



© М. А. Репина,
С. Р. Кузьмина-Крутецкая

СИНДРОМ МАРФАНА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования МЗиСР РФ

УДК: 618.2-06:616.135/.136

■ В статье представлен обзор данных литературы, посвященный синдрому Марфана и его влиянию на беременность, а также анализ шести случаев материнских смертей от этой патологии, произошедших в Ленинграде (Санкт-Петербурге) в период 1981–2010 гг. В пяти случаях расслоение аорты наступило при доношенной беременности, в одном — при беременности 28–29 нед. В трех случаях имелся 1-й тип расслоения аорты по классификации М. Дебейки (место расслоения — восходящая аорта с распространением на дугу, грудной и брюшной отделы). В двух случаях отмечен 3-й тип: расслоение в нисходящей грудной аорте с вовлечением брюшной аорты и ретроградно — дуги и восходящей аорты. В одном случае расслоение было ограничено восходящим отделом аорты (2-й тип). Операцией кесарева сечения родоразрешены три беременные, показания: развитие терминального состояния в конце 1-го периода родов, обширное прогрессирующее расслоение аорты с захватом других магистральных сосудов и связанной с этим патологией и преждевременная отслойка плаценты. Антенатально погибли два плода. Четверо детей живы. Анализ ведения беременности и родов позволяет сделать вывод о недостаточной информированности врачей-акушеров и особенно — терапевтов, занятых оказанием помощи беременным и роженицам, относительно такой патологии, как врожденная дисплазия соединительной ткани и высокий риск этой патологии для беременных женщин.

■ **Ключевые слова:** беременность; синдром Марфана.

С момента первого описания (1896 год) педиатром Марфаном характерных изменений скелета у ребенка, получивших впоследствии номенклатуру «синдром Марфана», прошло более 100 лет.

За этот период синдром детально исследован, установлены его причины (врожденное нарушение развития соединительной ткани с аутосомно-доминантным путем передачи), изучена клиническая картина синдрома, включающая в себя тяжелую патологию сердечно-сосудистой системы. Последнее обстоятельство определило необходимость широкого обсуждения в специальной литературе допустимости беременности при синдроме Марфана и тактике ведения таких пациенток.

Между тем отечественная акушерская практика пока в основном констатирует неблагоприятные исходы беременности при синдроме Марфана, которые принято относить к случаям непредотвратимой материнской смертности.

Так что же такое «синдром Марфана» и как можно помочь во время беременности пациенткам с этим синдромом?

Итак, синдром Марфана — это наследственное мультисистемное заболевание, в основе которого лежит врожденная дегенерация соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой, костной, мышечной систем, зрения и в меньшей степени — кожи, легких, ЦНС. Тяжесть, значимость вовлечения отдельных органов и систем у разных пациентов может быть разной. Частота заболевания составляет 6 на 10 000 или 1 на 3000–5000 населения, не зависит от пола и этнической принадлежности [23, 16].

Установлено, что синдром Марфана — это следствие многочисленных мутаций гена *FBNI*, расположенного на 15-й хромосоме. Ген кодирует гликопротеин фибриллин-1 (fibrillin-1, *FBNI*), являющийся одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. Внеклеточный матрикс (внеклеточные структуры тканей организма) обеспечивает механическую поддержку клеток организма и транспорт химических веществ. Преобладающим компонентом внеклеточного матрикса является один из гликопротеинов, именуемый коллагеном, в состав матрикса входят эластин, фибрин, фибронектины, минералы (гидроапатит) и другие компоненты. Таким образом, фибриллин-1 — это необходимый элемент формирования, сохранения структуры и целостности эластических волокон.

Особенное значение внеклеточный матрикс приобретает в структуре аорты, крупных артерий, клапанного аппарата сердца, связочном аппарате, костной ткани.

Внеклеточный матрикс также контролирует функцию факторов роста. Являясь своеобразным резервуаром для фак-

торов роста, он секвестрирует их избыток и тем самым регулирует степень их воздействия на ткани, ограничивает их биологическую активность. Мутации гена фибриллина-1 нарушают эту важную функцию внеклеточного матрикса. В результате происходит усиление активности факторов роста, что приводит к слабости, недостаточности соединительной ткани. Это обстоятельство было клинически подтверждено в исследовании Ryeritz, 2008, где с целью профилактики расслоения аорты при синдроме Марфана пациентам назначали лозартан, блокатор рецепторов к ангиотензину II. На фоне лечения снижался избыточный фоновый уровень многофункционального белка — трансформирующего фактора роста (transforming growth factor- β , TGF- β) и замедлялся процесс расслоения аорты у части больных [25].

Помимо повышения концентрации TGF- β у пациентов с синдромом Марфана также выявлены мутации гена рецепторов к TGF- β [3, 15]. С мутациями рецептора гена TGF- β 2 связывают открытие синдрома Loeys-Dietz, имеющего сходную с синдромом Марфана клиническую картину. Варианты и комбинации мутаций влияют на клиническую картину синдрома, меняющуюся среди членов одной и той же семьи [1, 10].

Мультигенные мутации, выявляемые в части случаев синдрома Марфана, могут дополнять клиническую картину такими знаками, как расщепление твердого нёба, извилистость артерий, небольшой диаметр разрывов аневризм аорты и другие особенности. Такой вариант отмечен выше и получил название «синдром аневризмы аорты Loeys–Dietz».

При всей кажущейся простоте диагноза синдрома Марфана, его верификация становится все более сложной, что во многом связано с открытием новых сходных генетических нарушений и, следовательно, открытием все новых синдромов дисплазии соединительной ткани, проявляющихся сходной клинической картиной.

Синдром Лойса–Дитца (Loeys–Dietz), описанный врачами G. C. Dietz, V. L. Loeys, очень схож по клинической картине с синдромом Эллерса–Данло (Ehlers–Danlos). Название синдрома Эллерса–Данло скрывает гетерогенную группу наследственных нарушений соединительной ткани (пока обозначены 4 типа) с аутосомно-доминантным путем передачи. Для больных характерны невысокий рост, треугольное лицо с тонкими чертами, хрупкое телосложение, повышенная мобильность суставов, перерастяжение, складчатость, морщинистость кожи, особенно на верхних конечностях (впечатление старческих рук). У части пациентов (4-й тип) отмечено по-

ражение аорты, сходное с таковым при синдроме Марфана.

Описаны другие синдромы и состояния, имеющие общие черты с синдромом Марфана (арахнодактилия, гомоцистеинурия и др.)

Очевидно, что для клиницистов приоритетной является не столько абсолютная верификация диагноза синдрома Марфана, сколько своевременность выявления тяжелой патологии соединительной ткани, своевременность выявления крайне опасного для больных повреждения сердечно-сосудистой системы.

С этих позиций знакомство с клинической картиной синдрома Марфана представляется очень важным.

Критерии для диагноза синдрома впервые разработаны в 1986 году на Берлинской конференции и были названы «Берлинской Нозологией». Следующий, Гентский пересмотр, выполнен в 1996 году в Генте [26].

Гентские критерии рекомендованы к широкому использованию врачами любых специальностей. Основанием для диагноза являются данные семейного анамнеза и комбинация больших и малых признаков синдрома.

Главные критерии включают в себя изменения скелета, патологию сердечно-сосудистой системы, патологию зрения и генетический диагноз. Основанием для диагноза служит наличие симптомов со стороны хотя бы двух основных систем, включенных в диагноз синдрома Марфана, а также вовлечение 3-й системы с наличием «малых» или «больших» признаков (табл. 1).

Семейный анамнез: у родственников 1-й линии (родители, кровный родственник, ребенок) наличие сходных диагностических критериев или наличие мутации *FBNI*.

Мутация *FBNI* у обследуемого лица.

Особенности скелета:

- 1) высокий, тонкий скелет, астеническое телосложение, долихоцефалия, заостренное, тонкое (птичье) лицо с уменьшенной нижней челюстью (микрогнатия). Непропорционально длинные верхние и нижние конечности по отношению к туловищу: уменьшение отношения верхней части туловища к нижней части (0,85 против нормы 0,93) или увеличение длины верхних конечностей;
- 2) арахнодактилия (длинные пальцы рук и ног, тонкие кости), с положительными тестами большого пальца и запястья. Положительный тест большого пальца: палец легко располагается поперек ладони и дистальная (ногтевая) фаланга выдается за границу сжатого кулака [30]. Положительный тест запястья: при обхвате большим пальцем и мизинцем области

Таблица 1

Критерии для диагноза синдрома Марфана
(для диагноза необходимо наличие 4 больших или 2 больших и 2 малых критериев)

Критерии	Максимальные	Минимальные
Семейный анамнез	Диагноз у родителей, детей, родственников	Нет
Генетика	Мутация FBN-1	Нет
Сердечно-сосудистые	Дилатация корня аорты	Пролапс митрального клапана
Глазные	Подвывих хрусталика	<ul style="list-style-type: none"> Уплотнение роговицы Удлинение глазного яблока
Скелетные	<ul style="list-style-type: none"> Впалая грудь: смещение кзади мечевидного хряща с углублением в нижней части грудной клетки, требующим операции Килевидная грудь: двустороннее уплощение грудной клетки с выступающей вперед грудиной Деформация стопы Признаки запястья и большого пальца Спондилолистез или сколиоз > 20° Удлинение рук (верхний предел более 1,05) Выступающие вертлужные впадины (данные Ro, МРТ) Уменьшение способности разгибания локтей (< 170°) 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренная экскавация (углубление) грудины Высокое, узкое, сводчатое (изогнутое) небо Типическое лицо Повышенная подвижность суставов
Легочные		<ul style="list-style-type: none"> Спонтанный пневмоторакс Апикальные буллы (буллезная эмфизема легких)
Кожа		<ul style="list-style-type: none"> Выражено растяжение Стрии Возвратные и/или раневые грыжи
ЦНС	Пояснично-крестцовая эктазия (растяжение твердой мозговой оболочки). Диагноз: КТ, МРТ	

- запястья их ногтевые фаланги выступают, накладываются друг на друга [27].
- искривление позвоночника: кифосколиоз более 20° или спондилолистез;
 - медиальное смещение внутренних лодыжек вследствие плоскостопия;
 - отсутствие возможности полного разгибания локтевых суставов (угол разгибания меньше 170°);
 - деформация грудной клетки: впалая, воронкообразная или килевидная (птичья) грудь с выступающей грудиной. Является следствием удлинённых, тонких ребер с широкими межреберными промежутками. Впалая грудь способствует уменьшению пространства между грудиной и позвоночником. В результате смещается положение сердца и легких. Килевидная деформация грудной клетки увеличивает емкость легких, что приводит к проблемам дыхания: спонтанный пневмоторакс, раннее развитие эмфиземы легких, склонность к хроническим обструктивным заболеваниям легких;
 - протрузия (выпячивание) вертлужных впадин (устанавливают при рентгенографии).
Также — ослабленный связочный аппарат, повышенная подвижность суставов, раннее развитие остеоартритов, высокое, арковидное небо

(причина ночного апноэ), расщепление твердого неба, «скрученность» зубов. Снижение плотности костной массы (остеопения, остеопороз).

Зрение: вследствие слабости связочного аппарата глаз дислокация хрусталика — «визитная карточка синдрома Марфана». Дистрофия, пролиферирующая ретинопатия, отслойка сетчатки, астигматизм, гипоплазия ресничной мышцы.

Миопия, глаукома с ранним началом, катаракта, ириты.

Прогрессирующая эктазия (расширение) твердой мозговой оболочки, эрозии позвоночной кости (более чем у 90% больных), возникают вследствие расширения (увеличения) спинального канала. Эктазия сопровождается болевым синдромом (боли в нижней части спины, в животе, нижних конечностях, онемение и слабость ног, головные боли).

Диагноз патологии с помощью радиографии, КТ или МРТ.

Кожа: тонкая, тянущаяся, раннее появление стрий на животе, бедрах, плечах, молочных железах. Стрии не связаны с увеличением или потерей подкожного жира. Грыжи. У женщин — высокая частота пролапса тазовых органов.

Сердечно-сосудистые изменения: расширение или аневризма аорты, аортальная регургитация с вовлечением синуса Вальсальвы, пролапс

митрального клапана, митральная регургитация. Кистозно-некротическая дегенерация клапанов, меди аорты и крупных артерий. Холодные конечности (дефицит кровообращения). Усталость, одышка, цианоз, стенокардия.

Главной причиной смерти больных синдромом Марфана является патология аорты, ведущая к формированию ее расслоения и аневризмы. Поэтому для пациентов с синдромом Марфана очень важным является динамический контроль состояния аорты. С этой целью используют следующие критерии.

1. Компьютерная томография позволяет проследить состояние аорты на всем протяжении, но даже с введением контраста она не обеспечивает диагноза надрывов внутреннего слоя.
2. Магнитно-резонансная томография считается «золотым стандартом» диагноза: даже без введения контраста позволяет количественно оценить степень несостоятельности аорты на всем протяжении. Информативность выше при использовании контраста. В то же время нет окончательных данных об абсолютной безопасности метода для плода [8]. Вряд ли метод пригоден для частого динамического контроля.
3. Транспищеводная эхокардиография: очень хороший метод для диагноза расслоения аорты, чувствительность и специфичность аналогичны методу МРТ (соответственно 98 и 97%). К недостаткам относят невозможность визуализировать дистальный отдел восходящей аорты (начало дуги аорты) и участок абдоминальной аорты, расположенный позади желудка. Если учесть, что при синдроме Марфана расслоение и разрыв аорты чаще происходит в восходящем отделе (типы I и II по М. Дебейки), то, очевидно, отмеченный недостаток не очень значим для данной патологии.
4. Эхокардиография (ЭХО-КГ): современный, эффективный и неинвазивный метод оценки состояния камер и клапанов сердца, грудного, абдоминального отделов аорты, диаметра корня аорты. Позволяет выявить аортальную регургитацию, аневризму аорты и другие нарушения. У пациентов с синдромом Марфана ЭХО-КГ рекомендуют выполнять раз в год при стабильном диаметре корня аорты ≤ 45 мм и два раза в год, если диаметр корня аорты > 45 мм.

ЭХО-КГ — единственный метод, который может быть использован с необходимой частотой для динамического контроля состояния аорты во время беременности.

Расслоение аорты в случаях синдрома Марфана чаще локализуется в области восходящей ее части и может распространяться на дугу, грудной и брюшной отделы. Реже разрыв лока-

лизуется в области нисходящей части грудной аорты, распространяясь вниз к брюшной аорте или вверх — к дуге и восходящей аорте (редко).

Лечение и образ жизни: ограничение физических нагрузок, регулярное обследование с динамическим контролем состояния аорты, диаметра ее корня. По показаниям — хирургическое восстановление аорты.

Медикаментозное лечение включает в себя назначение бета-блокаторов как обладающих отрицательным инотропным эффектом, снижающих пульсовое давление, возможно, улучшающих эластические свойства аорты. Это лечение признано стандартом для взрослых, особенно при диаметре аорты более 40 мм, чему способствовало сообщение об уменьшении скорости дилатации аорты на фоне постоянного применения 212 мг/сут пропранолола [22].

В последние годы при синдроме Марфана с целью защиты аорты используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (снижают АД, контролируют регургитацию), блокаторы рецепторов к ангиотензину II. В частности, положительный эффект лозартана показан в когортном наблюдении 18 детей с синдромом Марфана [5].

Беременность является периодом крайне высокого риска для женщин с синдромом Марфана. Именно в этот период резко возрастает вероятность прогрессирующего расслоения и разрыва аорты, что связано с увеличением гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку.

Беременность сопровождается повышением частоты сердечных сокращений (на 10–20 уд/мин), увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК), снижением периферического сосудистого сопротивления (влияние прогестерона), что отражается на сердечном выбросе. Сердечный выброс возрастает уже с 6–8 недель, достигая максимума в 28–32 недели беременности, когда превосходит исходный на 30–50%. Рост ударного и минутного объема сердечного выброса сопровождается увеличением конечно-диастолического объема и гипертрофией левого желудочка.

Родовой акт является дополнительным серьезным затруднением для сердечно-сосудистой системы, так как во время каждой схватки (потуги) из сокращающейся матки в общий кровоток поступает до 500 мл крови. С окончанием схватки указанный объем крови вновь притекает в сосудистую систему матки. Таким образом, на протяжении всего родового акта наблюдается пульсирующее увеличение объема крови в центральных сосудах с повышением во время схватки ударного и минутного объема сердечного выброса на 50%.

Максимальная нагрузка на сердце происходит в период изгнания, когда объем сердечного выброса возрастает на 80% по сравнению с периодом беременности и может достигать 9 литров в минуту [9].

Очевиден риск указанных гемодинамических изменений во время беременности и родов для состояния аорты у пациенток с синдромом Марфана. Не случайно Американской Ассоциацией Сердца и Американской Коллегией Кардиологов (АНА/АСС) синдром Марфана, наряду с осложненной коарктацией аорты и легочной гипертензией, отнесен к состояниям, при которых беременность сопряжена с 25–50% смертностью.

Прогноз исхода беременности и риска материнской смертности фактически находится в непосредственной зависимости от состояния корня и восходящей части аорты, их диаметра и скорости расширения. Учитывают анамнез: эпизод хирургического замещения корня и прилегающей части аорты, с одной стороны, позволяет надеяться на благополучный исход беременности, а с другой — является сигналом возможного расслоения других участков аорты. Имеют значение такие состояния, как степень аортальной регургитации, развитие застойной сердечной недостаточности, аритмий.

Что касается диаметра корня аорты, то до настоящего времени нет единого мнения, какой его размер следует считать относительно безопасным для беременности. Отдельные консенсусы и авторы полагают безопасным диаметр 44–45 мм, больше которого беременность противопоказана, необходимо протезирование аорты [7, 21]. Однако в подавляющем большинстве последних консенсусов, сообщений кардиологов и кардиохирургов критическим для беременности признается диаметр корня аорты >40 мм. Беременность в таких случаях сопряжена с 10%-ным риском расслоения и поэтому абсолютно противопоказана до выполнения реконструктивной операции [4, 12].

В то же время кардиологи соглашаются, что операция по замене части аорты не исключает повышения риска расслоения других ее участков при беременности [12]. В силу отмеченных гемодинамических изменений беременность фактически индуцирует процесс расслоения аорты. Показано неблагоприятное влияние беременности не только на текущее, но и на последующее состояние аорты [21].

Осложнение может развиваться на любом этапе беременности, но чаще — во второй ее половине и во время родов. По данным U. Elkayam et al. (1995), основанным на анализе 15 беременностей на фоне синдрома Марфана, в большинстве

случаев сердечно-сосудистые осложнения (расширение восходящей аорты с регургитацией, застойная сердечная недостаточность или расслоение аорты) произошли во II–III триместрах и во время родов. Авторы отмечают большую протяженность повреждения аорты с вовлечением подвздошных и коронарных артерий в части случаев [8].

В обзоре данных литературы с 1995 по 2007 год (29 случаев беременностей на фоне синдрома Марфана) расслоение аорты в 18 случаях произошло в 24–40 недель, в 6 — после родов и лишь в 5 случаях в сроки 13–20 недель. В подавляющем большинстве случаев имелось расслоение аорты в восходящем отделе, реже — в нисходящем, еще реже — с захватом обоих отделов [13].

Чрезвычайно высокая вероятность расслоения аорты, развития других сердечно-сосудистых осложнений — не единственная проблема беременности на фоне синдрома Марфана.

Слабость, изменение структуры соединительной ткани способствуют нарушению функционального состояния шейки матки с развитием истмико-цервикальной недостаточности, дилатацией до 2–3 см уже к середине или концу II триместра беременности. Поэтому беременность в 21% случаев осложняется самопроизвольным абортom, в 12% случаев — преждевременными родами [24].

Слабость коллагеновых структур оболочек способствует преждевременному излитию околоплодных вод. Перинатальная смертность достигает 7% [11]. Повышен риск развития предлежания плаценты, послеродовых кровотечений, выворота матки [2, 19, 20]. Отмечено плохое заживление ран. Очевидно, что причины этих осложнений также во многом связаны с недостаточностью соединительнотканых структур полового аппарата.

У беременной женщины с синдромом Марфана имеется 50%-ная вероятность наследования патологии ее плодом.

Тактика ведения беременности на фоне синдрома Марфана предусматривает определенные правила:

- 1) идеальный вариант — всестороннее обследование еще на этапе планирования беременности. Важным моментом на этом этапе является информация о состоянии аорты на всем ее протяжении. Для этой цели пригодны КТ с контрастом, МРТ с контрастом, транспищеводная эхокардиография. При наличии дилатации желудочков с целью исключения желудочковых аритмий рекомендуют холтеровское мониторирование, т. е. круглосуточную запись электрокардиограммы [31];

- 2) показано генетическое консультирование; для генетического диагноза проводят хорионбиопсию, амниоцентез.
- 3) обязательно обсуждение с пациенткой всех рисков, связанных с беременностью;
- 4) беременная должна находиться под постоянным наблюдением как акушера, так и кардиолога;
- 5) любые сопутствующие инфекционно-воспалительные заболевания, инвазивные, стоматологические вмешательства и операции должны протекать под защитой антибактериальных средств;
- 6) беременная должна постоянно получать препараты, уменьшающие риск расширения и расслоения аорты. Назначения проводит и контролирует кардиолог;
- 7) обязателен постоянный эхокардиографический контроль состояния аорты, периодичность контроля — один раз в триместр и непосредственно перед родами, а в случае диаметра корня аорты ≥ 40 мм — ежемесячно или 2 раза в месяц [4, 13].

Как вне, так и во время беременности пациенткам рекомендуют бета-блокаторы. Выше отмечено, что, урежая частоту сердечных сокращений и снижая АД, бета-блокаторы замедляют процесс расширения и расслоения аорты. В процессе беременности предпочтение отдают селективным бета-блокаторам как не влияющим на маточный тонус. Из них менее опасны для плода лабеталол и метапролол. Дозу подбирают по частоте сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на субмаксимальную (допустимую) физическую нагрузку: ЧСС не должна превышать 110 уд/мин [12]. В покое желательная ЧСС должна быть менее 60 уд/мин, что требует увеличения доз бета-блокаторов по сравнению с состоянием до беременности [29].

Во время беременности не используют препараты блокаторов рецепторов к ангиотензину II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в связи с их неблагоприятным влиянием на плод (категория D). Для контроля АД рекомендуют назначение гидралазина.

В отношении метода родоразрешения беременных с синдромом Марфана специалисты фактически придерживаются единой точки зрения. Полагают, что при диаметре аорты ≤ 40 мм и отсутствии сердечных осложнений (клапанная регургитация, застойная сердечная недостаточность и др.) или акушерских проблем показаны роды через естественные родовые пути с укорочением периода изгнания (акушерские щипцы, вакуум-экстрактор).

Роды проводят на фоне эпидуральной анестезии. В время родов проводят постоянную вну-

тривенную инфузию бета-блокаторов [4, 14, 18], что позволяет контролировать АД во время родов, обеспечивает защиту от болевого синдрома и родового стресса [13].

В то же время проведение эпидуральной анестезии может встретить определенные трудности, связанные с эктазией твердой мозговой оболочки, отмечаемой у 70% больных [17]. Это обстоятельство должно быть известно анестезиологу.

С целью минимизации напряжения стенок аорты рекомендуют положение на левом боку или полувертикальное положение во время родов.

При диаметре корня аорты более 40 мм и/или прогрессирующей дилатации аорты во время беременности, наличии в анамнезе операции по восстановлению аорты, а также в случаях выраженной аортальной регургитации, сердечной недостаточности показано кесарево сечение [8, 4, 14].

Представляется, что стремление к отказу от кесарева сечения у части пациенток с синдромом Марфана не совсем оправдано. Значимое увеличение гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему происходит в течение всего периода родов, включая период раскрытия. Кроме того, влагалищные родоразрешающие операции не исключают полностью периода изгнания. Иными словами, у всех пациенток с синдромом Марфана роды представляют слишком большой ближайший и отдаленный риск расслоения аорты. По этой причине представляется целесообразным исключение у них нагрузки сердечно-сосудистой системы процессом родов через естественные родовые пути.

Следует отметить, что в настоящее время нет достаточно репрезентативных международных данных о состоянии аорты у женщин с синдромом Марфана, перенесших роды через естественные родовые пути. Это обстоятельство также ставит под сомнение целесообразность проведения влагалищных родов при синдроме Марфана.

Расслоение аорты — самое тяжелое осложнение беременности и родов. Показано немедленное оперативное лечение, все зависит от быстроты и правильности диагноза, быстроты оказания квалифицированной кардиологической хирургической помощи. Поэтому рекомендовано проводить наблюдение и родоразрешение пациенток с синдромом Марфана в специализированных стационарах с отделениями кардио-торакальной хирургии [4].

Если расслоение аорты происходит в I или II триместрах, операцию проводят во время беременности, хотя исход для плода сомнителен как в связи с хирургическим вмешательством у матери, так и с необходимостью дальнейшей при беременности медикаментозной терапии, включая, по показаниям, непрямые антикоагулянты. Поэтому

полагают, что при расслоении аорты в I триместре беременность лучше закончить аборт [8].

Если расслоение аорты происходит в III триместре, рекомендуют срочную операцию кесарева сечения с последующим одномоментным восстановлением аорты [6, 28].

В обзоре литературы, касающемся 40 беременных, оперированных по поводу расслоения аорты во время беременности и родов, отмечена 15%-ная смертность женщин и еще более высокая перинатальная смертность. Однако перинатальная смертность снизилась с 50% в 1990–1994 годах до 10% в 2002–2004 годах в связи с выполнением хирургического лечения аорты непосредственно после операции кесарева сечения [6].

Высокий риск расслоения аорты во время беременности фактически определил время для ее плановой хирургической реконструкции: операция показана до беременности в следующих случаях: 1) при диаметре корня аорты >50 мм, 2) при диаметре корня аорты <50 мм, если имеется семейный анамнез расслоения аорты или наблюдается гемодинамически значимая аортальная регургитация (необходима замена клапана). Риск для последующей беременности — наличие механического протеза клапана, что требует постоянной антикоагулянтной терапии [4].

Расслоение аорты, как правило, сопровождается ярко выраженной клинической картиной.

Надрывы интимы характеризуются болевым синдромом и коллаптоидными реакциями. Боли жгучие, давящие, локализованные и иррадирующие. В зависимости от участка повреждения боли иррадируют в грудь, шею, спину, живот, поясницу, нижние конечности.

Болевой синдром нарастает при расслоении стенки аорты. Появляются цианоз, повторные обмороки, симптомы анемизации. На ЭКГ — признаки коронарной недостаточности, очаговые изменения миокарда.

Полный разрыв стенки аорты сопровождается развитием терминального состояния, запредельного шока.

В Ленинграде — Санкт-Петербурге за 30 лет (1981–2010) погибли при беременности и во время родов 6 женщин с синдромом Марфана. Средний возраст погибших $26,7 \pm 1,2$ лет (23–32 года). Первородными были трое, у одной в анамнезе отмечен аборт раннего срока, еще у двоих в возрасте 19 и 22 года были роды: в одном случае — через естественные родовые пути, в другом — кесаревым сечением в связи с тяжелой комбинированной патологией зрения (показатель материнской смертности — 0,4 на 100 000).

За этот же период времени от экстрагенитальных заболеваний при беременности и во

время родов погибло всего 155 женщин (10,95 на 100 000 живорожденных детей). Таким образом, доля синдрома Марфана в экстрагенитальной патологии с летальным исходом при беременности, в родах и послеродовом периоде составила 3,87%.

Следует отметить, что лишь в одном случае (надклапанный разрыв аорты, расслоение дуги, грудного, брюшного отделов аорты, расслоение стенки брахицефального ствола, расслоение стенки подвздошных и верхнебрюшечной артерии, тампонада полости перикарда 800 мл крови) смерть произошла при недоношенной беременности (28–29 нед, плод 1180/38). В остальных 5 случаях расслоение аорты наступило при доношенной беременности, масса плодов 3140,0–3700,0 г, длина 50–52 см. Антенатально погибли два плода (смерть беременной и кесарево сечение при беременности 28–29 нед. на антенатально погибшем плоде). Остальные четверо детей живы, оценка по шкале Апгар при рождении 2/5–8/9 баллов.

Операцией кесарева сечения разрешены 3 женщины, показания: развитие терминального состояния в конце 1-го периода родов, расслоение аорты и других магистральных сосудов в 28–29 нед, отслойка плаценты при доношенной беременности. У двух пациенток произошли спонтанные роды, одна женщина погибла на фоне доношенной беременности.

Осложнения родов: преждевременное излитие околоплодных вод, быстрые роды, преждевременная отслойка плаценты, послеродовое кровотечение (остановлено при ручном обследовании матки).

В большинстве случаев смерть наступила после родоразрешения (1–10-е сутки), в одном случае — во время беременности и в одном — во время операции кесарева сечения (операция в связи с развитием терминального состояния в конце периода раскрытия).

Анализ ведения пациенток позволяет сделать вывод о недостаточной информированности не только врачей-акушеров, но и терапевтов относительно такой патологии, как врожденная дисплазия соединительной ткани с ее крайним риском для беременности. Так, все без исключения беременные не только очень регулярно наблюдались в женских консультациях (вплоть до 17 посещений за 15 недель!), получали лечение в дневных стационарах, но и все без исключения в разные сроки были госпитализированы в отделения патологии беременности (часть — двукратно за беременность). Иными словами, все эти пациентки многократно за беременность были осмотрены врачами разной квалификации, как акушерами, так и терапевтами.

Очевидно, что до беременности пациенткам также приходилось сталкиваться с врачебной помощью, но ни в одном случае диагноз синдрома Марфана как до беременности, так и во время беременности не был поставлен. В то же время фактически у всех погибших были отмечены как большие, так и малые критерии синдрома Марфана. Это высокий рост (175–176 см) в сочетании с дефицитом массы тела, сколиоз, осложненная миопия, односторонний или двусторонний подвывих хрусталика, микрогнатия, глубокий прикус и др. Очевидно, что более внимательное обследование обнаружило бы у них и другие признаки синдрома.

Терапевты при осмотрах отмечали грубый систолический шум на аорте, акцент 2-го тона на аорте, на ЭКГ: блокаду левой ножки пучка Гиса, атриоventрикулярную блокаду, суправентрикулярную тахикардию, отмечали анемию, гипертоническую болезнь. Последний диагноз имелся у большинства погибших при динамике АД 140/60–140/50–130/50 мм рт. ст., что являлось несомненным признаком гемодинамически значимой недостаточности аортального клапана.

Показаниями для госпитализации были угроза невынашивания беременности, подозрение на аортальный порок, преэклампсия, гипертоническая болезнь, анемия, носовое кровотечение. Но ни в одном случае пребывание на стационарной койке и многократные осмотры терапевтов, занятых на работе в женских консультациях и родильных домах, не прояснили ситуацию: ни в одном случае не было назначено осмотра кардиолога, не была выполнена ЭХО-КГ, не заподозрен правильный диагноз.

При патологоанатомическом исследовании у всех погибших диагностирована расслаивающая аневризма восходящего отдела, дуги, иногда еще и грудного, брюшного отделов аорты, надклапанные разрывы аорты с массивной тампонадой перикарда.

Согласно классификации М. Дебейки, в трех случаях имелся 1-й тип расслоения аорты (место разрыва — восходящая аорта, расслоение распространено на дугу, грудной и брюшной отделы). В двух случаях 3-й тип: расслоение в нисходящей грудной аорте с вовлечением брюшной аорты и ретроградно — дуги и восходящей аорты. В одном случае расслоение было ограничено восходящим отделом аорты (2-й тип по М. Дебейки).

Отмечены мешотчатые расширения в области корня аорты или ширина корня аорты 4,5–5,5 см, множественные продольные разрывы интимы на протяжении аорты, поперечные надрывы над полулунными клапанами и др. В одном случае

поперечный разрыв аневризмы грудного отдела аорты сопровождался кровоизлиянием в левую плевральную полость с развитием массивного гемоторакса (2830 мл).

Фактически у всех погибших была увеличена масса сердца (350–380–385 г), имелась гипертрофия желудочков, больше — левого (1,5–1,7–2,0 см), поражение аортального и митрального клапанов, признаки хронической застойной сердечной недостаточности.

Очевидно, что отмеченные тяжелые патоморфологические изменения развивались в течение достаточно длительного времени и, безусловно, сопровождалась выраженной клинической картиной. Однако вплоть до терминального состояния, индуцированного разрывом в области восходящей части, дуги и/или грудного отдела аорты и развитием массивного гемоперикарда или гемоторакса, признаки тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы оставались незамеченными.

Диагноз острого расслоения аорты и синдрома Марфана поставлен до аутопсии лишь в 2 случаях, в остальных заключительными клиническими диагнозами были инфаркт миокарда, ТЭЛА, кардиогенный шок.

В большинстве случаев осталась без внимания та клиническая картина, которая сопровождала расслоение аорты и которая в ряде случаев прослеживалась в течение нескольких дней. Пациентки отмечали удушье, затрудненное дыхание, чувство распирания в грудной клетке, колющие острые и резкие боли в области груди, за грудиной и в области сердца, слабость, головокружение. Жалобам сопутствовали артериальная гипотензия (80–90–100/50 мм рт. ст.), тахикардия (94–100 уд/мин), анемия, не соответствующая кровопотере в родах (104–108 г/л), цианоз. Разная степень выраженности указанных симптомов имелась уже при поступлении беременных в родильный дом и фактически являлась причиной госпитализации, но эту клинику скрывали шаблонные диагнозы «преэклампсия», «гипертоническая болезнь» и другие, указанные выше. Иными словами, формальный осмотр больных, поверхностный, беглый сбор анамнеза и стерео-

Таблица 2

Материнская смертность от осложнений беременности и родов на 100 000 живорожденных детей по Санкт-Петербургу, 1991–2010 гг.

Показатели	1991–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2010
Кровотечения	4,2	1,8	2,0	1,6
Разрыв матки	2,1	0,6	0,5	0,4
Эклампсия	5,3	6,1	1,0	2,0

Таблица 3

Структура материнской смертности, Санкт-Петербург, 1991–2010 гг.

Показатели	1991–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2010
	% ±m	% ±m	% ±m	% ±m
Кровотечения	7,4±2,5	5,3±3,0	6,9±3,3	7,5±3,6
Разрыв матки	3,7±1,8	1,8±1,7	1,7±1,7	1,9±1,9
Эклампсия	9,2±2,8	17,5±5,0	3,5±2,4	9,4±4,0
Аборт	33,3±4,5	14,0±4,6	10,3±4,0	9,4±4,0
Эктопическая беременность	7,4±2,5	7,0±3,4	10,3±4,0	1,9±1,9
ЭОВ	0	1,8±1,7	0	0
Сепсис	6,5±2,4	17,5±5,0	19,0±5,1	15,1±4,9
Экстрагенитальные заболевания	28,7±4,3	28,1±5,9	43,1±6,5	49,0±6,9
Анестезия	3,7±1,8	3,6±2,4	3,5±2,4	3,8±2,6
ТЭЛА	0	3,6±2,4	1,7±1,7	1,9±1,9

тип мышления являлись главными причинами, которые исключали правильный диагноз, своевременную и адекватную помощь.

В Санкт-Петербурге в последние десятилетия произошли существенные изменения структуры материнской смертности: наряду со снижением общего показателя материнской смертности с 48,0–57,1 на 100 000 живорожденных детей соответственно в 1986–1990 и 1991–1995 гг. до 28,5–17,5 в 2001–2005 и 2006–2010 гг., значительно снизилась смертность от прямых акушерских причин (табл. 2).

В то же время в структуре материнской смертности резко выросла доля экстрагенитальных заболеваний (табл. 3).

Анализ случаев смертей вследствие синдрома Марфана свидетельствует, что лечение экстрагенитальных заболеваний при беременности имеет большие и неиспользованные резервы для снижения материнской смертности. Эти резервы заключаются в организации качественной службы помощи беременным с экстрагенитальными заболеваниями, что предполагает:

- 1) коренное изменение качества медицинской помощи на уровне поликлиник детской и взрослой сети: недопустима сложившаяся ситуация, когда у женщин репродуктивного возраста, прошедших за свою жизнь через руки многих врачей, остается не выявленной тяжелейшая, угрожающая жизни патология, с которой она начинает беременность;
- 2) наблюдение и родоразрешение беременных с сердечно-сосудистыми и другими серьезными заболеваниями в специализированных отделениях, за отсутствием последних — обязательное совместное ведение врачами-акушерами и профильными специалистами;
- 3) целенаправленное повышение квалификации терапевтов, врачей общей практики, за-

нятых на работе в лечебных учреждениях акушерско-гинекологического профиля;

- 4) повышение информированности врачей акушеров-гинекологов относительно экстрагенитальных заболеваний, их клиники, рисков для беременной женщины и ее плода.

Литература

1. A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrome / Pereira L. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 148–153.
2. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome / Rossiter J. P. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1599–1606.
3. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial and skeletal development caused by mutations in TGF-βR1 or TGF-βR2 / Loeys B. L. [et al.] // *Nat. Genet.* — 2005. — Vol. 37. — P. 275–281.
4. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease / Hiratzka L. F. [et al.] // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 1544–1579.
5. Angiotensin II blockade and aortic-root dilatation in Marfan's syndrome / Brooke B. S. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2787–2795.
6. Aortic dissection in pregnancy / Immer F. F. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 76. — P. 309–314.
7. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update / Therrien J. [et al.] // *Can. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 17. — P. 1029–1050.
8. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome / Elkayam U. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123. — P. 117–122.
9. *Connolly H. M. Pregnancy and the Heart* // *Mayo Clinic Cardiology Review* / ed. J. G. Murphy. — Philadelphia: Wolters Kluwer, 2000. — P. 533–547.
10. Delineation of the Marfan phenotype associated with mutations in exons 23–32 of the FBN1 gene / Putnam E. A. [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 1996. — Vol. 62. — P. 233–242.

11. Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is associated with increased aortic diameter and decreased survival / Silverman D. I. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 1062–1067.
12. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease / Bonow R. O. [et al.] // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118. — P. e523–e661.
13. *Goland S., Elkayam U.* Cardiovascular problems in pregnant women with Marfan syndrome // *Circulation* — 2009. — Vol. 119. — P. 619–623.
14. Guidelines on the management of valvular heart disease / Vahanian A. [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 230–268.
15. Heterozygous TGF- β 2 mutations in Marfan syndrome / Mizuguchi T. [et al.] // *Nat. Genet.* — 2004. — Vol. 36. — P. 855–860.
16. *Judge D. P., Dietz H. C.* Marfan's syndrome // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1965–1976.
17. *Lachandani S., Wingfield M.* Pregnancy in women with Marfan's syndrome // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 110. — P. 125–130.
18. *Manalo-Estrella P., Baker A. E.* Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy // *Arch. Pathol.* — 1967. — Vol. 83. — P. 336–341.
19. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome / Rahman J. [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 2003. — Vol. 48. — P. 723–728.
20. Obstetric complications in Marfan's syndrome pregnancy / Patemoster D. M. [et al.] // *Minerva Gynecol.* — 1998. — Vol. 50. — P. 441–443.
21. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome / Meijboom L. J. [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 914–920.
22. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome / Shores J. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 1335–1341.
23. *Pyeritz R. E., McKusick V.* Marfan's syndrome: diagnosis and management // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 300. — P. 772–777.
24. *Pyeritz R. E.* Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome // *Am. J. Med.* — 1981. — Vol. 71. — P. 784–790.
25. *Pyeritz R. E.* A small molecule for large disease // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2829–2831.
26. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / De Paepe A. [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 1996. — Vol. 62. — P. 417–426.
27. *Steinberg I.* A simple screening test for the Marfan syndrome // *Am. J. Roentgenol.* — 1966. — Vol. 97. — P. 118–121.
28. Successful near-term pregnancy outcome after repair of a dissecting thoracic aortic aneurism at 14 weeks gestation / Tilak M. [et al.] // *Can. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 52. — P. 1071–1075.
29. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancies in humans / Greenwood J. P. [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2200–2204.
30. *Walker B. A., Murdoch J. L.* The wrist sign // *Arch. Intern. Med.* — 1970. — Vol. 71. — P. 348–351.
31. *Yetman A. T., Bornemeier R. A., McCrindle B. W.* Long-term outcome in patients with Marfan syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 329–332.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

MARFAN SYNDROME AND PREGNANCY

Repina M. A., Kusmina-Krutetskaya S. R.

■ **Summary:** Review of information on the Marfan's syndrome diagnostic and therapeutic aspects in pregnancy women and 6-th cases in the Leningrad=Saint-Petersburg 1981–2010 years. Most women (5) developed aortic dissection in the late pregnancy. Aortic dissection type I DeBaKey was in the three cases, type II was in the one case and type III — in two cases. Three patients delivered by cesarean section. Two fetuses dead in the antenatal period, another four children are live. Physicians are needs more information about pregnancy in women with Marfan syndrome.

■ **Key words:** pregnancy; Marfan syndrome.

■ Адреса авторов для переписки

Репина Маргарита Александровна — д. м. н., профессор, кафедра репродуктивного здоровья женщины СПбМАПО. 195015, СПб., Кирочная, 41. **E-mail:** rectorat@spbmapo.ru.

Кузьмина-Крутецкая Светлана Рэмовна — доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии СПбМАПО. 195015, СПб., Кирочная, 41. **E-mail:** krutetskaya-sr@avaclinic.ru.

Repina Margarita A. — MD, professor, Department of Reproductive Health of Women. St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies 195015, Saint-Petersburg, Kirochnaya, 41.

E-mail: rectorat@spbmapo.ru.

Kuzmina-Krutetskaya Svetlana R. — assistant professor, Department of cardio-vascular surgery St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. 195015, Saint-Petersburg, Kirochnaya, 41.

E-mail: krutetskaya-sr@avaclinic.ru.