

Обмін досвідом

УДК: 616.-018.2-056.7:616.132-007.64]-091

Марковський В.Д. , Сорокіна І.В. , Калужина О.В., Плитень О.Н. , Маслов А.В.

РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА)

Харьковский национальный медицинский университет,
Харьковская городская клиническая многопрофильная больница №17

В работе представлены краткие историческая справка, этиопатогенез, патоморфологические изменения и клиническая картина синдрома Марфана, а также приведен случай из собственной практики с описанием некоторых клинических данных и патологоанатомических изменений, найденных при аутопсии мужчины 41 года, страдавшего синдромом Марфана, осложнившегося расслаивающей аневризмой аорты.

Ключевые слова: синдром Марфана, расслаивающая аневризма аорты, аутопсия.

Синдром (болезнь) Марфана (СМ) является наследственной патологией соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью гена. Это один из наиболее частых (5 : 100000) наследственных синдромов дизгистогенеза соединительной ткани, который диагностируется во всем мире, в любых этнических группах. Не смотря на то, что синдром Марфана описан более 100 лет назад, он по-прежнему составляет весьма сложную и актуальную медицинскую проблему [7].

Историческая справка. Первым признаки заболевания описал Вильямс в 1876 году. В последующие годы эта болезнь наблюдалась французским профессором-педиатром Антонио Марфаном. В 1896 году А. Марфан представил клиническое наблюдение 5-летней девочки Габриель с чрезвычайно тонкими и длинными конечностями, контрактурами суставов, кифосколиозом. А. Марфан дал этому синдрому название *rattes d'araignee* (пальцы паука). Эта девочка могла иметь арахнодактилию с контрактурами (синдром Билса), однако имя Марфана было использовано для обозначения сочетанных симптомов, которые связаны с дефектами в гене фибриллина-1 (*fibrillin-1* – FBN1). Позже описаны случаи фенкопии марфаноподобных синдромов, в частности, синдром эктопии хрусталиков с аутосомно-доминантным наследованием, синдром дилатации и расслоения аорты, пролапс митрального клапана, эктазии твердой мозговой оболочки. V.A. McKusick, американский генетик, открыл этим синдромом новую нозологическую страницу наследственных заболеваний соеди-

нительной ткани. В 1902 году терапевт Е.С. Achard назвал этот синдром арахнодактилией и долихостеномелией (от греч. *dolicos* – длинные, *stenos* – тонкие, *melis* – конечности). Существуют также и другие названия, которые сейчас представляют только исторический интерес. В 1943 году L.E. Etter и L.P. Glover установили поражение аорты, один из симптомов СМ. В 1972 году J.L. Murdoch уточнил роль дилатации аорты в сокращении длительности жизни. Е.Т. Hollister описал в 1990 году роль фибриллина в патогенезе данного синдрома, и определенный локус этого заболевания в хромосоме 15q21. А годом позже Н.С. Dietz доказал, что мутации гена FBN1 могут привести к СМ [5].

Этиология и патогенез. Генетический характер заболевания впервые отметил Н. Weve, описавший семью с несколькими больными, тем самым доказав аутосомно-доминантный тип наследования. Все доказанные случаи СМ – это следствие мутации гена фибриллина-1 (FBN1), который локализован в длинном плече 15 хромосомы, поле 21 (15q15-q21.3). Суть мутации – замена в белке фибриллина пролина на аргинин. В результате чего повышается синтез коллагена типа 3 и уменьшается содержания коллагена типа 1. При СМ соотношение коллаген-1 : коллаген-3 = 3 : 7, при норме 6 : 4. Значительная клиническая полиморфность заболевания объясняется наличием множества различных мутаций. Около 75% случаев этой патологии передается генетически и только 25% вызывается спорадическими мутациями [5].

Патоморфологические изменения и клиническая картина. При СМ нарушается синтез одного

из белков соединительной ткани – фибриллина, который придает ей эластичность и обеспечивает сократительную способность. Соединительная ткань, в которой обнаруживаются основные патоморфологические изменения, приобретает повышенную способность к растяжению и становится менее вынослива к физическим нагрузкам. Гистологические изменения в сосудах эластического типа характеризуются разрушением эластического каркаса с некрозом и фрагментацией эластических волокон, нарушением направленности и расщеплением коллагеновых волокон, дистрофией гладкомышечных клеток, накоплением между волокнистыми структурами мукополисахаридов с дальнейшим формированием небольших кист – эрдгеймовский некроз [5].

Фенотип больных характеризуется определенной протяженностью: начиная от лёгких, «мягких» форм соединительнотканной дисплазии, встречающихся и в общей популяции – до случаев с угрожающими жизни системными расстройствами.

Со стороны опорно-двигательного аппарата отмечаются следующие изменения: высокий рост, астеническое телосложение, арахнодактилия (от греч. «daktil» – палец и Арахна – согласно мифу – женщина, превращенная Афиной в паука), долихостеномелия, деформации позвоночника (сколиоз, лордоз, гиперкифоз), деформация передней стенки грудной клетки (вдавленная грудь, «куриная грудь»), гипермобильность суставов, плоская стопа, высокое «готическое» небо, недоразвитие вертлужной впадины, врожденные контрактуры локтей и пальцев, мышечная гипотония, слабость связочного аппарата.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются следующие виды изменений: врожденные дефекты структуры стенок сосудов эластического типа (особенно в аорте и легочной артерии); последствия предыдущих дефектов (аневризмы и разрывы аорты); разнообразные пороки развития сосудов (например, коарктация аорты, гипоплазия аорты, незаращение артериального протока).

Аневризма аорты возникает с преимущественным поражением восходящей части, имеет мешковидную форму, с характерным повреждением ее ветвей, а также изолированными аневризмами артерий [5]. При СМ возможно также сочетание аортальной недостаточности с аневризмой восходящей аорты [4]. Ввиду генерализованной сосудистой патологии поражается эластическая ткань всех сосудов. И аневризмы могут возникать не только в аорте, легочной артерии, но и в сонных, лучевых, локтевых, бедренных и других сосудах организма. Аневризма аорты при данном заболевании опасна не только из-за возможности разрыва либо стеноза коронарных артерий, но и развитием нарушений мозгового кровообращения, что может привести

к инвалидизации или смерти пациентов. Помимо вышеуказанных изменений в 80% случаев наблюдается пролапс митрального клапана. Аорта больных СМ гистологически характеризуется фрагментацией и беспорядочным расположением эластичных фибрилл, особенно в гладкомышечных клетках. Коллаген и мукополисахариды, накапливающиеся между клетками, создают картину «кистозной медиальной дегенерации», хотя истинные кисты отсутствуют. Мукополисахариды, откладывающиеся в клапанах могут стать причиной утолщения их стенок. Гистологически у детей в местах разрыва расслаивающей аневризмы аорты при этом синдроме обнаруживают кистозный медианекроз, скопление гладких миоцитов с секреторной активностью, в зоне разрывов – пролиферацию контрактильных гладких миоцитов, образование соединительной ткани, богатой мелкими сосудами. У взрослых пациентов наряду с развитием кистозного медианекроза аорты отмечают гипоплазию ее стенок, гипоэластоз, минимальные признаки атеросклероза [3, 6].

Со стороны органов зрения диагностируется иридогенез (дрожание хрусталика вследствие слабости цинновой связки), подвывих хрусталика (у 50% пациентов); у лиц с выраженной миопией повышен риск отслойки сетчатки.

Помимо этого в 5% случаев отмечаются спонтанные пневмотораксы; характерны стрии на коже (*striae atrophicae*) в областях плеч, груди, поясницы; у большинства больных наблюдается сужение нервного канала в пояснично-крестцовом отделе; нередко диагностируются кистозные образования в печени и почках, которые увеличиваются с возрастом и обычно клинически незначимы.

В классических вариантах наблюдается триада Марфана, которую составляют изменения в органах опорно-двигательного аппарата (удлиненные трубчатые кости скелета, гипермобильность суставов), патология в органах зрения и сердечно-сосудистой системы. Описана группа «марфаноподобных синдромов», с состоянием больных внешне очень напоминающим СМ, однако значительно отличающихся по висцеральным поражениям, осложнениям и прогнозу. Продолжительность жизни пациентов с СМ без лечения составляет 30–40 лет. Причинами их смерти являются расслаивающаяся аневризма аорты или застойная сердечная недостаточность. В странах с развитым здравоохранением больные успешно лечатся и доживают до преклонного возраста. Медикаментозное и хирургическое лечение способствуют продлению жизни пациентов до 60–70 лет.

Ниже приводим собственное аутопсийное наблюдение данной редкой патологии.

Пациент Щ., 41 года, страдавший синдромом Марфана (диагностированного на основании антропометрических, клинических, рентгенологических методов исследования), находился на

стационарном лечении в пульмонологическом отделении одной из Харьковских городских больниц с клиническим диагнозом: негоспитальная двусторонняя субтотальная пневмония IV группы, дыхательная недостаточность III степени, синдром Марфана, хроническая расслаивающаяся торакоабдоминальная аневризма III степени, недостаточность аортального клапана II степени, пролапс митрального клапана III степени, гипертоническая болезнь II стадии, сердечная недостаточность II А стадии. Из анамнеза известно, что пациент являлся инвалидом II группы по основному заболеванию (синдром Марфана), в 1997 году перенес пневмоторакс. Во время настоящей госпитализации проводилась консервативная терапия, также была произведена плевральная пункция, в результате которой было получено 100,0 мл соломенно-желтой жидкости. Из-за тяжести состояния, обусловленного нарастающей сердечной и дыхательной недостаточностью, пациент был переведен в ОРИТ, на седьмые сутки после поступления в стационар наступила биологическая смерть больного. Тело направлено на вскрытие со следующим заключительным диагнозом:

Основное заболевание: 1. Синдром Марфана. Массивное аневризматическое расслоение восходящего и нисходящего отделов аорты. 2. Гемодинамически значимый порок митрального клапана III степени с недостаточностью III степени, сердечная недостаточность III стадии. 3. Тромбоз эмболия легочной артерии.

Осложнения: Двусторонняя застойная субтотальная пневмония, двусторонний плевральный выпот, дыхательная недостаточность II степени.

Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II стадии с высоким риском.

При вскрытии тела умершего обращало на себя внимание непропорциональное (астеническое) телосложение, пониженное питание, высокий рост (195,0 см), длинные и тонкие пальцы верхних и нижних конечностей, видимой деформации грудной клетки не определялось. В правой плевральной полости содержалось 300,0 мл прозрачной соломенного цвета жидкости. Интима аорты со скудным количеством желтовато-белесоватых атероматозных бляшек, выступающих над поверхностью сосуда. В восходящем, нисходящем отделах аорты, а также в области бифуркации определялось расслоение слоев ее стенки с наличием в восходящем отделе свободно лежащих в просвете бурых свертков (общим объемом около 500,0 мл), и в нисходящем отделе – желтовато-буроватых масс, спаянных со стенкой сосуда. В области дуги аорты имелось расширение ее просвета, периметр сосуда в этом месте достигал 19,0 см. Венечные артерии без особенностей. Сердце увеличено в размерах (масса сердца – 595,0 г). Полости предсердий и желудочков расширены. Толщина миокарда левого желудочка составила 2,0 см, правого – 0,4 см. Толщина стенки левого

предсердия – 0,3 см. Сосочковые и трабекулярные мышцы гипертрофированы. Миокард дрябловатый, красновато-коричневого цвета, тусклый, с умеренным количеством мелких белесоватых плотных рубчиков. Створки митрального клапана несколько утолщены, белесоватого цвета, частично выпячиваются в полость левого предсердия. Периметр левого атрио-вентрикулярного отверстия 12,0 см (при норме 10,0 см). Остальные клапаны сердца и эндокард – без особенностей. Легкие несколько увеличены в размере за счет прикорневых отделов верхней и нижней долей левого легкого, а также прикорневых отделов верхней доли правого легкого, где на ощупь определялось умеренное уплотнение ткани легкого, и коричневатозеленоватый цвет органа на разрезе. В остальных местах ткань легких на ощупь тягистотестоватая, розоватого цвета. Со стороны других органов и систем без существенных особенностей. В результате гистологического исследования аутопсийного материала было выявлено, что в митральном клапане имеет место выраженный отек на фоне фиброза (рис. 1), в легких (участках уплотнения легочной ткани) определяются поля с явлениями карнификации (рис. 2).

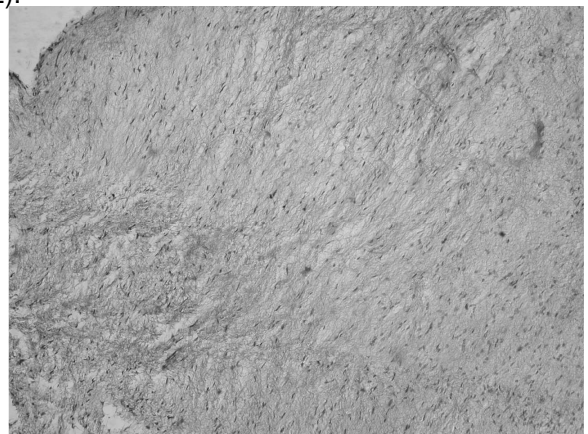


Рис. 1. Утолщенный митральный клапан с отеком соединительнотканной основы на фоне ее фиброза. Окраска гематоксилином и эозином, Ч100.

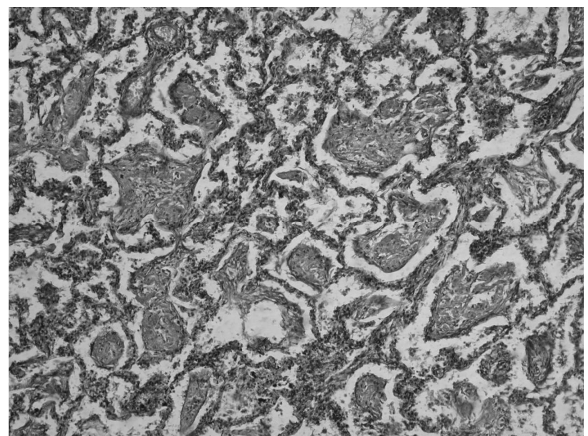


Рис. 2. Карнификация легкого. Окраска гематоксилином и эозином, Ч100.

Таким образом, в результате вскрытия и гистологического исследования аутопсийного материала установили, что основным заболеванием явился синдром Марфана, осложнившийся расслоившейся аневризмой аорты в восходящем и нисходящем отделах. Причиной смерти в данном случае послужила острая кровопотеря (общим объемом около 500,0 мл).

Заключительный патологоанатомический диагноз был сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: Синдром Марфана (Q 87.4). Недостаточность, пролапс митрального клапана. Сопутствующая эксцентрическая гипертрофия сердца, преимущественно за счет левого желудочка (масса сердца – 595,0 г, толщина стенки левого желудочка – 2,0 см). Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз.

Осложнения: Расслаивающаяся аневризма аорты в восходящем и нисходящем отделах с наличием свертков крови (общим объемом около 500,0 мл) в полости аневризмы. Правосторонний гидроторакс (300,0 мл).

Сопутствующая патология: Карнификация прикорневых отделов верхней и нижней долей левого легкого, верхней доли правого легкого.

При сличении клинического и патологоанатомического диагнозов имело место их совпадение. Хотя пневмония вскрытием не подтвердилась, была выявлена карнификация легких – процесс организации экссудата.

Также хотелось бы отметить, что сын умершего, возраста около 18 лет, с которым мы имели возможность контактировать, имел фенотип больного СМ (высокий рост, более 180,0 см, длинные худые конечности с тонкими пальцами кистей), что еще раз подтверждает наследственный характер заболевания.

Интересный факт. Единственная компенсация, которую больные СМ получают от судьбы

за свой порок, – повышенное содержание адреналина в крови. По-видимому, высоким содержанием адреналина в крови объясняется их необычайной работоспособностью. Благодаря своим выдающимся способностям, трудолюбию и постоянному самообразованию лесоруб Авраам Линкольн стал впоследствии президентом США, сын сапожника Ганс Христиан Андерсен стал в дальнейшем одним из самых любимых писателей XIX в. Не следует забывать о Шарле де Голле, Альберте Эйнштейне и Корнее Ивановиче Чуковском. Истории также известно, что тонкие пальцы человека, страдавшего СМ, в сочетании с впечатляющей работоспособностью помогли их обладателю сделать фантастическую карьеру – речь идет о знаменитом скрипаче Никколо Паганини [1, 2, 8].

Литература

1. Афонькин С.Ю. Врожденные заболевания костной и мышечной систем органов и тканей человека: [Гиганты и карлики] / С.Ю. Афонькин // Биология. – 2001. – № 33. – С. 12–13.
2. Афонькин С.Ю. Гены гениальности / С.Ю. Афонькин // Биология. – 1999. – № 47. – С. 1; 6–7.
3. Говоров С.С. Клинико-морфологическая характеристика изменений аорты при синдроме Марфана у детей и взрослых / С.С. Говоров // Детские болезни сердца и сосудов. – 2010 – № 1. – С. 52–56.
4. Евдокимов А.Г. Болезни артерий и вен. / А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский – М.: Издательство МЕД-пресс-информ, 2012. – 256 с.
5. Зербіно Д.Д. Синдром Марфана: історичний ракурс і сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику, клініку та лікування / Д.Д. Зербіно, О.В. Ольхова, Р.К. Жураєв // Український медичний часопис. – 2010. – № 6 (80). – XI / XII. — С. 97.
6. Шереметьева Г.Ф. Морфологические особенности интимы аорты при синдроме Марфана / Г.Ф. Шереметьева, Ю.В. Белов, А.Г. Иванова [и др.] // Анналы РНЦХ РАМН. – 2006. – № 15. – С. 140–144.
7. Нагорная Н.В. Расслаивающаяся аневризма аорты у ребенка с синдромом Марфана / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, С.В. Поставничий [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 8. – С. 123–128.
8. Эфроимсон В.П. Гениальность и генетика / Эфроимсон В.П. – Москва: Русский мир, 1998. – 544 с.
9. Marfan Syndrome: Correct diagnosis can save lives / N. Samir, W. Al-Fannah, T. Theodorson [and others] // Sultan Qaboos University Medsical Journal. – 2012. – № 12 (4). – P. 526–530.

Реферат

Розшаровуюча аневризма аорти у пацієнта з синдромом Марфана (спостереження з практики лікаря-патологоанатома) Марковський В.Д., Сорокіна І.В., Калужина О.В., Плітень О.М., Маслов О.В.

Ключові слова: синдром Марфана, розшаровуюча аневризма аорти, аутопсія.

У роботі представлені стисла історична довідка, етіопатогенез, патоморфологічні зміни і клінічна картина синдрому Марфана, а також наведений випадок із власної практики з описанням деяких клінічних даних та патологоанатомічних змін, знайдених при аутопсії чоловіка 41 року, який страждав синдромом Марфана, що ускладнився розшаровуючою аневризмою аорти.

Summary

DISSECTING AORTIC ANEURYSM IN A PATIENT WITH MARFAN SYNDROME (A CASE FROM PATHOLOGIST PRACTICE)

Markovsky V.D., Sorokina I.V., Kaluzhina O.V., Pliten O.N., Maslov A.V.

Key words: Marfan syndrome, dissecting aortic aneurysm, autopsy.

The paper considers historical background, etiopathogenesis, pathological changes and the clinical picture of Marfan syndrome. The authors describe a case of their practice and give some clinical data and pathological changes found at autopsy of a 41 years old man with Marfan syndrome complicated by dissecting aortic aneurysm. Marfan Syndrome (MS) is an inherited connective tissue disorder with autosomal dominant inheritance and high gene penetrance. The incidence of this pathology is 5 per 100000 population, and it is diagnosed in all ethnic groups. MS was described more than 100 years ago but it is still very complicated and urgent medical problem. Patients phenotype is diverse from the light forms of connective tissue disorders to the cases with life-threatening systemic disorders. Marfan triad is observed in the classic form of MS, it includes changes in the organs of the musculoskeletal system (long tubular bones of the skeleton, joint hypermobility), eye and cardiovascular system pathology. Lifetime prognosis of MS patients without treatment

is 30 to 40 years. The cause of the patients' death is dissecting aortic aneurysm or congestive heart failure. The aim of this research is to describe personal practical case of MS in 41-year-old autopsy male patient. 41 year old patient, with MS (diagnosed on the basis of anthropometric, clinical, radiological methods of investigation), was hospitalized to one of the pulmonary departments of Kharkiv city hospital with a clinical diagnosis of bilateral subtotal pneumonia, MS, chronic dissecting thoracoabdominal aneurysm, aortic valve insufficiency, mitral valve prolapse, arterial hypertension, cardiac incipiency. It was known from anamnesis that the patient is handicapped II of the main disease (MS), and in 1997 suffered a pneumothorax. The patient died on the seventh day after combined therapy failure. Body was sent for autopsy with the following final diagnosis: main disease: 1. MS. A massive exfoliation of aneurysmal ascending and descending aorta. 2. Mitral valve defect, cardiac insufficiency. 3. Tromboembolia of the pulmonary artery, complicated by bilateral subtotal pneumonia, bilateral pleural effusion, respiratory failure. Comorbidities: arterial hypertension stage II. Autopsy showed asthenic constitution, low nutrition, high stature (195.0 cm), long and slender fingers of the upper and lower limbs. The right pleural cavity contained 300.0 ml of clear yellowish fluid. Aorta intima contained small amount of yellow-whitish atheromatous plaques protruding above the vessel surface. Stratification of aortic layers was found in its ascending and descending parts. Brown blood clots (500.0 ml in total) lay free in the lumen of ascending part of aorta. Yellowish-brown masses soldered to the vessel wall were present in the downstream part. Perimeter of the aortic arch was 19.0 cm. Mass of the heart was 595.0 g. Atrial and ventricular cavities were expanded. The thickness of the left ventricle was 2.0 cm, right ventricle – 0.4 cm, left atrium – 0.3 cm. Myocardium was flabby, reddish-brown, dull, with a moderate amount of small dense whitish scars. The leaflets of mitral valve were thickened, whitish, partially protruded into the cavity of the left atrium. The perimeter of the left atrio-ventricular opening was 12.0 cm (10.0 cm in normal condition). Basal regions of the upper lobe of the right lung and upper, low lobes of the left lung, which were thick on touch, had brownish-pink color on the body section. Histological examination of cadaver tissues revealed edema of fibrotically changed mitral valve and carnification in the changed parts of the lungs. Final pathological diagnosis was formulated as follows: main disease: Marfan Syndrome. Mitral valve failure and prolapse. Eccentric hypertrophy of the heart, mainly due to the left ventricle. Diffuse small focal cardiosclerosis, complicated by aortic aneurysm in the ascending and descending parts with presence of blood clots in the aneurysm cavity, right-side hydrothorax. Comorbidities: carnification of basal regions of the upper and lower lobes of the left lung, the upper lobe of the right lung. Clinical and pathological diagnoses coincided. A 18 years-old son of the autopsy patient had the phenotype of the patient with MS (high stature, more than 180.0 cm, long thin limbs with slender fingers), which also confirms the hereditary disease. Thus, MS is a rare disease, which is to be studied not only by geneticists and pathologists, but also by other medical specialists because of the clinical picture diversity.