

О ПОНЯТИЯХ «СИСТЕМНОЕ ВОВЛЕЧЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ» И «ВОВЛЕЧЕНИЕ СЕРДЦА» В СВЕТЕ ПЕРЕСМОТРА ГЕНТСКОЙ НОЗОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МАРФАНА

Земцовский Э. В.^{1,2}

Представлен собственный взгляд на проблему диагностики ряда родственных синдрому Марфана наследственных нарушений соединительной ткани, среди которых особый интерес, в силу широкой распространенности, представляют первичный пролапс митрального клапана и марфаноидная внешность. Обсуждается изменение подходов к оценке внешних и висцеральных проявлений синдрома Марфана в рамках Гентской нозологии и её пересмотра 2010 г. Продемонстрирована важность анализа системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) с использованием балльной оценки и анализа вовлечения экстрацеллюлярного матрикса сердца. Приводятся данные, подтверждающие необходимость более широкого использования концепции вовлечения сердца для оценки нарушения структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса при таких состояниях как первичный пролапс митрального клапана и марфаноидная внешность. Оценку вовлечения сердца в системный дефект следует вести, используя подсчет баллов СВСТ, малые критерии вовлечения сердца, количество и характер малых аномалий сердца, результаты клинического обследования и лабораторные данные о сывороточной концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 7-13

Ключевые слова: синдром Марфана, марфаноидная внешность, первичный пролапс митрального клапана, системное вовлечение соединительной ткани, вовлечение сердца.

Среди наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) фибриллинотии, связанные с мутациями генов фибриллина1 (*FBN1*), занимают особое место в силу своей широкой распространенности и большой клинической значимости. Фибриллин 1 является одним из тех белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), свойства которого во многом определяют главные структурные функции микрофибрилл [1]. Мутации гена *FBN1* приводят к недостаточной продукции и неполноценности фибриллина, которого особенно много продуцируется в ЭЦМ сердца, легких, почек, сосудов, а также кожи, хрящей, сухожилий, мышц, роговицы и цинновой связки. Изменения структуры фибриллина приводит к нарушению структуры и функции соединительной ткани этих органов и систем. Как выяснилось позднее, мутации гена *FBN1* сопровождаются нарушениями активации сигнального пути, регулируемого трансформирующим ростовым фактором – transforming growth factor-TGF- β [2]. Семейство мультипотентных цитокинов TGF- β оказывает влияние на разнообразные клеточные процессы и нарушения его регуляции принято считать ответственными за изменения костно-скелетной и мышечной систем при синдроме Марфана. Не вызывает сомнения и тот факт, что TGF- β , являясь профибротическим цитокином, приводит к повышению экспрессии фибриллярных белков (коллагена, фибронектина и протеогликанов) и, тем самым, оказывает влияние на строение ЭЦМ. Кроме того, было установлено, что повышенная активация TGF- β способна приводить

¹ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова МЗ РФ»; ²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ», Санкт-Петербург, Россия.

Земцовский Э. В. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным.

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

АНМПП – аневризма межжелудочковой перегородки, АТАК – асимметрия трехстворчатого аортального клапана, КМП – кардиомиопатия, ЛХЛЖ – ложные хорды левого желудочка, МАС – малые аномалии сердца, МВ – марфаноидная внешность, ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани, ОО – открытое овальное окно, ПМК – пролапс митрального клапана, СВСТ – системное вовлечение соединительной ткани, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, FBN1 – фибриллин1.

Рукопись получена 25.11.2012

Принята к публикации 09.01.2013

к формированию миксоматозной дегенерации атрио-вентрикулярных клапанов [3]. Дальнейшие исследования показали, что некоторые ННСТ, близкие по своим проявлениям к синдрому Марфана, могут быть связаны с мутациями генов рецепторов TGF- β 1 и 2 типов (*TGFBR1*, *TGFBR2*). Такие мутации, как теперь известно, ведут к развитию синдрома Луиса-Дитца, по своим клиническим проявлениям трудно отличимым от синдрома Марфана [4].

Таким образом, мутации *FBN1* или *TGFBR1*, *TGFBR2* приводят к развитию ряда весьма близких по своим фенотипическим проявлениям синдромов. Речь идет о синдромах Марфана и Луиса-Дитца и ряде родственных нарушений (MASS-фенотип, некоторые формы пролапса митрального клапана). Общими для всех вышеперечисленных синдромов являются скелетные нарушения, которые принято описывать как марфаноидную внешность (МВ). Признаки, характеризующие МВ, общеизвестны и описаны в Берлинской нозологии ещё в 1988 г [5]. Здесь важно подчеркнуть, что набор признаков, характеризующих МВ, может сопутствовать ряду менделирующих синдромов, проявляющихся, помимо скелетных признаков, существенными изменениями других систем, а может выступать в виде фенотипа. В первом случае, когда МВ может рассматриваться как проявление плейотропии мутантного гена, скелетные признаки сочетаются с рядом изменений внутренних органов, как мы это видим при синдроме Марфана, MASS-фенотипе, пролапсе митрального клапана. В других случаях скелетные признаки, как принято

считать, не сопровождаются изменениями других органов и систем. Наличие скелетных признаков, характерных для синдрома Марфана, без убедительных данных об изменениях других органов и систем мы будем далее обозначать как фенотип – «марфановидная внешность».

Группу перечисленных выше наследуемых синдромов можно рассматривать как некий континуум, на одной стороне которого располагается близкий к варианту нормы МВ, а на другой – синдром Марфана с его угрозой внезапной смерти, вызванной разрывом или расслоением аорты. Отдавая себе отчет в условности использования термина **фибриллинопатия** в отсутствие молекулярно-генетических исследований, подтверждающих наличие мутаций гена *FBNI*, мы все же для краткости будем использовать его для обозначения группы ННСТ, сопровождающихся характерными изменениями скелетной системы.

Интерес врачей и исследователей к синдрому Марфана вполне понятен, поскольку это – ауто-сомно-доминантное заболевание соединительной ткани, проявляющееся комплексом изменений со стороны сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, опорно-двигательной, зрительной и других систем, и которое является одной из наиболее частых причин внезапной смерти. Другой полюс обозначенного нами континуума – МВ – долгое время оставался вне поля зрения исследователей и клиницистов. Достаточно сказать, что МВ даже не упоминается в последнем пересмотре Гентской нозологии [6].

Между тем, накопленные в последние годы нашей лабораторией данные, которые мы обсудим ниже, свидетельствуют о том, что МВ заслуживает пристального внимания интернистов и кардиологов. Обоснование высказанного положения и явилось целью настоящей работы.

Как известно, до недавнего времени для диагностики синдрома Марфана использовалась Гентская нозология 1996 г [7]. В ней были названы важнейшие системы, поражающиеся при синдроме Марфана: костно-скелетная, зрительная, сердечно-сосудистая и бронхо-легочная, а также кожа и твердая мозговая оболочка. Для *оценки выраженности изменений в каждой из перечисленных систем было предложено выделять большие и малые критерии*. Большие критерии, согласно Гентской нозологии 1996 г, свидетельствуют о реально существующих *изменениях* в соответствующей системе («being present in a system»). Малые критерии указывают на *вовлечение* той или иной системы («system being involved»). Диагностика вовлечения системы на основе малых критериев, по мнению авторов, имеет значение для принятия диагностического решения относительно синдрома Марфана, но уступает более специфичным большим критериям диагностики.

В плане нашего изложения особенно важно рассмотреть признаки вовлечения костно-скелетной и сердечно-сосудистой систем. Ниже мы приводим фрагмент диагностической таблицы из Гентской нозологии 1996 г, характеризующей большие и малые признаки синдрома Марфана, выявляемые при обследовании этих систем (табл. 1).

Как видно из таблицы, изменения в костно-скелетной системе представлены восемью большими и четырьмя малыми признаками. О патологических изменениях в этой системе можно говорить при наличии четырех больших признаков, а об её вовлечении, если выявляется не менее 2-х больших признаков или один большой и 2 малых признака.

О вовлечении сердечно-сосудистой системы можно говорить, *если был выявлен один большой или один малый признак*. Важно подчеркнуть, что к малым признакам, свидетельствующим о вовлечении сердечно-сосудистой системы, были отнесены не только пролапс митрального клапана (ПМК), но и:

- расширение ствола легочной артерии при отсутствии легочного стеноза у лиц до 40 лет;
- фибро-кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет;
- расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет.

Помимо признаков, используемых для оценки степени выраженности нарушений соединительной ткани отдельных систем, в диагностике синдрома Марфана важную, но не решающую роль, играли данные семейного анамнеза и результаты молекулярно-генетического исследования. Алгоритм диагностики синдрома Марфана, согласно Гентской нозологии 1996 г, предполагал наличие больших признаков в 2-х системах и признаков вовлечения в третьей системе. Подробнее данный подход к диагностике синдрома Марфана изложен в первых Российских рекомендациях по ННСТ [8].

Необходимо признать, что Гентская нозология (1996 г) была весьма сложной для практического применения, поскольку требовала проведения детального обследования для выявления признаков, характеризующих состояние различных органов и систем. Вместе с тем, подходы, предложенные её авторами, позволяли оценить *степень выраженности локальных изменений соединительной ткани, что, с нашей точки зрения, необходимо не столько для диагностики синдрома Марфана, сколько для оценки вышеназванных родственных наследственных нарушений, способных проявляться вовлечением костей скелета, сердца, легких и проч.*

Суть нашего предложения как раз и заключается в том, чтобы использовать понятие *вовлечение органа или системы* для оценки клинической значимости и стратификации риска не только синдрома Марфана, но также первичного пролапса митрального

Таблица 1

Гентская нозология оценки патологических изменений и вовлеченности костно-скелетной и сердечно-сосудистой систем для диагностики синдрома Марфана (De Raere et al., 1996)

Большие признаки	Малые признаки
Костно-скелетная система	
Наличие 4 признаков из 8 нижеследующих: 1. Килевидная деформация грудной клетки 2. Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического вмешательства 3. Отношение верхнего и нижнего сегментов тела <0,86 или отношение между размахом рук и ростом $\geq 1,05$ 4. Положительный тест лучезапястного сустава и большого пальца (Штейнберг) 5. Сколиоз $>20^\circ$ или спондилолистез 6. Выпрямление локтевого сустава до 170° и менее 7. Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию 8. Протрузия вертлужной впадины любой степени (подтвержденная рентгеновским снимком)	1. Умеренная воронкообразная деформация грудной клетки 2. Гипермобильность суставов 3. Арковидное нёбо со скученностью зубов 4. Деформации черепа (долихоцефалия гипоплазия скуловых костей, экзофтальм, скошенные глазные щели, ретрогнатия)
Изменения в костно-скелетной системе соответствуют патологическим, если выявляется не менее 4 из вышеназванных 8 больших признаков Костно-скелетная система вовлечена, если выявляются: не менее 2 больших признаков, или один большой и 2 малых признака.	
Сердечно-сосудистая система	
<ul style="list-style-type: none"> • Расширение восходящего отдела аорты с аортальной регургитацией или без таковой и вовлечением, как минимум, синусов Вальсальвы; или • Расслоение восходящего отдела аорты 	<ul style="list-style-type: none"> • Пролапс митрального клапана • Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет; • Фибро-кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет; Расширение либо расслоение стенки нисходящего отдела грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
Сердечно-сосудистая система вовлечена, если выявлен один большой или один малый критерий	

клапана и МВ. Названные синдромы и фенотипы весьма распространены и встречаемость ПМК составляет 2,4% [9], а МВ среди лиц молодого возраста при использовании мягких критериев распознавания скелетных признаков выявляется в 10–15% случаев [10].

Оценка клинической значимости этих наследственных синдромов и фенотипов требует анализа **вовлечения ЭЦМ сердца** (далее, для краткости – вовлечение сердца). Именно обоснованию необходимости более широкого использования представлений о **вовлечении отдельных органов и систем** при этих состояниях посвящены дальнейшие рассуждения.

Спустя 15 лет после выхода в свет Гентской нозологии 1996 г, появился пересмотр алгоритма диагностики синдрома Марфана [6]. Авторы пересмотра существенно упростили подходы к диагностике этого синдрома, оставив два главных признака: расширение аорты и эктопию хрусталика, а вместо анализа органных поражений с оценкой патологических изменений и вовлечения той или иной системы было предложено рассчитывать в баллах **системное вовлечение соединительной ткани** (systemic involvement score – СВСТ). Ниже приведена таблица, использующаяся для подсчета количества баллов СВСТ (табл. 2).

Согласно упомянутому пересмотру, наличие 7 и более баллов СВСТ в сочетании с признаками расширения аорты дают основание для постановки

диагноза (синдром Марфана) даже при отсутствии положительного семейного анамнеза. При положительном семейном анамнезе наличие СВСТ на ≥ 7 баллов дает возможность устанавливать этот диагноз при отсутствии в момент обследования признаков расширения и/или расслоения аорты. Таким образом, СВСТ становится, наряду с расширением аорты и эктопией хрусталика, одним из важнейших критериев диагностики синдрома Марфана.

Рассмотрим подробнее признаки, которые предлагается использовать для оценки СВСТ, и сравним их с признаками, которые были рекомендованы для оценки патологических изменений и вовлечения органов и систем Гентскими критериями 1996 г и были приведены в таблице 1.

При таком сравнении видно, что в балльную оценку СВСТ не вошли «малые» признаки вовлечения скелетной системы и кожи вследствие их низкой специфичности. Речь идет о гипермобильности суставов, арковидном нёбе, повышенной растяжимости кожи и рецидивирующих или послеоперационных грыжах. Не включено также большинство упоминавшихся выше «малых» кардиальных признаков. Висцеральные признаки в таблице балльной оценки СВСТ представлены лишь ПМК, спонтанным пневмотораксом и эктазией твердой мозговой оболочки, причем наличие любой формы ПМК добавляет

в «копилку» СВСТ лишь один балл, а дуральная эктазия и спонтанный пневмоторакс – по два балла.

Значит ли это, что названные признаки не имеют клинического значения и должны быть исключены из алгоритмов диагностики других наследственных синдромов и фенотипов? Разумеется, нет. Их исключение из опубликованного пересмотра означает лишь недостаточную специфичность этих малых критериев в распознавании синдрома Марфана. Однако каждый из этих признаков может сопутствовать другим наследственным синдромам или выступать в роли самостоятельного наследственного нарушения.

Таким образом, можно заключить, что авторы пересмотра действительно *«сконцентрировали внимание на тех признаках и критериях, которые отличают синдром Марфана от других ННСТ»*, а превышение порогового числа баллов оценивается ими как важный критерий диагностики именно этого синдрома [6].

Возвращаясь к балльной оценке СВСТ, отметим, что большинство признаков, включенных в таблицу, характеризует изменения со стороны скелетной системы, так что 7 баллов СВСТ может быть набрано исключительно за счет признаков, включенных в алгоритм диагностики марфаноидной внешности. Так марфаноидная внешность, включающая в себя такие признаки как арахнодактилия (3 балла), килевидная или воронкообразная деформации грудной клетки (2 и 1 балл, соответственно), вальгусная деформация стопы (2 балла), коэффициентов долихостеномелии (1 балл), согласно приведенной выше таблице, в сумме дает 7–8 баллов и может рассматриваться как свидетельство СВСТ.

Таким образом, новая Гентская нозология признает ведущую роль костно-скелетных признаков в распознавании *системного дефекта структуры и функции соединительной ткани как организма в целом, так и сердечно-сосудистой системы, в частности*.

На основании изложенного, можно утверждать, что у лиц с марфаноидной внешностью, которую ранее было принято характеризовать как фенотип, сопровождающийся лишь нарушениями со стороны скелетной системы, могут иметь место нарушения структуры и функции различных висцеральных органов и систем.

Если наши рассуждения верны, то мы вправе ожидать, что при первичном ПМК, который часто сочетается с марфаноидной внешностью, структура и функция ЭЦМ сердца будут нарушены в большей степени, чем при ПМК с минимальным числом баллов СВСТ. Вполне обоснованным выглядит также предположение о том, что при ПМК с более тяжелым клиническим течением будут более выражены признаки, характеризующие СВСТ в целом и МВ, в частности. Есть все основания ожидать, что дефекты

структуры и функции ЭЦМ сердца, о которых косвенным образом свидетельствуют признаки, характеризующие марфаноидную внешность, могут стать причиной нарушений систолической и диастолической функций сердца и развития вторичной кардиомиопатии (КМП). Существование такой КМП у лиц с ПМК, сопровождающимся нарушениями структуры и функции ЭЦМ, представляется весьма вероятным, поскольку последний обеспечивает передачу механических усилий, генерируемых кардиомиоцитами, на полости сердца и изменения его свойств могут способствовать нарушениям сократительной способности сердца [11].

В нашей лаборатории были проведены исследования пациентов с первичным ПМК с использованием методики speckle tracking (покадровое отслеживание движения неоднородных «крапинок» в толще миокарда), которое позволяет получить информацию о региональной систолической и диастолической функциях миокарда [12, 13]. Определение деформации миокарда, как известно, позволяет выявлять ранние признаки дисфункции ЛЖ при системных заболеваниях, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы [14]. Результаты этого исследования подтвердили высказанное выше предположение [15].

При сравнении выраженности СВСТ в двух кластерах, сформированных в результате соответствующего анализа группы лиц молодого возраста с первичным ПМК, удалось установить, что среднее значение баллов СВСТ в первом кластере, характеризовавшимся признаками нарушения глобальной и региональной сократимости, было достоверно выше, чем среди пациентов второго кластера, не имевших выраженных признаков нарушения сократительной способности миокарда ($5,9 \pm 1,1$ и $4,5 \pm 1,6$, $p < 0,01$).

Таким образом, можно утверждать, что балльная оценка СВСТ может быть использована не только для диагностики синдрома Марфана, но и в качестве критерия, позволяющего оценить *вовлечение сердца* при других фибриллинопатиях, в том числе и при первичном ПМК. На рисунке 1 мы попытались представить основные подходы, которые следует использовать для оценки вовлечения сердца при таких фибриллинопатиях как первичный ПМК и МВ. Как мы уже отмечали, выраженность СВСТ может характеризовать и локальные нарушения структуры и функции ЭЦМ. Однако оценка вовлечения сердца не должна ограничиваться лишь подсчетом баллов СВСТ.

На том же рисунке показано, что для оценки вовлечения сердца при первичном ПМК и МВ следует учитывать и малые критерии вовлечения сердечно-сосудистой системы, о которых мы упоминали выше (табл. 1). Кроме того, о вовлечении сердца могут, с нашей точки зрения, свидетельствовать

и малые аномалии сердца (МАС), которые тесно коррелируют с костными признаками, характерными для всей группы фибриллопатий. К ним относятся, помимо расширения магистральных сосудов, пролапсы других клапанов, асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), множественные и базальные ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ), аневризма межжелудочковой перегородки (АнМПП) и открытое овальное окно (ООО) [16]. Наше предположение о возможности использования перечисленных МАС в качестве показателя вовлечения сердца в известной мере подтверждается данными о частой встречаемости пролапсов других клапанов и дефекта межпредсердной перегородки при первичном ПМК [17]. С нашей точки зрения, наличие не только пролапсов клапанов, но и других вышеперечисленных МАС, также может указывать на вовлечение сердца в патологический процесс и, чем больше таких МАС выявляется у пациента с первичным ПМК, тем более выраженным является вовлечение сердца.

Наконец, важную информацию о вовлечении сердца при первичном ПМК могут дать результаты клинического обследования. Речь идет о часто выявляемых при первичном ПМК нарушениях сердечного ритма и проводимости, нарушениях процессов реполяризации на ЭКГ покоя и/или нагрузки, а также нарушениях систолической и диастолической функций сердца [15].

Еще одним инструментом для оценки вовлечения сердца при первичном ПМК может быть анализ концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови. Уровни TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови в группе лиц с первичным ПМК был, по нашим данным, достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ($15,2 \pm 12,3$; $9,3 \pm 7,7$, $p < 0,004$ и $3,0 \pm 1,9$; $2,5 \pm 1,2$ $p < 0,04$, соответственно). Сопоставление уровней TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови у лиц с первичным ПМК, имеющих сниженную и нормальную систолическую продольную деформацию (1-й и 2-й кластеры), показало, что среди пациентов со сниженной деформацией миокарда повышение TGF- β 1 и/или TGF- β 2 выявлялось достоверно чаще.

Эти данные позволяют утверждать, что повышение концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови также может использоваться как один из маркеров вовлечения ЭЦМ сердца.

Суммируя вышеизложенное можно заключить, что для решения о вовлечении сердца при ПМК следует проводить исследования по пяти направлениям: подсчет баллов системного вовлечения, малых критериев вовлечения сердца, числа и характера малых аномалий сердца, повышение уровня TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови, данные клинического обследования (рис. 1). Решение вопроса о возможности использования признаков нарушения сократительной способности сердца для оценки его вовле-

Таблица 2

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани

	Признак системного вовлечения соединительной ткани	Балл
1.	Симптом запястья И большого пальца	3
2.	Симптом запястья ИЛИ большого пальца	1
3.	Килевидная деформация грудной клетки	2
4.	Воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки	1
5.	Вальгусная деформация стопы	2
6.	Плоскостопие	1
7.	Пневмоторакс	2
8.	Эктазия твердой мозговой оболочки	2
9.	Протрузия тазобедренного сустава	2
10.	Уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему И увеличенное отношение размаха рук к росту при нетяжелой степени сколиоза	1
11.	Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
12.	Недоразгибание локтевого сустава	1
13.	Лицевые признаки (от 3/5) – 1 (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)	1
14.	Кожные стрии	1
15.	Миопия > 3 диоптрий	1
16.	Пролапс митрального клапана	1

чения требует проведения дополнительных исследований.

Отметим, что среди обследованных нами лиц молодого возраста с первичным ПМК малые критерии вовлечения сердечно-сосудистой системы (Гентские критерии 1996 г) не выявлялись. Напротив, МАС были весьма распространены среди наших испытуемых. Данные, полученные при сравнении числа МАС в двух вышеупомянутых кластерах пациентов с первичным ПМК, подтверждают возможность их использования для суждения о вовлечении сердца при ПМК. В кластере пациентов с первичным ПМК и признаками вторичной КМП число МАС оказалось достоверно выше, чем во втором кластере и контрольных группах ($5,1 \pm 1,2$; против $4,4 \pm 1,3$; $p < 0,02$; и $5,1$ против $2,3 \pm 1,3$ $p < 0,00001$, соответственно).

Недавно нами были получены не менее важные данные, свидетельствующие о возможности оценки вовлечения сердца у лиц с МВ на основе балльной оценки СВСТ и анализа малых аномалий сердца. Было проведено пилотное исследование двух групп практически здоровых лиц молодого возраста по 12 человек в каждой [18]. Средний возраст пациентов обеих групп составил $19,9 \pm 1,5$ лет, и они не отличались по гендерным признакам. В первую группу (МВ+МАС) были включены лица с марфаноидной внешностью и большим числом (4 и более) клинически значимых МАС. МВ диагностировалась с исполь-

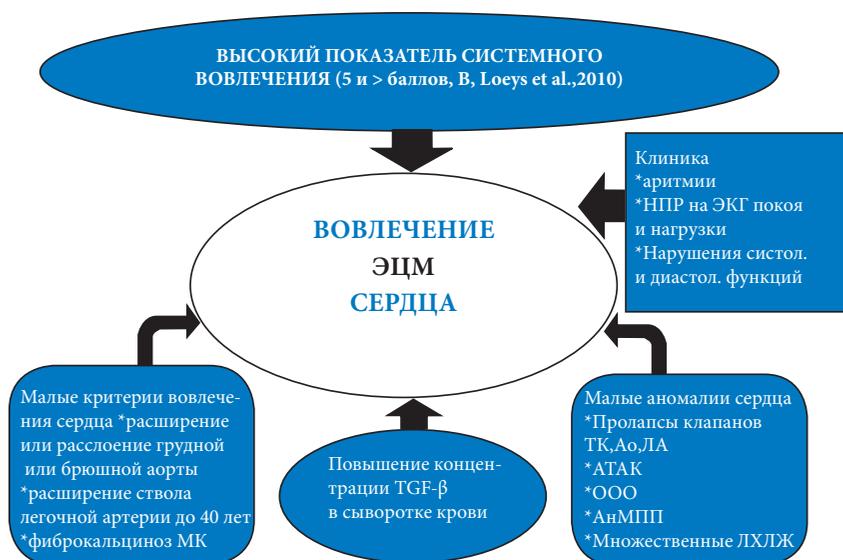


Рис. 1. Оценка вовлечения экстрацеллюлярного матрикса сердца при ПМК и марфаноидной внешности.

зованием мягких критериев: четыре и более малых скелетных признаков при наличии одного из коэффициентов долихостеномелии, хотя бы одного из симптомов арахнодактилии и даже небольшой деформации грудной клетки [19]. Значимыми МАС считали ЭхоКГ-признаки пролабирования створок трикуспидального, аортального клапанов, аневризму межпредсердной перегородки, выраженную асимметрию аортальных полулуний и наличие трех и более ложных хорд ЛЖ. В контрольную группу включались лица, имевшие не более двух внешних признаков дизэмбриогенеза и минимальное число МАС, не ассоциированных с ННСТ (единичные верхушечные ложные хорды или аномальные трабекулы). Всем обследованным проводилась ЭхоКГ в 2D, доплеровском и цветном М-режиме.

Результаты сравнения данных относительно региональной сократительной способности миокарда левого желудочка в группе МВ+МАС и контрольной группы позволили выявить различия в скорости деформации (СД) миокарда. Статистически значимое снижение последней имело место у лиц с МВ+МАС. Так, радиальная СД срединного сегмента боковой стенки была равна $1,36 \pm 0,34$ и $1,88 \pm 0,40$, соответственно ($p < 0,01$), радиальная СД срединного сегмента задней стенки – $1,39 \pm 0,30$ и $1,98 \pm 0,26$ ($p < 0,0009$).

Таким образом, получены предварительные данные о возможности ухудшения региональной сократительной функции миокарда в различных отделах левого желудочка у лиц молодого возраста с МВ и МАС по сравнению с контрольной группой, которое мы рассматриваем как результат вовлечения сердца, сопровождающийся нарушениями структуры и функции ЭЦМ сердца. Эти

данные подтверждают возможность заподозрить вовлечение сердца у практически здоровых лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью на основе анализа самих скелетных признаков, соответствующих высокому баллу СВСТ и МАС.

Резюмируя, следует еще раз подчеркнуть, что предложенный авторами пересмотра Гентской нозологии подход к оценке СВСТ, может быть использован также и в качестве инструмента для оценки вовлечения конкретных органов и систем, в частности, сердца. Такая оценка, с нашей точки зрения, весьма перспективна и может иметь определенное клиническое значение. Тот факт, что сегодня роль вовлечения сердца при МВ остается недооцененной, подтверждается результатами исследований, полученными в нашей лаборатории за последние годы.

Оказалось, что МВ у лиц молодого возраста характеризуется нарушениями вегетативной регуляции сердечного ритма и развитием клинически значимых аритмий [10]. Было показано, что у пациентов со стабильным течением ИБС и МВ повышен риск развития ФП [20], а МВ у лиц пожилого возраста может рассматриваться как предиктор развития кальцифицирующего стеноза аорты [21].

Таким образом, балльная оценка СВСТ может использоваться не только в узко прикладных целях диагностики синдрома Марфана, но и для оценки выраженности вовлечения ЭЦМ различных органов и систем. Оценка вовлечения сердца при обследовании лиц с первичным ПМК и МВ должна включать в себя не только подсчет баллов СВСТ, но и другие подходы, предполагающие анализ малых критериев вовлечения, указанных в Гентской нозологии 1996 г, выявление ряда МАС, связанных с ННСТ и результа-

тов клинического обследования. Предварительные данные свидетельствуют о том, что в комплексной оценке вовлечения сердца исследования сывороточной концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2 также могут оказаться весьма полезными.

Использование всего комплекса данных, позволяющих оценить степень вовлечения сердца при первичном ПМК и МВФ, открывает, с нашей точки зрения, перспективу для дальнейшего изучения «диспластического сердца», наполняя это понятие конкретным содержанием. Нам представляется, что

изложенный подход мог бы быть использован и для изучения клинической значимости «диспластического легкого», поскольку помимо спонтанного пневмоторакса к признакам вовлечения системы внешнего дыхания относятся также апикальные буллы, трахеобронхиальная дискинезия и ряд других менее специфичных признаков. Не менее очевидно, что предстоит провести еще много исследований для разработки балльной оценки вовлечения отдельных органов и систем и определения их клинического и прогностического значения.

Литература

- Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guide for physicians. SPb.: ELBI SPb; 2009. Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ СПб, 2009).
- Neptune E.R., Frischmeyer P.A., Arking D.E. et al. Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; 33:407–11.
- Dietz H.C., Loeys B., Carta L. et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 139:4–9.
- Jones J.A., Spinale F.G., Ikonomidis J.S. Transforming growth factor- β signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis. *J Vasc Res.* 2009; 46 (2):119–37.
- Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am. J. of Medical Gen.* 1988; 29:581–94.
- Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J. Med. Genet.* 2010; 47:476–85.
- De Paepe A., Devreux R.B., Deitz H.C., et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 62:417–26.
- Heritable connective tissue disorders/Russian Guideline/Cardiovascular therapy and prophylaxis 2009; 8 (6), Suppl. 5. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российский рекомендация. Всероссийское научное общество кардиологов – секция дисплазии соединительной ткани. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6), Приложение 5).
- Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D., et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1298–304.
- Timofeev E.V. Frequency of the dysplastic phenotypes and its relation with heart rhythm in young persons/Essay ph.d. SPb. 2011. Russian (Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста/авт. канд. дис. СПб. 2011.С. 24).
- Kapelko V.I. Extracellular matrix of myocardium and heart disease. *Cardiology* 2000; 9:78–90. Russian (Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000; 9:78–90).
- Kozlov P.S., Malev E.G., Prokudina M.N. et al. Strain and strain rate – novel technique for quantification of regional myocardial function. *Arterial hypertension* 2010; 16 (2):215–7. Russian (Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. и соавт. Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда. Артериальная гипертензия 2010; 16 (2):215–7).
- Leung D.Y., Ng A.C. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ.* 2010 Mar; 19 (3):161–74.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2011 Mar; 12 (3):167–205.
- Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V., et al. Systolic and diastolic function of the left ventricle in mitral valve prolapsed. *Heart failure* 2012; 13 (1):25. Russian (Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Пшелый А.Р., Коршунова А.Л., Панкова И.А., Земцовский Э.В. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Сердечная недостаточность 2012; 13 (1) (69):25–30).
- Zemtsovsky E.V., Malev E.G. Minor abnormalities of the heart and dysplastic phenotypes. SPb.: Publishing House "IFEREL", 2012. Russian (Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012). 160 с.
- Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114 (5): e84–231.
- Zemtsovsky E.V., Malev E.G., Korshunova A.L. Left ventricular function in young person with marfanoid habitus and minor anomalies of the heart. *Cardiostim* 2012. Suppl. A 402. Russian (Земцовский Э.В., Малев Э.В., Коршунова А.Л. Функция левого желудочка у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и малыми аномалиями сердца. Материалы конгресса «Кардиостим 2012». Вестник аритмологии. Приложение А. 402).
- Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A. et al. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology* 2006; 45:502–7.
- Davtyan K.R. Atrial fibrillation in patient with IHD and connective tissue disorders. Essay ph.d. SPb. 2009. Russian (Давтян К.Р. Фибрилляция предсердий у больных с ИБС, ассоциированной с недифференцированной соединительно-тканной дисплазией. авт. канд. дис. СПб. 2009. с. 24).
- Hasanova S.I. The role of connective tissue dysplasia in the formation of sclerodegenerative lesions of the aortic valve: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.; 2010. Russian (Хасанова С.И. Роль соединительно – тканной дисплазии в формировании склеродегенеративных поражений аортального клапана: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2010).

Systemic connective tissue involvement and cardiac involvement: the 2010 revised Gent nosology in the Marfan syndrome diagnostics

Zemtsovsky E. V.^{1,2}

The author presents his view on the problem of Marfan syndrome-related hereditary connective tissue disorders, in particular, primary mitral valve prolapse and Marfanoid habitus, as the most prevalent manifestations. The changes in the assessment of external and visceral manifestations of Marfan syndrome, according to the original Gent nosology and its 2010 revision, are discussed. The importance of the evaluation of systemic connective tissue involvement, with the systemic score calculation and cardiac extracellular matrix assessment, is emphasised. The author presents the evidence justifying the need for a wider use of the cardiac involvement concept, in order to assess the severity of structural and functional disturbances of cardiac extracellular matrix in patients with primary mitral valve prolapse and Marfanoid habitus. The cardiac involvement assessment should be based on the

systemic score, minor cardiac criteria, the number and type of minor cardiac abnormalities, the results of clinical examination, and the serum levels of transforming growth factors (TGF) β 1 and β 2.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 7-13

Key words: Marfan syndrome, Marfanoid habitus, primary mitral valve prolapse, systemic connective tissue involvement, cardiac involvement.

¹V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology; ²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.