

МАРФАНОИДНАЯ ВНЕШНОСТЬ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ КАЛЬЦИФИЦИРУЮЩЕГО СТЕНОЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

С.И. Хасанова¹, Н.Н. Парфенова¹, Л.Б. Митрофанова², Э.В. Земцовский²

¹ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России
²ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург
E-mail: 2757344@mail.ru

MARFANOID HABITUS AS THE RISK FACTOR OF THE CALCIFIC AORTIC STENOSIS

S.I. Khasanova¹, N.N. Parfenova¹, L.B. Mitrofanova², E.V. Zemtsovsky²

¹State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg
²Centre of Heart, Blood and Endocrinology n.a. V.A. Almazov, Saint-Petersburg

Проведено обследование 150 пациентов в возрасте от 42 до 83 лет. Выявлялась распространенность признаков наследственных нарушений соединительной ткани и склеро-дегенеративных поражений аортального клапана, в том числе – аортального стеноза. Показано, что среди лиц старших возрастных групп наиболее часто встречаются лица с марфаноидной внешностью (18% случаев) и пролапсом митрального клапана (10,7% случаев). Кроме того, чем больше костных признаков дисплазии соединительной ткани, тем больше степени выраженности аортального стеноза. Выявленная взаимосвязь между склеро-дегенеративными поражениями аортального клапана и диспластическими изменениями костной системы дает основание для утверждения о существовании взаимосвязи между марфаноидной внешностью и склеро-дегенеративными поражениями аорты и рассмотрении этого фенотипа в качестве предиктора развития СДПА и стеноза аорты.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, марфаноидная внешность, склеро-дегенеративные поражения аортального клапана, кальцифицирующий аортальный стеноз.

We have investigated 150 patients of 42–83 years old. We revealed the prevalence of the inherited disorders of connective tissue, sclero-degenerative changes of the aortic valve and calcific aortic stenosis. We've shown that there is predominance of the marfanoid habitus (18%) and mitral valve prolapses (10.7%) in elderly patients. Increasing of number of skeletal connective tissue abnormalities leads to severity of the aortic stenosis. We conclude that marfanoid habitus is the predictor of the development of aortic valve sclerotic changes and calcific aortic stenosis.

Key words: inherited disorders of the connective tissue, marfanoid habitus, sclero-degenerative changes of the aortic valve, calcific aortic stenosis.

Введение

В последние десятилетия существенно изменилась структура патологии клапанов сердца и на первое место по распространенности вышли склеро-дегенеративные поражения клапанного аппарата аорты (СДПА). В основе изменения структуры клапанных поражений сердца лежит увеличение продолжительности жизни населения цивилизованных стран, уменьшение встречаемости ревматической лихорадки и совершенствование медицинских технологий. Все это привело к возникновению значимой социальной проблемы. Замена аортального клапана по поводу критического кальцифицирующего аортального стеноза (КАС) занимает третье место среди всех кардиохирургических вмешательств. В США ежегодно проводится 50 тыс. операций по замене аортального клапана. Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) как фактор риска развития СДПА и КАС ранее не рассматривались. Между тем, распространенность различных диспластических синдромов и фенотипов (ДСиФ), прежде всего пролапс митрального клапана (ПМК) и “марфаноидная внешность” (МВ), а также литературные данные, свидетельствующие о единстве патогенетических механизмов СДПА и костных дизморфий [8–13], дают осно-

вание предполагать, что между костными признаками дизэмбриогенеза и КАС может существовать определенная взаимосвязь. Первые исследования клинической значимости такого фенотипа как марфаноидная внешность позволили выявить роль этого фенотипа в изменении характера вегетативной регуляции ритма сердца у лиц молодого возраста и в развитии аритмического синдрома у пациентов с ИБС [1, 7].

В основу диагностики МВ положены критерии, опубликованные в “Российских рекомендациях по наследственным нарушениям соединительной ткани” (2009) – наличии не менее 4 костных стигм дизэмбриогенеза, среди которых наиболее специфичными и важными с диагностической точки зрения являются коэффициенты долихохондромелии, арахнодактилия, воронкообразная и килевидная деформации грудной клетки, сколиоз и плоскостопие.

Выявление названных признаков, впрочем, как и других стигм дизэмбриогенеза, для пациентов старших возрастных групп сопряжено с рядом трудностей, связанных с присоединением по мере старения инволютивных процессов.

Последние могут приводить к увеличению распространенности таких признаков как сколиотическая дефор-

мация позвоночника, плоскостопие, варикозная болезнь нижних конечностей, в то время как мобильность суставов с возрастом значительно снижается.

Целью нашего исследования явилось изучение распространенности отдельных стигм дизэмбриогенеза и частоты выявления различных ДСиФ среди лиц старших возрастных групп и поиск взаимосвязей между отдельными признаками и КАС.

Материал и методы

Всего в нашем исследовании включено 150 пациентов (82 мужчин и 68 женщин) в возрасте от 42 до 83 лет. В основную группу было включено 89 пациентов (средний возраст $60,7 \pm 8,9$ лет) с клиническими и эхокардиографическими признаками склеро-дегенеративного поражения аортального клапана, к которым были отнесены признаки уплотнения аортальных полулуний, их кальциноз и кальцифицирующий аортальный стеноз (КАС). Среди пациентов основной группы 56 имели признаки КАС (средний возраст $63,4 \pm 9,9$ лет), еще у 33 пациентов основной группы ($59,7 \pm 7,5$ лет) при ЭхоКГ исследовании выявлялись локальные уплотнения с повышенной эхогенностью и наличием акустической тени от аортальных полулуний, без увеличения скорости трансаортального потока и/или трансаортального градиента. Этих пациентов мы расценивали как лиц, имеющих признаки склеро-дегенеративного поражения аорты без признаков КАС. В контрольную группу вошел 61 пациент, не имеющий клинических, физических и ЭхоКГ-признаков СДПА (средний возраст $61,3 \pm 7,6$ лет). Среди обследованных с КАС в процессе наблюдения двадцати пяти пациентам проведена хирургическая замена аортального клапана по поводу сформировавшегося критического кальцифицирующего аортального стеноза. КАС диагностировали при снижении раскрытия аортальных полулуний менее 14 мм в М-режиме через корень аорты, куполообразном систолическом движении полулуний в 2D-режиме в позиции по длинной оси, звездчатой форме систолического раскрытия клапана из позиции по короткой оси в 2D-режиме. Степень выраженности стеноза аортального клапана оценивалась на основе определения трансаортального градиента давления и скорости трансаортального потока при ЭхоКГ исследовании. Так, при трансаортальном градиенте давления менее 25 мм рт.ст. и при скорости трансаортального потока менее 3,0 м/с и площади отверстия более $1,5 \text{ см}^2$, КАС оценивался нами как легкий. Умеренный КАС диагностировался при трансаортальном градиенте давления 25–40 мм рт.ст. и скорости трансаортального потока 3,0–4,0 м/с, при площади отверстия $1–1,5 \text{ см}^2$. К выраженному или критическому КАС относили случаи, когда трансаортальный градиент давления превышал 40 мм рт.ст., скорость трансаортального потока была более 4,0 м/с, а площадь отверстия менее 1 см^2 . Средний возраст всех обследованных составил $60,8 \pm 9,8$ лет. Всем лицам, включенным в исследование, проводилось полное клиническое и фенотипическое обследование. Инструментальное обследование включало в себя регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, ЭхоКГ исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) орга-

нов брюшной полости и почек. Диагностика диспластических синдромов и фенотипов (ДСиФ), проводилась согласно Российским рекомендациям по наследственным нарушениям соединительной ткани (ННСТ) (2009). Удаленные во время операции створки аортального клапана были подвергнуты морфометрическому, гистохимическому и иммуногистохимическому исследованию.

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.0 для Windows, включающей в себя различные варианты статистического анализа в зависимости от поставленных задач. Данные представлены как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD). Различия между группами определялись при помощи критерия Стьюдента. Достоверным считалось полученное значение $p < 0,05$.

Результаты

Анализ распространенности ДСиФ в сформированной выборке показал, что наиболее часто среди лиц старших возрастных групп встречаются лица с марфаноидной внешностью (27 наблюдений – 18% случаев) и ПМК (16 наблюдений, 10,7% случаев). Другие ДСиФ (синдром гипермобильности суставов, элерсподобный фенотип) в нашей выборке оказались немногочисленными (2,0 и 1,3% случаев соответственно). В 29,3% случаев среди лиц старших возрастных групп выявлено повышенное число стигм дизэмбриогенеза (3–5 признаков), что рассматривалось нами как “повышенная диспластическая стигматизация (ПДС)” и не оценивалась как ННСТ. Таким образом, лишь у трети обследованных лиц старших возрастных групп выявляется один из ДСиФ, наиболее распространенными из которых являются МВ и ПМК. Анализ распределения ДСиФ в группах лиц с признаками СДПА и без таковых показал, что среди пациентов, имеющих признаки СДПА, марфаноидная внешность выявлялась в четыре раза чаще, чем у лиц контрольной группы (25,8 и 6,5% случаев соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, стала очевидной взаимосвязь между костными признаками, которые принято ассоциировать с синдромом Марфана и рядом родственных ему ННСТ, с одной стороны, и СДПА – с другой.

Предпринята попытка анализа распределения пациентов старших возрастных со СДПА и без таковых, в зависимости от количества костных признаков. Среди обследуемых сформированы три группы по количеству костных признаков. В первой группе, имевшей минимальное количество костных признаков (0–1 КП) был 31 пациент без СДПА и 16 пациентов, имеющих СДПА. Во второй группе (2 КП) оказалось 9 пациентов без СДПА и 15 пациентов с признаками СДПА. В третьей группе, куда были отнесены пациенты с тремя и более костными признаками дизэмбриогенеза, оказалось уже 58 пациентов со СДПА, и лишь у 21 пациента признаков СДПА не было выявлено. Таким образом, частота выявления СДПА тем выше, чем больше количество костных признаков, а наименьшее количество костных признаков встречалось у лиц, не имевших признаков СДПА ($p < 0,001$).

Вопрос о взаимосвязи степени выраженности аортального стеноза и наследственными и/или врожденными изменениями клапанного аппарата и соединительнот-

канного каркаса сердца был рассмотрен нами после формирования двух групп пациентов с различной степенью стеноза аорты. Как известно, степень выраженности стеноза аортального клапана может быть корректно оценена на основе определения трансортального градиента давления и скорости потока. Оказалось, что в группе с наибольшим числом костных признаков максимальный градиент давления на аортальном клапане достоверно выше, чем в группе с минимальным количеством костных признаков ($73,7 \pm 43,7$ и $50,5 \pm 34,2$ соответственно, $p < 0,01$). Кроме того, такие морфометрические показатели, как размер левого ($43,6 \pm 4,6$ и $45,3 \pm 5,0$ мм соответственно, $p < 0,01$) и правого ($46,3 \pm 8,3$ и $47,3 \pm 6,9$ мм соответственно, $p < 0,01$) предсердий, толщина межжелудочковой перегородки ($13,8 \pm 2,0$ и $14,3 \pm 3,1$ мм соответственно, $p < 0,01$), и задней стенки ($11,1 \pm 1,5$ и $14,3 \pm 3,1$ мм соответственно, $p < 0,01$) также были достоверно больше в группе лиц с большим количеством костных признаков СТД.

Таким образом, наши данные дают основание утверждать, что с нарастанием числа костных признаков удастся проследить и нарастание степени выраженности аортального стеноза и ремоделирования левых отделов сердца.

При оценке взаимосвязи малых аномалий сердца (МАС) и степени выраженности КАС нами было выявлено, что среди пациентов со значимым КАС большинство МАС выявляется достоверно чаще, чем у пациентов с легкой степенью аортального стеноза (АС). Так, в 14,7% случаев выраженный КАС сочетался с ПМК, а ложные хорды и аномальные трабекулы сопутствовали выраженному АС в 23,5% случаев. Среднее количество МАС в группе с выраженным КАС также оказалось достоверно выше, чем у лиц с легким АС ($1,4 \pm 1,7$ и $0,4 \pm 0,9$ соответственно, $p < 0,01$). Представленные данные дают основание утверждать, что существует причинно-следственная связь между висцеральными стигмами дизэмбриогенеза и слабостью соединительной ткани, с одной стороны, и степенью выраженности аортального стеноза – с другой. На следующем этапе исследования был изучен морфологический материал удаленных во время кардиохирургического вмешательства створок аортального клапана. Проведено изучение взаимосвязи между КАС и миксоматозной дегенерацией (МД) аортального клапана, которая, как известно, сопутствует наследственным поражениям клапанного аппарата [2, 4, 5]. Морфологически признаки миксоматозной дегенерации в створках аортального клапана определялись у 9 из 25 пациентов, оперированных по поводу критического аортального стеноза. Оставшимся 16 больным был установлен диагноз атеросклеротического порока аортального клапана с кальцинозом. У пациентов, имеющих признаки МД створок аортального клапана, средняя длина аортальных полулуний была достоверно больше, чем у пациентов без признаков МД в створках АК ($2,9 \pm 0,2$ и $2,0 \pm 0,5$ см соответственно, $p < 0,01$).

Анализ результатов фенотипического обследования пациентов, оперированных по поводу критического аортального стеноза, показал, что пациенты с МД имели большее количество костных признаков СТД, чем пациенты, не имевших признаков миксоматозной дегенерации створок аор-

тального клапана ($3,8 \pm 0,6$ и $2,8 \pm 1,0$ признака соответственно, $p < 0,01$). Лишь у 3 из 16 пациентов, не имевших при морфологическом исследовании признаков МД створок, были выявлены диспластические фенотипы (18,8% случаев), в то время как у 7 из 9 лиц с миксоматозной дегенерацией (77,8% случаев) выявлялся тот или иной диспластический синдром или фенотип ($p < 0,05$). В 4 случаях при наличии МД в аортальных полулуниях диагностирована МВ, еще 3 пациента имели синдром ПМК (2 случая неклассического ПМК и 1 случай классического ПМК). В 2 случаях, не удалось выявить сочетания МД с какими-либо ДСиФ. Таким образом, миксоматозная дегенерация не всегда сочетается с системным вовлечением соединительной ткани, а значит, может быть изолированным дефектом соединительной ткани створок аортального клапана.

Выводы

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что у пациентов, имеющих склеро-дегенеративные поражения аорты, достоверно чаще встречались внешние и внутренние признаки СТД, чем у пациентов без СДПА. Особое внимание обращают на себя костные признаки СТД, поскольку нами установлено, что, чем больше выявляется костных признаков дизэмбриогенеза, тем чаще вовлекается в патологический процесс аортальный клапан. Выявленная нами взаимосвязь между СДПА и диспластическими изменениями костной системы дает основание для утверждения существования взаимосвязи между марфаноидной внешностью и склеро-дегенеративными поражениями аорты, рассмотренного этого фенотипа в качестве предиктора развития СДПА и стеноза аорты.

Заключение

Полученные данные дают основание для пересмотра стратегии первичной профилактики СДПА и КАС аорты. Речь может идти о формировании групп повышенного риска развития КАС из числа лиц молодого возраста, имеющих большое количество костных признаков дизэмбриогенеза и, в особенности, лиц с марфаноидной внешностью. Наши предшествующие работы дают основание относить в группу риска развития КАС и пациентов с выраженной асимметрией трехстворчатого аортального клапана. [3]. Именно этим пациентам показано раннее начало лечения препаратами, влияющими на метаболизм соединительной ткани [6]. Кроме того, первичной профилактике развития КАС могут способствовать препараты, уменьшающие воздействие механического стресса на аортальные полулуния – бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ.

Литература

1. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца : дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 146 с.
2. Земцовский Э.В. Пропалс митрального клапана : монография – СПб. : Общество "Знание" Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с.

3. Красовская Ю.В. Асимметрия трехстворчатого клапана как малая аномалия сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 20 с.
4. Митрофанова Л.Б., Карев В.Е., Шляхто Е.В. и др. Мезенхимальная дисплазия клапанов сердца, кистозный медианекроз аорты и герпетическая инфекция // Архив патологии. – М. : Медицина. – 2005. – Т. 67, № 5. – С. 20–22
5. Митрофанова Л.Б. Клинико-морфологические особенности сердца при клапанных пороках различной этиологии : дис. ... докт. мед. наук. – 2005. – 394 с.
6. Наследственные нарушения соединительной ткани (Российские рекомендации) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 6, прил. 5. – 24 с.
7. Земцовский Э.В., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 47–52.
8. Honda E., Yoshida K., Munakata H. Transforming growth factor-beta upregulates the expression of integrin and related proteins in MRC-5 human myofibroblasts // Tohoku. J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 220, No. 4. – P. 319–327.
9. Jones J.A., Ikonomidis J.S. The pathogenesis of aortopathy in Marfan syndrome and related diseases // Curr. Cardiol. Rep. – 2010. – Vol. 12, No. 2. – P. 99–107.
10. Loeys B., Chen J., Neptune E. et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 // Nat. Genet. – 2005. – No. 37. – P. 275–281.
11. Matt P., Schoenhoff F., Habashi J. et al. GenTAC Consortium. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome // Circulation. – 2009. – Vol. 120, No. 6. – P. 526–532.
12. Waltenberger J., Lundin L., Oberg K. Involvement of transforming growth factor- β in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease // Am. J. Patol. – 1993. – Vol. 142. – P. 71–78.
13. Waltenberger J. Modulation of growth factor action // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 4083–4094.

Поступила 14.04.2011