

РАСШИРЕНИЕ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ И АКТИВНОСТЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β У ПАЦИЕНТОВ С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

© Евгений Владимирович Тимофеев, Эдуард Геннадьевич Малев,
Нина Николаевна Парфенова, Светлана Вениаминовна Реева,
Эдуард Вениаминович Земцовский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Евгений Владимирович Тимофеев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail darrieux@mail.ru

Резюме. В статье представлены собственные данные об особенностях соединительнотканного каркаса аорты у пациентов с марфаноидной внешностью (МВ) в различных возрастных группах. Отмечается, что если в возрасте 18–25 лет можно говорить лишь об относительно больших значениях диаметра корня аорты, то среди обследованных старших возрастных групп значимое расширение корня аорты выявляется у четверти пациентов с МВ (Z-критерий $>2,0$). В качестве патогенетической основы ремоделирования аорты при МВ доказано влияние активации сигнального пути трансформирующего фактора роста- β — у половины пациентов с МВ отмечается превышение пороговых значений этого цитокина.

Ключевые слова: расширение аорты, марфаноидная внешность, костные признаки дизэмбриогенеза, трансформирующий фактор роста

EXPANSION OF THE THORACIC AORTA AND THE ACTIVITY OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β IN PATIENTS WITH MARFANOID HABITUS

© Eugene V. Timofeev, Eduard G. Malev, Nina N. Parfenova, Svetlana V. Reeva,
Eduard V. Zemtsovsky

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Evgeny V. Timofeev — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail darrieux@mail.ru

Abstract. This article presents data on features of the thoracic aorta in patients with marfanoid habitus (MH) in various age groups. In patients of young age detected relatively larger diameter of aortic root, 25% of older patients with MH taped meaningful expansion of the aorta (Z-criterion > 2.0). As a pathogenetic basics remodeling of aorta in MH proven signaling pathway activation influence transforming growth factor- β — 45% of patients with MH exceeded the threshold of this cytokine.

Key words: expansion of the aorta, marfanoid habitus, bone signs, transforming growth factor.

Расширение грудного отдела аорты является ведущим клиническим симптомом ряда наследственных нарушений соединительной ткани, в первую очередь — синдрома Марфана

(СМ) [17]. Отмечается, что изменения соединительнотканного каркаса сердца и магистральных сосудов при СМ, приводящие к расширению аорты, ассоциированы с патологиче-

ской активацией сигнального пути TGF- β и системным вовлечением соединительной ткани (СВСТ) [16, 20]. Имеются данные и о связи сигнального пути TGF- β с другими наследственными нарушениями соединительной ткани, в первую очередь — первичным пролапсом митрального клапана [6, 7]. Отмечается прогностическая роль дисрегуляции TGF- β в развитии миксоматозной дегенерации створок митрального клапана и желудочковых нарушений сердечного ритма [18, 19]. В то же время, такой диспластический фенотип как марфаноидная внешность (МВ) также, как и СМ, рассматривается в ряду фибриллопатий и характеризуется признаками вовлечения костной системы [10]. Клиническое значение МВ в настоящее время изучено достаточно хорошо. Известно, что у таких пациентов чаще выявляются малые аномалии сердца, различные нарушения сердечного ритма, а также признаки вегетативной дисфункции [9, 12, 10, 11]. Описаны также снижение локальной сократимости на фоне относительного утолщения миокарда левого желудочка у таких пациентов [4]. В то же время оценка морфометрических характеристик магистральных сосудов и сопоставление с активностью сигнального пути TGF- β у лиц с МВ ранее не проводились.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 58 лиц в возрасте от 18 до 25 лет, 9 пациентов с верифицированным СМ (ср. возраст 27,9 $\pm$ 9,3 лет) и 111 пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца в возрасте от 55 до 74 лет. Всем пациентам проведено фенотипическое и Эхокардиографическое обследования (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3,5 МГц), части пациентов молодого возраста и всем больным СМ определили концентрацию сывороточных TGF- β с применением тест-системы Human TGF- β 1 и 2 Platinum ELISA (Bender MedSystems, Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе

«ELx 800» (BioTek Instruments, США). Диагностику МВ осуществляли согласно российским рекомендациям и уточненному алгоритму с учетом возрастных особенностей пациентов [2, 3, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении диаметра начальной и восходящей частей аорты в группе молодых мужчин с МВ получены следующие результаты — у юношей с МВ по сравнению с группой контроля выявлен сравнительно больший диаметр корня аорты и восходящего ее отдела. Данные тенденции становятся еще более очевидными при расчете показателей, отнесенных к площади поверхности тела (табл. 1).

Однако важно отметить, что ни у одного обследованного нами пациента молодого возраста не было выявлено расширения аорты (величина Z-критерия не превышала 2,0). Таким образом, диагностировать МПФ среди лиц молодого возраста не представляется возможным.

В связи с этим, мы предприняли попытку оценить связь диаметра корня аорты с КП в группе лиц старшего возраста. При проведении корреляционного анализа костных признаков и значений Z-критерия были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между такими высокоспецифичными КП как арковидное небо ($r=0,31$), ВДГК ($r=0,43$), АРД ($r=0,45$), и значениями Z-критерия (для всех $p<0,05$). Далее был оценен диаметр корня аорты в группе лиц старших возрастных групп с МВ (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, для лиц старшего возраста с МВ характерны более высокие значения диаметра корня аорты, как абсолютные, так и соотнесенные к ППТ; достоверно выше в основной группе оказались и значения Z-критерия. Расширение аорты, оцененное по превышению Z-критерия более 2,0, выявлено у четверти пациентов основной группы и практически не определялось в контроле-

Таблица 1

Диаметр аорты у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n = 26)	контроль (n = 32)	p
Корень аорты, мм	30,42 $\pm$ 4,76	28,03 $\pm$ 3,63	0,03
Корень аорты / площадь поверхности тела (ППТ), мм/м ²	17,52 $\pm$ 2,80	15,89 $\pm$ 2,51	0,02
Восходящая аорта, мм	26,63 $\pm$ 4,89	24,58 $\pm$ 3,19	0,05
Восходящая аорта / ППТ, мм/м ²	15,15 $\pm$ 2,38	13,80 $\pm$ 2,31	0,03

Таблица 2

Диаметр аорты у лиц старших возрастных групп с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=25)	Контроль (n=86)	p
Возраст, лет	62,1±5,3	60,3±6,1	0,19
Пол, мужчины	16–64,0%	45–52,3%	0,30
Корень аорты, мм	36,5±4,9	33,9±3,4	0,003
Корень аорты / ППТ	20,6±2,5	18,1±1,9	0,00001
Z-критерий	1,09±1,26	0,23±0,85	0,0001
расширение корня аорты (Z-критерий > 2,0)	6–24,0%	1–1,1%	0,00001 ($\chi^2=17,10$)

Таблица 3

Сывороточная концентрация TGF- $\beta_{1,2}$ у пациентов молодого возраста с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=20)	Контроль (n=18)	p
TGF- β_1 , нг/мл	9,6±7,2	6,4±0,9	0,06
TGF- β_1 повышение > 14,75 нг/мл	4–20,0%	0	0,04 ($\chi^2=4,02$)
TGF- β_2 , нг/мл	4,2±1,8	2,3±1,2	0,03
TGF- β_2 повышение > 2,0 нг/мл	8–40,0%	1–5,6%	0,01 ($\chi^2=6,22$)
повышение обеих изоформ	3–15,0%	0	0,08 ($\chi^2=2,93$)

ной, различия высокодостоверны. Таким образом, изменения морфометрических показателей грудной аорты у лиц молодого и старшего возраста с МВ аналогичны. Речь идет о тенденции к большему ее диаметру в молодом возрасте, что к 5–6 десятилетию жизни приводит к значимому расширению корня аорты.

Расширение грудной аорты может рассматриваться как следствие гемодинамической нагрузки на структурно неполноценную соединительную ткань. На дифференцировку клеток соединительной ткани оказывает влияние система цитокинов, в первую очередь — трансформирующий фактор роста- β (TFG- β). Как показал анализ активности TFG- β в сыворотке крови у лиц молодого возраста с МВ, для таких пациентов характерна достоверно более высокая концентрация в сыворотке крови обеих изоформ TGF- β (табл. 3).

Далее была оценена распространенность повышенного уровня хотя бы одной изоформы TGF- β у пациентов с МВ и СМ в сравнении с лицами, имеющими единичные КП (контроль). Результаты представлены на рисунке 1.

Как видно из представленного рисунка, активация сигнального пути TGF- β является облигатной для пациентов с СМ, выявляется у половины лиц с МВ и практически не встречается в контрольной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было установлено, что для лиц с МВ выявляются признаки диспластического ремоделирования грудного отдела аорты. Это заметно уже в молодом возрасте — для юношей с признаками МВ характерны достоверно большие значения диаметра корня и восходящей аорты. В старших возрастных группах у таких пациентов развивается значимое расширение корня аорты, которое выявляется у четверти лиц с признаками МВ, что позволяет относить таких пациентов к группе марфаноподобного фенотипа. Такое пограничное расширение грудного отдела аорты в большинстве случаев не требует хирургического лечения и согласно Российским рекомендациям, может рассматриваться как малая аномалия сердца и свидетельствовать о слабости соединительнотканного каркаса сердца и магистральных сосудов [1]. Однако исключить прогрессирование расширения аорты в отдаленные периоды полностью не представляется возможным. Вероятно, пациенты с МВ должны рассматриваться как группа риска развития аневризмы аорты. Таким пациентам показано динамическое ЭхоКГ обследование с оценкой абсолютных и соотнесенных к поверхности тела морфометрических показателей аорты 1 раз в 5–10 лет.

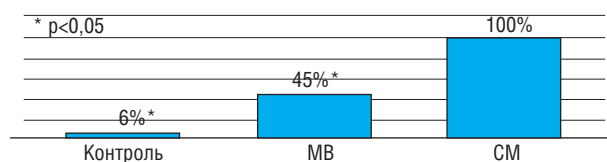


Рис. 1. Активность сигнального пути TGF-β у пациентов молодого возраста с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью

В качестве патогенетического маркера расширения аорты у пациентов с MB можно уверенно назвать активацию сигнального пути TGF-β, что подтверждает правомерность отнесения MB к группе фибриллопатий — повышение активности этого цитокина является облигатным для пациентов с CM и выявляется у половины лиц с MB. Таким образом, и для лиц с MB характерна активация сигнального пути TGF-β, что, по-видимому, приводит к реактивному ремоделированию не только аорты, но и левого желудочка. Это проявляется снижением локальной сократимости левого желудочка и нарушениями сердечного ритма, описанными нами ранее [5, 15]. Дизрегуляция активности TGF-β обуславливает нарушение функции фибробластов, проявляющееся активацией процессов остеорезорбции и развитию у таких пациентов остеопении [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013; 102: 38–44.
2. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 8(4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18
3. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В. и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008; 14(2S-2): 63–68.
4. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л. и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. 2016; 4(7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496-101.
5. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и др. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2011; 3(4): 134–141.
6. Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Реева С.В. Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана. Российский семейный врач. 2011; 15(2): 4–8.
7. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и др. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13(1): 26–31.
8. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рекомендации (первый пересмотр) Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2013; 99(1S1): 1–32.
9. Реева С.В., Малев Э.Г., Тимофеев Е.В. и др. Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2015; 123: 84–88. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-07-84-88.
10. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста. Дис... уч. ст. канд. мед. наук. СПб.; 2011.
11. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю. и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013; 21: 62–69.
12. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе. Педиатр. 2017; 8(2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224-31.
13. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В. и др. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2017; 8(6): 42–49. DOI: 10.17816/PED8642-49.
14. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Кардиология. 2018; 58(S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio.2435.
15. Тимофеев Е.В., Реева С.В., Лобанов М.Ю., Земцовский Э.В. Марфаноидная внешность как предиктор нарушений сердечного ритма у лиц различных возрастных групп. Терапия. 2018; 24(6): 84–90. DOI:10.18565/Терапия.2018;6[24]84-90.
16. Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R. et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. Nat Genet. 2005; 37(2): 275–81.
17. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010; 47(7): 476–785.
18. Malev E., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. Cardiology in the Young. 2014; 24(4): 694–701.

19. Malev E.G., Reeva S.V., Pshepy A.R. Circulating transforming growth factor- β and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *European Heart Journal*. 2016; 37(1): 749–750.
20. Pannu H., Fadulu V.T., Chang J. et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*. 2005; 112(4): 513–20.

REFERENCE

1. Zemcovskij E.V., Malev E.G., Reeva S.V. i dr. Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani. Itogi i perspektivy. [Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013; 102: 38–44. (in Russian).
2. Zemcovskij E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. kakaya iz dvuh dejstvuyushchih nacional'nyh rekomendacij predpochtitel'na? [Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable?]. *Pediatr*. 2017; 8(4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846-18. (in Russian).
3. Zemcovskij E.V., Parfenova N.N., Reeva S.V. i dr. Vozrastnye aspekty problemy diagnostiki nasledstvennyh narushenij struktury i funkcii soedinitel'noj tkani [Age-specific aspects of the problem of diagnostics of hereditary structure and functions of the connective tissue]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2008; 14(2S-2): 63–68. (in Russian).
4. Luneva E.B., Malev E.G., Korshunova A.L. i dr. Proyavleniya kardiomiopatii u pacientov s sindromom Marfana i marfanoidnoj vneshnost'yu. [Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus]. *Pediatr*. 2016; 4(7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496-101. (in Russian).
5. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. i dr. Analiz deformacii miokarda levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana. Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii posleddiplomnogo obrazovaniya*. 2011; 3(4): 134–141. (in Russian).
6. Malev E.G., Zemcovskij E.V., Timofeev E.V., Reeva S.V. Algoritm diagnostiki i taktika vedeniya pacientov s prolapsom mitral'nogo klapana. [An algorithm of diagnosis and management of patients with prolapse of the mitral valve]. *Rossiiskij semejnyj vrach*. 2011; 15(2): 4–8. (in Russian).
7. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. i dr. Sistolicheskaya i diastolicheskaya funkciya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana. [Systolic and diastolic function of left ventricle in mitral valve prolapse]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2012; 13(1): 26–31. (in Russian).
8. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rekomendacii (pervyj peresmotr) Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva. [Hereditary connective tissue disorders. Recommendations of the Russian society of cardiology. First revision]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013; 99(1S1): 1–32. (in Russian).
9. Reeva S.V., Malev E.G., Timofeev E.V. i dr. Vegetativnaya disfunkciya i narusheniya repolyarizacii na EHKG pokoya i nagruzki u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu i prolapsom mitral'nogo klapana. [Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015; 123: 84–88. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-07-84-88. (in Russian).
10. Timofeev E.V. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta. [The prevalence of Dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the characteristics of the cardiac rhythm in young age] [Dissertation]. SPb.; 2011: 169. (in Russian).
11. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Lobanov M.Y. i dr. Dolichostenomeliya kak kriterij diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus]. *Byulleten' federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013; 21: 62–69. (in Russian).
12. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Malev E.G., Zemcovskij E.V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti i morfofunkcional'nye osobennosti serdca pri eh-tom displasticheskom fenotipe. [A marfanoid habitus diagnostics' algorithm and morfofunctional heart singularities relevant to this dysplastic phenotype]. *Pediatr*. 2017; 8(2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224-31. (in Russian).
13. Timofeev E.V., Belousova T.I., Vyutirih E.V. i dr. Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani i laboratornye markery kostnogo metabolizma u molodyh muzhchin s marfanoidnoj vneshnost'yu [Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus]. *Pediatr*. 2017; 8(6): 42–49. (in Russian).
14. Timofeev E.V., Malev E.G., Zemcovskij E.V. Sistolicheskaya disfunkciya LZH u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu. [Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus]. *Kardiologiya*. 2018; 58(S4): 29–36. (in Russian).
15. Timofeev E.V., Reeva S.V., Lobanov M.YU., Zemcovskij E.V. Marfanoidnaya vneshnost' kak prediktor narushenij serdechnogo ritma u lic razlichnyh vozrastnyh grupp. [Marfanoid habitus as a predictor of cardiac arrhythmias in Persons of different age groups]. *Terapiya*. 2018; 24(6): 84–90. (in Russian).
16. Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R. et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and

- skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005; 37(2): 275–81.
17. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. [et al.] The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010; 47(7): 476–785.
 18. Malev E., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiology in the Young.* 2014; 24(4): 694–701.
 19. Malev E.G., Reeva S.V., Pshepy A.R. Circulating transforming growth factor- β and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *European Heart Journal.* 2016; 37(1): 749–750.
 20. Pannu H., Fadulu V.T., Chang J. [et al.] Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation.* 2005; 112(4): 513–20.