

## КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА

*Рудой А.С., Урываев А.М.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Синдром Марфана является наследственным заболеванием соединительной ткани. Для него характерно формирование аневризм/диссекций корня аорты в молодом возрасте, что является основной причиной смертности. При этом нередко отмечается патология со стороны сердца (миокарда, клапанного аппарата). Тем не менее вопрос о существовании первичной кардиомиопатии у данных пациентов продолжает дискутироваться.

**Ключевые слова:** синдром Марфана, кардиомиопатия.

**Введение.** Синдром Марфана (СМ) — наследственное, аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся классическим нарушением соединительной ткани, возникающее вследствие мутации гена *FBN1*, кодирующего синтез фибриллина-1, с ожидаемой частотой 3–5/10000 и долей неомутаций 20–25% [1]. Фибриллин-1 наряду с другими большими суперсемействами многодоменных белков обладает ТФРβ — сигнализирющими функциями во внеклеточном матриксе (ВКМ), при этом выполняя наиважнейшую роль в модуляции физиологической биодоступности ТФРβ [2]. Аномалии указанного матричного белка приводят к повышению, а не к уменьшению внеклеточного уровня ТФРβ («ТФРβ — парадокс»). В настоящее время доказано изменение

ТФРβ-сигнализации при нарушении целостности основных компонентов ВКМ в стенке аорты с формированием аневризм/диссекций — основной причины смертности пациентов с СМ [3].

Другим распространенным сердечно-сосудистым проявлением СМ является пролапс митрального клапана, что может привести к тяжелой митральной регургитации, требующей хирургического вмешательства. Помимо этих хорошо известных сердечно-сосудистых проявлений СМ практикующими врачами отмечается медленно развивающаяся патология миокарда в виде своеобразной кардиомиопатии [4].

Патогенетическими основами развития специфической кардиомиопатии при СМ в настоящее время могут считаться следующие предположения.

Мутации FBN1 реализуются в синтезе дефектного фибриллина, сопровождающегося нарушением его механических функций, что может приводить к желудочковой дисфункции [5]. Другим механизмом, через который аномальный фибриллин может приводить к сократительной дисфункции миокарда – это через потерю его возможности связывания с интегринами на поверхности клеток, которые играют ключевую роль во взаимодействии клетка-ВКМ, тем самым нарушая механотрансдукцию внутрь клетки через цитоскелет [6]. Эта гипотеза подтверждается наблюдением о роли интегринов в развитии кардиомиопатий в различных исследовательских моделях [7].

С учетом современных возможностей по профилактическому лечению аневризмы корня аорты в виде ее протезирования на первый план может выходить патология, которая была скрыта от медицинского наблюдения случаями внезапной смерти, в частности кардиомиопатия при СМ.

**Цель работы** — на основе оценки систолической и диастолической функции миокарда эхокардиографическим методом подтвердить или опровергнуть наличие первичной кардиомиопатии у пациентов с СМ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 человек (33±9,3 года). Синдром Марфана диагностирован у 23 человек (Ж:М / 7:16); 27 человек составили группу контроля без признаков ННСТ, сопоставимые по возрастным (30,2±8,6 года) и гендерным (Ж:М / 7:21) характеристикам. Синдром Марфана диагностировался на основе Гентских критериев (2010) [8].

Всем пациентам проведено эхокардиографическое исследование с оценкой конечного диастолического и систолического объемов сердца, фракции выброса и других показателей (таблица) при сравнении с группой контроля. Критериями исключения были хирургические вмешательства на миокарде, а также значительная клапанная регургитация. В связи с анатомическими различиями при СМ в сравнении с пациентами без признаков ННСТ при сопоставлении размеров сердца применялась нормализация показателей по площади поверхности тела.

**Результаты и их обсуждение.** Конечный диастолический и конечный систолический объемы при СМ превышали таковые в группе контроля. При нормализации по площади поверхности тела значимые различия в группах сохранялись. Результаты представлены в таблице.

Таблица — Эхокардиографические параметры у пациентов с СМ в сравнении с группой контроля

Показатели	Синдром Марфана (n = 23)	Контроль (n = 27)	p
КДО	<b>130,72±51,01</b>	<b>110,18±22,29</b>	<b>0,03</b>
КСО	<b>48,61±30,10</b>	<b>32,58±9,38</b>	<b>0,003</b>
КДО/ППТ	<b>64,88±22,98</b>	<b>33,84±29,76</b>	<b>0,001</b>
КСО/ППТ	<b>23,9848±13,89</b>	<b>9,96±9,09</b>	<b>0,001</b>
УО	84,28±31,72	77,63±16,50	0,29
ФВ, %	<b>64,25±8,37</b>	<b>70,53±5,71</b>	<b>0,001</b>
Индекс миокарда	<b>144,50±116,12</b>	<b>96,27±24,63</b>	<b>0,02</b>
Время изоволюмического сокращения, с	<b>0,04±0,01</b>	<b>0,04±0,01</b>	<b>0,17</b>
Время изоволюмического расслабления, с	<b>0,08±0,02</b>	<b>0,07±0,02</b>	<b>0,03</b>
TAPSE, мм Систолическое смещение трикуспидального кольца (ССТК)	<b>19,50±5,24</b>	<b>21,95±3,03</b>	<b>0,04</b>
Е, м/с	<b>1,10±0,44</b>	<b>0,84±0,14</b>	<b>0,001</b>
А, м/с	<b>0,72±0,25</b>	<b>0,53±0,10</b>	<b>0,0001</b>
Е/А	1,53±0,38	1,63±0,39	0,35
ДТ	<b>0,259±0,064</b>	<b>0,205±0,044</b>	<b>0,028</b>

У пациентов с СМ отмечены случаи нарушения систолической функции ЛЖ, несмотря на молодой возраст, в то время когда у пациентов в группе контроля таких случаев не было. Фракция выброса у пациентов с СМ 64,25±8,37 достоверно была ниже, чем в группе контроля 70,53±5,71 при p = 0,001.

Систолическое смещение трикуспидального кольца (ССТК) (Tricuspid annular plane systolic excursion — TAPSE) является показателем оценки продольной функции правого желудочка и показывает степень систоличе-

ского движения латеральной части трехстворчатого кольца к верхушке [9]. По данным литературы, ССТК коррелирует с фракцией выброса ПЖ, определенной сцинтиграфией [10]. В группе СМ наблюдалось снижение ССТК в сравнении с группой контроля ( $19,50 \pm 5,24$  против  $21,95 \pm 3,03$ ,  $p = 0,04$ ), что может свидетельствовать о сократительных нарушениях правого желудочка.

У пациентов с СМ наблюдались изменения в интерстиции, что может приводить к нарушению пассивных упругих свойств левого желудочка, что проявляется в виде аномальной релаксации миокарда ( $DT\ 0,259 \pm 0,064$  против  $0,205 \pm 0,044$  при  $p = 0,028$ ).

В норме типичные показатели митрального кровотока в диастолу имеют два пика: волна Е и волна А. Первая отражает раннюю (Е) фазу заполнения ЛЖ, вторая — предсердный (А) компонент диастолического заполнения ЛЖ.

У пациентов с СМ наблюдается достоверное увеличение пиков Е ( $1,10 \pm 0,44$  против  $0,84 \pm 0,14$ ,  $p = 0,001$ ) и А ( $0,72 \pm 0,25$  против  $0,53 \pm 0,100$ ,  $p = 0,001$ ) в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о нарушении внутрисердечной гемодинамики, при этом соотношение пиков Е/А различий не имеет ( $p = 0,35$ )

При нормальной диастолической функции на доплерограмме преобладает пик раннего диастолического наполнения, который в 1,5–1,7 раза выше пика позднего наполнения желудочка.

При снижении релаксации миокарда выявляется снижение амплитуды пика Е и увеличение высоты пика А. Отношение Е/А уменьшается до 1 и ниже. Одновременно определяется увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) более 90–100 мс. Этот тип диастолической дисфункции ЛЖ получил название «замедленной релаксации». Наиболее частыми факторами, ведущими к формированию данного типа диастолической дисфункции ЛЖ, являются хроническая или транзиторная ишемия миокарда у больных ИБС, кардиосклероз любого генеза, гипертрофия миокарда, поражения перикарда, блокады ножек пучка Гиса. У пациентов без патологии соединительной ткани дальнейшее прогрессирование нарушений внутрисердечной гемодинамики приводит к росту давления в ЛП и увеличению предсердно-желудочкового градиента давления во время фазы быстрого наполнения. Происходит значительное ускорение раннего диастолического наполнения желудочка (Е) при одновременном уменьшении скорости кровотока во время систолы предсердия (А). Рост конечно-диастолического давления в ЛЖ способствует ограничению кровотока во время предсердной систолы. Происходит патологическая «псевдонормализация» диастолического наполнения ЛЖ с увеличением значений максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и уменьшением скорости предсердного наполнения (А). В результате отношение Е/А увеличивается до 1,6–1,8 и более. Эти изменения сопровождаются укорочением фазы изоволюмического расслабления (IVRT) меньше 80 мс.

При синдроме Марфана в отличие от вышеуказанных патологических состояний, несмотря на увеличение жесткости миокарда за счет коллагена, происходит медленное увеличение его в размере, что приводит к более медленному росту пика Е псевдонормализации (не было зарегистрировано ни одного случая псевдонормализации).

#### **Заключение:**

1. У пациентов молодого возраста с СМ отмечается снижение систолической функции левого желудочка (фракции выброса левого желудочка) в сравнении с контролем, не связанное с клапанной патологией и ишемией миокарда ( $64,25 \pm 8,37$  против  $70,53 \pm 5,71$ ,  $p = 0,001$ );

2. У пациентов молодого возраста с СМ отмечаются признаки снижения систолической функции правого желудочка (ССТК) в сравнении с контролем, не связанное с клапанной патологией и ишемией миокарда ( $19,50 \pm 5,24$  против  $21,95 \pm 3,03$ ,  $p = 0,04$ );

3. Пациентов с СМ наблюдается своеобразное увеличение жесткости миокарда (увеличенное время изоволюмического расслабления, увеличение пиков Е и А), что сопровождается диастолической дисфункцией левого желудочка.

4. Увеличение размеров камер сердца, систолическая и диастолическая дисфункция развиваются в молодом возрасте и носят умеренный характер, а также развиваются медленно и асимптоматично.

5. Исключение из группы исследования пациентов с грубой клапанной патологией свидетельствует в пользу первичности кардиомиопатии при СМ.

6. Результаты нашего исследования можно рассматривать как основание для включения патологического состояния миокарда при СМ в качестве генетически обусловленного, связанного с патологией соединительной ткани кардиомиопатии.

#### **Литература**

1. Report of the national heart, lung, and blood institute and national marfan foundation working group on research in marfan syndrome and related disorders / G.D. Pearson [et al.] // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118, № 7. — P. 785–791.

2. Рудой А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани / А.С. Рудой // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 223–226.

3. Recent advances in understanding Marfan syndrome: Should we now treat surgical patients with losartan? / P. Matt [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc Surg*. — 2008. — Vol. 135, № 2. — P. 389–394.

4. Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome / P. de Witte [et al.] // *Heart*. — 2011. — Vol. 97, № 24. — P. 2063–2068.

5. Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome / J.R. Cook [et al.] // *J. Clin Invest*. — 2014. — Vol. 124, № 3. — P. 1329–1339.

6. Parker, K.K. Extracellular matrix, mechanotransduction and structural hierarchies in heart tissue engineering / K.K. Parker, D.E. Ingber // *Philosoph. Transact. Royal Soc. London B: Biological Sciences*. — 2007. — Vol. 362, № 1484. — P. 1267–1279.

7. Hannigan, G.E. Integrin-linked kinase at the heart of cardiac contractility, repair, and disease / G.E. Hannigan, J.G. Coles, S. Dedhar // *Circulation Res.* — 2007. — Vol. 100, № 10. — P. 1408–1414.

8. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B.L. Loeys [et al.] // *J. Med. Gen.* — 2010. — Vol. 47, № 7. — P. 476–485.

9. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010 / R. Jurcut [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* — 2010. — Vol. 11, № 2. — P. 81–96.

10. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography / S. Kaul [et al.] // *Am. Heart J.* — 1984. — Vol. 107, № 3. — P. 526–531.

## CARDIOMYOPATHY IN MARFAN SYNDROME

*Rudoy A.S., Uryvaev A.M.*

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

Marfan syndrome is an inherited disorder of the connective tissue. Marfan syndrome is characterized by the formation of an aneurysm/dissection of the aortic root at a young age, which is the main cause of death. It is often observed pathology of the heart (myocardium, valvular). Nevertheless, the question of the existence of primary cardiomyopathy in these patients continues to be debated. The aim of the work was based on an assessment of systolic and diastolic myocardial function by echocardiographic method to confirm or deny the presence of primary cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome.

**Keywords:** Marfan syndrome, cardiomyopathy.