

В.М. Делягин, Ж.С. Жакупова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Морфометрические и функциональные характеристики миокарда у детей и подростков с синдромом Марфана

Проведена ультразвуковая кардиография у 95 детей и подростков с синдромом Марфана (СМ) в возрасте от 8 до 20 лет (медиана – 14 лет). Отмечено, что стандартизованный показатель диаметра аорты у детей с дисплазией соединительной ткани превышает нормальные показатели при площади тела ребенка 1,3 м² и выше. Для детей с СМ было характерно увеличение массы левого желудочка (ЛЖ) и удлинение фазы изоволюмного расслабления, снижение скорости расслабления миокарда. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении диастолических характеристик ЛЖ у пациентов с СМ.

Ключевые слова: синдрома Марфана, дети, подростки, масса миокарда, эластичность миокарда.

Контактная информация: Делягин Василий Михайлович. Тел.: (495) 936-90-76; E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2010

Синдром Марфана (СМ) – один из наиболее частых генетически детерминированных вариантов генерализованной дисплазии соединительной ткани по типу дольхостеномелии. Традиционно его связывают с патологией фибриллина [1], но в последние годы интенсивно обсуждается механизм сигналопатий – нарушенной рецепции тканями сигнальных цитокинов и гормонов, как результат – поражение практически всех органов и систем [2–6]. Понятие «синдром Марфана», как и понятие «болезнь», становится состоянием, имеющим варианты

развертывания по топике и времени. При описании органных изменений при СМ основное внимание уделяют состоянию сердца и аорты как наиболее часто определяющим инвалидность и смертность у данных больных. У новорожденных СМ встречается крайне редко, манифестная клиническая картина формируется в пубертатный период и позже. Недостаточно сведений о диагностически значимых ранних морфометрических изменениях камер сердца. Мало сведений и о диастолических нарушениях, которые предшествуют систолическим [7].

V.M. DELYAGIN, ZH.S. ZHAKUPOVA

Morphometric and functional characteristics of the myocardium in children and adolescents with Marfan syndrome

Ultrasound cardiography was performed in 95 children and adolescents with Marfan syndrome ranging in age from 8 to 20 years (median age - 14 years). It is noted that normalized aortic diameter in children with dysplasia of connective tissue and body surface area of 1.3m² and higher exceeds the normal value. The Marfan children showed increased left ventricular mass, prolonged isovolumic relaxation period, and reduced rate of myocardial relaxation. These data indicate impairment of left ventricular (LV) diastolic function in Marfan syndrome patients.

Key words: Marfan syndrome, children, adolescents, myocardium mass, myocardial compliance.

Цель работы: по данным ультразвуковых исследований, установить основные морфометрические параметры левых отделов сердца и аорты, определить показатели диастолы левого желудочка (ЛЖ) у детей и подростков с СМ, выделить среди них диагностически значимые.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 95 детей и подростков с СМ в возрасте от 8 до 20 лет (медиана – 14 лет). Диагноз устанавливали по Гентским критериям [8].

Ультразвуковую локацию сердца проводили по рекомендациям экспертов ВОЗ [9] и совместного Европейско-Американского стандарта [10]. Ультразвуковые исследования выполняли на аппаратах АКУСОН ХР (США) и АКБЮВИКС (Южная Корея) при частоте излучения 3–5–7 МГц. Оценивали морфофункциональные параметры миокарда и состояние аорты у детей. Фазы сердечного цикла определяли по характеристике движения задней стенки ЛЖ. В связи с тем, что обследование проходили дети разного возраста, мы стандартизировали размеры камер сердца и диаметр аорты по площади тела. Массу миокарда ЛЖ (в граммах) рассчитывали по формулам *N. Nanda et al.* [11]. В качестве одного из показателей эластичности миокарда использовали значение скорости увеличения диаметра ЛЖ в диастолу, то есть разницу между конечно-диастолическим и конечно-систолическим диаметрами за период диастолы. Для уточнения морфометрических показателей сердца определяли размеры полостей ЛЖ, предсердия и аорты у 136 детей с синдромом гипермобильности суставов, который рассматривают как один из маркеров дисплазии соединительной ткани. В зависимости от этнических особенностей этот синдром встречается в популяции с частотой 5–10% и более. Он имеет много общих проявлений с СМ [12, 13]. Ряд авторов считает возможным описывать диастолические нарушения на примере синдрома Марфана и сходных (*related*) расстройств [14]. Результаты обработаны математически.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поражение сердца (пролабирование клапанов, их миксоматозная дегенерация) и аорты (ее расширение вплоть до формирования аневризмы) считается одним из кардинальных признаков СМ. Однако предстоит выяснить, какие морфометрические характеристики ЛЖ можно считать диагности-

чески значимыми для детей с дисплазией соединительной ткани.

Мы оценили диаметры ЛЖ и левого предсердия, стандартизовав их по отношению к площади тела. Конечно-систолический размер ЛЖ как показатель насосной функции сердца не изменялся, так же как и диаметр левого предсердия, даже несмотря на наличие регургитации I–II степеней (*табл. 1, 2, графики 1, 2*). Можно предположить, что в этом возрасте грубые морфометрические изменения сердца еще не сформировались.

Более чувствительным оказалось изменение стандартизованного показателя диаметра аорты. По мере роста ребенка происходит увеличение стандартизованного диаметра аорты, который превышает аналогичные размеры у здорового ребенка (*табл. 3, график 3*). Таким образом, именно этот показатель может быть выбран как диагностически значимый. Однако отсутствие расширения аорты при площади тела ребенка менее 1,3 м² еще не свидетельствует об отсутствии синдрома долихостеномелии.

Учитывая гемодинамические сдвиги у детей с синдромом Марфана (пролабирование митрального клапана, регургитация, наличие у некоторых из них двухстворчатого клапана аорты), мы определили стандартизованную массу миокарда (на площадь тела). У детей с СМ масса миокарда увеличена (*табл. 4, график 4*). И в группе пациентов с СМ, и в контрольной группе дети спортом не занимались. Можно предположить, что увеличение массы миокарда вызвано не только вероятной объемной перегрузкой ЛЖ на фоне регургитации, симпатикотонии, которая считается одним из условий возникновения феномена пролабирования митрального клапана, но и изменением самого миокарда того же характера, что изменения в скелетных мышцах, – развитием соединительной ткани. Но эта гипотеза требует проверки.

Изменение массы миокарда влечет за собой изменение диастолы. По нашим данным, длительность фазы быстрого наполнения не была изменена. Однако длительность фазы изоволюмного расслабления увеличена статистически значимо (*табл. 5, график 5*).

В качестве показателя эластичности миокарда мы использовали величину скорости увеличения диаметра ЛЖ в диастолу, то есть разницу между конечно-диастолическим и конечно-систолическим диаметрами в течение диастолы. Эта величина свидетельствует о комплаенсе мышцы сердца, ее способности достаточно быстро реагировать на требуемое изменение объема (*табл. 6, график 6*).

Таблица 1

Конечно-систолический размер левого желудочка (см) в зависимости от площади тела, м²

Площадь тела, м ²	Статус	n	Медиана	Min	Max	p Mann-Whitney
0,3	Норм.	17	1,70	1,50	1,80	0,433204
	Диспл.	17	1,70	1,50	1,80	
0,5	Норм.	17	1,80	1,60	1,90	0,759632
	Диспл.	17	1,80	1,70	1,96	
0,7	Норм.	17	2,20	2,10	2,40	0,683212
	Диспл.	17	2,25	2,10	2,35	
0,9	Норм.	17	2,40	2,20	2,65	0,375281
	Диспл.	17	2,35	2,20	2,50	
1,1	Норм.	17	2,60	2,30	2,85	0,759632
	Диспл.	17	2,60	2,40	2,80	
1,3	Норм.	17	2,80	2,60	3,00	0,357060
	Диспл.	17	2,80	2,60	3,20	
1,5	Норм.	17	2,90	2,70	3,30	0,474458
	Диспл.	17	2,90	2,70	3,30	
1,7	Норм.	17	3,20	2,70	3,40	0,733861
	Диспл.	17	3,20	2,96	3,40	

График 1

Конечно-систолический размер левого желудочка

у детей с дисплазией соединительной ткани (Д) и без нее (Н)

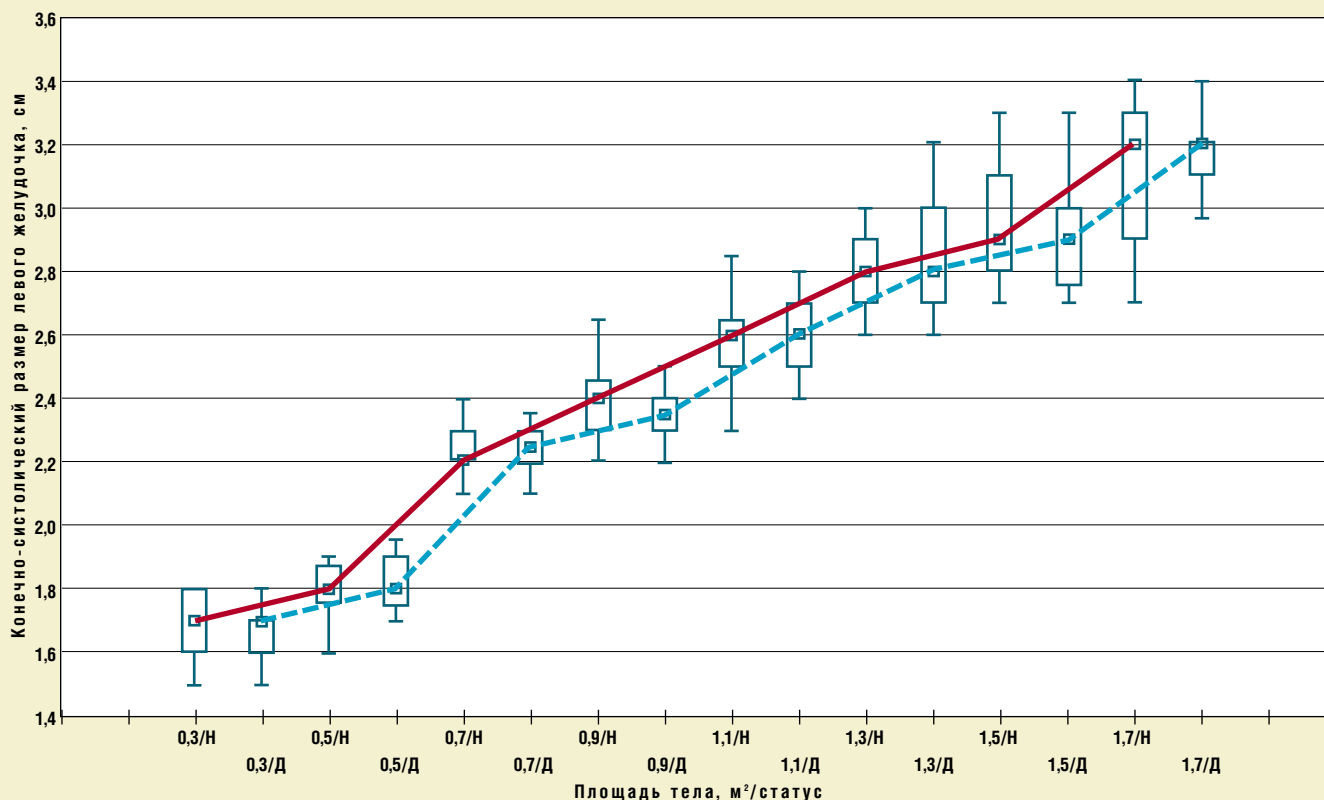


Таблица 2

Размер левого предсердия (см) в зависимости от площади тела, м²

Площадь тела, м ²	Статус	n	Медиана	Min	Max	p Mann-Whitney
0,3	Норм.	17	1,72	1,60	1,75	0,274293
	Диспл.	17	1,72	1,60	1,75	
0,5	Норм.	17	1,90	1,80	2,20	0,609829
	Диспл.	17	1,90	1,80	2,20	
0,7	Норм.	17	2,20	2,10	2,30	0,785665
	Диспл.	17	2,20	2,10	2,30	
0,9	Норм.	17	2,30	2,10	2,40	0,231307
	Диспл.	17	2,25	2,10	2,40	
1,1	Норм.	17	2,40	2,25	2,65	0,562892
	Диспл.	17	2,45	2,25	2,70	
1,3	Норм.	17	2,60	2,50	2,75	0,413360
	Диспл.	17	2,60	2,50	2,75	
1,5	Норм.	17	2,70	2,40	2,90	0,811933
	Диспл.	17	2,70	2,50	2,76	
1,7	Норм.	17	2,80	2,60	3,00	0,474458
	Диспл.	17	2,75	2,60	3,00	

График 2

Графическое изображение динамики стандартизированного размера левого предсердия

у детей различных возрастных групп с дисплазией соединительной ткани (Д) и в контрольной группе (Н)

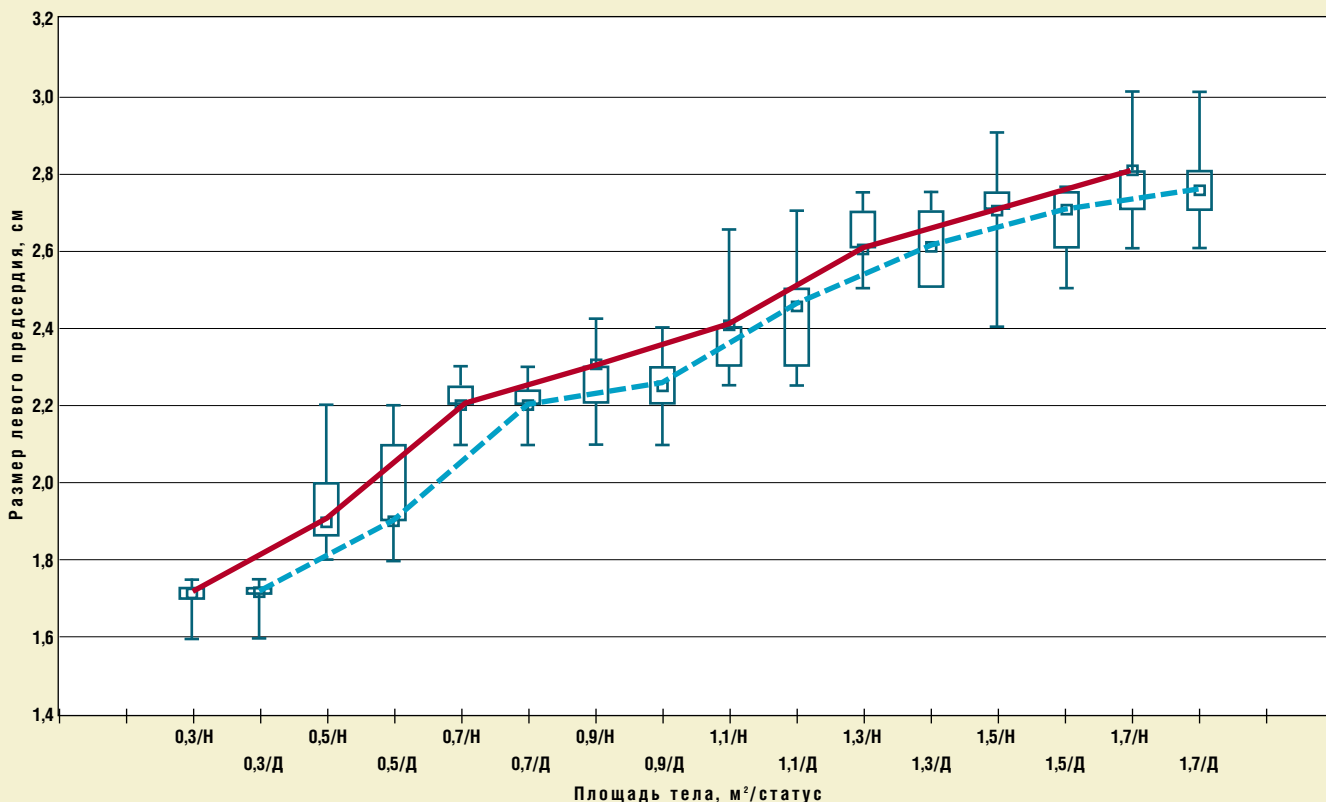


Таблица 3

Диаметр аорты (см) в зависимости от площади тела, м²

Площадь тела, м ²	Статус	n	Медиана	Min	Max	p Mann-Whitney
0,3	Норм.	17	1,72	1,60	1,75	0,274293
	Диспл.	17	1,72	1,60	1,75	
0,5	Норм.	17	1,90	1,80	2,20	0,609829
	Диспл.	17	1,90	1,80	2,20	
0,7	Норм.	17	2,20	2,10	2,30	0,785665
	Диспл.	17	2,20	2,10	2,30	
0,9	Норм.	17	2,30	2,10	2,40	0,231307
	Диспл.	17	2,25	2,10	2,40	
1,1	Норм.	17	2,40	2,25	2,65	0,562892
	Диспл.	17	2,45	2,25	2,70	
1,3	Норм.	17	2,60	2,50	2,75	0,413360
	Диспл.	17	2,60	2,50	2,75	
1,5	Норм.	17	2,70	2,40	2,90	0,811933
	Диспл.	17	2,70	2,50	2,76	
1,7	Норм.	17	2,80	2,60	3,00	0,474458
	Диспл.	17	2,75	2,60	3,00	

График 3

Графическое изображение динамики стандартизованного показателя диаметра аорты у детей с дисплазией соединительной ткани (Д, пунктир) и в контрольной группе (Н, сплошная линия)

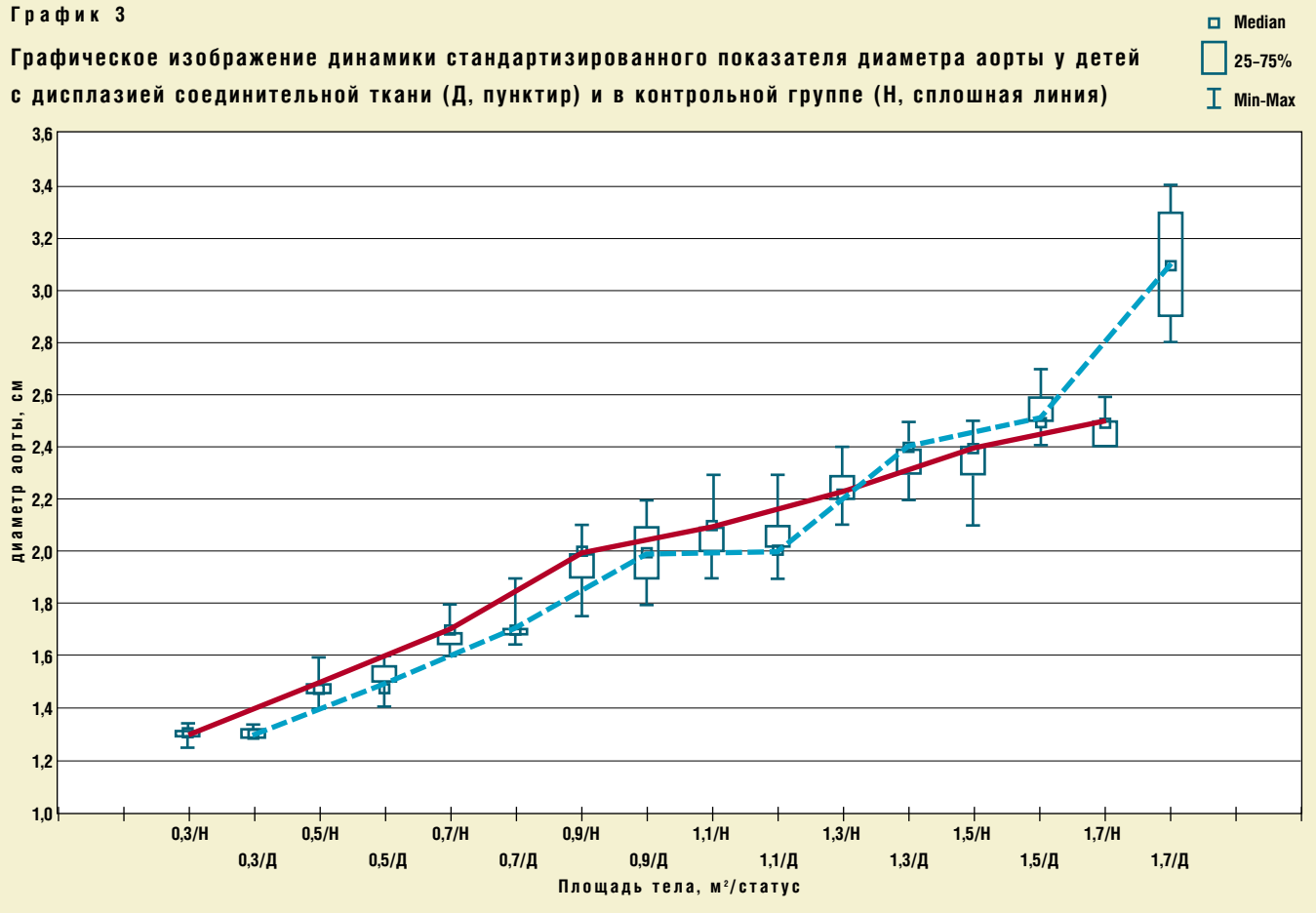


Таблица 4

Соотношение массы миокарда (г) и площади тела (м²) у детей с синдромом Марфана и в контрольной группе

Группа	n	Медиана	Min	Max
Синдром Марфана, пролапс с регургитацией	19	125,4	89,9	163,7
Контроль	19	86,1	73,9	102,7

График 4

Стандартизированный показатель массы миокарда у детей с синдромом Марфана и в контрольной группе

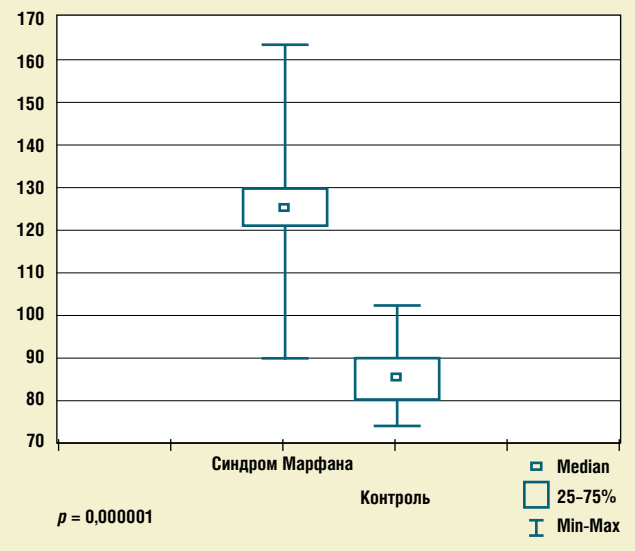


Таблица 5

Время изоволюмного расслабления (с) левого желудочка у детей с синдромом Марфана

Группа	n	Медиана	Min	Max
Синдром Марфана	16	0,093	0,069	0,120
Контроль	16	0,060	0,048	0,071

График 5

Время изоволюмного расслабления (с) левого желудочка у детей с синдромом Марфана и в контрольной группе

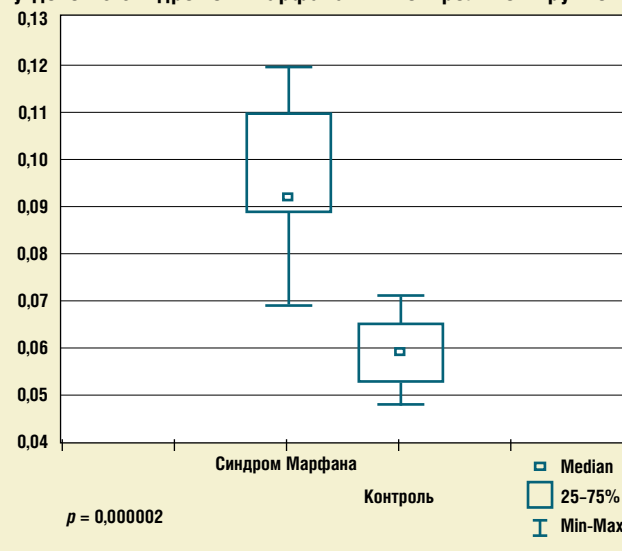


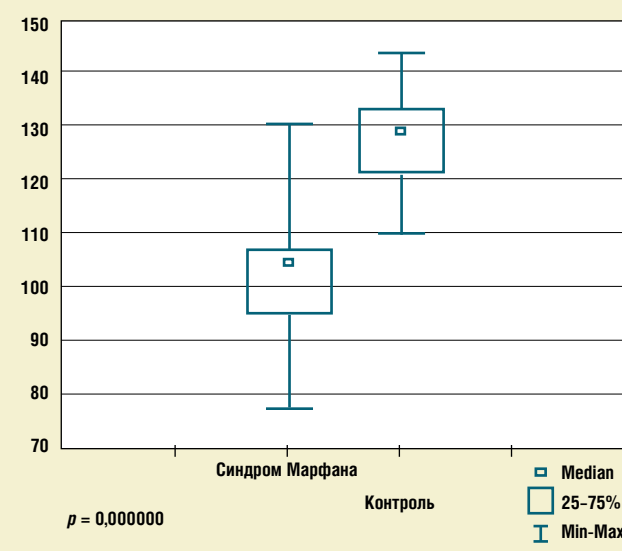
Таблица 6

Скорость увеличения диаметра левого желудочка в диастолу у детей с синдромом Марфана и в контрольной группе (см/с)

Группа	n	Медиана	Min	Max
Синдром Марфана	21	105	78	130
Контроль	21	129	110	143

График 6

Графическое изображение показателей скорости увеличения диаметра левого желудочка в диастолу у детей с синдромом Марфана и в контрольной группе



Выводы

У детей с синдромом Морфана зафиксировано изменение массы миокарда, которое мы, учитывая мнение других исследователей о развитии соединительной ткани в мышце сердца и нарушениях цитокинового обмена [15, 16], не склонны объяснять собственно гипертрофией. Одновременно отмечены изменения диастолы.

Можно предположить, что данные об изменениях фазы изоволюмного расслабления, снижении скорости расслабления миокарда, определенной и по замедлению изменения диаметра ЛЖ в диастолу, свидетельствуют о субклинических нарушениях диастолы, снижении комплайнса ЛЖ. Эти данные можно рассматривать как ранний признак поражения миокарда.

Литература

1. *Chen H.* Marfan Syndrome. eMedicine. Last Update January 04 2006. <http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm>.
2. *Boileau C., Jondeau G., Mizuguchi T., Matsumoto N.* Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20 (3): 194–200.
3. *Gregory K., Ono R., Charbonneau N., et al.* The prodomain of BMP-7 targets the BMP-7 complex to the extracellular matrix. *J Biol Chem* 2005; 280: 27970–80.
4. *Isogai Z., Ono R., Ushiro S., et al.* Latent transforming growth factor beta-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. *J Biol Chem* 2003; 278: 2750–7.
5. *Neptune E., Frischmeyer P., Arking D., et al.* Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genetic* 2003; 33: 407–11.
6. *Sengle G., Charbonneau N., Ono R., et al.* Targeting of bone morphogenic protein growth factor complexes to fibrillin. *J Biol Chem* 2008; 283: 13874–88.
7. *Backer J., Devos D., Segres P., et al.* Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 112: 353–8.
8. *Pyeritz R.* The Marfan syndrome. In: *Heritable Connective Tissue and Its Disorders*. New York: Wiley-Liss; 1993. p. 437–68.
9. *Пальмер П.* Руководство по ультразвуковой диагностике. – Женева, ВОЗ, 2004. 334 с.
10. *Lang R., Bierig M., Devereux R., et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiography* 2005; 12: 1440–63.
11. *Nanda N., Gramiak R.* Clinical echocardiography. 1978.
12. *Beigton P., Graham R., Bird H.* Hypermobility of joints. 2nd ed. London, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1989.
13. *Murrey K., Woo P.* Benign joint hypermobility in childhood. *Rheumatol* 2001; 40: 489–91.
14. *Porciani M., Giurlaci L., Chalupei A., et al.* Diastolic subclinical primary alterations in Marfan syndrome and Marfan related disorders. *Clin Cardiol* 2002; 9: 416–20.
15. *Dietz H., Pyeritz R.* Marfan syndrome and related disorders. In: *Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., editors. The Metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. 5287–311.
16. *Matt P.* Recent advances in understanding Marfan syndrome: should we now treat surgical patients with losartan? *J Thorac and Cardiovasc Surg* 2008; 135: 389–94.