

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

О.В. Осеева¹, С.П. Мироненко¹, А.М. Чернявский¹, И.В. Друк²

¹ФГУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина

²ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

E-mail: drukinna@yandex.ru

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MARFAN'S SYNDROME AFTER CARDIAC SURGERY OPERATIONS

O.V. Oseeva¹, S.P. Myronenko¹, A.M. Chernyavsky¹, I.V. Druk²

¹Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology n.a. Acad. E.N. Meshalkin

²Omsk State Medical Academy

Проведен анализ клинических особенностей 52 пациентов с синдромом Марфана, перенесших кардиохирургические вмешательства по поводу недостаточности митрального, аортального клапанов, аневризмы или диссекции восходящей аорты. Описаны послеоперационные осложнения в ранний и поздний периоды наблюдения. Госпитальная летальность составила 9,6%. Повторные кардиохирургические вмешательства потребовались в 21,3% случаев. В трети случаев наблюдалось прогрессирование поражения аорты с поражением ранее непротезированных отделов.

Ключевые слова: синдром Марфана, аневризма аорты, диссекция аорты, митральная недостаточность, кардиохирургия.

Clinical features of 52 patients with Marfan's syndrome who were operated for mitral or aortic insufficiency; aneurysm or dissection of the ascending aorta has been tested. Postoperative complications in immediate and remote periods have been described. Hospital mortality was 9.6%. Repetitive surgery was carried out in 21.3% cases. Progression of the disease with alteration of the aortic wall in regions not subjected to prosthetics was observed in one third of cases.

Key words: Marfan syndrome, aortic aneurysm, aortic dissection, mitral insufficiency, cardiac surgery.

Введение

Синдром Марфана (MIM 154700) – системное заболевание соединительной ткани, обусловленное в 66–91% случаев мутациями в гене фибриллина 1 (хромосома 15q21), реже – мутациями в гене β-рецептора 1 (TGFB2, хромосома 3) или β-рецептора 2 (TGFB1, хромосома 9), трансформирующего фактора роста, наследуемое по аутосомно-доминантному типу [11, 14]. Частота встречаемости синдрома составляет 1 случай на 9800 [18], по некоторым данным – 1:3000–5000 вне зависимости от этнических или географических различий [12]. Чаще всего синдром Марфана (СМ) представляет собой семейный вариант патологии, тем не менее, примерно в 25–27% случаев возникают новые мутации (спорадические случаи) [9, 18].

Сердечно-сосудистые проявления СМ включают пролапс митрального клапана и митральную регургитацию, дилатацию левого желудочка и сердечную недостаточность, дилатацию легочной артерии, поражение аорты. При этом наиболее частой причиной смерти больных с СМ является диссекция (наиболее часто – тип А, реже тип В, редко – диссекция абдоминальной аорты) и разрыв аорты вследствие прогрессирующей ее дилатации, обычно максимально выраженной на уровне синусов Вальсальвы [9, 11]. Темпы прогрессирования расширения корня аорты у пациентов с СМ по разным данным могут

составлять 1,9–2,3 мм в год [8, 15]. Клинические признаки СМ могут проявляться постепенно в течение жизни. В частности, по данным ретроспективных исследований, у 35% пациентов с СМ расширение корня аорты выявляется к 5-му году жизни, у 70% пациентов – до 20-летнего возраста и, как минимум, у 80% пациентов – к 40 годам [8]. По другим данным, у 80% пациентов до 18 лет выявляется расширение корня аорты, пролапс митрального клапана или оба эти признака [17].

В течение нескольких последних десятилетий отмечалась отчетливая тенденция к снижению смертности и повышению длительности жизни пациентов с СМ благодаря совершенствованию терапевтической и хирургической помощи [2–6, 11]. В последние десятилетия хирургическая помощь при СМ во всем мире активно развивается: такие пациенты активно выявляются и наблюдаются кардиологами, кардиохирургами, им выполняются различные операции на клапанах сердца и аорте, в том числе и с профилактической целью [9]. В настоящее время используются несколько основных подходов к хирургическому лечению аневризм восходящей аорты: протезирование восходящей аорты и аортального клапана с применением клапаносодержащего кондуита (операция Bental–DeBono); раздельное протезирование аортального клапана и восходящей аорты; клапаносохраняющие операции на восходящей аорте (супракоронарное протезирование восходящего отдела, протезирование восхо-

дающей аорты по методу David, Wolfe, Yacoub). Таким образом, накапливается хирургический опыт, требующий клинического анализа и осмысления.

Целью работы было провести анализ клинического статуса пациентов с синдромом Марфана, перенесших кардиохирургические операции.

Материал и методы

В основу работы положен обобщенный материал наблюдения 52 пациентов с синдромом Марфана, которым за период с 1997 по 2010 гг. были выполнены оперативные вмешательства на аорте и клапанах сердца. Диагноз синдрома Марфана устанавливался в соответствии с действовавшими на момент обследования Гентскими критериями [10, 13]. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое (включая антропометрию), лабораторное и инструментальное (включая методы: электрокардиографический, доплероэхокардиографический, рентгеноангиографический, методы рентгенокомпьютерной и магнитно-резонансной ангиографии) обследование в дооперационном, раннем послеоперационном и отдаленном (1–10 лет) периоде. Средний возраст при первичной операции составил $35,0 \pm 13,89$ лет; мужчин – 27.

Таблица 1

Частота встречаемости признаков системного дисморфогенеза соединительной ткани у пациентов с синдромом Марфана

Признаки	Количество наблюдений
Долихостеномелия	52 (100,0%)
Кифосколиоз грудного отдела позвоночника	52 (100,0%)
Пролапс митрального клапана	52 (100,0%)
Дилатация восходящего отдела аорты	42 (80,8%)
Атрофические стрии	42 (80,8%)
Высокое аркообразное небо со скученностью зубов	35 (67,3%)
Невозможность полного разгибания локтевых суставов	34 (65,4%)
Положительный тест запястья и большого пальца	31 (59,6%)
Килевидная деформация грудной клетки	24 (46,2%)
Рецидивирующие паховые грыжи	24 (46,2%)
Продольное плоскостопие	18 (34,6%)
Аномалия черепа и лица	18 (34,6%)
Келоидные рубцы	18 (34,6%)
Расслоение восходящего отдела аорты	14 (26,9%)
Кальциноз митрального кольца	14 (26,9%)
Эктопия хрусталиков	11 (21,2%)
Воронкообразная деформация грудной клетки	10 (19,2%)
Дилатация легочного ствола	10 (19,2%)
Дилатация дуги аорты	9 (17,3%)
Дилатация грудной и брюшной аорты	7 (13,5%)
Гипермобильность суставов	5 (9,6%)
Спонтанный пневмоторакс	4 (7,7%)
Протрузия вертлужной впадины	2 (3,8%)
Расслоение брюшной аорты	3 (5,7%)
Эктазия твердой мозговой оболочки	2 (3,8%)

Показаниями для кардиохирургических вмешательств в рассматриваемой группе пациентов были острая диссекция аорты (n=2), хроническая диссекция аорты (n=12), аневризма восходящего отдела аорты (n=28), митральная недостаточность (n=9), предклапанная аортальная мембрана (n=1). Клинический статус пациентов характеризовался наличием признаков хронической сердечной недостаточности 2А стадии, 3-го функционального класса у большинства больных. Характеру сердечно-сосудистой патологии соответствовал объем проведенных первичных операций: протезирование восходящего отдела аорты и аортального клапана клапаносодержащим кондуитом (n=27), протезирование восходящего отдела аорты и аортального клапана клапаносодержащим кондуитом с одновременным протезированием дуги аорты (n=7); протезирование восходящего отдела аорты с пластикой аортального клапана (n=2), супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты (n=3), протезирование дуги аорты (n=1), протезирование аортального клапана (n=1), протезирование митрального клапана (n=9), резекция предклапанной аортальной мембраны (n=1), паллиативная операция фенестрации ложного канала расслоенной брюшной аорты (n=1).

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов с СМ только в 5 случаях удалось с достаточной определенностью оценить наследственный анамнез и выявить семейный характер заболевания. В нашем наблюдении среди пациентов с СМ, как видно из таблицы 1, наиболее частыми признаками соединительнотканного дисморфогенеза были долихостеномелия, кифосколиоз грудного отдела позвоночника и пролапс митрального клапана.

Следует отметить, что высокая частота регистрации последнего признака среди наших пациентов значительно отличается от данных обследований пациентов с СМ последних лет. Так, по результатам недавнего исследования, пролапс митрального клапана был выявлен только в 28% случаев синдрома Марфана [19]. С высокой частотой выявлялись атрофические стрии различной локализации,

Таблица 2

Нелетальные осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов с синдромом Марфана (n=28)

Осложнение	Количество наблюдений
Нарушение ритма сердца:	19
Фибрилляция предсердий	10
Трепетание предсердий	5
Желудочковая экстрасистолия	2
АВ блокада 2-й степени	2
Экссудативный перикардит	11
Длительный субфебрилитет	5
Пневмоторакс	3
Острая почечная недостаточность	3
Клапанный протезный эндокардит	1

Таблица 3

Причины повторных операций при отдаленных послеоперационных осложнениях у пациентов с синдромом Марфана

Первичная операция	Осложнения отдаленного послеоперационного периода		Повторная операция
	Осложнение	Количество наблюдений	
Протезирование митрального клапана	Фистула протеза	3	Репротезирование митрального клапана
	AV блокада 2-й степени	2	Имплантация ЭКС
	Вальвулит аортального клапана и возникновение аортальной недостаточности	1	Протезирование аортального клапана
	Келоидный шов	2	Резекция келоида
Пластика митрального клапана	Формирование аневризмы восходящего отдела аорты и аортальной недостаточности	1	Протезирование аортального клапана и аорты
Протезирование аорты и аортального клапана	Расслоение грудного и брюшного отдела аорты	3	Активное наблюдение без операции (n=2) Паллиативная операция фенестрации истинного канала расслоенной аорты (n=1)
	Фистула аортального протеза	1	Репротезирование аортального клапана
	Ложный сустав грудины	3	Операция устранения ложного сустава грудины
	Келоидный шов	1	Резекция келоида
Протезирование восходящего отдела аорты с пластикой аортального клапана	Вторичный инфекционный эндокардит с возникновением выраженной аортальной недостаточности	1	Протезирование аортального клапана
Супракоронарное протезирование аорты	Прогрессирование аортальной недостаточности	1	Протезирование аортального клапана

что вполне соотносится с наблюдениями М. Ledoux et al. (2011), продемонстрировавшими наличие стрий у 92% пациентов с СМ, что позволило авторам утвердить важность данного варианта кожных изменений как диагностического маркера синдрома (специфичность 79%, чувствительность 46%) [16]. Среди аортальных проявлений СМ локализация проявлений (расширение и/или диссекция сосуда) в грудном отделе была преобладающей. Сочетанное поражение грудной и брюшной аорты регистрировалось в 13,5% случаев. По данным эхокардиографического исследования отмечена выраженная дилатация левых отделов сердца с нарушением систолической функции – у 25,0% больных, выраженная аортальная недостаточность – у 71,1% больных, митральная недостаточность 3-й степени – у 28,8% больных. При анализе размеров аорты при наличии аневризмы без расслоения размер аорты был достоверно большим, чем при расслоении аорты. По результатам клинического обследования у 15 пациентов выявилась артериальная гипертензия, у 10 пациентов – стойкая гипотензия. Из сопутствующей патологии достаточно часто имелись анамнестические данные о наличии патологии желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, n=14), бронхо-легочной системы (хронический непродуктивный бронхит (n=5), ХОБЛ (n=3)), почек (хронический пиелонефрит, n=5), у трех пациентов была выявлена патологическая извитость внутренних сонных артерий, в одном наблюдении имелась болезнь Виллебранда, в двух – геморрагическая мезенхимальная дисплазия с умеренной тромбоцитопенией.

Длительность госпитализации пациентов рассматриваемой группы составила $28,5 \pm 7,2$ сут. Неосложненное

течение раннего послеоперационного периода было у 36,5% (n=19) пациентов. Госпитальная летальность составила 9,6% (n=5), что соответствует данным отечественной литературы последних лет. Так, по данным Б.А. Константинова с соавт. (2004), летальность в ближайшем послеоперационном периоде среди пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и аортальной недостаточностью составляла 9% [1]. У остальных пациентов (n=28) наблюдались нелетальные осложнения, из которых наиболее частыми были нарушения ритма сердца (табл. 2).

В случаях фибрилляции и трепетания предсердий (n=15) была успешно проведена фармакологическая кардиоверсия. Возникшие АВ блокады 2-й степени потребовали имплантации постоянного электрокардиостимулятора. Экссудативный перикардит у всех пациентов потребовал пункции перикарда, назначения антибактериальной и противовоспалительной терапии, благополучно разрешившись на фоне проводимой терапии на 15–20-е сут наблюдения. Длительный субфебрилитет наблюдался у 5 пациентов после протезирования аорты и аортального клапана, проводилась антибактериальная терапия. В связи с тем, что при тщательном обследовании инфекционный очаг в этих случаях не был выявлен, вероятной причиной субфебрилитета был резорбционный синдром. Пневмоторакс у 3 пациентов был напряженным, потребовавшим экстренного дренирования плевральной полости. Острая почечная недостаточность, возникшая в раннем послеоперационном периоде, разрешилась в течение 20 дней на фоне проводимой терапии. Успешное проведение антибактериальной терапии в случае клапанного протезного эндокардита позволило предотвратить формирование клапанной дисфункции.

Анализ отдаленного периода наблюдения продемонстрировал достаточно высокую частоту повторных хирургических вмешательств различного характера (18/47, 38,3%), таблица 3.

Осложнения в позднем периоде наблюдения, потребовавшие операции на аортальном или митральном клапане, регистрировались у 10 пациентов (10/47, 21,3%), в том числе при первичной операции на аорте и/или аортальном клапане по поводу аневризмы аорты и аортальной недостаточности – у 12,2% (5/41). Данное наблюдение соотносится с результатами работы Чипиене Р. с соавт. (2010), продемонстрировавшими необходимость повторных операций после коррекции аневризм восходящей аорты у пациентов с синдромом Марфана в 8,3% случаев (7/60) [7]. Обращает на себя внимание, что примерно в трети случаев (3/10) наблюдалось формирование либо прогрессирование изменений аортальной стенки в непротезированных участках: у 3 пациентов, прооперированных по поводу аневризмы грудной аорты, сформировалась диссекция в абдоминальном ее отделе, в 1 случае (первичная операция по поводу митральной недостаточности) – аневризма восходящего отдела аорты с аортальной недостаточностью. Данное наблюдение, являющееся закономерным проявлением прогрессивного характера течения диспластического процесса, должно ориентировать врачей, курирующих пациентов с синдромом Марфана, перенесших кардиохирургические вмешательства, на обязательный тщательный пожизненный мониторинг клинического состояния больных.

Выводы

1. Пациентов с синдромом Марфана кардиохирургического профиля отличает системность поражения и тяжесть клинических проявлений основной патологии, что требует дифференцированного подхода к выбору тактики оперативного лечения и послеоперационного ведения.
2. После кардиохирургического вмешательства на митральном, аортальном клапанах и аорте пациенты с синдромом Марфана нуждаются в динамическом наблюдении как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Необходимость клинического мониторинга обусловлена значительным риском возникновения осложнений, связанных с высокой вероятностью прогрессирования поражения клапанного аппарата и аорты и определяющих необходимость реопераций в силу прогредиентного характера течения основной патологии.

Литература

1. Константинов А.Б., Белов Ю.В., Степаненко А.Б. и др. Хирургическая тактика у больных с аневризмами восходящего отдела аорты // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 81.
2. Лисиченко О.В. Синдром Марфана. – Новосибирск: Наука, 1986. – 163 с.
3. Чернявский А.М., Барбухатти К.О., Альсов С.А. и др. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты с ис-

пользованием клапаносодержащего кондукта “МЕДИНЖ 2-VASCULAR GRAFT GELWEAVE VASCUTEK” // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2004. – № 2. – С. 7–12.

4. Чернявский А.М., Бондарь В.Ю., Альсов С.А. и др. Опыт применения свежего аортального гомографта у пациента с острым расслоением восходящего отдела аорты при синдроме Марфана // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 123–125.
5. Чернявский А.М., Марченко А.В., Альсов С.А. и др. Шестилетний опыт выполнения клапансохраняющих операций при аневризмах восходящего отдела аорты // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2005. – № 1. – С. 8–13.
6. Чернявский А.М., Столяров М.С., Ломиворотов В.В. и др. Хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты и аортальной недостаточности путем выполнения реимплантации аортального клапана в синтетический протез (операция David I) // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2004. – № 4. – С. 69–71.
7. Чипиене Р., Гребелис А., Семениене П. и др. Причины повторных операций и их исходы у больных с синдромом Марфана после коррекции аневризмы восходящей аорты и аортальной недостаточности // *Кардиология*. – 2010. – № 10. – С. 32–34.
8. Aburawi E.H., O'Sullivan J. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 376–379.
9. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 27–129.
10. De Paepe A., Devereux R.B., Deitz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // *Am. J. Med. Gen.* – 1996. – Vol. 62. – P. 417–426.
11. Dean J.C.S. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management // *Eur. J. Hum. Gen.* – 2007. – Vol. 15. – P. 724–733.
12. Dieckmann C., Nienaber C.A. Das Marfan-Syndrom // *Zeitschrift für Kardiologie*. – 1999. – Vol. 74. – P. 101–106.
13. Goland S., Elkayam U. Cardiovascular problems in pregnant women with Marfan syndrome // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 619–623.
14. Gray J.R., Bridges A.B., West R.R. et al. Life expectancy in British Marfan syndrome population // *Clin. Genet.* – 1998. – Vol. 54. – P. 124–128.
15. Hwa J., Richards J.G., Huang H. et al. The natural history of aortic dilatation in Marfan syndrome // *Med. J. Aust.* – 1993. – Vol. 158. – P. 558–562.
16. Ledoux M., Beauchet A., Fermanian C. et al. A case-control study of cutaneous signs in adult patients with Marfan disease: diagnostic value of striae // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 64 (2). – P. 290–295.
17. Milewicz D.M., Dietz H.C., Miller D.C. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. e150–e157.
18. Pearson G.D., Devereux R., Loey B. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 785–791.
19. Taub C.C., Stoler J.M., Perez-Sanz T. et al. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited // *Echocardiography*. – 2009. – Vol. 26(4). – P. 357–364.

Поступила 14.04.2011