E, Dambrova M. Protective effects of meldonium in experimental models of cardiovascular complications with a potential application in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021; 23 (1): 45. DOI: 10.3390/ijms23010045.
47. Virgen-Ortiz A, Limón-Miranda S, Salazar-Enríquez DG, Melnikov V, Sánchez-Pastor EA, Castro-Rodríguez EM. Matrix metallo-proteinases system and types of fibrosis in rat heart during late pregnancy and postpartum. *Medicina.* 2019; 55 (5): 199. DOI: 10.3390/medicina55050199.
48. Wilson BA, Wesselowski S. Myxomatous mitral valve disease in Labrador Retrievers and Golden Retrievers. *J Am Vet Med Assoc.* 2024; 262 (11): 1467–1475. DOI: 10.2460/javma.24.05.0303.
49. Yu J, Qiao E, Wang W. Mechanical or biologic prostheses for mitral valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2022; 45 (7): 701–716. DOI: 10.1002/clc.23854.
50. Yu QG, Zhang Y. Transforming growth factor- β 1 mediates NADPH oxidase 4: A significant contributor to the pathogenesis of myocardial fibrosis. *Int J Cardiol.* 2017; 227: 53–54. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.118.
51. Zhou Q, Cui X, Zhou H, Guo S, Wu Z, Li L, Zhang J, Feng W, Guo Y, Ma X, Chen Y, Qiu C, Xu M, Deng G. Differentially expressed platelet activation-related genes in dogs with stage B2 myxomatous mitral valve disease. *BMC Vet Res.* 2023; 19 (1): 271. DOI: 10.1186/s12917-023-03789-9.
52. Zhou Q, Wu Z, Li L, Zhou H, Chen Y, Guo S, Guo Y, Ma X, Zhang J, Feng W, Cui X, Qiu C, Xu M, Deng G. Proteomics reveals plasma protein SERPINH1 as a potential diagnostic biomarkers for myxomatous mitral valve disease stage B2. *J Proteomics.* 2023; 282: 104924. DOI: 10.1016/j.jprot.2023.104924.

New approaches and prospects for the treatment of myxomatous degeneration of the mitral valve in dogs

N. I. Suslova, O. V. Semionov

suslova.n.i@dsau.dp.ua, semionov.o.v@dsau.dp.ua

Dnipro State Agrarian and Economic University, 25 Serhiya Yefremova str., Dnipro, 49009, Ukraine

Myxomatous mitral valve degeneration (MMVD) is the most common acquired heart disease in small and medium-sized dogs, leading to the development of chronic heart failure. The article summarizes current data (2020–2025) on new directions in the diagnosis, therapy and prevention of MVMD. Particular attention is paid to promising biomarkers (microRNA, SERPINH1, CILP1), innovative drugs (ARNI, SGLT2 inhibitors, antifibrotic agents), as well as approaches to individualizing treatment depending on breed, age and comorbidities. New technologies on cell and gene therapy, nanotechnology and minimally invasive surgical techniques (TEER) are separately highlighted.

Key words: myxomatous degeneration of the mitral valve, dogs, biomarkers, personalized therapy, ARNI, SGLT2 inhibitors, stem cells, gene therapy, TEER