



# *Синдром Марфана*

*Выполнила: студентка 4 гр.*

*3 мед. факультета*

*Сыченко Д.Е.*

*Преподаватель: Гречанина Ю.Б*

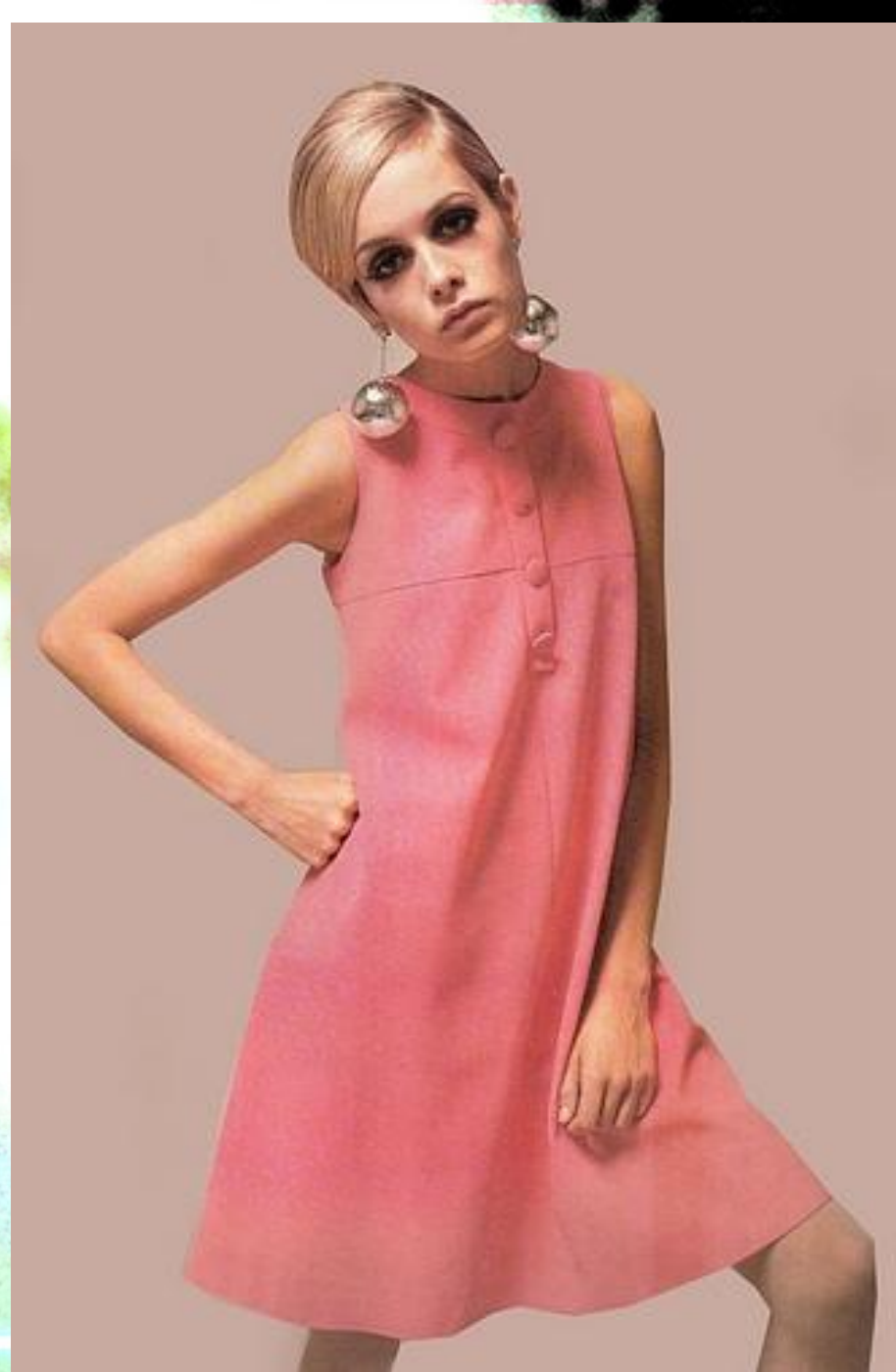
*Синдром Марфана (СМ), или Марфана-Ашара* – это наследственное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, скелета и органа зрения.

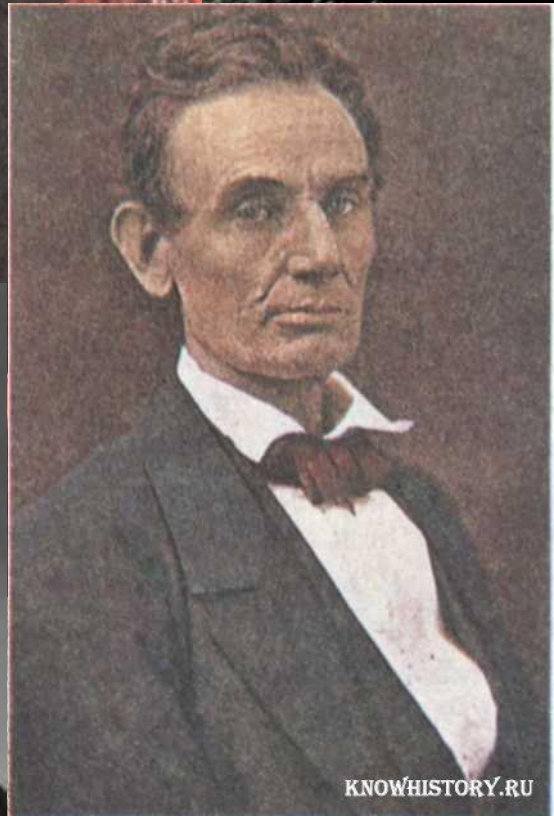
Частота СМ в популяции составляет от 1:3000 до 1:15000.

Впервые этот синдром описан французами – в 1896 г., педиатром Антонином Бернардом Марфаном, и в 1902 г. терапевтом Эмилем Шарлем Ашаром.

*Существует интересный факт, что первая девушка модель - Лесли Хорнби, которая послужила прототипом образа всех моделей, имела синдром Марфана.*

*Как, установлено, что ряд всемирно известных людей страдали синдромом Марфана, среди них следует упомянуть президента США А. Линкольна и великого скрипача Паганини.*





KNOWHISTORY.RU

*Н. Паганини, Ш. де Голль, Г.Х. Андерсен,  
А. Линкольн.*

# Этиология и патогенез.

СМ относят к наследственным болезням соединительной ткани с **аутосомно-доминантным типом наследования**.

Молекулярной основой заболевания является **нарушение синтеза одного из белков соединительной ткани - фибриллина**, который в норме придает ей эластичность и сократимость.

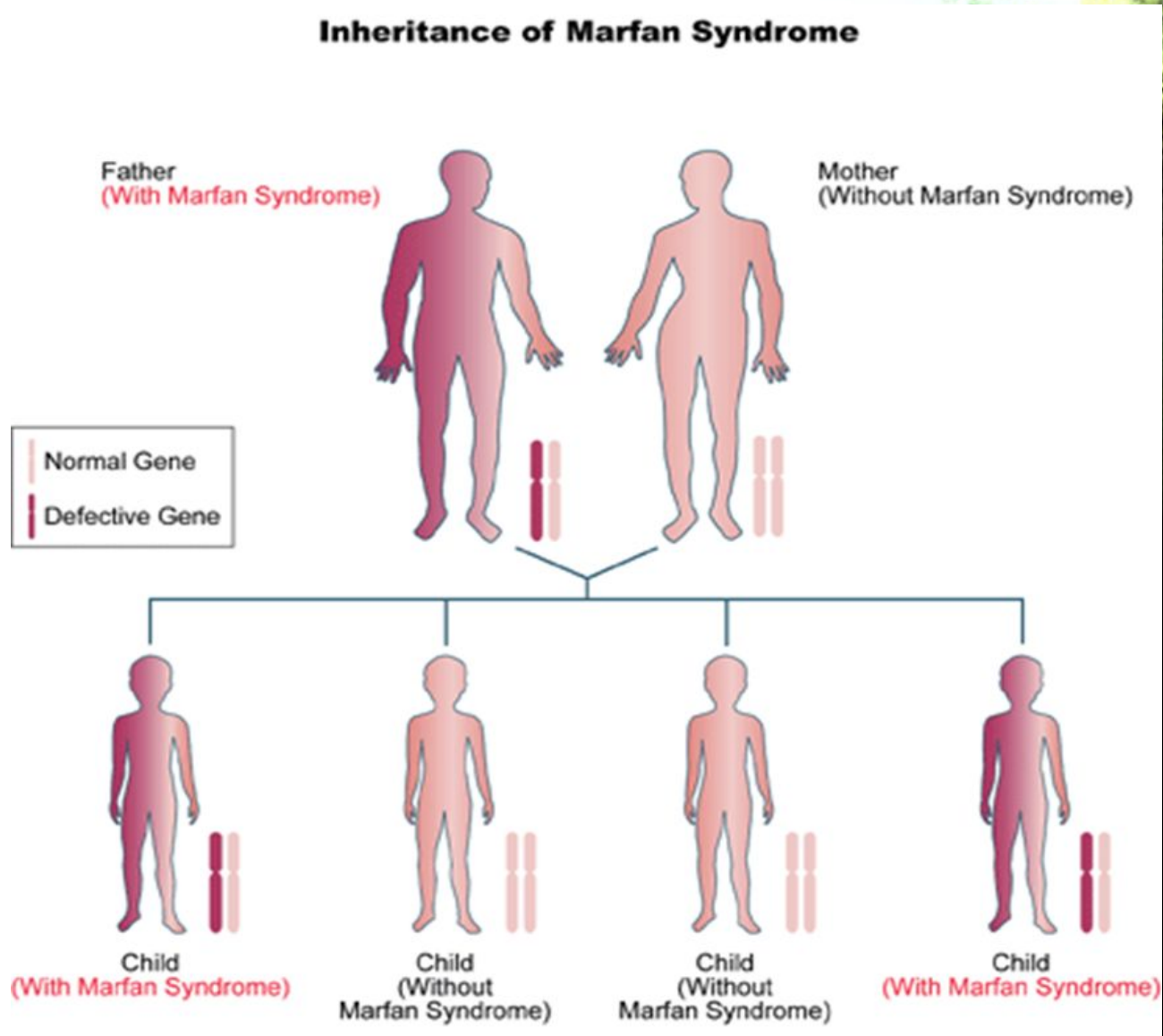
При СМ вследствие дефицита фибриллина или его аномального строения соединительная ткань обладает повышенной растяжимостью и теряет способность выдерживать физиологические нагрузки.

Ген фибриллина-1 располагается на длинном плече хромосомы 15, и картирован в локусе 15q21.

Приблизительно в 75% случаев заболевание передается по наследству, остальные 25% вызываются спорадическими мутациями.

Следует сказать, что СМ обладает выраженной генетической гетерогенностью.

При вступлении в брак 1 больного и 1 здорового родителя вероятность рождения больных детей – 50%.



В настоящее время в различных семьях идентифицировано более 550 мутаций.

Среди обнаруженных мутаций в гене FBN1 57% – миссенс мутации, 18% – фреймшифт (сдвиг рамки считывания), 16% – сплайс сайт, и 8% – нонсенс мутации.

Чаще всего при классическом СМ имеет место мутация в одном из доменов FBN1 (epidermal growth factor (EGF)-like domain), ответственных за связывание кальция с фибриллин. Вследствие этого «незащищенный» кальцием фибриллин теряет устойчивость к протеазам, что приводит к дестабилизации микрофибрилл и нарушению их функции.

Патологические изменения в одном и том же локусе могут обуславливать разнообразные клинические проявления – от стертой формы с поражением одной из систем организма до классической развернутой.

# Классификация.

## I. Форма:

1. Стертая: слабо выраженные изменения в одной, двух системах.
2. Выраженная:
  - а) слабо выраженные изменения в трех системах.
  - б) выраженные изменения хотя бы в одной системе (ограниченная форма).
  - в) выраженные изменения в двух, трех системах и более.

## II. Характер течения:

1. Прогрессирующий.
2. Стабильный.

## III. Генетическая характеристика:

1. Семейная форма (тип наследования).
2. Первичная мутация.



#### IV. Клинические варианты:

1. Болезнь Марфана (присутствие трех классических признаков, семейный характер заболевания).
2. Синдром Марфана (наличие стертых форм с положительными нижеперечисленными диагностическими тестами).
3. Марфаноподобный синдром

По МКБ-10 SM относится к классу XVII: Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения; разделу Q87.: Другие уточненные синдромы врожденных аномалий [пороков развития], затрагивающих несколько систем и имеет код Q87.4.

# Клиника.

Поскольку фибриллин находится в соединительной ткани различных органов, симптоматика СМ многосистемна и разнообразна. *При этом наиболее часто наблюдается сочетанное поражение сердечно-сосудистой системы, скелета и органа зрения.*

Естественно, тяжесть состояния и прогноз при СМ зависят, прежде всего, от степени поражения сердца и сосудов.

Изменения сердечно-сосудистой системы отмечаются у большинства больных.

Их основная причина – потеря способности стенок артерий и клапанных структур сердца выдерживать естественные гемодинамические нагрузки.

# ССС.

Наиболее частая *сердечная патология* при СМ – **недостаточность митрального клапана**. Обычно наблюдается поражение эластических структур створок и сухожильных нитей клапана с развитием его пролабирования и его недостаточности.

Эта дисфункция митрального клапана рано или поздно у многих перерастает в умеренную или тяжелую митральную недостаточность, требующую хирургической коррекции.

Реже бывает **аортальная и трикуспидальная недостаточность**. Стенозы клапанов для СМ не характерны. В связи с наличием у больных клапанных пороков, заболевание часто осложняется инфекционным эндокардитом.

Патологические процессы со стороны **аорты** при СМ. Расширяется корень аорты, ее клапанное кольцо и синус Вальсальвы. Развивающаяся вследствие этого относительная аортальная недостаточность нередко приводит к кардиомегалии и тяжелой левожелудочковой недостаточности.

Самым грозным осложнением является развитие **расслаивающей аневризмы аорты с внутрстеночной гематомой, проявляющееся выраженным болевым синдромом и тяжелыми гемодинамическими нарушениями, что зачастую является причиной смерти больных СМ.**

Идентичные, но менее выраженные изменения могут быть и в легочной артерии.

*Так как при СМ сосудистая патология генерализованная, поражается эластическая ткань всех сосудов. Аневризмы могут возникать не только в различных отделах аорты, крупных ветвях легочной артерии, но и в венечных, сонных, лучевых, локтевых, бедренных, мозговых и других сосудах.*

# Скелет.

Проявления со стороны скелета наблюдаются у 2/3 пациентов.

- высокий рост, астеническое телосложение,
- долихостеномелию, долихоцефалию,
- прогнатию, "готическое" небо,
- деформация грудины («куриная» грудь или грудь «сапожника»),
- арахнодактилию,
- сколиозы и спондилолистезы, кифосколиозы,
- нарушение функции суставов, плоскостопие,
- протрузию вертлужной впадины, дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава.

Характерным является *внешний вид больных*: длинные и тонкие конечности с такими же пальцами, длинные, узкие ногти, «птичье лицо» (большой нос и маловыраженный подбородок).

**Воронкообразная  
грудь**

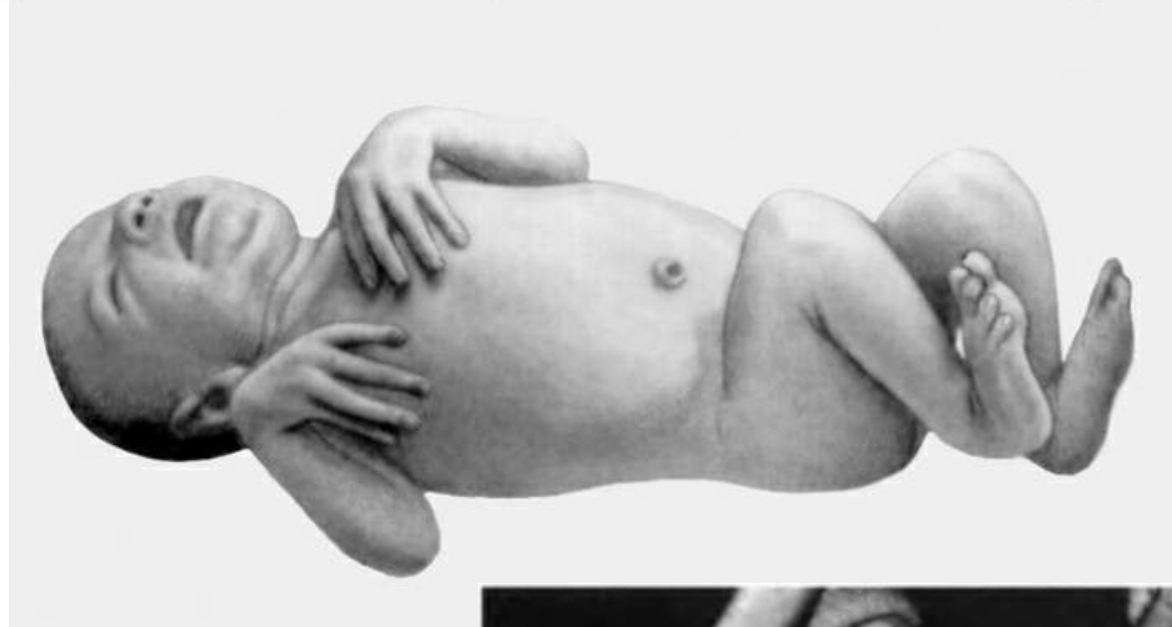
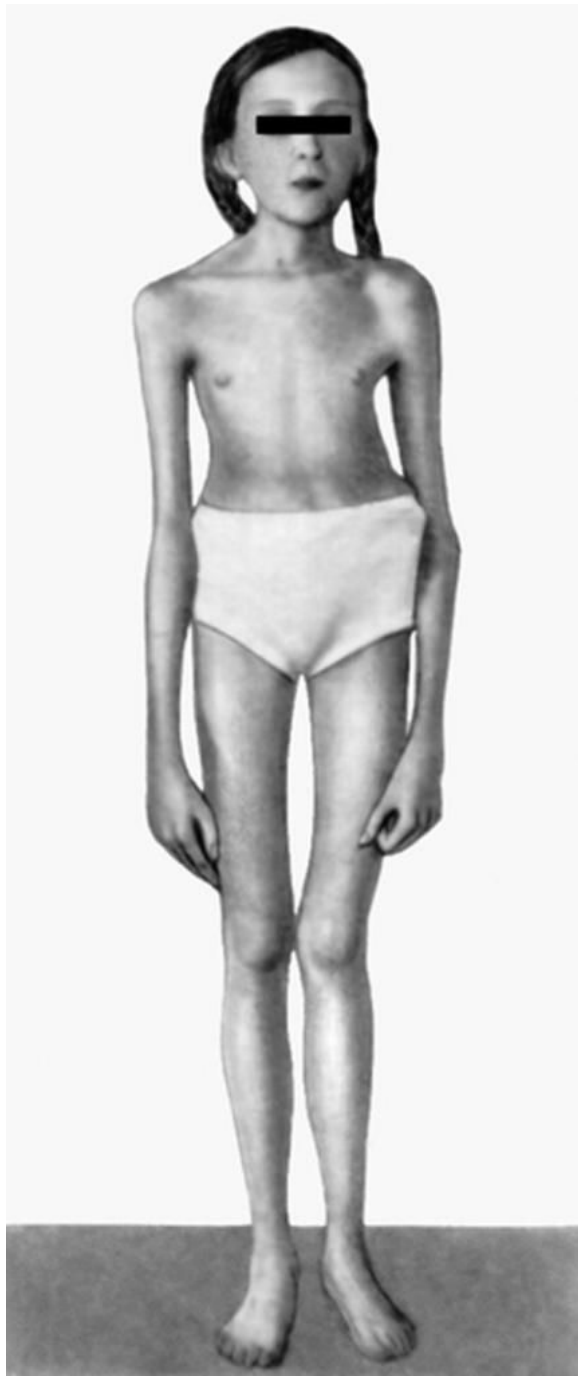


**Арахнодактилия**



**Дилатация  
аорты**





*Известны следующие фенотипические диагностические тесты  
СМ:*

- соотношение кисть-рост  $> 11\%$ ;
  - отношение размаха рук к росту  $> 1,05$ ;
  - длина среднего пальца  $> 10$  см;
  - отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему  $< 0,86$ ;
  - индекс телосложения Варги (ИВ)  $< 1,5$
- ИВ = масса тела, г / (рост, см)<sup>2</sup> - возраст, годы / 100



*Весьма часто при СМ бывают положительными тесты на арахнодактилию:*

а) тест большого пальца Steinberg: согнутый 1-й палец выступает за мягкие ткани кисти.

При рентгенографии кисти с приведенным большим пальцем его фаланга выступает за скелет метакарпальных костей.

б) тест запястья Walker-Murdoch:

При обхватывании запястья другой.

При арахнодактилии 1-й и 5-й пальцы соединяются друг с другом.

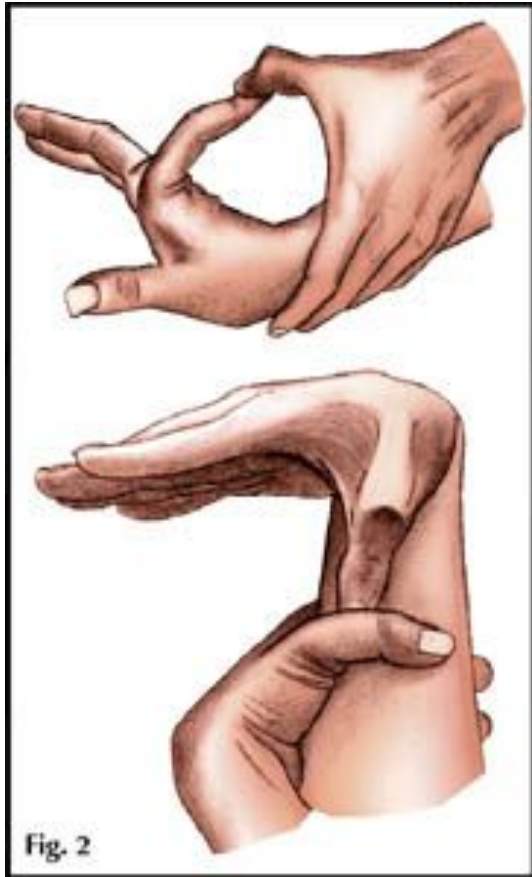
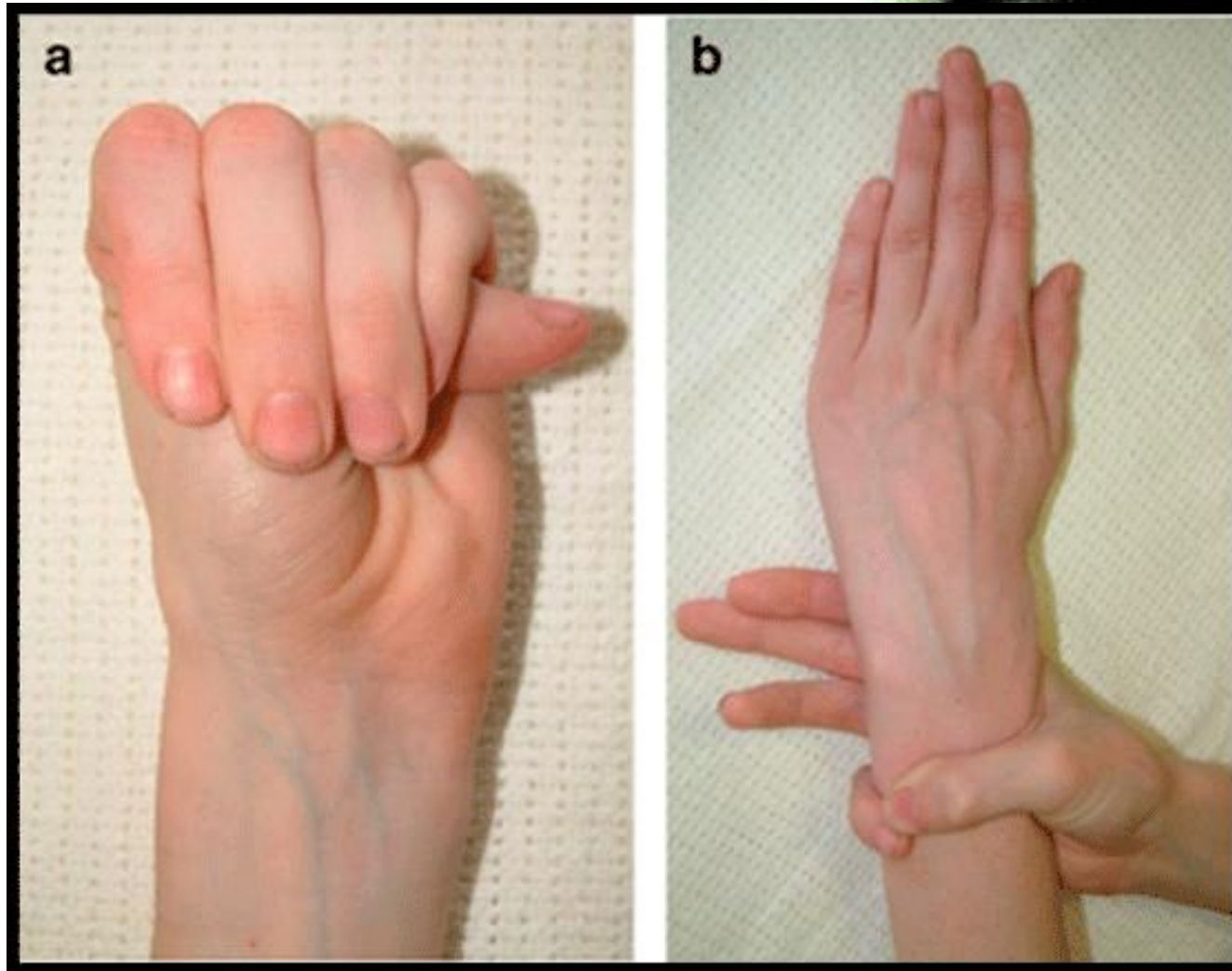


Fig. 2



## *Офтальмологические признаки.*

Наиболее часто встречается **миопия различной степени, гипоплазия радужки, цилиарной мышцы и пигментной каймы зрачкового края, эктопия хрусталиков кверху, внутрь или кнаружи, реже – изменение калибра сосудов сетчатки, катаракта, зрачковая перепонка, косоглазие, дегенерация сетчатки, врожденная или вторичная глаукома.**

Эктопия хрусталиков вследствие надрывов, разрывов и деструкции связок постоянно прогрессирует, что отражается на зрительных функциях и плохо поддается коррекции очками.

Наиболее часто эта патология хрусталиков встречается в среднем школьном возрасте, носит двусторонний характер, но степень ее выраженности может быть различной.

*Нередко при СМ наблюдаются поражения со стороны других органов и систем:*

- **Легких:** поликистоз, эмфизема, спонтанный пневмоторакс);
- **Желудочно-кишечного тракта:** висцероптоз, недостаточность кардии;
- **Почек** (аплазия, поликистоз).

Помимо этого, у больных СМ чаще, чем в общей популяции выявляют рецидивирующие паховые и бедренные грыжи, варикозное расширение вен, разрыв межпозвоночных связок, образования межпозвоночных грыж, опущение мочевого пузыря, матки, атрофические изменения кожи, эктазию твердой мозговой оболочки в пояснично-крестцовом отделе и т.д.

Последний симптом считается одним из наиболее важных критериев диагностики заболевания.

## *Диагностика. Дополнительные методы исследования.*

### 1. Лабораторные.

Наиболее точным лабораторным признаком СМ является *генетическая идентификация мутаций в гене FBN1.*

+ показатели почечной экскреции метаболитов соединительной ткани: оксипролина, оксизилгликозаминов, гликозаминогликанов и их фракционного состава (увел., как повышенный распад коллагена, а его уровень может определять тяжесть заболевания).

### 2. Электрокардиография.

### 3. Рентгенография.

### 4. Компьютерная томография.

### 5. Ангиография.

### 6. Эхокардиография.

### 7. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

### 8. Генеалогический анализ.

# Диагностические признаки синдрома Марфана.

Системы	Большие критерии	Малые критерии
1. Костно-суставная	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Килевидная деформация грудной клетки.</li><li>2. Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургич. лечения.</li><li>3. Отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему <math>&lt; 0,86</math>, или размаха рук к росту <math>&gt; 1,05</math>.</li><li>4. Положительные «тест запястья» и «тест большого пальца».</li><li>5. Сколиоз (<math>&gt; 200</math>) или Спондилолистез.</li><li>6. Ограничение разгибания в локтевом суставе (<math>&lt; 170^\circ</math>).</li><li>7. Плоскостопие.</li><li>8. Протрузия вертлужной впадины.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Воронкообразная деформация грудной клетки, не требующая хирургического лечения.</li><li>2. Гипермобильность суставов.</li><li>3. Высокое небо и неровно растущие зубы.</li><li>4. Характерное лицо: долихоцефалия, гипоплазия скуловых костей, глубоко посаженные глаза, ретрогнатия, опущенные вниз внешние уголки глаз.</li></ol>

2. Зрение.	1. Эктопия хрусталиков.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Уплотнение роговицы.</li> <li>2. Увеличение аксиального размера глазного яблока (причина миопии).</li> <li>3. Гипоплазия радужки или цилиарной мышцы.</li> </ol>
3. ССС.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дилатация корня аорты.</li> <li>2. Расслоение восходящей аорты.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пролапс митрального клапана.</li> <li>2. Дилатация легочного ствола при отсутствии клапанных пороков, периф. стеноза легочных сосудов или другой причины до 40 лет.</li> <li>3. Кальцификация митрального кольца до 40 лет.</li> <li>4. Дилатация или расслоение иных участков аорты в возрасте до 50 лет.</li> </ol>
4. Дыхательная.	Нет.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Спонтанный пневмоторакс.</li> <li>2. Апикальные пузыри.</li> </ol>
5. Кожа.	Нет.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Атрофические стрии.</li> <li>2. Рецидивирующие грыжи.</li> </ol>

6. Твердая мозговая оболочка	1. Эктазия в пояснично-крестцовом отделе.	Нет.
7. Генетические признаки	1. Наличие критериев у родителей, детей или сибсов. 2. Мутации, характерные для СМ в гене фибриллина 1. 3. Наследование гаплотипа FBN1, сцепленного с диагностированным СМ в семье.	Нет.

*Согласно «Гентской нозологии» для диагноза СМ необходимо, как минимум, наличие по одному большому критерию в двух системах и одного малого в третьей.*



# Лечение.

## Консервативное.

Так как ведущая причина смерти больных СМ - разрыв расслаивающей аневризмы аорты, то консервативное лечение направлено в первую очередь на его предотвращение.

Еще в начале 70-х годов прошлого столетия было показано, что риск расслоения аорты у больных с СМ можно снизить путем длительного применения  $\beta$ -блокаторов (пропранолол, атенолол и метопролол).

При наличии непереносимости или противопоказаний к применению  $\beta$ -блокаторов используют антагонисты кальция или ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ).

Стимуляция преждевременного полового созревания при помощи гормонотерапии может затормозить дальнейший рост и уменьшить проявления СМ у очень высоких детей.

## *Хирургическое.*

В настоящее время при СМ в основном применяется **два типа вмешательств на аорте:**

1. комбинированная трансплантация по Bentall, при которой пересаживают корень аорты и ее клапан,
2. 2. операции, сохраняющие аортальный клапан.

5-летняя и 10-летняя выживаемость при операции по Bentall - 80% и 60% соответственно, а операции с сохранением аортального клапана еще более эффективны: 5-летняя выживаемость превышает 90% .

## *Синдром Марфана и беременность.*

Беременность при СМ опасна, по крайней мере, по двум причинам.

1. Имеется риск наследования заболевания, который составляет 50%.
2. Во время беременности и в раннем послеродовом периоде у больной женщины резко увеличивается риск расслаивающей аневризмы аорты и возникновения инфекционного эндокардита .

**Причина расслоения** - увеличение ОЦК, аорто-кавальная компрессия и гормональные изменения.

Риск этого осложнения возрастает пропорционально увеличению срока беременности.

Роды через естественные родовые пути возможны у женщин, не имеющих выраженной патологии сердечно-сосудистой системы и диаметр аорты, не превышающий см.

## *Диспансерное наблюдение.*

В целях предотвращения прогрессирования заболевания и профилактики осложнений необходимо:

1. Регулярное наблюдение квалифицированных специалистов многопрофильной клиники.
2. Постоянный прием бета-адреноблокаторов (при отсутствии абсолютных противопоказаний).
3. Периодическое выполнение ЭхоКГ, МРТ или КТ для контроля диаметра аорты и клапанных пороков.
4. Профилактика инфекционного эндокардита в течение 6 месяцев после оперативного лечения, а также при имеющихся пороках клапанов.

# Прогноз.

Продолжительность и качество жизни больных СМ в основном зависит от объема и выраженности поражения сердечно-сосудистой системы, скелета и глаз.

Приемлемым для них является низкий или средний уровень физической активности.

Из-за риска сердечно-сосудистых осложнений, развития пневмоторакса и возможной дислокации хрусталиков, им **не рекомендуется заниматься контактными видами спорта и подводным плаванием**. Оперированные пациенты имеют еще больше ограничений, особенно, если принимают антикоагулянты. Раннее начало лечения таких больных позволяет значительно увеличить продолжительность и улучшить качество их жизни.

*Без лечения* средняя продолжительность жизни составляет 32+/-16 лет. *При проведении полноценного лечения* этот показатель увеличивается до 60 и более лет.



*Спасибо за внимание!*