

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

© Е.В. Тимофеев<sup>1</sup>, Э.Г. Малев<sup>2</sup>, Н.Н. Парфенова<sup>1</sup>, Э.В. Земцовский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Парфенова Н.Н., Земцовский Э.В. Ремоделирование сердца и магистральных сосудов у пациентов с марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 27–34. <https://doi.org/10.17816/PED10527-34>

Поступила: 12.08.2019

Одобрена: 10.09.2019

Принята к печати: 17.10.2019

Для многих наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), в первую очередь – синдрома Марфана (СМ), описано ремоделирование сердца и магистральных сосудов, проявляющееся снижением систолической функции левого желудочка и расширением грудного отдела аорты. Оценка морфометрических характеристик сердца и магистральных сосудов у лиц с другими ННСТ, в частности марфаноидной внешностью (МВ), ранее не проводилась.

**Материалы и методы.** Обследовано 284 пациента: 90 юношей и 74 девушки в возрасте от 18 до 25 лет, а также 111 пациентов старших возрастных групп со стабильным течением ишемической болезни сердца (средний возраст  $64,6 \pm 6,2$  лет) и 9 пациентов с верифицированным СМ (средний возраст  $27,9 \pm 9,3$  лет). Всем пациентам выполнено фенотипическое и антропометрическое обследование с выявлением костных признаков дизэмбриогенеза, а также эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование по стандартному протоколу. **Результаты.** У юношей с МВ по сравнению с группой контроля (не более 2 костных признаков) выявлен сравнительно больший диаметр корня аорты ( $30,4 \pm 4,7$  vs  $28,0 \pm 3,6$  мм,  $p = 0,03$ ) и восходящего отдела аорты ( $26,6 \pm 4,9$  vs  $24,6 \pm 3,2$  мм,  $p = 0,05$ ). Также у юношей с МВ оказался значимо толще миокард задней стенки левого желудочка ( $8,3 \pm 0,8$  vs  $7,7 \pm 1,1$  мм,  $p = 0,02$ ) и межжелудочковой перегородки ( $8,8 \pm 1,2$  vs  $8,2 \pm 1,1$  мм,  $p = 0,04$ ). При проведении корреляционного анализа были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между такими высокоспецифичными костными признаками, как арковидное нёбо ( $r = 0,31$ ), воронкообразная деформация грудной клетки ( $r = 0,43$ ), арахнодактилия ( $r = 0,45$ ) и значениями Z-критерия ( $p < 0,05$  для всех). Расширение корня аорты (Z-критерий  $>2,0$ ) выявлено у 24 % пациентов старших возрастных групп с МВ.

**Заключение.** У пациентов с МВ выявляются существенные структурные изменения сердца и магистральных сосудов, которые носят прогрессивный характер – утолщение миокарда левого желудочка и расширение корня аорты.

**Ключевые слова:** расширение аорты; гипертрофия левого желудочка; наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани.

## REMODELING OF THE HEART AND MAIN VESSELS IN PATIENTS WITH MARFANOID HABITUS

© E.V. Timofeev<sup>1</sup>, E.G. Malev<sup>2</sup>, N.N. Parfenova<sup>1</sup>, E.V. Zemtsovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Timofeev EV, Malev EG, Parfenova NN, Zemtsovsky EV. Remodeling of the heart and main vessels in patients with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):27-34. <https://doi.org/10.17816/PED10527-34>

Received: 12.08.2019

Revised: 10.09.2019

Accepted: 17.10.2019

For many hereditary connective tissue disorders (HCTD), especially Marfan syndrome, remodeling of the heart and main vessels is described, which is manifested by a decrease in the systolic function of the left ventricle and expansion of the thoracic aorta. Evaluation of morphometric characteristics of the heart and main vessels in patients with other HCTD, in particular – marfanoid habitus (MH) has not been previously carried out. **Materials and methods.** We examined 90 young men and 74 young women between the ages of 18 to 25 years, 111 patients older age groups with stable over coronary heart disease (mean age  $64.6 \pm 6.2$  years) and 9 patients with verified Marfan syndrome (mean age  $27.9 \pm 9.3$  years). All survey phenotypic and performed anthropometric survey identifying bone signs of dysembryogenesis as well as Echocardiography study on standard protocol. **The results.** Patients with MH as compared with control group revealed a relatively larger diameter of aortic root ( $30.4 \pm 4.7$  vs  $28.0 \pm 3.6$  mm,  $p = 0.03$ ) and the ascending aorta ( $26.6 \pm 4.9$  vs  $24.6 \pm 3.2$  mm,  $p = 0.05$ ). Also young with MH turned out to be significantly thicker myocardium of left ventricular posterior wall ( $8.3 \pm 0.8$  vs  $7.7 \pm 1.1$  mm,  $p = 0.02$ ) and interventricular septum ( $8.8 \pm 1.2$  vs  $8.2 \pm 1.1$  mm,  $p = 0.04$ ). When performing correlation analysis identified reliable positive correlation between such highly

specialized bone signs as high palate ( $r = 0.31$ ), infundibular deformation of the chest ( $r = 0.43$ ), arachnodactyly ( $r = 0.45$ ) and Z-test ( $p < 0.05$  for all). Expansion of the aorta (Z-criterion  $>2.0$ ) have found 24% of older patients with MH. **Conclusion.** In patients with MH revealed significant structural changes of heart and main vessels which are progressive character – thickening of the left ventricular myocardium and expansion of the aortic root.

**Keywords:** expansion of the aorta; left ventricular hypertrophy; hereditary (dysplasia) connective tissue disorders.

Для многих наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) характерно развитие ремоделирования сердца и магистральных сосудов, в первую очередь — аорты, что зачастую определяет клиническую симптоматику и прогноз у таких пациентов. Наиболее изученными в этом плане являются классифицируемые ННСТ, имеющие согласованные международные алгоритмы диагностики, такие как синдромы Марфана (СМ) и Элерса–Данло (СЭД), а также первичный пролапс митрального клапана. Многие авторы указывают на снижение глобальной и локальной систолической функции левого желудочка у таких пациентов [1, 5–8, 18, 20]. Снижение деформации левого желудочка при СМ сочетается с утолщением миокарда левого желудочка, преимущественно — межжелудочковой перегородки. Кроме того, для пациентов с СМ и СЭД характерно расширение грудного отдела аорты с последующей ее диссекцией, что ассоциировано с высокой летальностью таких пациентов и требует проведения своевременного хирургического вмешательства [17].

В то же время, фибриллинотии, к которым относят СМ и родственные ему ННСТ, характеризуются в основном костными признаками дизэмбриогенеза. Эти же признаки являются наиболее специфичными для выявления такого диспластического фенотипа как МВ [3, 13]. Алгоритм диагностики МВ основан на выявлении четырех костных признаков, к которым относят долихостеномию, арахнодактилию, килевидную и воронкообразную деформации грудной клетки, сколиотическую деформацию позвоночника, плоскостопие, вальгусную деформацию стопы, арковидное нёбо, лицевые дизморфии (нарушение прикуса и нарушения роста зубов и др.) [14]. В связи с низкой специфичностью таких признаков, как сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие и тем фактом, что большинство таких признаков выявляется значимо чаще у лиц мужского пола, нами были пересмотрены диагностические критерии МВ [4]. Согласно уточненным критериям, МВ выявляется у 16 % практически здоровых юношей и 9 % девушек ( $p < 0,05$ ) [4].

С признаками МВ ассоциированы структурные аномалии со стороны сердечно-сосудистой системы — у таких пациентов чаще определяются зна-

чимые малые аномалии сердца — пролапсы клапанов, асимметрия аортальных полулуний, аневризма межпредсердной перегородки, ложные хорды левого желудочка [11]. Эти изменения соединительнотканного каркаса сердца сопровождаются частым выявлением вегетативной дисфункции и различными сердечными аритмиями [10, 15]. Известно также, что для пациентов с МВ уже в молодом возрасте удается выявить склонность к обеднению костной ткани солями кальция на фоне активации процессов остеорезорбции [12]. Однако оценка морфометрических характеристик сердца и магистральных сосудов у лиц с МВ ранее не проводилась.

Настоящее исследование предпринято с целью оценки морфоструктурных характеристик сердца и грудного отдела аорты у пациентов с МВ в различных возрастных группах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 284 пациента, среди них: 90 юношей и 74 девушки в возрасте от 18 до 25 лет, 111 пациентов старших возрастных групп со стабильным течением ишемической болезни сердца (средний возраст  $64,6 \pm 6,2$  лет) и 9 пациентов с верифицированным диагнозом синдрома Марфана (средний возраст  $27,9 \pm 9,3$  лет). Всем обследованным выполнено фенотипическое и антропометрическое обследование с выявлением костных признаков дизэмбриогенеза, а также ЭхоКГ-исследование по стандартному протоколу.

Диагностику МВ осуществляли согласно Российским рекомендациям с учетом уточненных критериев и возрастных особенностей костных признаков [4, 9]. К МВ (основная группа) относили лиц, имеющих не менее четырех признаков, среди которых было обязательным сочетание арахнодактилии (выявление по крайней мере одного симптома — большого пальца или запястья) и долихостеномии (выполнение хотя бы одного коэффициента — отношение размаха рук к росту  $>1,03$  и соотношение верхнего и нижнего сегментов тела  $<0,89$ ) [13], а кроме того, наличие двух специфичных признаков — деформации грудной клетки или высокого арковидного нёба. В то же время известно, что специфичность таких признаков, как сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие у лиц старшего возраста

крайне низки, а снижение высоты межпозвоночных дисков и связанное с этим уменьшение роста может приводить к неверному расчету коэффициентов долихостеномелии [2].

Основная группа формировалась из пациентов, удовлетворяющих уточненным критериям МВ [4], контрольная группа — из пациентов, у которых при фенотипическом обследовании выявлялось не более двух костных признаков. В группе лиц молодого возраста учитывалась также гендерная принадлежность обследуемых. Среди юношей в основную группу (МВ) вошли 26 человек, в контрольную — 32 человека, в группе лиц женского пола молодого возраста в основную группу (МВ) вошли 24 человека, в контрольную — 50 пациентов. Среди пациентов старших возрастных групп сформирована основная группа (МВ) из 25 человек и контрольная с единичными костными признаками — 86 пациентов.

Расширение корня аорты оценивалось по значению  $Z$ -критерия  $\geq 2$  для пациентов в возрасте старше 20 лет и  $Z$ -критерия  $\geq 3$  для пациентов моложе 20 лет. Расчет  $Z$ -критерия:  $Z = (ДКа - ДДКа) / k$ , где  $k$  для возраста до 20 лет — 0,18; от 20 до 39 лет — 0,24; старше 40 лет — 0,37; ДКа — диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы, см; ДДКа — должный диаметр корня аорты, см. Расчет должного диаметра аорты для данного возраста:  $ДДКа = 1,92 + 0,74 \cdot ППТ$  [21]. Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась по формуле Дюбуа [9].

Статистика: количественные данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Значимость различий количественных признаков

определялась при помощи непараметрических методов (критерий Уилкоксона–Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ), между группами по частоте изучаемого признака определялась по двустороннему точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ). Линейная взаимосвязь костных признаков и значения  $Z$ -критерия оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $p < 0,05$ ). Для подтверждения связи костных признаков с ремоделированием аорты проводился кластерный анализ в группе юношей с большим числом костных признаков (45 человек). (Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc., США).)

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сначала были проанализированы морфометрические показатели сердца среди молодых лиц мужского пола. В основную группу вошли 26 юношей с МВ, в контрольную — 32 пациента с единичными костными признаками (табл. 1).

У юношей с МВ по сравнению с группой контроля выявлен сравнительно больший диаметр корня аорты и восходящего ее отдела. Также у юношей с МВ оказался значимо толще миокард задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Это объясняет тенденцию к увеличению массы и индекса массы миокарда у лиц основной группы.

Для подтверждения связи диаметра аорты и костных признаков дизэмбриогенеза в группе юношей с большим числом костных признаков (не менее четырех) проведен кластерный анализ, в результате которого было сформировано два

Таблица 1 / Table 1

Показатели морфометрии сердца и аорты у юношей с марфаноидной внешностью  
Indicators of heart and aorta morphometry in young men with marfanoid habitus

| Показатель / Indicator   | МВ / МН ( $n = 26$ ) | Контроль / Control ( $n = 32$ ) | $p$  |
|--|----------------------|---------------------------------|------|
| Корень аорты, мм /<br>Root of the aorta, mm  | $30,4 \pm 4,7$       | $28,0 \pm 3,6$                  | 0,03 |
| Восходящая аорта, мм /<br>Aorta ascending, mm  | $26,6 \pm 4,9$       | $24,6 \pm 3,2$                  | 0,05 |
| Межжелудочковая перегородка, мм /<br>Interventricular septum, mm                     | $8,8 \pm 1,2$        | $8,2 \pm 1,1$                   | 0,04 |
| Задняя стенка левого желудочка, мм /<br>Left ventricular posterior wall, mm          | $8,3 \pm 0,8$        | $7,7 \pm 1,1$                   | 0,02 |
| Масса миокарда, г /<br>Myocardial mass, g  | $157,5 \pm 52,3$     | $134,9 \pm 45,2$                | 0,08 |
| Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup> /<br>Myocardial mass index, g/m <sup>2</sup> | $85,9 \pm 24,7$      | $75,2 \pm 21,8$                 | 0,08 |

Примечание. МВ — марфаноидная внешность.

Note. МН — marfanoid habitus.

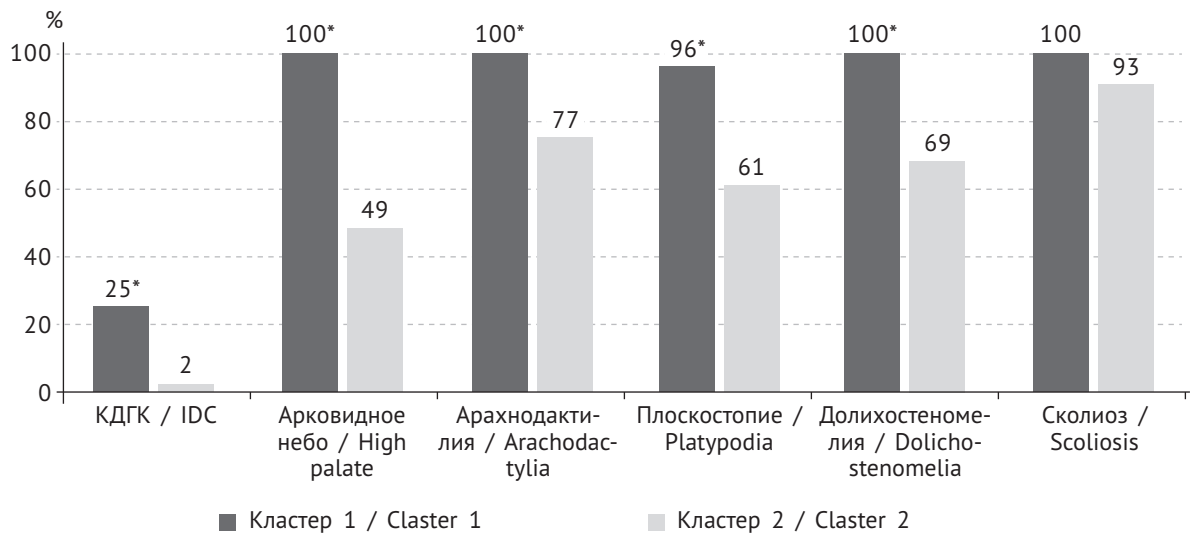


Рис. 1. Фенотипическая характеристика юношей ( $\geq 4$  костных признака) 1-го и 2-го кластеров. КДГК – килевидная деформация грудной клетки,  $*p < 0,005$

Fig. 1. Phenotypic characteristics of young men ( $\geq 4$  bone signs) of 1 and 2 clusters. IDC – infundibular deformation of the chest,  $*p < 0.005$

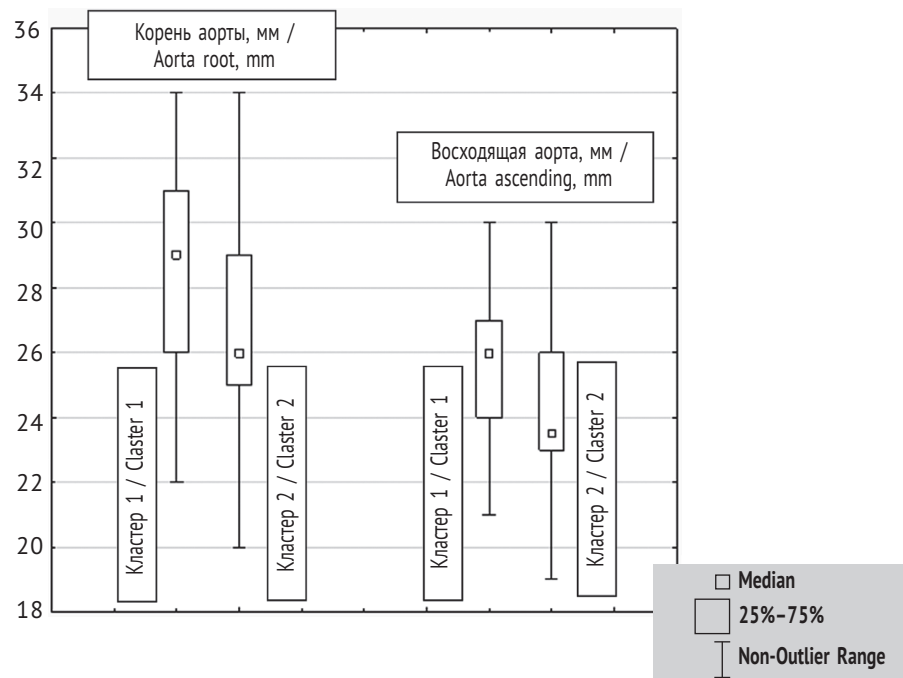


Рис. 2. Диаметр корня и восходящей аорты у юношей 1-го и 2-го кластеров

Fig. 2. The diameter of the aorta root and aorta ascending in young men of cluster 1 and 2

кластера, сравнительная характеристика которых представлена на рис. 1.

Сформированные кластеры достоверно различались по количеству костных признаков — среднее их число оказалось выше в кластере 1 ( $4,9 \pm 0,6$  и  $4,3 \pm 0,5$ ,  $p = 0,00001$ ). Достоверно выше в кластере 1 частота таких значимых признаков, как деформация грудной клетки, арахнодактилия, а также долихостеномелия.

Далее в сформированных кластерах был определен диаметр корня и восходящей аорты (рис. 2).

У юношей кластера 1 оказался значительно больше диаметр корня ( $28,7 \pm 3,6$  vs  $26,6 \pm 2,8$  мм,  $p = 0,03$ ) и восходящей аорты ( $25,5 \pm 2,5$  vs  $23,6 \pm 2,9$  мм,  $p = 0,05$ ). Это подтверждает связь специфических костных признаков с ремоделированием грудного отдела аорты у пациентов с МВ.

Таблица 2 / Table 2

Морфометрические характеристики сердца и магистральных сосудов у пациентов старших возрастных групп с марфаноидной внешностью

Morphometrics of the heart and the main vessels in patients at older ages with marfanoid habitus

| Показатель / Indicator   | МВ / МН<br>(n = 25) | Контроль /<br>Control<br>(n = 86) | p       |
|--|---------------------|-----------------------------------|---------|
| Корень аорты, мм / Aorta root, mm  | 36,5 ± 4,9          | 33,9 ± 3,4                        | 0,003   |
| Z-критерий / Z-criterion   | 1,09 ± 1,26         | 0,23 ± 0,85                       | 0,0001  |
| Легочная артерия, мм / Pulmonary artery, mm                              | 23,5 ± 0,9          | 22,1 ± 1,1                        | 0,00001 |
| Левое предсердие, мм / Left atrium, mm                                   | 42,9 ± 1,9          | 41,2 ± 1,5                        | 0,00001 |
| Межжелудочковая перегородка, мм / Interventricular septum, mm            | 11,5 ± 1,2          | 10,5 ± 1,3                        | 0,0008  |
| Задняя стенка левого желудочка, мм / Left ventricular posterior wall, mm | 12,6 ± 1,4          | 11,7 ± 1,5                        | 0,008   |

Примечание. МВ — марфаноидная внешность.

Note. МН – marfanoid habitus.

Аналогичный анализ морфометрических характеристик сердца был проведен среди девушек с признаками МВ. Были получены те же результаты, свидетельствующие о большем диаметре начальной и восходящей аорты у девушек с МВ. Кроме того, девушкам с МВ по сравнению с группой контроля свойственны большая толщина задней стенки левого желудочка (8,2 ± 1,2 vs 7,5 ± 1,1 мм,  $p = 0,02$ ) и связанная с этим тенденция к увеличению индекса массы миокарда (79,4 ± 12,7 vs 70,9 ± 14,2 г/м<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ).

Таким образом, проведенные исследования позволяют утверждать, что у лиц молодого возраста с признаками МВ достоверно выше значения диаметра корня аорты. Однако следует подчеркнуть, что ни у одного обследованного нами пациента молодого возраста не было выявлено значимого расширения аорты (величина Z-критерия не превышала 2,0). Речь может идти только о сравнительно большем диаметре аорты у лиц с МВ по сравнению с лицами того же возраста, имеющими единичные костные признаки. Напомним, что и авторы Гентских критериев диагностики СМ отмечают, что клинически значимое расширение аорты при этом заболевании нередко может быть обнаружено только в более старшем возрасте [19]. В нашем же исследовании были обследованы лица в возрасте от 18 до 25 лет, и выявить даже пограничное расширение аорты нам не удалось.

В связи с этим, мы оценили связь диаметра аорты с костными признаками в группе лиц старшего возраста. При проведении корреляционного анализа были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между такими высокоспецифичными признаками, как арковидное небо ( $r = 0,31$ ), воронкообразная деформация грудной клетки ( $r = 0,43$ ), арахнодактилия ( $r = 0,45$ ) и значениями Z-критерия ( $p < 0,05$  для всех).

Далее был оценен диаметр корня аорты в группе лиц старших возрастных групп с МВ. Сформированные группы достоверно не различались по полу и возрасту (табл. 2).

Для лиц старшего возраста с МВ характерны более высокие значения не только диаметра корня аорты, но и легочной артерии. Кроме того, для пациентов старшей возрастной группы с МВ характерны большие значения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, что свидетельствует о развитии гипертрофии миокарда левого желудочка. Увеличение левого предсердия также подтверждает развитие гипертрофии миокарда левого желудочка с развитием его диастолической дисфункции.

Далее мы сравнили встречаемость расширения корня аорты у пациентов с фибриллинопатиями — синдромом Марфана и марфаноидной внешностью (рис. 3).

Расширение аорты характерно для СМ и МВ и встречается практически с одинаковой частотой. Однако следует подчеркнуть, что абсолютные размеры диаметра корня аорты у больных СМ были существенно выше (43,4 ± 15,3 мм), нежели в группе МВ

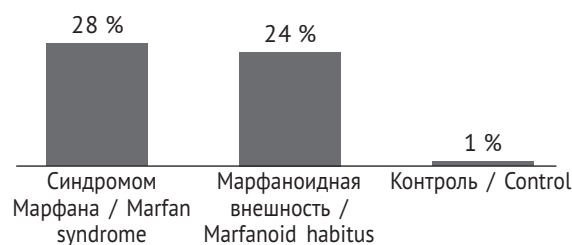


Рис. 3. Частота выявления расширения аорты (Z-критерий > 2,0) у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью

Fig. 3. Frequency identification of expansion of the aorta (Z-criterion > 2.0) in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus

( $36,3 \pm 5,1$  мм),  $p = 0,04$ . Таким образом, в группе лиц старшего возраста с признаками МВ можно говорить лишь о пограничном расширении корня аорты. Согласно рекомендациям, сочетание признаков МВ и пограничного расширения аорты позволяет диагностировать марфаноподобный фенотип [9]. Выявленная связь между признаками МВ и диаметром аорты подтверждается и тем фактом, что в группе с единичными костными признаками (контроль) расширение аорты практически не выявлялось (1 % случаев).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования подтверждают наличие связи между костными признаками, входящими в алгоритм выявления МВ, и структурными изменениями сердца и магистральных сосудов. Нами установлено, что у пациентов с признаками МВ уже в молодом возрасте удается выявить морфологические особенности сердечно-сосудистой системы, приводящие в более старшем возрасте к значимым изменениям структуры сердца. Так, у молодых мужчин с МВ выявляются относительно большие размеры корня аорты и восходящей ее части. Кластерный анализ показал связь таких костных признаков, как долихостеномелия, арахнодактилия, воронкообразная деформация грудной клетки, арковидное небо с диаметром корня и восходящего отдела грудной аорты. В то же время ни у одного пациента молодого возраста нам не удалось выявить расширения аорты — значения Z-критерия, учитывающего соотношение абсолютных размеров аорты к должествующим значениям, не превышал пороговые значения [9]. Однако среди пациентов старших возрастных групп с МВ пограничное расширение корня аорты выявляется уже в четверти случаев. При этом ни степень самого расширения, ни темпы его прогрессирования у таких пациентов, в отличие от больных с СМ, не являются показанием для хирургической коррекции.

При оценке морфологических характеристик миокарда левого желудочка обнаружено, что у юношей с МВ отмечается тенденция к более высоким значениям массы миокарда, обусловленная большей толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки по сравнению со сверстниками без признаков МВ. При этом указанные параметры не выходят за пределы нормальных значений. Однако среди пациентов старшего возраста с МВ выявленные тенденции приводят к значимому утолщению миокарда левого желудочка и развитию его концентрической гипертрофии.

Таким образом, изменения морфометрических показателей левого желудочка и аорты у лиц молодого и старшего возраста с признаками МВ однотипны — тенденция к большему диаметру аорты в молодом возрасте и формирование значимого расширения корня аорты к пятому-шестому десятилетию жизни. Выявленная у лиц молодого возраста тенденция к большим значениям толщины миокарда левого желудочка подтверждается развитием его концентрической гипертрофии в старшем возрасте. Расширению аорты нередко сопутствует расширение и легочной артерии. Этот факт следует рассматривать как проявление слабости соединительнотканного каркаса магистральных сосудов, что проявляется зачастую только в старшем возрасте.

У пациентов с СМ также описываются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка [18]. Можно говорить об однотипности и прогрессивности изменений со стороны сердца и магистральных сосудов при фибриллопатиях — СМ и МВ. Одним из патогенетических механизмов, ассоциированным с ремоделированием сердца и аорты у пациентов с СМ, в настоящее время считают активацию сигнального пути TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor-beta) [17]. Для пациентов с МВ также характерно превышение пороговых значений этого цитокина, что приводит к формированию дефектной соединительной ткани [16] и развитию ремоделирования миокарда левого желудочка и аорты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с МВ выявляются существенные структурные изменения сердца и магистральных сосудов, которые носят прогрессивный характер. Пациентов с МВ, по нашему мнению, следует относить к группе высокого риска развития клинически значимого расширения аорты и ремоделирования левого желудочка, а впоследствии и развития сердечной недостаточности. Такие пациенты нуждаются в регулярном эхокардиографическом наблюдении.

## 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. – Т. 18. – № 4. – С. 38–44. [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Reeva SV, et al. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian journal of cardiology*. 2013;18(4):38-44. (In Russ.)]
2. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В., и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики на-

- следственных нарушений структуры и функции соединительной ткани // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – № 2S-2. – С. 63–68. [Zemtsovskiy EV, Parfenova NN, Reeva SV, et al. Vozrastnye aspekty problemy diagnostiki nasledstvennykh narusheniy struktury i funktsii soedinitel'noy tkani. *Arterial'naya gipertenziya*. 2008;14(2S-2):63-68. (In Russ.)]
3. Земцовский Э.В., Реева С.В., Малев Э.Г., и др. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 2. – С. 162–165. [Zemtsovsky EV, Reeva SV, Malev EG, et al. Algorithms of diagnostics of widespread dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of classification. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009;15(2):162-165. (In Russ.)]
  4. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 6–18. [Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Malev EG. Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):6-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED846-18>.
  5. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 4. – С. 96–101. [Luneva EB, Malev EG, Korshunova AL, et al. Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):96-101. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED7496-101>.
  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. – Т. 15. – № 2. – С. 4–8. [Malev EG, Zemtsovskiy EV, Timofeev EV, Reeva SV. Algoritm diagnostiki i taktika vedeniya patsientov s prolapsom mitral'nogo klapana. *Rossiiskii semeinyi vrach*. 2011;15(2):4-8. (In Russ.)]
  7. 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. – Т. 3. – № 2. – С. 134–141. [Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, et al. Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2011;3(2):134-141. (In Russ.)]
  8. 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. – Т. 13. – № 1. – С. 26–31. [Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, et al. Sistolicheskaya i diastolicheskaya funktsiya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2012;13(1):26-31. (In Russ.)]
  9. Малев Э.Г., Березовская Г.А., Парфенова Н.Н., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 1–32. [Malev EG, Berезovskaya GA, Parfenova NN, et al. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossiyskie rekomendatsii (I peresmotr). *Russian journal of cardiology*. 2013;18(1):1-32. (In Russ.)]
  10. 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. – Т. 20. – № 7. – С. 84–88. [Reeva SV, Malev EG, Timofeev EV, et al. Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse. *Russian journal of cardiology*. 2015;20(7):84-88. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-84-88>.
  11. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 169 с. [Timofeev EV. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ikh vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lits molodogo vozrasta. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. 169 p. (In Russ.)]
  12. 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. – Т. 8. – № 6. – С. 42–49. [Timofeev EV, Belousova TI, Vutrih EV, et al. Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):42-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED8642-49>.
  13. 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. – № 4. – С. 62–69. [Timofeev EV, Zaripov BI, Malev EG, et al. Dolichostenomelia as an

- criterion of the marfanoid habitus. *Biulleten' FTSSKE im. V.A. Almazova*. 2013;(4):62-69. (In Russ.)
14. 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. – Т. 8. – № 2. – С. 24–31. [Timofeev EV, Zaripov BI, Malev EG, Zemtsovsky EV. A Marfanoid Habitus Dyagnostics' Algorithm And Morfo-Functional Heart Singularities Relevant To This Dysplastic Phenotype. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2):24-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED8224-31>.
  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. – № 6. – С. 84–90. [Timofeev EV, Reeva SV, Lobanov MY, Zemtsovsky EV. Marfanoid habitus as a predictor of cardiac arrhythmias in Persons of different age groups. *Terapiya*. 2018;(6):84-90. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.18565/Terapiya.2018;6\[24\]84-90](https://doi.org/10.18565/Terapiya.2018;6[24]84-90).
  16. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. Активность трансформирующего фактора роста у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 49–56. [Timofeev EV, Malev EG, Luneva EB, Zemtsovsky EV. The activity of transforming growth factor- $\beta$  in young age with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(1):49-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED10149-56>.
  17. Franken R, Radonic T, den Hartog AW, et al. The revised role of TGF- $\beta$  in aortic aneurysms in Marfan syndrome. *Neth Heart J*. 2015;23(2):116-121. <https://doi.org/10.1007/s12471-014-0622-0>.
  18. Kiotsekoglou A, Saha S, Moggridge JC. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients. *Echocardiography*. 2011;28(4):416-430. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2010.01359.x>.
  19. Loeys B, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):766-785. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>.
  20. Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiol Young*. 2014;24(4):694-701. <https://doi.org/10.1017/S1047951113001042>.
  21. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):507-512. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90430-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90430-X).

## ◆ Информация об авторах

Евгений Владимирович Тимофеев – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Эдуард Геннадьевич Малев – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория соединительнотканых дисплазий. ФГБОУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Нина Николаевна Парфенова – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Эдуард Вениаминович Земцовский – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

Eugene V. Timofeev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5119443@mail.ru.

Eduard G. Malev – MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Laboratory of Connective-Tissue Dysplasias. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5119443@mail.ru.

Nina N. Parfenova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5119443@mail.ru.

Eduard V. Zemtsovsky – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5119443@mail.ru.