

DOI: 10.17816/PED7496-101

## ПРОЯВЛЕНИЯ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА И МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

© Е.Б. Лунева<sup>1</sup>, Э.Г. Малев<sup>1</sup>, А.Л. Коршунова<sup>2</sup>, С.В. Реева<sup>2</sup>, Е.В. Тимофеев<sup>2</sup>, Э.В. Земцовский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 17.10.2016

Принята к печати: 28.11.2016

Синдром Марфана достаточно распространенная генетически детерминированная патология соединительной ткани. Было выявлено снижение систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с синдромом Марфана, а также увеличение его размеров вне зависимости от перенесенных оперативных вмешательств. Все чаще стал использоваться термин «кардиомиопатия при синдроме Марфана», обозначающий изменения со стороны функции ЛЖ в отсутствие гемодинамических причин для ее ухудшения. В данной работе оцениваются морфологические и функциональные характеристики ЛЖ не только у пациентов с синдромом Марфана, но и у пациентов с марфаноидной внешностью. **Материалы и методы.** В исследование было включено 98 человек, 8 из которых пациенты с синдромом Марфана, 24 обследованных с марфаноидной внешностью и 66 здоровых обследованных – контрольная группа. Всем пациентам, вошедшим в исследование, была выполнена эхокардиография. Дополнительно были оценены показатели глобальной и локальной деформации миокарда с помощью методики speckle tracking. **Результаты.** Получено достоверное различие параметров циркумферентной деформации передней и боковой стенок ЛЖ и ее статистически значимое снижение в группе лиц с марфаноидной внешностью. **Выводы.** Нарушения регионарной сократимости могут быть первым признаком развития кардиомиопатии у лиц с синдромом Марфана и при таком диспластическом фенотипе, как марфаноидная внешность, что, по всей видимости, связано с наследственными нарушениями структуры и функции соединительной ткани при различных марфаноподобных состояниях.

**Ключевые слова:** синдром Марфана; марфаноидная внешность; эхокардиография.

## MANIFESTATION OF CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME AND MARFANOID HABITUS

© E.B. Luneva<sup>1</sup>, E.G. Malev<sup>1</sup>, A.L. Korshunova<sup>2</sup>, S.V. Reeva<sup>2</sup>, E.V. Timofeev<sup>2</sup>, E.V. Zemtsovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2016;7(4):96-101

Received: 17.10.2016

Accepted: 28.11.2016

Marfan syndrome is a common genetically determined pathology of connective tissue. It was showed a reduction in systolic and diastolic left ventricular function in patients with Marfan syndrome, as well as the increase in left ventricle size, regardless of previous surgical intervention. Now in literature use the term "cardiomyopathy in Marfan syndrome," denoting changes of the left ventricular function, in the absence of hemodynamic reasons for its deterioration. In this paper we evaluated the morphological and functional characteristics of the left ventricle, not only in patients with Marfan syndrome, but also in patients with marfanoid habitus. **Materials and methods.** The study included 98 people, 8 of them – patients with Marfan syndrome, 24 examinees with marfanoid habitus and 66 healthy examinees – control group. To all patients entered into the study, echocardiography was performed. Additionally global and local deformation of the myocardium using techniques speckle tracking was assessed. **Results** significant difference circumferential deformation parameters of the anterior and lateral walls of the left ventricle and its statistically significant reduction in the group with marfanoid habitus was obtained. **Conclusions** impaired regional contractility may be the first sign of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and in such a dysplastic phenotype as marfanoid habitus that is likely associated with hereditary disorders of the structure and function of connective tissue in various states of dysplastic phenotypes.

**Keywords:** Marfan syndrome; marfanoid habitus; echocardiography.

Синдром Марфана (СМ) достаточно распространенная генетически детерминированная патология соединительной ткани. Основными кардиологическими проявлениями СМ являются аневризма аорты, пролапс митрального клапана и миокардиальная дисфункция [11]. Проявления СМ обусловлены, с одной стороны, мутацией фибриллина-1, который является структурным компонентом экстрацеллюлярного матрикса, а с другой стороны, нарушением регуляции трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Ряд исследований [6, 8] показал, что именно избыточная активация TGF- $\beta$  сигнального пути является основной причиной поражения аорты и сердца при СМ. Также было выявлено снижение систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с СМ, а также увеличение его размеров вне зависимости от перенесенных оперативных вмешательств [4, 5, 9]. Изначально считалось, что такие изменения обусловлены повышенной гемодинамической нагрузкой на ЛЖ из-за митральной и аортальной регургитации на фоне пролапса митрального клапана и расширения аорты, однако последние данные указывают, что подобные изменения выявляются даже в отсутствие сопутствующей клапанной патологии [5, 12]. В связи с этим все чаще стал использоваться термин «кардиомиопатия при СМ», обозначающий изменения со стороны функции ЛЖ в отсутствие гемодинамических причин для ее ухудшения. Однако, несмотря на то, что формирование кардиомиопатии у пациентов с СМ уже хорошо изучено, остается открытым вопрос, имеются ли изменения сердечной функции у пациентов с минимальными проявлениями ННСТ при различных диспластических фенотипах и прежде всего при марфаноидной внешности (МВ). Дополнительно были оценены показатели глобальной и локальной деформации миокарда с помощью методики speckle tracking.

О МВ согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) следует говорить, когда имеются признаки вовлечения костной системы при отсутствии изменений со стороны органов зрения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2]. Костная система считается вовле-

ченной, если выявлены 4 костных признака у лиц с астеническим телосложением. К костным признакам следует относить изменения коэффициентов долихостеномиелии, признаки арахнодактилии, деформации грудной клетки, вальгусную деформацию стопы, плоскостопие, сколиоз или кифоз, лицевые дизморфии. У этих пациентов не отмечается жизнеугрожающих осложнений, таких как диссекция и аневризма аорты, отрыв хорд и др. Однако появляются статьи, в которых имеются данные об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с МВ [1]. В данной работе оцениваются морфологические и функциональные характеристики ЛЖ не только у пациентов с синдромом Марфана, но и у пациентов с марфаноидной внешностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 98 человек, 8 из которых пациенты с синдромом Марфана, 24 обследованных с марфаноидной внешностью и 66 здоровых обследованных — контрольная группа.

Группа пациентов с СМ была составлена из пациентов, которые наблюдались в СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова. Диагноз СМ был поставлен на основании Гентских критериев [10]. У этих пациентов не отмечалось значимой митральной или аортальной регургитации.

В группу МВ вошли обследованные, у которых отмечалось вовлечение костной системы без признаков вовлечения органов зрения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем в соответствии с рекомендациями РКО.

Контрольная группа была отобрана по результатам обследования студентов СПбГПМУ, и в эту группу вошли лица, у которых не было выявлено вовлечения костной, сердечно-сосудистой, дыхательной и зрительной систем.

Характеристики пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1. В группах с СМ и МВ преобладали мужчины. Пациенты с СМ были старше, чем пациенты с МВ и обследованные контрольной группы. Кроме того, пациенты с СМ были выше всех остальных пациентов.

Таблица 1

Характеристика пациентов, вошедших в исследование

Характеристика	Группа Синдром Марфана (n = 8)	Марфаноидная внешность (n = 24)	Контрольная группа (n = 66)	p
Пол, женщины/мужчины	0/8	1/23	42/24	(1-2) $\chi^2 = 0,34$ p = 0,55 (1-3) $\chi^2 = 11,8$ p = 0,0006 (2-3) $\chi^2 = 24,9$ p = 0,00001

Таблица 1 (Продолжение)

Характеристика	Группа	Синдром Марфана (n = 8)	Марфаноидная внешность (n = 24)	Контрольная группа (n = 66)	p
Возраст		28 ± 9,2	22 ± 3,4	20 ± 1,8	(1-2) 0,01 (1-3) 0,0001 (2-3) 0,0005
Рост, м		186 ± 12	181 ± 9,1	170 ± 8,4	(1-2) 0,22 (1-3) 0,00001 (2-3) 0,00001
Вес, кг		71 ± 26	62 ± 9,7	61 ± 9,5	(1-2) 0,16 (1-3) 0,03 (2-3) 0,66

Таблица 2

Анатомо-функциональные показатели сердца в исследуемых группах

Показатель	Группа	Синдром Марфана (n = 8)	Марфаноидная внешность (n = 24)	Контрольная группа (n = 66)	p
Диастолический диаметр ЛЖ, мм		51 ± 4,67	46,7 ± 4,54	44,1 ± 4,94	(1-2) 0,012 (1-3) 0,0003 (2-3) 0,027
Диастолический диаметр ПЖ, мм		31 ± 7,2	23 ± 4,26	24 ± 3,13	(1-2) 0,0006 (1-3) 0,00001 (2-3) 0,23
Диаметр ЛП, мм		37 ± 4,97	30 ± 3,98	30 ± 2,99	(1-2) 0,0003 (1-3) 0,00001 (2-3) 1,0
Фракция выброса ЛЖ, %		53 ± 8,8	66 ± 7,5	67 ± 5,3	(1-2) 0,0003 (1-3) 0,00001 (2-3) 0,48

тов, а пациенты с МВ выше, чем обследованные из контрольной группы, что неудивительно и является одной из характеристик наблюдаемых при данных состояниях нарушений со стороны костной системы.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, была выполнена эхокардиография (ЭХОКГ) по стандартному протоколу, который включает в себя оценку размеров камер сердца, показатели систолической функции левого желудочка — диастолический диаметр левого и правого желудочков, размер левого предсердия, а также фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону. Дополнительно были оценены показатели глобальной и локальной деформации миокарда с помощью методики speckle tracking [3].

Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при

помощи *t*-критерия Стьюдента, между малыми выборками и качественными признаками при помощи непараметрических методов ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе была проведена оценка морфофункциональных особенностей сердца среди исследуемых групп. Результаты приведены в табл. 2. Как видно из таблицы, у молодых пациентов статистически достоверной разницы в отношении размеров правого желудочка (ПЖ) и левого предсердия (ЛП) получено не было. Однако при оценке размеров ЛЖ выявлено его увеличение у пациентов не только с СМ, но и с МВ по отношению к контрольной группе. При этом необходимо отметить, что размеры ЛЖ были в пределах нормы во всех группах наблюдения.

Как и следовало ожидать, систолическая функция сердца была достоверно ниже в группе паци-

Таблица 3

Показатели глобальной продольной деформации левого желудочка

Группа Показатель	Синдром Марфана (n = 8)	Контрольная группа (n = 66)	p
Деформация, %	$-15,7 \pm 0,9$	$-19,6 \pm 3,4$	0,002
Скорость деформации, $\text{с}^{-1}$	$-0,94 \pm 0,09$	$-1,22 \pm 0,18$	0,00001

Таблица 4

Оценка регионарной деформации левого желудочка у пациентов с марфаноидной внешностью и в контрольной группе

Группа Показатель	Марфаноидная внешность (n = 24)	Контрольная группа (n = 66)	p
Циркумферентная деформация боковой стенки, %	$-13,8 \pm 6,2$	$-16,3 \pm 4,8$	0,047
Циркумферентная деформация передней стенки, %	$-16,6 \pm 7,0$	$-19,5 \pm 4,3$	0,02

ентов с СМ. У пациентов из контрольной группы и группы МВ статистически значимых различий величины ФВ получено не было. При оценке глобальной деформации было выявлено достоверное снижение глобальной сократимости в группе с СМ (табл. 3).

Учитывая то обстоятельство, что достоверных различий глобальной сократимости и деформации у пациентов с МВ и контрольной группы выявлено не было, была проведена оценка регионарной сократимости в этих двух группах с использованием метода strain-rate imaging. Результаты сравнения регионарной сократимости представлены в табл. 4. Как видно из представленной таблицы, получено достоверное различие параметров циркумферентной деформации передней и боковой стенок ЛЖ и ее статистически значимое снижение в группе лиц с марфаноидной внешностью.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от некоторых других исследований [5], пациенты, вошедшие в данное исследование, имели сохранную систолическую функцию ЛЖ, о чем свидетельствуют нормальные показатели ФВ ЛЖ. Кроме того, размеры камер сердца не были увеличены во всех трех группах. При этом обращает на себя внимание, что, несмотря на сохранную глобальную сократительную способность миокарда, определяется увеличение размеров ЛЖ как у пациентов с СМ, так и у пациентов с МВ в сравнении с контрольной группой.

Снижение глобальной сократительной способности у пациентов с СМ ожидаемо и уже было описано ранее в ряде исследований [5, 12]. Однако,

несмотря на то что показатели глобальной систолической функции у пациентов с МВ и здоровых добровольцев не отличались, при оценке регионарной деформации миокарда становится очевидным, что у пациентов с МВ отмечается снижение регионарной деформации миокарда боковой и передней стенок ЛЖ. В настоящее время появляются данные, свидетельствующие о том, что поражение сердца при СМ и сходных по своим фенотипическим проявлениям синдромах (синдромы Loeys-Dietz, Shprintzen-Goldberg и ряд других), а также при ряде других заболеваний соединительной ткани имеет похожий характер, обусловленный дисрегуляцией TGF- $\beta$  [7]. Механизм поражения сердца при данных заболеваниях обусловлен, с одной стороны, гемодинамической нагрузкой на структурно неполноценную соединительную ткань, что, в свою очередь, вызывает повышенную активацию механосенсоров, таких как рецепторы к аngiotензину I. С другой стороны, происходит реактивное ремоделирование стенок левого желудочка в ответ на повышенную активацию сигнального пути TGF- $\beta$ . Вероятно, часть этих процессов происходит и у пациентов с МВ, что проявляется в нарушении регионарной сократимости у лиц молодого возраста с МВ.

## ВЫВОДЫ

Выявлены нарушения регионарной сократимости у лиц молодого возраста не только с развернутыми признаками синдрома Марфана, но и с одним из наиболее распространенных диспластических фенотипов, каким является МВ. Таким образом, нарушения регионарной сократимости могут быть первым признаком развития

кардиомиопатии у лиц с синдромом Марфана и при таком диспластическом фенотипе, как марфаноидная внешность, что, по всей видимости, связано с наследственными нарушениями структуры и функции соединительной ткани при различных марфаноподобных состояниях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца: Автoref. дис. ... канд. мед. наук. – 2009. [Davtyan KU. Dysplastic syndromes and phenotypes as a possible predictor of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. [dissertation]. 2009. (In Russ.)]
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Березовская Г.А. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 99. – № 1, приложение 1. [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Berezovskaya GA. Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2013;99(1), application 1. (In Russ.)]
3. Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н., и др. Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 2. – С. 215–217. [Kozlov PS, Malev EG, Prokudina MN, et al. Strain and strain rate – novel technique for quantification of regional myocardial function. *Arterial hypertension*. 2010;16(2):215-217. (In Russ.)]
4. Прийма Н.Ф., Попов В.В., Комолкин И.А., Афанасьев А.П. Аневризма аорты у пациента с синдромом Марфана // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 100–108. [Priyma NF, Popov VV, Komolkin IA, Afanas'ev AP. Aortic aneurysm in a Marfan's syndrome Patient. *Pediatr*. 2013;4(1):100-108. (In Russ.)]
5. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1085-1091. doi: 10.1093/eurjhf/hfq127.
6. Carta L, Pereira L, Arteaga-Solis E, et al. Fibrillins 1 and 2 perform partially overlapping functions during aortic development. *J Biol Chem*. 2006;281:8016-8023. doi: 10.1074/jbc.M511599200.
7. Cook JR, Carta L, Galatioto J, Ramirez F. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes. *Clin Genet*. 2015;87:11-20. doi: 10.1111/cge.12436.
8. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312:117-121. doi: 10.1126/science.1124287.
9. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37:275-281. doi: 10.1038/ng1511.
10. Loeys BL, Dietz HD, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
11. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med*. 2000;51:481-510. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.481.
12. Hetzer R, et al. Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):561-568: doi: 10.1093/ejcts/ezv073.

## ◆ Информация об авторах

**Екатерина Борисовна Лунева** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник. НИЛ Соединительнотканых дисплазий. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: e.luneva@hotmail.com.

**Эдуард Геннадьевич Малев** – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник. НИЛ Соединительнотканых дисплазий. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.

**Александра Львовна Коршунова** – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pti4ka-ale@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

**Ekaterina B. Luneva** – MD, PhD, Senior researcher, Department of Connective Tissue Disorders. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg. E-mail: e.luneva@hotmail.com.

**Eduard G. Malev** – MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Department of Connective Tissue Disorders. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.

**Alexandra L. Korshunova** – Assistant Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: pti4ka-ale@mail.ru.

## ◆ Информация об авторах

*Светлана Вениаминовна Реева* – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2757344@mail.ru.

*Евгений Владимирович Тимофеев* – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2757344@mail.ru.

*Эдуард Вениаминович Земцовский* – д-р мед. наук, профессор. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

*Svetlana V. Reeva* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: 2757344@mail.ru.

*Evgeniy V. Timofeev* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: 2757344@mail.ru.

*Eduard V. Zemtsovsky* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.