

22. Trembath A, Hornik CP, Clark R, Smith PB, Daniels J, Laughon M. Comparative effectiveness of 3 surfactant preparations in premature infants. *J. Pediatr.* 2013; 163 (4): 955–960.
23. Paul S, Rao S, Kohan R, McMichael J, French N, Simmer K. Poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome in preterm infants: a retrospective cohort study. *J. Paediatr. Child Health.* 2013; 49 (10): 839–844.
24. Terek D, Gonulal D, Koroglu OA, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Effects of two different Exogenous Surfactant Preparations on serial peripheral perfusion index and tissue carbon monoxide measurements in preterm infants with severe Respiratory distress syndrome. *Pediatrics and Neonatology.* 2015; 56: 248–255.
25. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 21 (12): CD010249.
26. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кршминская И.В., Дегтярева Е.А. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей. Д.Ю. Овсянников, ред. М.: РУДН, 2017: 144.
27. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 10: CD008310.
28. Перепелица С.А., Лучина А.А. Ингаляционная сурфактант-терапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (5): 44–51.
29. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL. European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology.* 2013; 103: 353–368.
30. Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy

- for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014; 133 (1): 156–163.
31. Jobe AH. Сурфактант и стратегии его клинического применения. В кн.: Банкалари Э. Легкие новорожденных. Р. Полин, ред; пер. с англ., Д.Ю. Овсянников, ред. М.: Логосфера, 2015: 95–130 (Проблемы и противоречия в неонатологии).
32. Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер. с нем. Г.А. Шишко, Т.К. Чувакова, ред. М.: Мед. лит., 2011: 96.
33. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Пруткин М.Е., Мостовой А.В., Байбарина Е.Н., Дегтярева М.В., Гребенников В.А., Антонов А.Г., Рындин А.Ю., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Мухаметшин Ф.Г., Панкратов Л.Г., Романенко К.В., Аверин А.П., Солдатова И.Г. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Методические рекомендации. Н.Н. Володин, ред. М., 2015: 63.
34. Воробьев П.А., Зайцев А.А., Краснова Л.С., Тюрина И.В., Воробьев А.П., Дугин Д.Н. Оценка медицинской технологии применения порактанта альфа лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных детей. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2016; 11–12: 55–61.
35. Сюрванта – официальная инструкция по применению. https://medi.ru/instrukciya/syurvanta_7235.
36. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GH, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update. *Neonatology.* 2017; 111: 107–125.
37. Loftin RW, Habli M, Snyder C, Cormier CM, Lewis DF, Defranco EA. Late Preterm Birth. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2010; 3 (1): 10–19.
38. Wang J, Liu X, Zhu T, Yan C. Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (9): 16273–16279.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-114-121
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-114-121>

А.С. Шарыкин^{1,2}, И.И. Трунина^{1,2}, Н.Д. Тележникова²,
 Н.П. Котлукова^{1,2}, Е.В. Карелина²

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, РФ



Синдром Марфана (СМ) относится к наследственным заболеваниям, которые сопровождаются изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее грозное из которых – аневризматическое расширение восходящей аорты с ее расслоением. Последние годы характеризуются углубленными исследованиями патофизиологических механизмов, приводящих к дилатации аорты, и изучением возможностей медикаментозного воздействия на эти процессы. В настоящей статье изложены основные принципы назначения бета-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина и некоторых других лекарственных средств у детей с СМ. Проведен анализ исследований, сопоставляющих эффективность различных препаратов и их комбинаций при данной патологии, изложены эхокардиографические критерии, использующиеся в

Контактная информация:

Трунина Инна Игоревна – д.м.н., врач-детский кардиолог, зав. отд. кардиологии ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»
 Адрес: Россия, 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
 Тел.: (495) 496-91-00, E-mail: itrunina@mail.ru
 Статья поступила 30.10.17, принята к печати 10.01.18.

Contact Information:

Trunina Inna Igorevna – MD., pediatric cardiologist, head of Cardiology Department, Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital
 Address: Russia, 125480, Moscow, Geroes Panfilovtsev str., 28
 Tel.: (495) 496-91-00, E-mail: itrunina@mail.ru
 Received on Oct. 30, 2017, submitted for publication on Jan. 10, 2018.

оценке состояния аорты. Возможности медикаментозного лечения у детей с СМ иллюстрируют собственные клинические наблюдения.

Ключевые слова: синдром Марфана, дилатация аорты, медикаментозная терапия, бета-блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина, z-фактор, дети.

Цит.: А.С. Шарыкин, И.И. Трунина, Н.Д. Тележникова, Н.П. Котлукова, Е.В. Карелина. Медикаментозная терапия при синдроме Марфана. *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 114–121.

A.S. Sharykin^{1,2}, I.I. Trunina^{1,2}, N.D. Telezhnikova², N.P. Kotlukova^{1,2}, E.V. Karelina²

DRUG THERAPY FOR MARFAN SYNDROME

¹Pirogov Russian National Research Medical University;

²Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Marfan syndrome (MS) is a hereditary disease, accompanied by changes in the cardiovascular system, the most formidable of which is the aneurysmal enlargement of the ascending aorta with its dilatation. Recent years are characterized by in-depth studies of the pathophysiological mechanisms leading to aorta dilatation, and the study of the possible drug effects on these processes. The article describes main principles of prescribing beta-adrenoblockers, angiotensin receptor antagonists and some other medicines for children with MS. It presents the analysis comparing the efficacy of different drugs and their combinations for this pathology, echocardiographic criteria used in assessing of aorta state. The possibilities of drug treatment of children with MS are illustrated by authors own clinical observations.

Keywords: Marfan syndrome, aortic dilatation, drug therapy, beta-blockers, angiotensin receptor blockers, z-factor, children.

Quote: A.S. Sharykin, I.I. Trunina, N.D. Telezhnikova, N.P. Kotlukova, E.V. Karelina. Drug therapy for Marfan syndrome. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 114–121.

Синдром Марфана (СМ) представляет собой наследственное заболевание соединительной ткани, встречающееся у 1 из 3000–5000 человек в популяции. Однако примерно в 25% случаев у таких лиц отсутствует семейный анамнез и мутации считаются вновь возникшими, спорадическими. Для отделения неспецифичных признаков вовлечения соединительной ткани от СМ было предложено опираться на определенные клинические критерии, основанные на интернациональных экспертных мнениях и позволяющие обеспечить относительно точное распознавание этого генетического синдрома. В ранних рекомендациях (известных как Гентская нозология, 1996) использовался набор «больших» и «малых» критериев, затрагивающих костную, зрительную, сердечно-сосудистую и бронхолегочную системы, а также твердую мозговую оболочку и кожу [1]. Авторы рекомендаций 2010 г. советуют более сдержанно относиться к недостаточно специфичным проявлениям болезни [2]. Это связано с тем, что ошибочный диагноз СМ может привести к ряду социальных и медицинских последствий, хронической тревоге или реактивной депрессии пациента, ограничению карьерных возможностей и др. В результате, например, из диагностических критериев полностью исключены гипермобильность суставов, арковидное небо, рецидивирующая грыжа. Известно также, что не только клинические, но и молекулярно-генетические результаты могут соответствовать другим заболеваниям. Так,

мутации ключевого гена *FBN1*, выявляемые при СМ, плохо отличимы от таковых при семейной эктопии хрусталика. Большая протяженность гена *FBN1* делает диагностику СМ дорогостоящей и трудоемкой. Поэтому данные о спектре мутаций постоянно пополняются по мере совершенствования их диагностического поиска [3].

В итоге основным признаком заболевания считается сочетание аневризмы или расслоения корня аорты с эктопией хрусталика. Состояние аорты оценивают по z-фактору (z-score): аневризматическое расширение констатируют при z-факторе ≥ 2 у пациентов старше 20 лет или ≥ 3 в возрасте до 20 лет. Если данные признаки отсутствуют, необходимо выявление мутации *FBN1* и комбинации системных проявлений (в основном – диспропорционального роста трубчатых костей), оцениваемых по балльной системе (табл. 1 и 2).

Однако следует помнить, что мутация *FBN1* не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Поэтому для дифференциальной диагностики с другими системными заболеваниями, затрагивающими сердечно-сосудистую систему (синдром Элерса–Данлоса, Луиса–Дитца и др.), может потребоваться альтернативное генетическое тестирование (*TGFBR1/2*, биохимический анализ коллагенов, *COL3A1* и др.).

У детей младше 20 лет при z-факторе аорты < 3 без мутации *FBN1* и недостаточном системном вовлечении (< 7 баллов) рекомендуется использовать термин «неспецифическое нару-

Принципы диагностики СМ по Гентским критериям ([2] с изменениями)

При отсутствии семейного анамнеза
Дилатация аорты ($z\text{-score} \geq 2$) + эктопия хрусталика = СМ
Дилатация аорты ($z\text{-score} \geq 2$) + мутация <i>FBN1</i> = СМ
Дилатация аорты ($z\text{-score} \geq 2$) + системное вовлечение ≥ 7 баллов = СМ*
Эктопия хрусталика + мутация <i>FBN1</i> , определяемая у пациентов с аневризмой аорты = СМ
При наличии семейного анамнеза
Эктопия хрусталика + семейный анамнез СМ = СМ
Системное вовлечение ≥ 7 баллов + семейный анамнез СМ = СМ*
Дилатация аорты ($z\text{-score} \geq 2$ для возраста >20 лет или $z\text{-score} \geq 3$ для возраста <20 лет) + семейный анамнез СМ = СМ*

СМ – синдром Марфана; *при исключении других соединительнотканых синдромов (Shprintzen–Goldberg, Loeys–Dietz, Ehlers–Danlos).

Таблица 2

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани [2]

Признаки системного вовлечения соединительной ткани	Баллы
Симптом запястья и большого пальца	3
Симптом запястья или большого пальца	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему и увеличенное отношение размаха рук к росту при нетяжелой степени сколиоза	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Недоразгибание локтевого сустава	1
Лицевые признаки (от 3/5) – 1 (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)	1
Кожные стрии	1
Миопия >3 диоптрий	1
Пролапс митрального клапана	1

шение соединительной ткани» и продолжать периодические эхокардиографические исследования до появления значимой дилатации аорты. Если есть спорадическая или семейная мутация *FBN1*, однако z -фактор <3 , диагностируют «вероятный СМ» [2, 4].

Механизмы нарушения структуры аортальной стенки при СМ

Патологические изменения соединительной ткани при СМ имеют многокомпонентную основу. Одним из ключевых нарушений являются мутации гена *FBN1*, кодирующего фибриллин-1, который является важнейшим компонентом эластических волокон. Дефицит фибриллина-1 в экстрацеллюлярном матриксе сопровождается нарушениями в активации сигнального пути, регулируемого трансформирующим фактором

роста – transforming growth factor (TGF β) [5–7], а семейство цитокинов TGF β определяет фенотип заболевания, в т.ч. прогрессирующую дилатацию корня аорты [8]. В то же время механизмы этих процессов до конца еще не уточнены. Разнообразные экспериментальные исследования показывают, что в данных реакциях принимает участие ангиотензин II (АГII), однако активация различных его рецепторов дает противоположные результаты: рецепторы типа I (PAT1) способствуют активации сигнального пути TGF β (и формированию аневризмы аорты), а рецепторы типа II (PAT2) ослабляют этот эффект [9–11]. Важнейшая роль принадлежит также лизил-оксидазе – внеклеточному энзиму, инициирующему процесс «сшивания» коллагена и эластина и созревания матрикса. Экспериментальная ингибция именно лизил-оксидазы блокирует аккумуляцию коллагена, ухудшает состояние эластических волокон и приводит к прогрессирующей дилатации аорты [12]. Блокада PAT1c помощью лозартана нормализует сигнальную активацию TGF β , состояние эластических волокон и предотвращает ранее индуцированную дилатацию аорты.

В последующем было показано, что развитие аневризмы аорты потенцируется и другими механизмами в каскаде TGF β , независимыми от ангиотензиновых рецепторов – прямая нейтрализация TGF β с помощью антител (TGF β -Nab) может приводить к дополнительной стабилизации состояния аорты [13]. В связи с этим возможна комбинированная терапия у пациентов с СМ.

Среди других препаратов основное внимание уделялось средствам, ингибирующим матрикс-металлопротеиназы (ММП) (доксциклин, правастатин) [14–17]. Однако количество таких исследований очень небольшое и они носят экспериментальный характер. Возможные точки приложения разных препаратов приведены в табл. 3.

Возможности клинической терапии

Наиболее опасными осложнениями СМ являются расслоение или разрыв аневризмы корня аорты. Для предотвращения внезапной смер-

Основные препараты, применяемые в лечении СМ ([6] с изменениями)

Активный компонент	Точка приложения	Биохимический эффект	Клинический эффект при СМ
Лозартан	Блокатор рецепторов ангиотензина	Снижение активности TGFβ; повышение активности ингибиторов ММП	Предупреждение прогрессирования дилатации и диссекции аорты
Доксициклин	ММП	Снижение уровня ММП; ингибция канонического пути	Ингибция прогрессирования аневризмы аорты
Периндоприл	Ингибитор АПФ	Снижение уровня ММП и TGFβ	Уменьшение диаметра корня аорты и жесткости ее стенки
Правастатин	Гладкомышечные клетки аорты	Ингибция излишнего синтеза протеина	Уменьшение дилатации аорты
Атенолол	β-адреноблокатор	Ингибция симпатической системы	Снижение АД → предупреждение аневризмы

TGFβ – трансформирующий фактор роста; ММП – матрикс-металлопротеиназы.

ти у подростков и взрослых людей выполняют профилактическое хирургическое вмешательство – протезирование восходящей аорты. Показаниями к операции служат ее диаметр, достигший соответствующего порогового значения (>5 см), продолжающаяся дилатация аорты более чем на 0,5 см в год, выраженная аортальная регургитация или ее усиление со временем. В детском возрасте показаниями для хирургического вмешательства являются значительная недостаточность аортального клапана, быстрое расширение корня аорты (>1 см в год) и симптоматичный пролапс митрального клапана с регургитацией, который является ведущим симптомом СМ в этом периоде (88%), протекает с выраженными изменениями в виде фибромиксоматозных изменений створок и хорд, растяжением и кальцификацией клапанного кольца и развитием регургитации более чем в 44% случаев [18, 19].

В связи с этим основной целью терапевтического воздействия является снижение гемодинамической (объемной) нагрузки на сердце и стенку аорты, а также артериального давления (АД). Бета-блокаторы, как препараты, обладающие явным негативным инотропным эффектом, были использованы одними из первых. При плохой переносимости или неэффективности их заменяли на ингибиторы АПФ или блокаторы кальциевых каналов [20, 21]. Однако действие последних препаратов анализировалось в немногочисленных наблюдениях. Более того, в одной из экспериментальных работ было даже показано ускорение дилатации аорты при применении блокаторов кальциевых каналов [22]. В связи с этим препаратами выбора, по мнению большинства исследователей, остаются бета-блокаторы. В то же время современные экспериментальные и клинические работы показывают, что снижение АД и сердечного выброса не является единственным условием для предотвращения аневризматической дилатации аорты, и необходимо воздействие на более интимные механизмы патологической трансформации аортальной

стенки [5, 23]. В результате внимание клиницистов постепенно смещается на блокаторы рецепторов АПФ.

Особенности отдельных препаратов

Бета-блокаторы. Спорадические сообщения о возможности использования бета-блокаторов в терапии СМ возникали давно [24]. Однако убедительные доказательства эффективности такого лечения были приведены только в 1994 г. в рандомизированном исследовании J. Shores et al. [25]. Авторы использовали пропранолол в средней дозе 212±68 мг/сут, разделенной на 4 приема. Это создавало концентрацию лекарства в крови на уровне 135±80 нг/мл; на фармакологический эффект указывало снижение ЧСС и АД. Пациентов различного возраста наблюдали 9–10 лет; состояние аорты оценивали по отношению измеренного диаметра аорты к ожидаемому. В группе пациентов (32 чел.), получавших лечение, среднее увеличение данного отношения составило 0,023 в год, а у нелеченных (38 чел.) – 0,084 (p<0,001).

В последующем основным препаратом в данной группе стал α₁-селективный атенолол, характеризующийся большим временем полувыведения и меньшим количеством побочных эффектов. Препарат титруют до получения гемодинамического ответа вплоть до максимальной дозы 4 мг/кг/сут (не рекомендуется превышать 250 мг/сут). Обычно целевой дозой являются 50 мг у взрослых и 12,5–25 мг у детей. В качестве клинического критерия, свидетельствующего о достижении необходимой дозы у взрослых пациентов, ориентируются на ЧСС не более 100 уд/мин при выполнении субмаксимальной нагрузки [26]. Если бета-блокаторы сопровождаются плохой переносимостью (усиление симптомов астмы, вялость, препятствующая нормальному обучению пациента, и др.), доза должна быть уменьшена, разделена на дробное введение или заменена на блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Некоторые исследователи успешно применяют препараты данного фармакологического ряда

и в детском возрасте. Относительно большую группу детей (155 чел.) наблюдали M. Ladouceur et al. [27]. 77 из них с выраженной исходной дилатацией клапанного кольца и синусов Вальсальвы с возраста менее 12 лет были назначены бета-блокаторы. При сроках наблюдения в течение $4,5 \pm 3,7$ лет размеры аорты в обеих группах (леченных и нелеченных пациентов) сравнялись; прогрессирование дилатации аорты снизилось до 0,2 мм в год. Однако другие исследователи подвергают сомнению эффективность бета-блокаторов у детей [28].

Блокаторы рецепторов ангиотензина.

В данной лекарственной группе наиболее широко используется лозартан. Стартовая доза составляет 0,4 мг/кг/день и может повышаться в соответствии с весом пациента до максимальной в 1,4 мг/кг/день (не рекомендуется превышать 100 мг/день). Нельзя исключить, что величина эффективной дозы зависит от наличия различных аллелей энзимов, конвертирующих в организме лозартан в активный метаболит [29], что требует дальнейшего изучения.

Основываясь на экспериментальных работах, в которых было показано благотворное влияние блокаторов RA1 на состояние аорты у мышей с марфаноподобным синдромом [8], группой авторов из Бельгии было исследовано действие лозартана и ирбесартана у 18 детей с СМ в течение 12–47 мес [30]. Все пациенты ранее получали другую терапию, несмотря на которую у них отмечался значительный прирост диаметра аорты – на $3,54 \pm 2,87$ мм в год. После смены терапии этот рост уменьшился до $0,46 \pm 0,62$ мм в год ($p < 0,001$). Положительные процессы затронули синусы Вальсальвы и синотубулярную зону, однако в области восходящей аорты этого не было отмечено.

Сходные данные приводят C. Pees et al. [31], наблюдавшие 20 пациентов в течение 33 ± 11 мес. В их группе существенная нормализация диаметра аорты была отмечена не только на уровне синусов и синотубулярного соединения, но и восходящей аорты. Причем степень улучшения коррелировала с началом лечения в более молодом возрасте ($r = 0,643$, $p = 0,002$), а также с длительностью терапии.

К 2016 г. мета-анализ лозартановой терапии в клинических рандомизированных группах уже охватывал 1398 пациентов с СМ [32]. По результатам этого анализа было подтверждено снижение степени дилатации аорты под действием лозартана ($p = 0,04$). Однако достоверного улучшения клинических исходов (смерть, оперативное вмешательство, расслоение или разрыв аорты) не отмечено.

Сопоставление эффективности различных препаратов

К настоящему времени не получено однозначного ответа на вопрос: какая терапия успешнее? В работе A. Forteza et al. [33] наблюдались

116 пациентов с диаметром аорты < 45 мм в возрасте 5–60 лет в течение 36 мес. 60 из них получали лозартан, 56 – ателолол. Авторы не выявили существенной разницы в состоянии аорты между группами. Была лишь небольшая тенденция к лучшим результатам при лозартане, прирост диаметра аорты при данной терапии составлял $0,3$ мм/м² ($p > 0,05$).

Аналогичные результаты были достигнуты в другом многоцентровом исследовании у детей и подростков [34]. Авторы сравнили результаты терапии ателололом (средний возраст пациентов $11,5 \pm 6,5$ лет) и лозартаном (средний возраст пациентов $11 \pm 6,2$ лет) при наличии дилатации корня аорты ($z\text{-score} > 3$). При сроках наблюдения за пациентами более 3 лет снижение z -фактора корня аорты было примерно одинаковым: $-0,141 \pm 0,013$ и $-0,116 \pm 0,013$ в год соответственно ($p = 0,08$). При этом степень наклона кривой регрессии зависела от тестируемой дозы.

Противоречивые результаты получены при комбинированной терапии. Имеются сообщения, что у взрослых пациентов (38 ± 13 лет) добавление лозартана к другим препаратами сопровождалось ростом аорты в течение $3,1 \pm 0,4$ лет только на $0,77 \pm 1,36$ мм, в то время как среди остальных пациентов она увеличивалась на $1,35 \pm 1,55$ мм ($p = 0,014$) [35]. При этом положительное влияние на стенку аорты отмечали и при продолжении терапии после протезирования корня аорты.

Похожие данные для детей $13,1 \pm 6,3$ лет (28 чел.) получены в пилотном исследовании H.H. Chiu et al. [36]. Авторы показали, что добавление лозартана к бета-блокаторам уменьшает прирост диаметра аорты до 0,1 мм/год (при сроках наблюдения до 35 мес), в то время как при изолированном использовании бета-блокаторов он составляет 0,89 мм/год ($p = 0,02$).

Однако в других исследованиях рандомизированных групп, использующих бета-блокаторы или бета-блокаторы в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина, было показано, что дополнительное использование лозартана не приводит к улучшению ситуации: скорость прогрессирования дилатации аорты существенно не меняется [37, 38].

Дополнительные принципы проведения терапии

Исходя из имеющихся сообщений на рассматриваемую тему, можно сделать ряд дополнительных выводов.

1. У леченных пациентов продолжается аномальный рост аорты и сохраняется возможность ее расслоения, поэтому необходимо продолжать регулярный эхокардиографический контроль.

2. В настоящее время рекомендуют прибегать к терапии уже при первом подозрении на заболевание, даже если дилатация аорты еще не наступила. Это мнение основано на экспериментальных и клинических наблюдениях. Как было показано в экспериментах на мышцах, эффектив-



Рис. 1. Эхокардиография при преимущественной дилатации синусов Вальсальвы (z-фактор =7,89) у ребенка Д. в возрасте 14 мес.
1 – фиброзное кольцо аортального клапана, 2 – синусы Вальсальвы.



Рис. 2. Эхокардиография при сочетанной дилатации синусов Вальсальвы (z-фактор =3,51) и восходящей аорты (z-фактор =4,27) у ребенка А. в возрасте 10 лет.
1 – фиброзное кольцо аортального клапана, 2 – синусы Вальсальвы, 3 – синотубулярная зона, 4 – восходящая аорта.

ность лозартана была высокой только в первые 30 дней их жизни [9]. Исследования на людях также показали, что более значительное снижение z-фактора аорты достигается у более молодых лиц [39]. Однако это может быть объяснено тем фактом, что размеры тела со временем увеличиваются у детей быстрее, чем размеры аорты.

3. У детей необходима адекватная коррекция лекарственной дозы по мере их роста и увеличения массы тела.

4. Блокаторы РАТ1 малоэффективны в профилактике расслоения нисходящей грудной аорты [21].

5. Медикаментозная терапия должна быть дополнена модификацией стиля жизни. В частности, запрещаются профессиональный соревновательный спорт и контактные виды спорта. Необходимо избегать статических (изометриче-

ских) нагрузок – подъемов тяжестей, гимнастических упражнений, подтягиваний, приседаний, отжиманий, кроссов, сдачи спортивных нормативов. Перечисленные ситуации чреватны значительными подъемами АД, неблагоприятно действующими на стенку аорты.

Собственные наблюдения

Мы располагаем наблюдениями за 4 детьми с первичной диагностикой СМ в возрасте от 1,5 мес до 8 лет. Во всех наблюдениях проведена прямая ДНК-диагностика СМ (лаборатория медицинской генетики ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАН, зав. д.м.н. Е.В. Заклязьминская). В двух случаях имелась семейная форма заболевания с летальными исходами у отцов, в одном – мутация de novo, еще в одном родители не обследованы.

Дилатация корня аорты характеризовалась различной степенью и зоной поражения (рис.

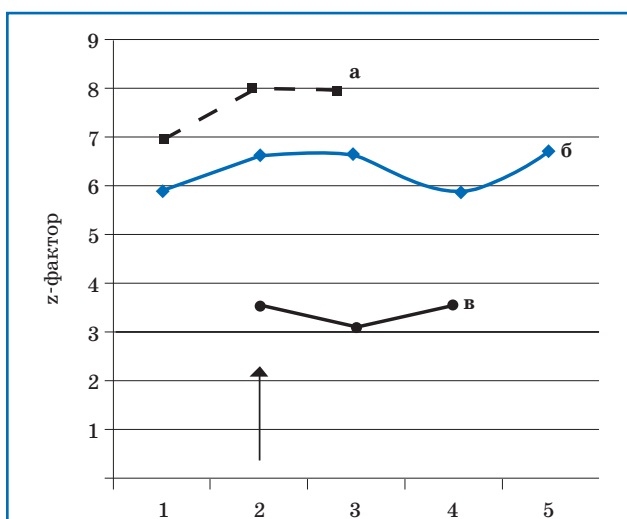


Рис. 3. Динамика z-факторов синусов Вальсальвы у трех пациентов.
Здесь и на рис. 4: точки наблюдения: 1 – до терапии, 2 – начало терапии, 3 – через 6±2 мес после начала терапии, 4 – через 2 года, 5 – через 3 года. Стрелкой указано начало терапии. Граница патологической дилатации аорты =3z; а – Д, б – Ч, в – А.

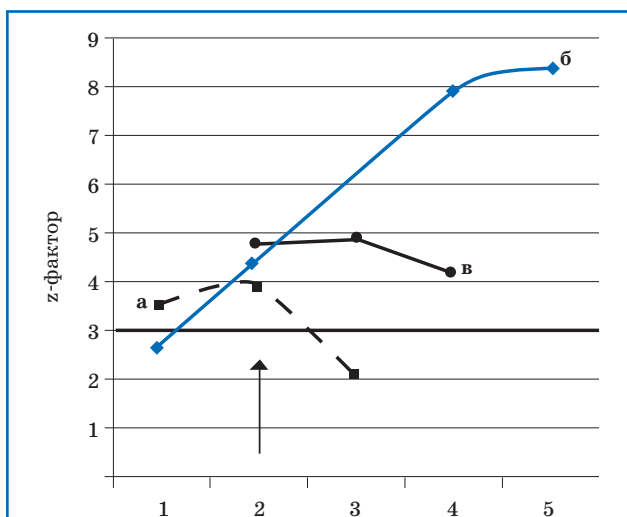


Рис. 4. Динамика z-факторов восходящей аорты у трех пациентов.

1 и 2). При динамических эхокардиографических исследованиях диаметр аорты оценивали с помощью z-фактора (z-score), позволяющего учитывать изменение роста-весовых показателей пациентов (рис. 3 и 4). Границей допустимого диаметра аорты считали z-фактор = 3.

Терапия начата в 10,5 мес (пациент Д.), 2 лет 3 мес (пациент Ч.), 8 лет (пациент А.) и 16 лет (пациент Г.) соответственно. В одном случае первоначально был применен пропранолол, однако в связи с плохой переносимостью при повышении дозы (брадикардия, снижение АД, вялость) через 2,5 года была рекомендована замена препарата на лозартан. Еще в одном наблюдении первоначальная терапия анаприлином через 5 мес была заменена терапией лозартаном из-за развития бронхообструктивного синдрома. У двух остальных пациентов с самого начала использовался лозартан. Дозы препарата колебались от 0,35 до 0,64 мг/кг/сут. В двух наблюдениях была получена положительная динамика (пациенты Д. и А.) особенно отчетливая для восходящей аорты (рис. 3 и 4). Еще в одном наблюдении (пациент Ч.) диаметр синусов Вальсальвы за последний год (возраст 5 лет) увеличился на 5 мм, восходящей аорты – на 17 мм, что нельзя считать хорошим результатом. Данный прирост можно объяснить наличием значительной митральной регургитации (III степени), существующей с 2 лет, сопровождающейся увеличением конечного диастолического объема левого желудочка и высоким ударным объемом (75 мл), выбрасываемым в восходящую аорту. У четвертой пациентки Г. длительное время (до 16 лет) z-фактор синусов Вальсальвы не превышал 2,38. Однако при наблюдении в течение последнего года он стал увеличиваться (2,61–2,93), что явилось показанием для назначения терапии лозартаном.

Заключение

Обзор доступной литературы показывает, что в настоящее время нет однозначной оценки эффективности медикаментозной терапии при СМ, несмотря на установленный факт, что целый

ряд препаратов способен замедлять скорость дилатации аорты. Остаются неясными показания к началу лечения при отсутствии дилатации аорты. Неизвестно также, каковы последствия прекращения терапии.

Различия в опубликованных результатах могут быть связаны с различным возрастом пациентов при начале терапии, состоянием корня аорты и используемыми методами визуализации аорты. Известно, например, что дилатация корня аорты при СМ носит асимметричный характер, поэтому МРТ обладает большей информативностью по сравнению с эхокардиографией при оценке ее диаметра [40]. Необходимо использование единых критериев для оценки динамики роста аорты (z-фактор, отношение измеренного и должного диаметров аорты, величина изменения диаметра за определенный временной период), что позволит сопоставлять результаты, полученные в различных лечебных учреждениях. На наш взгляд, z-фактор является наиболее наглядным показателем, который позволяет оценивать нормы индивидуально для каждого ребенка, исходя из его площади поверхности тела.

Необходим также дальнейший анализ эффективных дозировок лекарственных веществ, механизмов их синергического действия. Не исключено, что различная реакция на терапию может быть связана с различными вариантами мутации *FBN1* у конкретных пациентов [41], и это необходимо учитывать при дозировке препаратов и составлении схем лечения. Кроме того, как показывают наши наблюдения и данные литературы, формирование аневризмы аорты возможно уже в грудном возрасте, что требует изучения особенностей терапии в этом возрасте.

И, наконец, основным показателем эффективности лечения будут факты, свидетельствующие, что терапия позволяет отложить оперативное вмешательство на аорте, снижает смертность и частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Источник финансирования и конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и дополнительных источников финансирования.

Литература

1. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 62: 417–426.
2. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Favre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the marfan syndrome. *Medical Genetics.* 2010; 47: 476–485.
3. Рогожина Ю.А., Румянцева В.А., Букаева А.А., Заклязьминская Е.В. ДНК-диагностика и спектр мутаций в гене *FBN1* при синдроме Марфана. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 10 (126): 61–64.
4. Земцовский Э.В. О понятиях «системное вовлечение соединительной ткани» и «вовлечение сердца» в свете пересмотра гентской нозологии для диагностики синдрома Марфана. *Российский кардиологический журнал.* 2013; 1 (99): 7–13.
5. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Buntun TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat. Genet.* 2003; 33: 407–411.
6. Benke K, Ágg B, Szilveszter B, Tarr F, Nagy ZB, Pólos M, Daróci L, Merkely B, Szabolcs Z. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol. J.* 2013; 20 (3): 227–234.
7. Mallat Z, Ait-Oufella H, Tedgui A. The pathogenic transforming growth factor- β overdrive hypothesis in aortic aneurysms and dissections. *A Mirage? Circ. Res.* 2017; 120: 1718–1720.
8. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan Syndrome. *Science.* 2006; 312 (5770): 117–121.
9. Huang J, Yamashiro Y, Papke C.L, Ikeda Y, Lin Y, Patel M, Inagami T, Le VP, Wagenseil JE, Yanagisawa H. Angiotensin converting enzyme-induced activation of

local angiotensin signaling is required for ascending aortic aneurysms in fibulin-4 deficient mice. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (183): 1–11. doi:10.1126/scitranslmed.3005025.

10. Jones ES, Black MJ, Widdop RE. Angiotensin AT2 receptor contributes to cardiovascular remodelling of aged rats during chronic AT1 receptor blockade. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2004; 37 (5): 1023–1030.

11. Rodríguez-Vita J, Sánchez-López E, Esteban V, Rupérez M, Egido J, Ruiz-Ortega M. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a Transforming Growth Factor- β -Independent mechanism. *Circulation.* 2005; 111: 2509–2517.

12. Busnadiago O, Gorbenko Del Blanco D, González-Santamaría J, Habashi JP, Calderon JF, Sandoval P, Bedja D, Guinea-Viniestra J, Lopez-Cabrera M, Rosell-García T, Snelb JM, Hanemaaijer R, Forteza A, Dietz HC, Egea G, Rodríguez-Pascual F. Elevated expression levels of lysyl oxidases protect against aortic aneurysm progression in Marfan syndrome. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2015; 85: 48–57.

13. Cook JR, Clayton NP, Carta L, Galatioto J, Chiu E, Smaldone S, Nelson CA, Cheng SH, Wentworth BM, Ramirez F. Dimorphic effects of transforming growth factor- β -signaling during aortic aneurysm progression in mice suggest a combinatorial therapy for Marfan syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35: 911–917.

14. Xiong W, Knispel RA, Dietz HC, Ramirez F, Baxter BT. Doxycycline delays aneurysm rupture in a mouse model of Marfan syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2008; 47: 166–172.

15. Yang HH, Kim JM, Chum E, van Breemen C, Chung AW. Effectiveness of combination of losartan potassium and doxycycline versus single-drug treatments in the secondary prevention of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2010; 140: 305–312.

16. Byrne JS, McGuinness J, Tobin E, Andreoni V, Puggioni A, Kay E, Hill AD, Hayes DB, Dietz H, Redmond M. Pravastatin prevents aortic root dilation in Marfan Syndrome. *Circulation.* 2008; 118: S857.

17. McLoughlin D, McGuinness J, Byrne J, Terzo E, Huuskonen V, McAllister H, Black A, Kearney S, Kay E, Hill AD, Dietz HC, Redmond JM. Pravastatin reduces Marfan aortic dilation. *Circulation.* 2011; 124 (11 Suppl.): S168–173.

18. van Karnebeek CD, Naeff MS, Mulder BJ, Hennekam RC, Offringa M. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84: 129–137.

19. Румянцева В.А., Рогожина Ю.А., Котлукова Н.П., Заклязьминская Е.В. Неонатальная форма синдрома Марфана – клиническое описание и комплексный подход к диагностике и лечению. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 5 (109): 55–60.

20. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95 (9): 1125–1127.

21. Chan KK, Lai P, Wright JM. First-line beta-blockers versus other antihypertensive medications for chronic type B aortic dissection (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 2. Art. No.: CD010426. DOI: 10.1002/14651858.CD010426.pub2.

22. Doyle JJ, Doyle AJ, Wilson NK, Habashi JP, Bedja D, Whitworth RE, Lindsay ME, Schoenhoff F, Myers L, Huso N, Bachir S, Squires O, Rusholme B, Ehsan H, Huso D, Thomas CJ, Caulfield MJ, Van Eyk JE, Judge DP, Dietz HC. A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. *eLife.* 2015; 4: e08648. DOI:10.7554/eLife.08648.001.

23. Nataatmadja M, West J, Prabowo S, West M. Angiotensin II receptor antagonism reduces transforming growth factor beta and smad signaling in thoracic aortic aneurysm. *Ochsner. J.* 2013; 13 (1): 42–48.

24. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan's syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med. J.* 1971; 129: 123–129.

25. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1335–1341.

26. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation.* 2005; 111: e150–e157.

27. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, Magnier S, Jondeau G. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (3): 406–409.

28. Selamet Tierney ES, Feingold B, Printz BF, Park SC, Graham D, Kleinman CS, Mahnke CB, Timchak DM, Neches WH, Gersony WM. Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan's syndrome. *J. Pediatr.* 2007; 150: 77–82.

29. Falvella FS, Marelli S, Cheli S, Montanelli S, Viecca F, Salvi L, Ferrara A, Clementi E, Trifirò G, Pini A. Pharmacogenetic approach to losartan in Marfan patients: a starting point to improve dosing regimen? *Drug Metab. Pers. Ther.* 2016; 31 (3): 157–163.

30. Broohe BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. 3rd. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (26): 2787–2795.

31. Pees C, Laccone F, Hagl M, Debrauwer V, Moser E, Michel-Behnke I. Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112 (9): 1477–1483.

32. Gao L, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, Wang R, Lu W. The effect of losartan on progressive aortic dilatation in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis of prospective randomized clinical trials. *Int. J. Cardiol.* 2016; 217: 190–194.

33. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, Gracia T, Centeno J, Rodríguez-Palomares J, Ruffilanchas JJ, Cortina J, Ferreira-González I, García-Dorado D. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European Heart Journal.* 2016; 37: 978–985.

34. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, Pearson GD, Selamet Tierney ES, Levine JC, Atz AM, Benson DW, Braverman AC, Chen S, De Backer J, Gelb BD, Grossfeld PD, Klein GL, Lai WW, Liou A, Loeys BL, Markham LW, Olson AK, Paridon SM, Pemberton VL, Pierpont ME, Pyeritz RE, Radojewski E, Roman MJ, Sharkey AM, Stylianou MP, Wechsler SB, Young LT, Mahony L; Pediatric Heart Network Investigators. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (22): 2061–2071.

35. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *European Heart Journal.* 2013; 34: 3491–3500.

36. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, Lin MT, Hu FC. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88 (3): 271–276.

37. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Favier L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Heart Journal.* 2015; 36: 2160–2166.

38. Muñio-Mosquera L, De Nobele S, Devos D, Campens L, De Paepe A, De Backer J. Efficacy of losartan as add-on therapy to prevent aortic growth and ventricular dysfunction in patients with Marfan syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *Acta Cardiol.* 2017; 28: 1–9. doi: 10.1080/00015385.2017.1314134.

39. Cardiac management in marfan syndrome. <http://www.marfan.org/resource/fact-sheet/cardiac-management-marfan-syndrome>.

40. Meijboom LJ, Groenink M, van der Wall EE, Romkes H, Stoker J, Mulder BJ. Aortic root asymmetry in Marfan patients; evaluation by magnetic resonance imaging and comparison with standard echocardiography. *Int. J. Card. Imaging.* 2000; 16: 161–168.

41. Franken R, den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, van Dijk FS, Meijers-Heijboer HE, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Groenink M, Mulder BJ, Zwinderman AH, de Waard V, Pals G. Beneficial outcome of losartan therapy depends on type of *FBN1* mutation in Marfan syndrome. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015; 8: 383–388.