

ПРОГНОЗ РАЗМЕРОВ АНЕВРИЗМЫ КОРНЯ АОРТЫ ПО УРОВНЮ СЫВОРОТОЧНОГО ТФРВ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Рудой А.С., Урываев А. М.

УО «Беларуский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Синдром Марфана (СМ) – наследственное, аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся классическим наследственным нарушением соединительной ткани (ННСТ), возникающее вследствие мутации гена *FBN1*, кодирующего синтез фибриллина-1, с ожидаемой частотой 3-5/10 000 и долей немутаций 20-25% [1]. Фибриллин-1, наряду с другими большими суперсемействами многодоменных белков, обладает ТФРВ – сигнализирующими функциями во внеклеточном матриксе (ВКМ) [2]. Аномалии указанного матричного белка, приводят к повышению, а не к уменьшению, внеклеточного уровня ТФРВ («ТФРВ - парадокс»). В настоящее время доказано изменение ТФРВ-сигнализации при нарушении целостности основных компонентов ВКМ в стенке аорты с формированием аневризм / диссекций - основной причины смертности пациентов с СМ [3].

Изучение различных моделей СМ убедительно продемонстрировали избыточную ТФРВ сигнализацию [4], а лечение антителами, нейтрализующими ТФРВ предотвращало патологические изменения в стенке аорты и останавливало прогрессирующую дилатацию аорты [5], наряду с миксоматозной дегенерацией митрального клапана [6]. Высокие цифры циркулирующего ТФРВ коррелируют с возрастом и размером аорты, и снижаются при лечении лозартаном у мышей с СМ [16].

Перед современной кардиологией стоит ряд нерешенных задач, в частности прогнозирование разрыва аорты, для формирования точных показаний к оперативному лечению. В настоящее время решение этой задачи строится на выявлении факторов риска: наследственный анамнез, абсолютный размер корня аорты, скорость расширения аорты, которые основываются на результатах анамнеза и визуализирующих методик УЗИ, КТ, МРТ. В то же время имеется вероятность развития разрыва аорты при нормальных размерах корня аорты и при отсутствии каких-либо факторов риска [7], а также после проведения профилактического протезирования корня аорты [8]. Все вышеперечисленное делает необходимым поиск альтернативных прогностических маркеров угрожающей расслоения и разрыва аорты. Одним из них может служить серологический уровень циркулирующего ТФРВ, убедительных доказательств четкой корреляции которого с диаметром аорты у людей при классическом фенотипе СМ до сих пор не продемонстрировано. Учитывая, что СМ является болезнью со значительно разнообразными фенотипическими признаками и возрастом наступления угрожающих клинических событий / состояний, выявление прогностических биомаркеров активности заболевания имеют первостепенное значение.

Цель: уточнить роль сывороточного ТФРВ, как серологического биомаркера для оценки расширения корня аорты у пациентов с СМ с оценкой возможности применения сывороточных концентраций ТФРВ в качестве «серологической томографии аорты».

Задачи: оценить уровень сывороточного ТФРВ-1 у пациентов с СМ в зависимости от размеров и степени реконструкции аневризмы грудного отдела аорты.

Методы

В исследование включены 50 человек (33±9,3 лет), все старше 18 лет. Синдром Марфана диагностирован у 23 человек (Ж:М / 7:16); 27 человек составили группу контроля

без признаков ННСТ, сопоставимые по возрастным ($30,2 \pm 8,6$ лет) и гендерным (Ж:М/7:21) характеристикам. Синдром Марфана диагностировался на основе Гентских критериев (2010г.) [9]. Для определения сывороточного уровня ТФРβ1 производился забор венозной крови с подготовкой сыворотки по стандартной методике. Применялся набор для иммуноферментной диагностики фирмы DRG TGF-β1 ELISA (EIA-1864). Измерение сывороточного уровня ТФРβ1 для группы исследования и контроля проводилось в одной лаборатории с использованием идентичного набор. Критерием исключения было применение ингибиторов АПФ. Диагностика расширения корня аорты проводилась на основании Z-критерия [10]. Пациенты были поделены на три подгруппы: 1- с расширением корня аорты ($Z > 1,96$), 2 – с нормальным размером корня аорты ($Z < 1,96$), 3 – перенесшие оперативное протезирование корня аорты. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты

В основной группе пациентов с СМ средняя концентрация ТФРβ в сыворотке крови имела тенденцию к повышению в сравнение с группой контроля (34,8 нг/мл и 29,15 нг/мл соответственно, $t=0,77$, $p = 0,1$) (рис.1).

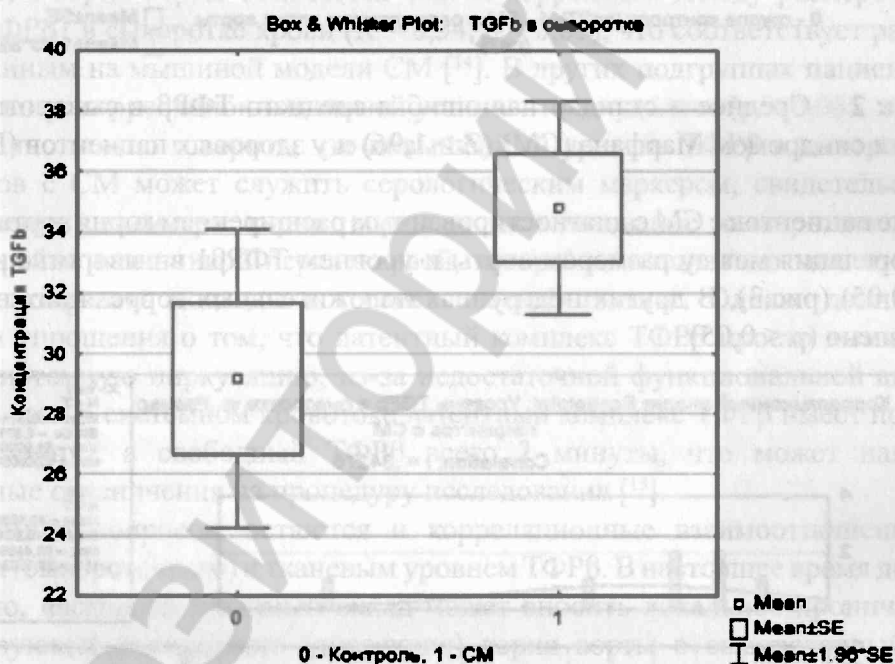


Рисунок 1 – Среднее и стандартная ошибка среднего ТФРβ в сыворотке крови у пациентов с синдромом Марфана (СМ) и у здоровых пациентов (Контроль), $p=0,1$. В группе пациентов с СМ у 10 пациентов было проведено оперативное лечение по протезированию аорты, у 6 - отмечался нормальный размер аорты (Z критерий в пределах $< 1,96$) и у 7 - диагностировано расширение корня аорты с $Z > 1,96$.

В подгруппах пациентов с СМ с нормальным размером корня аорты ($n=6$), как и у пациентов, перенесших протезирование аорты ($n=10$) достоверных различий в концентрации ТФРβ1 в сыворотке крови с группой контроля выявлено не было ($p > 0,05$).

У пациентов с СМ ($n=7$), с диагностированным расширением корня аорты ($Z > 1,96$) средняя концентрации ТФРβ1 в сыворотке крови составила 49,1 нг/мл, достоверно превышающая таковую в контрольной группе - 29,15 нг/мл ($t=2,01$, $p < 0,05$) (рис.2).

TGFβ в сыворотке у пациентов с синдромом Марфана и расширением корня аорты в сравнении с группой контроля

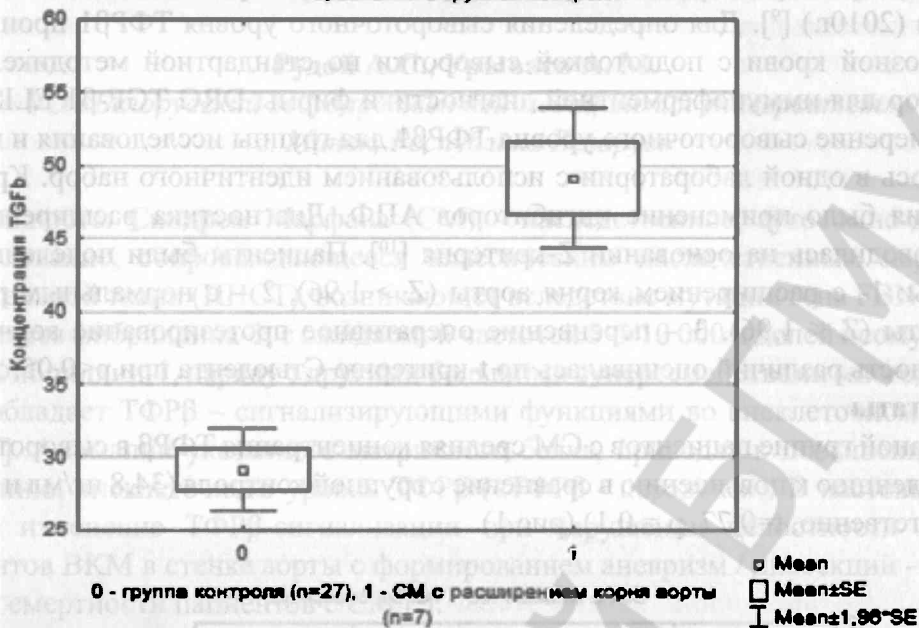


Рисунок 2 – Среднее и стандартная ошибка среднего ТФРβ в сыворотке крови у пациентов с синдромом Марфана (СМ) ($Z > 1,96$) и у здоровых пациентов (Контроль), $p < 0,005$

В группе пациентов с СМ с диагностированным расширением корня аорты отмечена слабая корреляция между размером аорты и уровнем ТФРβ1 в сыворотке крови ($R = 0,34$, $p < 0,05$) (рис.3). В других подгруппах положительных корреляционных связей не установлено ($p < 0,05$).

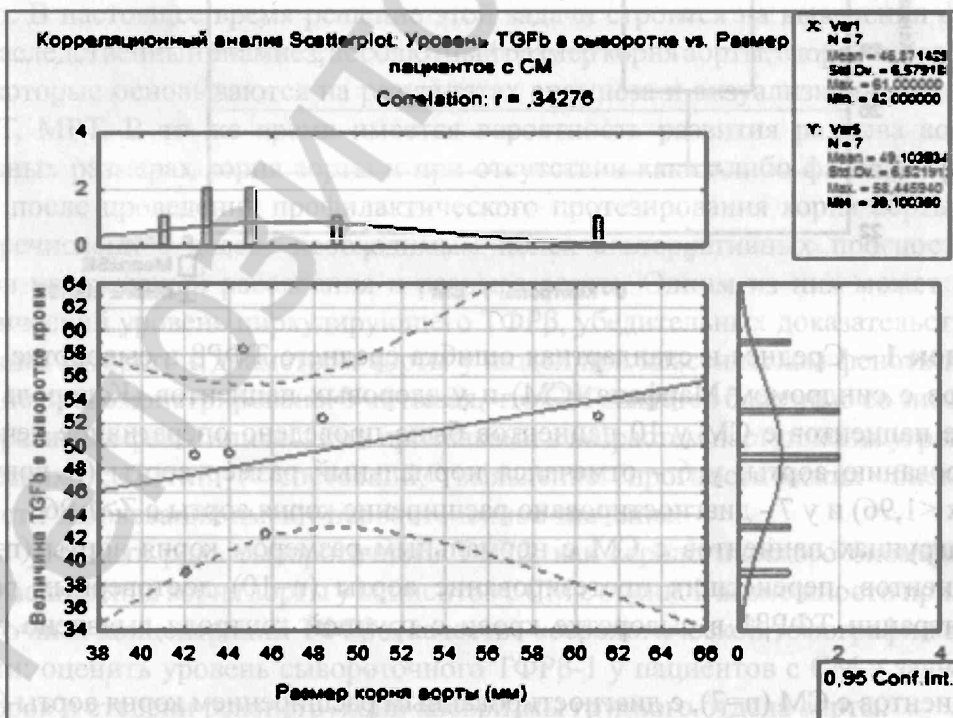


Рисунок 3 – Корреляция между уровнем ТФРβ в сыворотке крови у пациентов с синдромом Марфана (СМ) и размером корня аорты, по результатам ЭХО-КС, $n=7$. $r=0,34$, $p=0,05$.

Обсуждение

Исследования последних лет закрепили ключевую роль дизрегуляции ТФРβ в прогрессировании СМ [11]. Результаты нашего исследования не являются уникальным в данной области [12] с неоднозначным ответом на поставленную цель, что требует дополнительного изучения вопроса, поскольку метод имеет значительное количество ограничений и нюансов.

В частности, собственные нестандартизированные нормы (референсные диапазоны нормативных величин ТФРβ1) для каждой отдельной лаборатории, набора производителя не дают возможности сравнивать абсолютные показатели, что делает определение ТФРβ в сыворотке крови больше научным исследованием, нежели методом, применимым на практике, и требует группы контроля.

В отношении серологического уровня ТФРβ в литературе встречаются разноречивые исследовательские выводы [12, 14], что объясняется различными гипотезами, в том числе модифицирующей ролью воспаления, которое может искажать патогенетические механизмы СМ [13].

В нашем исследовании в подгруппе пациентов с СМ с диагностированным расширением корня аорты отмечается слабая корреляция между размером аорты и уровнем ТФРβ1 в сыворотке крови ($R = 0,34$, $p < 0,05$), что соответствует ранее полученным данным на мышинной модели СМ [14]. В других подгруппах пациентов с СМ положительных корреляционных связей установить не удалось ($p < 0,05$).

Однозначно можно говорить, что повышенный уровень ТФРβ в сыворотке крови у пациентов с СМ может служить серологическим маркером, свидетельствующем об увеличении диаметра корня аорты и использование сывороточного ТФРβ является крайне заманчивой перспективой, которая потенциально может позволить индивидуализировать подходы к терапевтической тактике. Однако данный посыл исходит из упрощения о том, что латентный комплекс ТФРβ просто вымывается из тканей в системную циркуляцию, из-за недостаточной функциональной активности ВКМ. При этом в системном кровотоке латентный комплекс ТФРβ имеет полупериод жизни 90 минут, а свободный ТФРβ всего 2 минуты, что может накладывать значительные ограничения на процедуру исследования [15].

Проблемным вопросом остаются и корреляционные взаимоотношения между системным (сывороточным) и тканевым уровнем ТФРβ. В настоящее время достоверно не известно, насколько значимый вклад может вносить локальное хроническое или прогрессирующее расширение (диссекция) корня аорты в сывороточный уровень ТФРβ и, напротив, влияние других органов и систем (в т.ч. скелетные мышцы, кожа, легкие, затрагиваемые при СМ) - на системный уровень ТФРβ.

Заключение

Сывороточный уровень ТФРβ1 не является уникальным признаком СМ, так как не превышает норму при нормальных размерах корня аорты, а также после протезирования аорты. При этом повышенный уровень ТФРβ1 в сыворотке крови у пациентов с СМ может служить серологическим маркером, свидетельствующем о неблагоприятном прогнозе, сопровождающемся увеличением размеров корня аорты. Вместе с тем, следует отметить, что методические сложности определения сывороточного уровня ТФРβ1 иммуноферментным методом, включающие в т.ч. собственные нестандартизированные нормы (референсные диапазоны нормативных величин ТФРβ1) для каждой отдельной лаборатории, не дают возможность сравнивать абсолютные показатели, что делает определение ТФРβ в сыворотке крови больше научным исследованием, нежели методом, применимым на практике.

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. – P. 223-226.
3. Recent advances in understanding Marfan syndrome: Should we now treat surgical patients with losartan? / P. Matt [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2008. – Vol.135, №2. – P. 389-394.
4. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism / J. P. Habashi [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol.332, №6027. – P. 361-365.
5. Losartan, an ATI antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome / J. P. Habashi [et al.] // *Science*. – 2006. – Vol.312, №5770. – P. 117-121.
6. TGF- β -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome / C.M. Ng [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Vol.114, №11. – P. 1586.
7. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines / M. Groenink [et al.] // *Heart*. – 1999. – Vol.82, №4. – P. 499-504.
8. Engelfriet, P. Is there benefit of β -blocking agents in the treatment of patients with the Marfan syndrome? / P. Engelfriet, B. Mulder // *International journal of cardiology*. – 2007. – Vol.114, №3. – P. 300-302.
9. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B.L. Loeys [et al.] // *Journal of medical genetics*. – 2010. – Vol.47, №7. – P. 476-485.
10. Z-критерий, как оптимальный параметр оценки эхокардиографических размеров корня аорты в норме и патологии / А.С. Рудой [и др.] // *Медицинский журнал*. □ 2015. □ № 1. □ С. 132-139.
11. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- β -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states / R.D. Cohn [et al.] // *Nature medicine*. – 2007. – Vol.13, №2. – P. 204-210.
12. Circulating transforming growth factor- β as a prognostic biomarker in Marfan syndrome / R. Franken [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2013. – Vol.168, №3. – P. 2441-2446.
13. Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice / T. M. Holm [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol.332, №6027. – P. 358-361.
14. Circulating transforming growth factor- β in Marfan syndrome / P. Matt [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol.120, №6. – P. 526-532.
15. TGF β Latency: Biological Significance and Mechanisms of Activation / P.E. Gleizes [et al.] // *Stem Cells*. – 1997. – Vol.15, №3. – P. 190-197.