

Болезнь Марфана

А.А. Тер-Галстян, Ар.А. Галстян, А.Р. Давтян

The Marfan syndrome

A.A. Ter-Galstyan, Ar.A. Galstyan, A.R. Davtyan

Медицинский центр «Арабкир»; Институт здоровья детей и подростков; Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Представлен обзор современных сведений о болезни (синдроме) Марфана — наследственном заболевании соединительной ткани, связанном с мутацией в гене фибриллина FBN1. Синдром характеризуется триадой основных признаков: поражением скелета, сердечно-сосудистой системы и органа зрения. В публикации затронуты вопросы диагностики, классификации заболевания и лечения с целью предотвращения осложнений.

Ключевые слова: наследственная патология соединительной ткани, синдром Марфана, классификация, клинические проявления, диагностика, лечение.

The paper reviews the current information on the Marfan syndrome, an inherited connective tissue disorder associated with mutation in the fibrillin FBN1 gene. The syndrome is characterized by a triad of abnormalities of the skeletal, cardiovascular, and ocular systems. The paper touches upon the diagnosis, classification, and treatment of the disease in order to prevent its complications.

Key words: inherited connective tissue disorder, Marfan syndrome, classification, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Принято считать, что болезнь (синдром) Марфана описал французский педиатр, член Национальной академии медицины, профессор А. Marfan в 1896 г. Впоследствии было показано, что представленная им больная имела иную патологию. Истинную клиническую картину болезни Марфана, по-видимому, впервые описал Э.Ш. Ашар в 1902 г.

Генетические данные и патогенез

Болезнь Марфана (OMIM¹ №154700) является наследственным заболеванием соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования [1–4]. В основе заболевания лежит нарушение синтеза одного из основных белков соединительной ткани — фибриллина, что приводит к нарушенному строению α -цепи коллагена I типа и эластина, входящих в структуру клапанов сердца, миокарда, стенок сосудов, органа зрения и опорно-двигательного аппарата [5].

Ген фибриллина-1 (FBN1) располагается на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15q21 [1, 3]. Считается, что в 75% случаев заболевание наследу-

ется от кого-либо из родителей, а в остальных 25% случаев оно вызывается мутациями *de novo* [4]. Болезнь Марфана имеет выраженную генетическую гетерогенность: к настоящему времени в различных семьях идентифицировано более 550 мутаций гена FBN1 [1, 6]. Среди них миссенс-мутации составляют 57%, мутации со сдвигом рамки считывания — 18%, мутации в сайтах сплайсинга — 16%, нонсенс мутации — 8% [1, 7].

При классическом синдроме, когда имеет место мутация в домене EGF-like (epidermal growth factor) гена FBN1, нарушается связывание кальция с фибриллином, вследствие чего последний утрачивает устойчивость к протеазам [8]. В то же время выявлен ряд мутаций гена FBN1, ассоциированных с другими клиническими фенотипами: MASS (Mitral valve, Aorta, Sceleton, Skin) синдром, изолированная эктопия хрусталиков, краниосиностоз Шпринтцена—Гольдберга (Shprintzen—Goldenberg), аутосомно-доминантная форма синдрома Вейла—Марчезани (Weill—Marchesani).

В последние годы был выделен синдром Марфана 2-го типа, обусловленный мутацией гена рецептора 2 трансформирующего фактора роста- β (локализация гена 3p22). В клиническом статусе преобладают скелетные деформации, кардиоваскулярные расстройства, но отсутствует поражение глаз [2, 9, 10]. По-видимому, в части случаев синдром Марфана связан с мутациями в генах FBN2, FBN3 [1, 6, 11–13]. Поэтому для верификации диагноза целесообразно использовать не толь-

¹ Online Mendelian Inheritance in Man.

ко клинические, но и молекулярно-генетические методы.

Клинические проявления

Болезнь Марфана может протекать в виде явно выраженной (развернутой) и стертой (абортивной) форм. В симптомокомплекс в основном входят следующие клинические признаки: высокорослость, арахнодактилия, скелетные деформации, нарушения органов зрения, патология сердца и крупных сосудов. При тяжелом течении заболевание может манифестировать в периоде новорожденности с развитием недостаточности клапанов сердца и дилатацией проксимальной части аорты, усугубляющей сердечную недостаточность, которая приводит к смерти ребенка в течение первого года жизни [14, 15]. Стертая форма проявляется преимущественным поражением одной из систем организма (сердечно-сосудистой, органов зрения, опорно-двигательного аппарата). По МКБ-10, синдром Марфана относят к классу XVII: врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения — код Q87.

Поражение сердца и сосудов при синдроме Марфана выявляется у 85—95% больных и определяет прогноз их жизни. Характерны дилатация, расслаивающаяся аневризма восходящей аорты, пролапс митрального клапана, недостаточность митрального и аортального клапанов (поражение эластических структур створок и сухожильных нитей клапанов, вплоть до их разрыва), нарушение функции би и трикуспидальных колец, их ранняя кальцификация. Свойственные заболеванию гистологические изменения определяются как эрдгеймовский (Erdheim) некроз, или кистозная медиальная дегенерация сосудистой оболочки. В аорте и аортальных клапанах происходит нарушение формирования эластического каркаса с некрозом и фрагментацией эластических волокон, разрушением коллагеновых волокон, дистрофией гладкомышечных клеток с накоплением в межволокнистом пространстве базофильного слизеподобного вещества (мукополисахарида) и появлением множественных кист [1, 16—18].

Разрыв аневризмы аорты (чаще мешотчатой) с тампонадой сердца встречается у взрослых, однако может наблюдаться и у детей первых лет жизни. Аортальная недостаточность при синдроме Марфана способствует дилатации синусов Вальсальвы и клапанного кольца. Миксематозные изменения клапанов могут сопровождаться перфорацией створок, дилатацией корня аорты. Тяжелейшим осложнением считается развитие расслаивающейся аневризмы аорты с внутристеночной гематомой, что проявляется выраженным болевым синдромом и тяжелыми центральными и периферическими ге-

модинамическими нарушениями [1, 19, 20]. Аневризмы могут возникать не только в разных отделах аорты, но и в крупных ветвях легочной артерии, в венечных, сонных, лучевых, бедренных, локтевых, мозговых сосудах [2, 21, 22].

При синдроме Марфана нередко выявляются врожденные пороки сердца: дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, дисплазия правого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, а также пролапс митрального клапана (первичный), дополнительные хорды и трабекулы в полостях желудочков. Этот контингент больных относится к группе риска по развитию инфекционного эндокардита (панкардита).

Нередко при синдроме Марфана регистрируется нарушение ритма и проводимости сердца (мерцание предсердий, внутрижелудочковые блокады, синдромы Вольфа—Паркинсона—Уайта, Клерка—Леви—Кристеско, удлинение интервала Q—T), что может сопровождаться поражением мелких коронарных артерий в виде сужения их просвета. Указанные нарушения в сочетании с организацией клапанных пороков сердца приводят преимущественно к гипертрофии левого желудочка. Оклюзия коронарных стволов расслаивающимся корнем аорты может служить причиной инфаркта миокарда.

Скелетные аномалии проявляются килевидной или воронкообразной деформацией грудной клетки, сколиозом, аномалиями черепа и лица (долихоцефалия, гипоплазия скулы). Характерны высокое небо, гипермобильность и вывихи суставов, переломы костей, медиальное смещение внутренних лодыжек в результате продольного плоскостопия, протрузия продольного плоскостопия, протрузия ветлужной впадины. Отмечается контрактура локтевых суставов (угол < 170°).

Одним из ведущих клинических симптомов является поражение органов зрения, в частности, слабость связочного аппарата хрусталика приводит к его подвывиху или полному вывиху. Нередко хрусталик малого размера, шарообразной формы; может развиваться эктопия хрусталиков вследствие надрывов, разрывов и деструкции связок. Часто находят гетерохромию и колобомы радужек, мега-локорнеа, голубые склеры, катаракту, гипоплазию радужной оболочки, цилиарной мышцы и пигментной каймы зрачкового края, изменение калибра сосудов сетчатки. Длина оси глазного яблока увеличена, что ведет к миопии и является предрасполагающим фактором к отслойке сетчатки. Открытоугольную глаукому некоторые авторы также считают маркером синдрома Марфана.

У больных обнаруживается недостаточное развитие подкожной жировой клетчатки, на коже (преимущественно на плечах, в средней части

спины, на бедрах) отмечаются атрофические стрии, не связанные с изменениями массы тела, беременностью или повторяющимися стрессами [2, 23]. Встречаются поликистоз почек, удвоение мочеточников, деформации желчного пузыря, дополнительная селезенка, холестаз и гепатомегалия. Поражение бронхолегочной системы проявляется спонтанным пневмотораксом, апикальными буллами на рентгенограмме грудной клетки с картиной маленького сердца («капельное» сердце) и расширенной тенью восходящей аорты [1, 2, 21, 24–26]. У больных чаще, чем в обычной популяции, выявляются паховые и бедренные грыжи, варикозное расширение вен, разрыв межпозвоночных связок, организация межпозвоночных грыж, опущение матки, мочевого пузыря, почек [27].

У 60% больных с синдромом Марфана при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяются расширение твердой мозговой оболочки, цисты и дивертикулы паутинной оболочки спинного мозга, преимущественно в люмбосакральной области, что приводит к сужению невралгического канала, утончению рогов спинного мозга, менингоцеле. У детей этот признак встречается реже чем у взрослых [3, 28].

Динамическое наблюдение за пациентами с синдромом Марфана показало, что характерные поражения различных органов и систем у детей и подростков с возрастом становятся более четкими и выраженными. Так, во многих случаях дилатация аорты с регургитацией постепенно прогрессирует в течение нескольких лет. Поэтому обязательны консультации кардиолога (кардиохирурга) 2 раза в год, проведение доплер-эхокардиографии, особенно при расширении корня и дуги аорты более чем на 50% от нормы. Кроме того, больные нуждаются в наблюдении клинического генетика, офтальмолога, специалиста лучевой диагностики [1, 2, 18, 29, 30]. Синдром Марфана включен в список нозологий, определяющих непригодность к несению воинской службы.

Установлено, что риск расслоения аорты достигает максимума у женщин с синдромом Марфана в III триместре беременности и во время родов, ввиду чего измерения диаметра аорты должны проводиться у них ежемесячно в течение первых 6 мес беременности, затем дважды в месяц. Целесообразно продолжать наблюдение также в течение 2 мес после родов. Беременность у этого контингента женщин противопоказана, если диаметр основания аорты превышает 40 мм: расширение восходящего отдела аорты, установленное у женщин с синдромом Марфана во время беременности, считается предиктором ее расслоения [6, 31].

Методы исследования

В комплекс клинических, инструментальных и лабораторных исследований пациентов с синдромом Марфана входит ряд методов. При проведении генеалогического анализа в родословной пациента обращают внимание на наличие родственников с данной патологией.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают характерные признаки синдрома Марфана — расширение корня и дуги аорты, кардиомегалию, нередко картину «капельного» сердца, протрузию ветлужной впадины. Для выявления аневризм и расслоения аорты проводят компьютерную томографию или МРТ. Динамическое МРТ-наблюдение за клапанным аппаратом сердца, стенками аорты, корнем аорты устанавливает риск развития осложнений. МРТ информативна для обнаружения эктазии твердой мозговой оболочки.

Электрокардиография, как правило, применяется у пациентов для выявления гипертрофии стенок камер сердца (чаще имеет место гипертрофия левого желудочка ввиду развившейся аортальной или митральной недостаточности или их сочетания). Электрокардиография необходима для установления характера, типа нарушения ритма и проводимости сердца, усугубляющих степень сердечной недостаточности. Эхокардиография при синдроме Марфана часто выявляет клапанную регургитацию, пролапсы митрального и трикуспидального клапанов, дополнительные хорды, трабекулы в полостях желудочков, дилатацию аорты.

Лабораторная диагностика включает идентификацию мутаций в гене FBN1 и определение почечной экскреции продуктов обмена соединительной ткани — оксипролина, гликозаминогликанов [1, 2, 4, 32]. Мониторирование оксипролина и гликозаминогликанов в суточной моче, экскреция которых при прогрессирующей дилатации аорты возрастает в 2–3 раза [33], помогает в своевременной диагностике различных грозных осложнений [2].

Классификация и критерии диагностики

В настоящее время авторы [7, 15, 33, 34] на основании данных литературы предлагают классифицировать синдром Марфана в зависимости от формы течения, генетической характеристики и клинических вариантов. В табл. 1 представлена классификация заболевания, предложенная Н.Т. Ватутиным и соавт. (Украина) [1].

Диагностические критерии синдрома Марфана были предложены в 1986 г. международной группой «Берлинская нозология» («Berlin nosology»). Через 10 лет критерии были пересмотрены и обобщены в «Гентской нозологии» («Ghent nosology») [24]. В настоящее время для диагностики синдрома

Таблица 1. Классификация синдрома Марфана по Н.Т. Ватулину и соавт. [1]

Форма	Характер течения	Генетическая характеристика	Клинические варианты
1. Стертая: слабовыраженные изменения в одной, двух системах	1. Прогрессирующий	1. Семейная форма (тип наследования)	1. Болезнь Марфана (наличие трех классических признаков, семейный характер заболевания)
2. Выраженная:	2. Стабильный	2. Первичная мутация	2. Синдром Марфана (наличие стертых форм с положительными перечисленными ниже диагностическими тестами)
а) слабовыраженные изменения в трех системах; б) выраженные изменения хотя бы в одной системе (ограниченная форма); в) выраженные изменения в двух, трех системах и более			3. Марфаноподобный синдром

Марфана в клинической практике используются Гентские критерии, которые разделяются на большие и малые (табл. 2). Для постановки диагноза требуется наличие как минимум по одному большому критерию в двух системах и одного малого критерия в третьей системе.

Для оценки нарушений скелета при синдроме Марфана применяют следующие диагностические тесты [1, 25, 30]:

- отношение кисть/длина тела $>11\%$;
- отношение размах рук/длина тела $>1,05$;
- длина среднего пальца >10 см;
- отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему $<0,86$;
- индекс телосложения Варги $<1,5$; индекс высчитывается по следующей формуле: масса тела/(длина тела)² — возраст/100, где масса измеряется в г, длина — в см, возраст — в годах.

Кроме того, выделяют положительные тесты на арахнодактилию:

- тест большого пальца Steinberg — согнутый I палец заходит за мягкие ткани кисти; при рентгенологическом исследовании кисти с приведенным большим пальцем его фаланга выступает за скелет метакарпальных костей;
- тест запястья Walker—Murdoch: при обхватывании запястья другой рукой I и V пальцы соединяются друг с другом [35, 36].

Дифференциальная диагностика

В литературе описываются заболевания и синдромы с марфаноподобным фенотипом, значительно различающиеся по характеру висцеральных поражений, осложнений и прогнозу жизни. В табл. 3 представлены критерии дифференциаль-

ной диагностики болезни Марфана и гомоцистинурии — аутосомно-рецессивного заболевания, обусловленного нарушением обмена метионина. Характерный биохимический признак гомоцистинурии, не встречающийся при болезни Марфана, — повышенный уровень метионина в крови и гомоцистина в моче.

Кроме того, дифференциальный диагноз следует проводить со следующими синдромами:

- врожденная контрактурная арахнодактилия, или синдром Билса (OMIM №121050);
- семейная грудная аневризма, или эрдхеймовский некроз средней оболочки аорты, или семейное расслоение аорты (OMIM №132900);
- аортальный стеноз, или кальцификация аортального клапана (OMIM №109730);
- семейная эктопия хрусталика (OMIM №129600);
- марфаноподобный синдром, или синдром Марфана 2-го типа (OMIM №154705);
- MASS синдром, включающий пролапс митрального клапана, миопию, умеренное расширение аорты (не более 2 стандартных отклонений), изменения кожи в виде стрий, деформации скелета (OMIM №604308);
- семейный пролапс митрального клапана (OMIM №№157700, 607829, 610840);
- синдром Стиклера (OMIM №108300);
- синдром Шпрингцен-Гольдберга (OMIM №182212).

Хирургическое лечение

На современном этапе доказано, что хирургическая коррекция деформаций грудной клетки 2—3-й степени у пациентов с синдромом Марфана не приводит к улучшению нарушенной гемодинамики. Это свидетельствует, что выявляемые кардиоре-

Таблица 2. Гентские критерии диагностики синдрома Марфана [24]

Система	Большие критерии	Малые критерии
I. Костно-суставная	Килевидная деформация грудной клетки Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического лечения Отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему $<0,86$ или отношение размаха рук к росту $>1,05$ Положительные «тест запястья» и «тест большого пальца» Сколиоз ($>20^\circ$) или спондилолистез Ограничение разгибания в локтевом суставе ($<170^\circ$) Плоскостопие Протрузия вертлужной впадины	Воронкообразная деформация грудной клетки, не требующая хирургического лечения Гипермобильность суставов Высокое небо и неровно растущие зубы Характерное лицо: долихоцефалия, гипоплазия скуловых костей, глубоко посаженные глаза, ретрогнатия, опущенные вниз внешние уголки глаз
II. Зрение	Эктопия хрусталиков	Уплотнение роговицы Увеличение аксиального размера глазного яблока (причина миопии) Гипоплазия радужной оболочки или цилиарной мышцы
III. Сердечно-сосудистая	Дилатация корня аорты Расслоение восходящей аорты	Пролапс митрального клапана Дилатация легочного ствола при отсутствии клапанных пороков, периферического стеноза легочных сосудов или другой причины до 40 лет Кальцификация митрального кольца в возрасте до 40 лет Дилатация или расслоение иных участков аорты в возрасте до 50 лет
IV. Дыхательная	Нет	Спонтанный пневмоторакс Апикальные пузыри
V. Кожа	Нет	Атрофические стрии Рецидивирующие грыжи
VI. Твердая мозговая оболочка	Эктазия в пояснично-крестцовом отделе	Нет
VII. Генетические признаки	Наличие критериев у родителей, детей или сибсов Мутации, характерные для синдрома Марфана в гене FBN1 Наследование гаплотипа FBN1, сцепленного с диагностированным синдромом Марфана в семье	Нет

спираторные нарушения больше связаны с соединительнотканной дисплазией, чем с механическим влиянием деформированной грудной клетки на внутриторакальные органы (легкие, сердце, крупные сосуды) [21, 38, 39]. Согласно положениям Канадского общества по проблемам кардиоваскулярных заболеваний, имеются эхокардиографические показания (стандарты) к плановому кардиохирургическому лечению больных с синдромом Марфана [1]:

- диаметр аорты более 55 мм;
- диаметр корня аорты более 50 мм у пациентов с семейным анамнезом расслаивающей анев-

ризмы, с прогрессирующим нарастанием более чем на 2 мм в год или с выраженной аортальной и/или митральной регургитацией;

- диаметр корня аорты более 45–50 мм в случае возможности сохранения аортального клапана;
- диаметр корня аорты более 45 мм у женщин детородного возраста при запланированной беременности;
- диаметр других частей аорты более 50 мм или их прогрессирующее расширение;
- выраженная митральная регургитация на фоне прогрессирующей дилатационной кардиомио-

Таблица 3. Дифференциальная диагностика синдрома Марфана и гомоцистинурии по данным физикального обследования [37]

Органы и системы организма	Синдром Марфана	Гомоцистинурия
Хрусталик	Обычно смещен вверх	Обычно смещен вниз
Роговица, склера	Уплощенная роговица, голубые склеры	В норме
Строение тела и скелета	Высокий рост, арахнодактилия, деформации грудной клетки	Высокий рост, арахнодактилия, деформации грудной клетки
Суставы	Значительное переразгибание	В норме или небольшие контрактуры, выворот голеностопного сустава
Кожа	Повышенная растяжимость, полосы растяжения, сетчатая, мраморная кожа	Экзема, румянец на щеках
Волосы	В норме	Тонкие, сухие, рыжие
Сердце	Часто встречаются пролапс митрального клапана, аортальные шумы, вследствие регургитации	Редко пролапс митрального клапана
Периферические сосуды	Часто тяжелые варикозиты	Диабетоподобные изменения периферических сосудов
Умственное развитие	В норме или слабо отстает	Нарушение умственного развития у 50—60% больных, редко признак психоза
Другие органы	Эмфизема, пневмоторакс	Гепатомегалия, остеопороз

патии, систолодиастолической дисфункции левого желудочка.

Комплексная лекарственная терапия синдрома Марфана

Больные с синдромом Марфана для сохранения общего здоровья, работоспособности, поддержания нормального физического и психического статуса, укрепления мышц спины и брюшного пресса, суставов, адаптации сердечно-сосудистой системы должны заниматься легкими нагрузочными видами спорта: медленная ходьба пешком, легкий баскетбол, волейбол, настольный теннис, комфортное катание на велосипеде, занятия с маловесными гантелями, неинтенсивное плавание. Режим малых нагрузок должен быть в пределах от 25 до 50 Вт (150—350 кгм/мин) с увеличением частоты сердечных сокращений до 100—110 в минуту.

Используются методы медикаментозной терапии и реабилитации [1, 2, 39—41]. Курсами на 1—2 мес назначаются препараты мукополисахаридной природы: хондроитинсульфат, хондроитинсульфат с диметилсульфоксидом, глюкозаминстимулятор биосинтеза протеогликанов, тетрафлекс, структурум. Для улучшения минерального обмена применяются диоксидолекальциферол, оксидевит, кальцинова, кальцеин-адванс, кальций D₃-никомед. Последний регулирует обмен кальция и фосфора

в организме и восполняет недостаток витамина D₃. Назначают минеральные комплексы, обогащенные кальцием, магнием, фосфором, селеном, в том числе остеогенон, альфа-кальцидолом и др. Лечение проводится под контролем уровня кальция, фосфора крови и мочи, активности щелочной фосфатазы крови (биохимический контроль не реже 1 раза в 2—3 нед).

Рекомендуются аминокислотные препараты, которые принимают за 30—60 мин до еды в возрастных дозах с учетом их механизма всасывания. С целью улучшения усвоения аминокислот назначают препараты, дающие анаболический эффект (витамин Е, актовегин, оротат калия, неробол и др.). Длительность курса 4—6 нед. Для биоэнергетической коррекции используют: АТФ, фосфаден, фитин, церебролецитин, липоцеребрин, рибоксин, инозин, милдронат, лецитин, лецитинхолин, янтарную кислоту, коэнзим Q₁₀ и др. У больных с поражением вен применяются венотонические препараты: детралекс, гинкорфорт [42].

В случаях расширения корня аорты при наличии регургитации назначают β-адреноблокаторы [1, 2, 30], которые уменьшают выброс в аорту и максимальную нагрузку на стенки восходящего отдела с одновременной коррекцией сопутствующей артериальной гипертензии. Г.И. Нечаева и соавт. [21] рекомендуют назначение атенолола, пропра-

нолола, метопролола детям и взрослым. Начинают с малых доз с дальнейшим повышением до тех пор, пока по данным доплер-эхокардиографии отношение периода предвыброса (PER) к периоду выброса (ЕТ) не повысится на 20%. Подобная терапия не показана пациентам с пролапсом митрального клапана, так как они имеют нормальное или сниженное артериальное давление. Лечение β -адреноблокаторами рекомендуется проводить после хирургической коррекции дефектов аорты и клапанного аппарата сердца [1, 43, 44]. Профилактический прием β -адреноблокаторов способствует предупреждению расширения и расслоения аорты у беременных женщин с синдромом Марфана.

В последние годы при лечении болезней соединительной ткани определенное место заняли препараты магния (магнерот) в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 1-й недели терапии и 25 мг/кг в сутки со 2-й недели с длительностью курса лечения 6 нед [45]. На фоне лечения наблюдается уменьшение выраженности вегетативной дистонии, частоты желудочных аритмий, выявления митральной регургитации и других проявлений. При этом отмечена стимуляция эндотелиальной NO-синтазы, что способствует улучшению микроциркуляции и предотвращению тромбообразования [46, 47].

При хирургических вмешательствах у больных с миксоматозно измененными клапанами сердца проводится профилактика инфекционного эндокардита: амоксициллин 2 г внутрь (у детей по 0,06 г на 1 кг массы тела) за 1 ч до вмешательства или ампициллин 2 г внутримышечно или внутривенно (у детей 200 мг на 1 кг массы тела) за 30 мин до вмешательства. При наличии аллергической ре-

акции на препараты пенициллинового ряда назначается ванкомицин 1 г (у детей 20 мг на 1 кг массы тела) внутривенно с продолжительностью 60 мин и заканчиванием процедуры за 30 мин до вмешательства [2, 48].

Реабилитационная терапия проводится курсами минимум 2 раза в год под контролем клинических и лабораторных показателей. Наиболее информативными биохимическими маркерами являются экскреция оксипролина и гликозаминогликанов с суточной мочей, уровень оксипролина и лизина (предшественник коллагена) сыворотки крови, а также содержание кальция, фосфора в крови и моче, активность щелочной фосфатазы в крови.

Диетотерапия проводится с учетом часто встречающегося у больных поверхностного гастродуоденита, наличия патологических рефлюксов, нарушения моторики на фоне повышения кислотообразующей функции желудка у некоторых больных. Рацион должен быть богат продуктами, содержащими витамины А, Е, С, макро- и микроэлементы — кальций, медь, магний, железо, цинк, фосфор [49]. Пациентам с высоким ростом даются высокожировые энпиты — типа «Bionergy», «Nutrien», «Omega-3», «Lecitincholin», «Clamin» и др., которые содержат повышенное количество незатерифицированных кислот, оказывающих тро-мозящее влияние на секрецию соматотропина.

Таким образом, проблема синдрома Марфана на современном этапе требует дальнейшего исследования со стороны генетиков, терапевтов, педиатров, гинекологов, гематологов, кардиохирургов, молекулярных биохимиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кетинг Е.В. Синдром Марфана. Кардиология 2006; 1: 92—98.
2. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Синдром Марфана в практике кардиолога: диагностика, лечение, возможность беременности и родов. Кардиология 2005; 12: 79—86.
3. Collod-Be'roude G., Boileau C. Marfan syndrome in the third Millennium. Eur J Human Genet 2002; 10: 673—681.
4. Jacobs A., Toudjarska I., Racine A. et al. A recurring FBN1 gene mutation in neonatal Marfan syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 1081—1085.
5. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. Baltimore London: John Hopkins University Press 1988; 1676.
6. Uyeda T., Takahashi T., Eto S. et al. Three novel mutations of the fibrillin-1 gene and ten single nucleotide polymorphisms of the fibrillin-3 gene in Marfan syndrome patients. J Hum Genet 2004; 49: 8: 404—407.
7. Biggin A., Holman K., Bren M. et al. Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan syndrome of a related fibrillinopathy. Hum Mutat 2004; 23: 1—99.
8. Vollbrandt T., Tiedemann K., El-Hallous E. et al. Consequences of cysteine mutations in calcium-binding epidermal growth factor modules of fibrillin-1. J Biol Chem 2004; 279: 31: 32924—32931.
9. Dietz H.C., Pyeritz R.E. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. Hum Molec Genet 1995; 4: 1799—1809.
10. Pyeritz R.E. Disorders of fibrillins and microfibrillogenesis: Marfan syndrome. MASS phenotype contratural arachnodactyly and related conditions. In: Principles and practice of Medical Genetics, 3rd ed Eds D.L. Rimoim, J.M. Connor, R.E. Pyeritz. New York: Churchill Livingstone 1996.
11. Gupta P., Wallis D., Chin T. et al. FBN2 mutation associated with manifestations of Marfan syndrome and congenital contractural arachnodactyly. J Med Genet 2004; 41: 5: 56.
12. Hutchinson S., Furger A., Halliday D. et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? Hum Mol Genet 2003; 12: 18: 2269—2276.
13. Werneck C., Trask B., Broekelmann T. Identification of the a major microfibril-associated glycoprotein-1-binding domain in fibrillin-2. Biol Chem 2004; 279: 22: 23045—23051.

14. Ватутин Н.Т. Пороки сердца. Донецк: Каштан 2003; 202.
15. Revencu N., Quenum G., Detaile T. et al. Congenital diaphragmatic eventration and bilateral uretero-hydronephrosis in a patient with neonatal Marfan syndrome caused by a mutation in exon 25 of the FBN1 gene and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 1: 33—37.
16. Склянная О.В., Голованова Е.В. Синдром Марфана. *Укр журн патол* 2000; 1: 91—93.
17. Nataatmdjan M., West M., West J. et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003; 108: 11329—11334.
18. Белов Я.В., Иванов В.А., Степаненко А.Б., Кабанова М.Н. Хирургическое лечение больной с аневризмой восходящей аорты и поражением трех клапанов сердца при синдроме Марфана. *Кардиология* 2005; 12: 103—107.
19. Dieckman C., Nienaber C. Das Marfan Syndrom. *Zeitschrift für Kardiologie* 1999; 74: 101—106.
20. Dieckmann C., Von Kodolitsch Y., Rybczynski M., Adam G. Marfan syndrome: pathogenesis, phenotypes and diagnostic value, of various imaging techniques. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahrz* 2003; 175: 11: 1482—1489.
21. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Торакодиафрагмальное сердце при дисплазиях соединительной ткани — природно-экспериментальная модель диастолической дисфункции. *Сердечная недостаточность* 2001; 6: 284—286.
22. Nawa S., Ikeda E., Ichihara S. et al. A true aneurysm of axillary subclavian artery with cystic medionecrosis: an unusual manifestation of Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 5: 562—564.
23. Devereux R., Brown W., Kramer-Fox R., Sacks I. Inheritance of mitral valve prolapse: Effect of age and sex in gene expression. *Ann Intern Med* 1982; 97: 826—832.
24. Paeppe A., Devereux R., Dietz H. et al. Revised Diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genetics* 1996; 62: 417—426.
25. Бенакова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. Киев: Наукова Думна 1993; 289—291.
26. Hall J., Pyeritz R., Dudgeon D., Haller J. Pneumothorax in the Marfan syndrome: Prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 500—504.
27. Нечаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А. Применение вентонического препарата детралекс-500, как корректора гемодинамики при дисплазии соединительной ткани. *Кардиология* 2001; 8: 61—64.
28. Pyeritz R.E., Fishman E.K., Bernhardt B.A., Siegelman S.S. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 726—732.
29. Cushing V., Slocumb E. Identification of Marfan syndrome in primary care Prompt referral can reduce morbidity and mortality. *Adv Nurse Pract* 2004; 12: 3: 87—90.
30. Shores J., Berger K., Murphy E., Pyeritz R. Progression of aortic dilatation beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *N Engl Med* 1994; 330: 1335—1341.
31. Клеменов А.В., Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Дисплазия соединительной ткани и беременность.(обзор). *Тер Архив* 2004; 11: 80—83.
32. Wang B., Hu D., Xia J. et al. FBN1 mutation in Chinese patients with Marfan syndrome and its gene diagnosis using haplotype linkage analysis. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 7: 1043—1046.
33. Лисиченко О.В. Синдром Марфана. Новосибирск: Наука, 1986; 189—190.
34. Раков А.Л., Кулыга В.Н., Кулыга В.Н. и др. Ранняя диагностика синдрома Марфана у военнослужащих. *Воен-мед журн* 1999; 1: 37—40.
35. Steinberg I. A simple screening test for the Marfan syndrome. *Am J Roentgenol* 1966; 97: 118—120.
36. Walker B., Murdoch J. The wrist sign. A useful physical finding in the Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 1970; 71: 349—355.
37. Полин Р.А., Дитмар М.Ф. Секреты педиатрии. Ст-Петербург 1999; 462—463.
38. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение) Омск: Омга 1994; 217.
39. Яковлев В.М., Дубилей Г.С. Восстановительное лечение при дисплазии соединительной ткани. Омск: Омга 1996; 120.
40. Кадурина Т.И. Опыт реабилитации больных с наследственными болезнями соединительной ткани. *Педиатрия* 1999; 4: 31—35.
41. Simoes F.J., Pereira I., Carvalcho J. et al. Therapeutic effect of a magnesium salt in patients suffering from mitral valvular prolapse and latent tetany. *Magnesium* 1995; 2: 283—290.
42. Жуков Б.Н., Кукольников Е.Л. Клиническая эффективность препарата «Гинкор форт» в лечении хронической венозной недостаточности при варикозной болезни. *Тер Архив* 2004; 12: 48—50.
43. Finkbohner R., Johnston D., Crawford S. et al. Marfan syndrome Long-Term survival and complications after aortic aneurysm repair *Circulation* 1995; 91: 728—733.
44. Kumato H., Fumimoto K., Hige K. et al. One-Staged operation for mitral regurgitation and annuloaortic ectasia without aortic regurgitation with Marfan syndrome: Report of a case. *Kyobu Geka* 2004; 57: 5: 378—380.
45. Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. *Кардиология* 2005; 3: 76—81.
46. Кучеренко А.Г., Жиркова О.О., Смирнов И.Е. и др. Оксид азота у детей с пролапсом митрального клапана. *Педиатрия* 2005; 2: 13—15.
47. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. *Тер Архив* 2005; 1: 82—87.
48. Тер-Галстян А.А., Галстян А.А., Тероян Л.Б. и др. Хронический тонзиллит. Инфекционный эндокардит. Соединительнотканная дисплазия. Гипермобильность суставов. Малые аномалии развития сердца (дети и подростки). Ереван: Антарес 2004; 141—142: 220—221.
49. Ключников С.О. Витаминно-минеральные комплексы для детей: итоги анкетирования родителей в девяти городах России. *Педиатрия* 2007; 5: 58—63.

Поступила 02.11.08