

© КУЖЕЛЬ Д.А., МАТЮШИН Г.В., ШУЛЬМАН В.А., ШТЕГМАН О.А., САВЧЕНКО
Е.А.

СИНДРОМ МАРФАНА

Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин, В.А. Шульман, О.А. Штегман, Е.А. Савченко.

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П.

Артюхов; Институт поликлинической медицины г. Красноярск, гл. врач – М.В. Шапран;

Красноярская краевая больница №2, гл. врач – Т.Д. Федорова.

Резюме. В статье представлен обзор литературы и клиническое наблюдение. Синдром Марфана представляет собой переменное, аутосомно-доминантное поражение соединительной ткани. Характерные признаки синдрома Марфана включают прогрессирующую дилатацию аорты с некомпетентностью аортального клапана, пролапс и некомпетентность митрального клапана, подвывих хрусталиков и миопию и длинное и тонкое тело. Продолжительность жизни больных с синдромом Марфана определяется выраженностью кардиоваскулярных нарушений. Оценка больных с возможным синдромом Марфана требует мультидисциплинарного подхода, включающего клиническую генетику, кардиологию, офтальмологию и лучевую диагностику.

Ключевые слова: синдром Марфана, дилатация аорты, дифференциальная диагностика.

Синдром Марфана представляет собой переменное, аутосомно-доминантное нарушение строения соединительной ткани, вовлекающее, как правило, сердечно-сосудистую систему, органы зрения и опорно-двигательный аппарат [1, 2]. Частота возникновения синдрома Марфана составляет примерно 1 случай на 9800 лиц в общей популяции, причем около 26% случаев не имеют семейного анамнеза, так как заболевание возникает в результате мутации *de novo* [5].

Особое внимание, которое привлекает к себе синдром Марфана со стороны врачебного сообщества оправдано тем, что имеется высокий риск смертности, связанный с этим заболеванием. Так, относительно недавно около 30 лет назад, средняя продолжительность жизни при синдроме Марфана составляла - 32 года [2]. В то же время, существует ряд заболеваний, со схожими клиническими проявлениями, но более благоприятным прогнозом и существенно меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Итак, характерные признаки синдрома Марфана включают прогрессирующую дилатацию аорты и возникающую в результате этого некомпетентность аортального клапана, возможен пролапс митрального клапана (ПМК) и его недостаточность, подвывих хрусталиков и близорукость, а также высокое и «тонкое» тело с длинными конечностями, арахнодактилией и деформацией грудной клетки. При клиническом осмотре больных с синдромом Марфана часто выявляются менее специфичные признаки, такие как высокое «готическое» небо со скученностью зубов, атрофические кожные стрии и другие симптомы, которые могут быть выявлены при рентгенографии (выпячивание вертлужной впадины и дуральная эктазия). В некоторых случаях развивается рецидивирующий пневмоторакс. Клинические элементы синдрома Марфана были представлены в так называемой Гентской диагностической нозологии, принятой в 1996 году (табл. 1), которая облегчает диагностику этого заболевания с вариабельной клинической картиной.

Диагноз синдрома Марфана требует как минимум, наличия одного большого критерия в двух системах и вовлечение третьей системы в патологический процесс.

Таблица 1.

Диагностическая нозология синдрома Марфана принятая в Генте в 1996 году (4)

При диагностике синдрома Марфана в системе опорно-двигательного аппарата, признак арахнодактилии может быть оценен с помощью симптома большого пальца Стейнберга (Steinberg) – полная проекция ногтя большого пальца вне границ ладони и симптома запястья Уолкера-Мурдоха (Walker – Murdoch) – большой палец и мизинец свободно

перехлестываются вокруг запястья. Отношение верхнего и нижнего сегментов тела у взрослых должно быть меньше 0,86 или более 1,05, что является объективным показателем синдрома Марфана. При этом нижний сегмент измеряется как расстояние от симфиза лобка до пола, а верхний сегмент рассчитывается, вычитая это расстояние от общей высоты тела. Одним из больших признаков является выпячивание вертлужной впадины, что выявляется при рентгенографии таза. Чтобы избежать ненужного облучения, это исследование должно быть предпринято только в том случае, если без выявления этого признака делает диагноз синдрома Марфана не может быть установленным. В подобных обстоятельствах также может быть рассмотрено выполнение магнитно-резонансной томографии для выявления люмбосакральной дуральной эктазии. В системе органов зрения только подвывих хрусталика может быть расценен как большой критерий.

Дилатация аорты или ее расслоение расцениваются как большие критерии. Диаметр аорты должен быть измерен с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на уровне синусов Вальсальвы. Нормальные показатели аорты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Нормальные размеры аорты у взрослых

Необходимо особо отметить, что обнаружение большинства характерных для синдрома Марфана признаков зависят от возраста больной, поэтому для детей и подростков, имеющих семейный анамнез, но не отвечающих диагностическим критериям, должна быть предложена повторная оценка до достижения 18 летнего возраста. Таким образом, как видно из предшествующего обсуждения, диагностика синдрома Марфана требует мультидисциплинарного подхода, включающего клинический осмотр, ЭхоКГ, офтальмологическое и рентгенологическое исследования.

Сложности в диагностике синдрома Марфана можно продемонстрировать следующим случаем.

В институт поликлинической медицины 20.09.2006 обратился больной Н. 24 лет с жалобами на одышку, возникающую при ходьбе в ускоренном темпе, быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что при исследовании год назад была отмечена гипертрофия левого желудочка. На ЭхоКГ была установлена аневризма восходящей аорты до 72 мм, недостаточность аортального клапана с расширением полостей левых отделов сердца. В течение последнего года состояние больного ухудшилось, появилась одышка и утомляемость при привычной нагрузке.

При объективном осмотре обращали на себя внимание выраженная миопия, воронкообразная деформация грудной клетки, снижение распрямления локтей. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторные границы сердца были расширены влево на 3 см. Над аортой и в точке Боткина выслушивался диастолический шум. Тоны ритмичные с частотой 75 в минуту. АД 160/50 мм. рт. ст. Живот при пальпации без особенностей, в латеральных областях справа и слева наблюдались атрофические стрии.

На ЭхоКГ: обнаружена выраженная дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела до 81 мм (рис. 1). Дуга аорты и нисходящий отдел не были расширены – 21-19 мм. Створки аортального клапана сохранялись без видимых изменений, систолический градиент на створках равнялся 8 мм. рт. ст. Наблюдалась выраженная (относительная) аортальная регургитация (период полупадения диастолического давления в аорте – 185 мс, в нисходящей аорте регистрировался поток регургитации через весь период диастолы). Левое предсердие не увеличено – 27 мм. Отмечалась выраженная дилатация левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический и конечный систолический размеры, соответственно составили, 91 мм и 71 мм, а фракция выброса ЛЖ – 42%. Створки митрального клапана не были изменены. Правые отделы не увеличены. Трехстворчатый и клапан легочной артерии без видимой патологии.

Рис. 1. Размер аорты на уровне синусов Вальсальвы у больного Н.

Таким образом, у данного больного наблюдался большой критерий поражения сердечно-сосудистой системы (дилатация аорты) и малые симптомы вовлечения органов зрения (миопия) и кожи (атрофические стрии). Вовлечение опорно-двигательного аппарата все же было недостаточным для диагностики классического синдрома Марфана. Принимая во внимание тяжесть состояния больного, более детальная диагностика не проводилась, так как больной был направлен для экстренной консультации кардиохирурга. К огромному сожалению, дальнейшая его судьба осталась неизвестной.

Синдром Марфана почти всегда развивается в результате мутации гена, кодирующего фибриллин-1 (fibrillin 1) в 15-й хромосоме. Это белок внеклеточного матрикса соединительной ткани, связанный с коллагеном. В настоящее время выделено более 100 различных мутаций в генах кодирующих синтез фибриллина-1, причем подобные мутации могут быть обнаружены как у лиц с синдромом Марфана, так и в ряде других заболеваний, так называемых «фибриллинопатий» [2, 4, 5]. Дифференциальная диагностика этих заболеваний оправдана тем, что вовлечение сердечно-сосудистой системы при фибриллинопатиях является более умеренным или несущественным. Однако, некоторые из этих болезней, такие как синдром Спринтцен-Голдберг (Shprintzen-Goldberg), семейные или изолированные формы аневризм аорты и синдром MASS, все же могут сопровождаться риском дилатации и расслоения аорты [2].

Итак, к заболеваниям с которыми приходится проводить дифференциальную диагностику, при синдроме Марфана, относят следующие: 1. Синдром Элер-Данлоса (Ehler-Danlos) – представляет гетерогенную группу наследственных нарушений соединительной ткани, характеризующихся гиперподвижностью суставов и гиперрастяжимостью кожи. Частота встречаемости синдрома Элер-Данлоса составляет примерно 1 случай на 5000 [5]. Описано около 11 типов заболевания, вовлечение аорты в процесс заболевания отмечается прежде всего при IV типе заболевания, который передается по аутосомно-доминантному механизму; 2. Синдром MASS. Название представляет собой акроним из клинических элементов (близорукость, пролапс митрального клапана,

дилатация аорты, вовлечение кожи и скелета). Заболевание имеет сходные с синдромом Марфана признаки, что рассматривается некоторыми авторами как форма нереализованного синдрома Марфана. В то же время дилатация аорты у этих лиц носит умеренный и стабильный характер, поэтому риск разрыва аорты представляется достаточно низким; 3. Синдром Лайана-Фринса (Lujan-Fryns) – редкое X-связанное умственное нарушение с марфаноподобными признаками; 4. Синдром Спринтцена-Голдберга (Shprintzen-Goldberg) - передается по аутосомно-доминантному механизму и сопровождается краниосиностозом. При этом синдроме также может наблюдаться мутация фибриллина-1, что можно расценить как необычный вариант течения синдрома Марфана; 5. Синдром Стиклера (Stickler) – характеризуется близорукостью, отслойкой сетчатки (но не подвывихом хрусталика), имеется характерный внешний вид с гипоплазией средней части лица и иногда небные трещины и потеря слуха; 6. Гомоцистеинурия - характеризуется повышением гомоцистеина в моче, подвывихом хрусталика и изменениями в опорно-двигательном аппарате; 7. Врожденная контрактурная арахнодактилия или синдром Билс (Beals), при котором наблюдаются контрактуры и ушные аномалии в дополнение к марфаноподобному внешнему виду; 8. Проплап митрального клапана, сопровождающийся аномалиями скелета и грудной клетки (часто *pectus excavatum*), но без других признаков синдрома Марфана; 9. Наследственные формы аневризм аорты без других признаков синдрома Марфана.

Продолжительность жизни больных с синдромом Марфана определяется, прежде всего, степенью поражения сердечно-сосудистой системы. В последние годы отмечается существенное улучшение выживаемости вследствие пожизненной терапии β -блокаторами, которые, как считается, снижают скорость дилатации аорты, а также в результате широкого применения профилактической имплантации корня аорты. Так, средняя продолжительность жизни увеличилась в последние годы до 45 лет [6]. Выбор времени для профилактического хирургического вмешательства зависит от ряда факторов, которые включают диаметр аорты и скорость ее расширения, что подразумевает необходимость в регулярном

наблюдении за больным [7]. К возможным сердечно-сосудистым осложнениям, возникающим при синдроме Марфана, относят ПМК и митральную регургитацию, дилатацию ЛЖ и сердечную недостаточность, возможна дилатация легочной артерии. Однако наиболее частой причиной заболеваемости и смертности при синдроме Марфана является дилатация корня аорты [8]. Считается, что риск разрыва аорты или развития значимой аортальной регургитации существенно повышается, когда диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы превышает 5,5 см у взрослых или 5,0 см у детей [2, 7]. Среди факторов риска расслоения и разрыва аорты также выделяют протяженность дилатации аорты и семейный анамнез расслоения аорты.

До недавнего времени, предпочтительным методом коррекции являлась пластика Бенталла (Bentall), при которой имплантируется корень аорты и аортальный клапан. Эта процедура имеет низкую операционную смертность в опытных руках, с долгосрочным выживанием около 80% в течение пяти и около 60% – 10 лет [2, 7]. В то же время, если продолжительность жизни больных с синдромом Марфана превышает эти сроки, возможны повторные операции по поводу новых аневризм, развивающихся на других участках аорты. В связи с этим долгосрочная терапия β -блокаторами должна быть продолжена, в том числе и у лиц, успешно перенесших операцию. Во время беременности при синдроме Марфана выделяют две большие проблемы – высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у матери и 50% риск передачи синдрома Марфана ребенку. Сердечно-сосудистые осложнения представляются более вероятными, если корень аорты превышает 4 см в начале беременности или быстро расширяется. Поэтому, женщинам с синдромом Марфана терапия β -блокаторами также должна проводиться в течение всей беременности [2].

Таким образом, диагностика, ведение и наблюдение за больными с синдромом Марфана требует комплексного и мультидисциплинарного подхода. Несмотря на высокую частоту осложнений, тщательный мониторинг состояния, сопровождающийся пожизненной

терапией β -блокаторами и своевременной профилактической кардиохирургией, существенно улучшили перспективы в ведении этих больных.

MARFAN SYNDROME

D.A. Kuzhel, G.V. Matyushin, V.A. Shulman, O.A. Shtegman, E.A. Savchenko

Krasnoyarsk state medical academy; Institute of ambulance medicine. Krasnoyarsk;

Krasnoyarsk regional hospital N2.

Marfan syndrome is a variable, autosomal dominant connective tissue disorder. Characteristic features include progressive aortic dilatation associated with aortic valve incompetence, mitral valve prolapse and incompetence, lens dislocation and myopia, and a tall and thin body. Life expectancy is primarily determined by the severity of cardiovascular involvement. Evaluation of patients with possible Marfan syndrome requires a multidisciplinary approach involving clinical genetics, cardiology, ophthalmology, and radiology.

Литература

1. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Книга вторая / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальд, К. Иссельбахер и соавт. – М.: Практика, 2002. – 220 с.
2. Dean J.C.S. Management of Marfan syndrome // Heart. – 2002. – Vol. 88. – P. 97-103.
3. De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 62. – P. 417-26.
4. Dietz H.C., Pyeritz R.E. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders // Hum. Mol. Genet. – 1995. – Vol. 4. – P. 1799-809.
5. Erbel R., Alfonso F., Boileau C., et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P.1642-1681.
6. Gray J.R., Bridges A.B., West R.R., et al. Life expectancy in British Marfan syndrome populations // Clin. Genet. – 1998. – Vol. 54. – P. 124-8.

7. Groenink M., Lohuis T.A.J., Tijssen J.G.P., et al. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines // Heart. – 1999. – Vol. 82. – P. 499-504.

8. Khan I.A., Nair C.K. Clinical, Diagnostic, and Management Perspectives of Aortic Dissection // Chest. – 2002. – Vol. 122. – P. 311-328.

Таблица 1

Диагностическая нозология синдрома Марфана принятая в Генге в 1996 году

Система	Критерии диагностики и распространенность патологии	
	Большие критерии	Вовлечение
Скелетная	По крайней мере, 4 наблюдаемых признака: Pectus carinatum (килевидная грудная клетка) Pectus excavatum (воронкообразная грудная клетка), требующая хирургии Отношение нижней/верхней части тела < 0.86 или >1.05 Симптомы запястья и кисти Сколиоз > 20° или спондилолистоз Снижение распрямления локтей (<170°) Плоскостопие Выпячивание вертлужной впадины	2 больших критерия или 1 большой и 2 наблюдаемых: Pectus excavatum Гипермобильные суставы Высокое небо со скученностью зубов Характерное лицо
Органы зрения	Подвывих хрусталика	Плоская роговица Увеличение аксиальной протяженности яблока (причина миопии) Гипоплазия сетчатки или цилиарного мускула (причина миоза)
Сердечно-сосудистая	Дилатация корня аорты Расслоение восходящей аорты Иная дилатация или расслоение аорты	Пролапс митрального клапана Дилатация легочной артерии у лиц моложе 40 лет Кальцификация кольца митрального клапана, в возрасте менее 40 лет
Легкие	Нет	Спонтанный пневмоторакс Апикальные буллы
Кожа	Нет	Атрофические стрии Повторные или после операционные грыжи
Твердая мозговая оболочка	Люмбосакральная дуральная эктазия	Нет
Генетические признаки	Родители, дети или кровные родственники соответствуют независимым критериям Мутация фибриллина-1, являющаяся причиной синдрома Марфана Наследственная передача дефекта ДНК, связанного с семейным синдромом Марфана	

Нормальные размеры аорты у взрослых

Параметры	Показатели аорты
Диаметр	
1. Синусы Вальсальвы	
Мужчины	3,4±0,3 см
Женщины	3,0±0,3 см
2. Корень аорты	< 3,7 см
Восходящая аорта	<3,8 см (2,5-3,8 см)
Нисходящая аорта	< 2,8 см (1,7-2,8 см)
Толщина стенки аорты	< 4 мм.
Норм. скорость расширения	около 1-2 мм за 10 лет



Рис. 1. Размер аорты на уровне синусов Вальсальвы у больного Н.