

Є.Х. Заремба¹, Л.М. Кобецька²,
Н.О. Рак¹, М.А. Чикеречко²,
С.Р. Чех²

¹ Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

² Комунальне некомерційне
підприємство «Клінічна лікарня
швидкої медичної допомоги»,
м. Львів

СИНДРОМ МАРФАНА ЯК ПРОЯВ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ, ПОЄДНАНИЙ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (клінічний випадок)

Резюме

У статті описано клінічний перебіг синдрому Марфана, поєднаний з артеріальною гіпертензією, сучасні методи діагностики та лікування. Спектр порушень системи сполучної тканини при СМ уражає багато органів і систем, призводить до ранньої інвалідизації та смерті. Важливим є раннє виявлення аномалії з визначенням ризику можливих ускладнень, що дозволяє розробити план лікувальних і профілактичних заходів, спрямованих на запобігання її прогресуванню, профілактику ускладнень, збільшення тривалості та поліпшення якості життя пацієнтів. Пацієнтам із СМ необхідні регулярне спостереження кваліфікованих фахівців, динаміка лабораторно-інструментальних показників, постійне приймання медикаментів.

Ключові слова

Синдром Марфана, артеріальна гіпертензія, клінічний перебіг.

Хвора Ю., 1988 р. н., надійшла до 1-го терапевтичного відділення комунального некомерційного підприємства «Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» м. Львова 21.02.2017 р. зі скаргами на коливання артеріального тиску, біль у ділянці серця колючого характеру в спокої, при незначному фізичному та психоемоційному навантаженні, який минає самостійно, відчуття прискороного серцебиття, задишку при незначному фізичному навантаженні, біль голови, запаморочення, мушки перед очима, шум у голові, вухах, нудоту, затерпання кінцівок, відчуття нестачі повітря, біль у горлі, різку загальну слабкість, зниження працездатності.

З анамнезу захворювання відомо, що хвора має аутосомно-домінантне захворювання — синдром Марфана. Підвищення артеріального тиску (АТ) почала відмічати близько 2 років до 160/100 мм рт. ст. Діагностовано синдром Марфана. ЕхоКГ (17.10.2012): помірний пролапс обох стулок мітрального клапана з недостатністю середнього ступеня. Лівий шлуночок не розширений, стінки не потовщені. Загальна скоротлива здатність лівого шлуночка збережена. Діастолічна функція лівого шлуночка нормальна. Ліве пе-

редсердя нормальних розмірів. Аортальна недостатність легкого ступеня внаслідок розширення синусів Вальсальви. Порівняно з попередньою ЕхоКГ (22.03.2007) зменшився ступінь недостатності мітрального клапана.

Протягом останнього місяця загальний стан поступово погіршувався, почали наростати вищеописані скарги, після чого звернулася в комунальне некомерційне підприємство «Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» м. Львова, приймальне відділення, та скерована для подальшої діагностики та лікування в 1-е терапевтичне відділення.

Орсла та розвивалася в задовільних соціально-побутових умовах. Спадковий анамнез обтяжений (у матері та брата — синдром Марфана). Алергологічний та професійний анамнези не обтяжені. Перенесені захворювання: часті простудні хвороби, хронічний тонзиліт, варикозна хвороба вен обох нижніх кінцівок. Вірусний гепатит, венеричні захворювання, алкоголь, куріння, туберкульоз заперечує.

Стан хворої середньої важкості. Свідомість ясна. Положення активне. Будова тіла правильна, конституція астенична, видовжені верхні кінцівки та пальці рук, ніг (рис. 1). Шкірні покриви гіпе-

© Є.Х. Заремба, Л.М. Кобецька, Н.О. Рак, М.А. Чикеречко, С.Р. Чех

ремовані, у ділянці грудей, живота та стегон наявні шкірні стрії, видимі слизові блідо-рожевого кольору, чисті, вологі. Підшкірно-жирова клітковина розвинена недостатньо. Кістково-суглобова система — гіпермобільність суглобів, арахнодактилія, грудна клітка килеподібної форми, відмічається поздовжня плоскостопість (рис. 1, 2). Набряки на нижніх кінцівках відсутні, варикозне розширення вен обох нижніх кінцівок (рис. 3). Температура тіла — 36,6 °С.

Дихання носом вільне, грудна клітка килеподібної форми. Обидві половини грудної клітки симетричні, рівномірно беруть участь в акті дихання. При пальпації грудна клітка неболюча. Голосове тремтіння проводиться з обох боків. Перкуторно над легеньми ясний легеневий звук, аускультативно дихання з жорстким відтінком у нижніх відділах легень, частота дихання — 20 уд/хв.

Ділянка серця без деформації. Патологічної пульсації судин шії не виявлено. Верхівковий поштовх пальпується в V міжребер'ї на 1 см ліворуч від середньоключичної лінії, площу 1 см.



Рис. 1. Грудна клітка килеподібної форми, видовжені верхні кінцівки та пальці рук, ніг

Межі відносної серцевої тупості: справа — 1 см від правого краю груднини, зліва — на 1,5 см досередини від лівої середньоключичної лінії, верхня — нижній край III ребра. Аускультативно: тони серця ослаблені, систолічний шум над верхівкою, ритмічні, акцент II тону над аортою. Частота серцевих скорочень — 115 уд/хв, пульс задовільного наповнення та напруження. Артеріальний тиск — 190/110 мм рт. ст.

Язик вологий, дещо обкладений білим нальотом. Слизова рота блідо-рожева. Зів гіперемований, мигдалики збільшені, з гнійним вмістом. Живіт не збільшений у розмірах, доступний поверхневій та глибокій пальпації, неболючий. При аускультативній вислуховуються перистальтичні шуми. Печінка +1 см виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Стілець без патології.

Ділянка нирок не змінена, при пальпації нирки неболючі. Симптом Пастернацького (+,—) з обох боків. Сечовипускання вільне, діурез достатній.



Рис. 2. Поздовжня плоскостопість, макродактилія II пальця стопи



Рис. 3. Варикозне розширення вен обох нижніх кінцівок

Лабораторні методи обстеження

Загальний аналіз крові (22.02.2017). Гемоглобін — 151 г/л.

Загальний аналіз сечі (22.02.2017). Оксалати в значній кількості.

Гострофазові показники (24.02.2017). Антистрептолізин-О — 418,9 МО/мл, серомукоїди — 5,3 ум. од.

Бактеріологічне дослідження мазка із зів'язки (03.03.2017). *Str. β-hemolyticus* 10³, антибіотикограма чутлива до ампіциліну, амоксициліну, нестійка до цефотаксиму, цефтріаксону, до всіх наступних нечутлива.

Додаткові методи обстеження та консультації спеціалістів:

1. Консультація офтальмолога (23.02.2017).

Очі спокійні. Оптичні середовища прозорі. Очне дно: диски зорових нервів блідо-рожеві, контури чіткі, виражений ангіоспазм сітківки.

2. Консультація акад. АНВОУ, проф. Заремби Є.Х. (03.03.2017).

У хворої: гіпертонічна хвороба II стадія, 3-й ступінь, ризик високий (3). Гіпертензивне серце з дилатацією лівого передсердя та гіпертрофією стінок лівого шлуночка. Неускладнений гіпертензивний криз (від 21.02.2017). Надшлуночкова тахікардія (від 21.02.2017). СН I, ФК II із задовільною скоротливістю міокарда лівого шлуночка (ФВ — 60%).

Синдром Марфана з ураженням серця (кардит, коронарит, недостатність мітрального клапана (МК +1), пролапс мітрального клапана з міксоматозом стулок, розширення аорти), нирок (нефропатія), кісткової системи (деформація грудної клітки: килеподібна форма, арахнодактилія, гіпермобільність суглобів, плоскостопість).

Хронічний декомпенсований тонзиліт.

3. Консультація доц. Садового І.Є. (01.03.2017).

У хворої: гіпертонічна хвороба II стадія, 3-й ступінь, ризик 2 (помірний). Стан після гіпертонічного кризу (від 21.02.2017). Синдром Марфана (пролапс мітрального клапана, міксоматоз, розширення аорти).

4. ЕКГ (21.02.2017).

Ритм синусовий, правильний, електрична вісь серця відхилена вліво, вольтаж достатній, ЧСС — 115 уд/хв, високі зубці Т у V₃ — V₄ — V₅, незначне переваження лівих відділів серця, порушення процесів реполяризації по всіх стінках.

5. ЕхоКГ (22.02.2017).

Висновок: Дилатація лівого передсердя. Гіпертрофія стінок лівого шлуночка незначна. Аорта розширена — 4,3 (N3,6 см). Пролапс мітрального клапана з міксоматозом стулок. Недостатність мітрального клапана (МК +1). Скоротливість міокарда лівого шлуночка задовільна (ФВ — 60%).

6. УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози (22.02.2017).

Висновок: Гепатоз. Генітальний ендометріоз? Хронічний двобічний піелонефрит у стадії ремісії. Сечокислий діатез.

Щитоподібна залоза невеликих розмірів, без патологічних ознак, у межах вікової норми.

7. Рентгенологічне дослідження обох кистей (01.03.2017) — рис. 4.

Діагноз: Синдром Марфана.



Рис. 4. Виражена арахнодактилія

Клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадія, 3-й ступінь, ризик високий (3). Гіпертензивне серце з дилатацією лівого передсердя та гіпертрофією стінок лівого шлуночка. Неускладнений гіпертензивний криз (від 21.02.2017). Надшлуночкова тахікардія (від 21.02.2017). СН I, ФК II із задовільною скоротливістю міокарда лівого шлуночка (ФВ — 60%).

Синдром Марфана з ураженням серця (кардит, коронарит, недостатність мітрального клапана (МК +1), пролапс мітрального клапана з міксоматозом стулок, розширення аорти), нирок (нефропатія), кісткової системи (деформація грудної клітки: килеподібна форма, арахнодактилія, гіпермобільність суглобів, плоскостопість).

Проведене лікування. Режим I — II — III, раціон № 2, sol. glucosae 5% — 200,0 + sol. insulini 4 од. + sol. panangini 10,0 + riboxini 10,0 в/в крап. 1 р/д, tab. diacordini 80 mg 1 таб. 2 р/д, corvitini 0,5 + sol. NaCl 0,9% — 50,0 в/в крап. 2 р/д, tab. ascorytini 1 таб. 3 р/д, sol. ac. ascorbinici 4,0 в/м 1 р/д, sol. vitamini B₆ 5% — 1,0 в/м 1 р/д, sol. vitamini B₁₂ 200 γ — 1,0 в/м 1 р/д через день, tab. cvertini 1 таб. 3 р/д, ampicillini 1,0 + sol. novocaini 0,5% — 5,0 в/м 4 р/д.

На тлі проведеного лікування загальний стан хворої з позитивною динамікою у зв'язку з нормалізацією артеріального тиску на тлі гіпотензивної терапії, колючі болі в ділянці серця в стані спокою не турбують, відчуття прискореного серцебиття не відмічає, задишка, біль голови, запаморочення відсутні.

Синдром Марфана (СМ) — аутосомно-домінантне мультисистемне спадкове порушення сполучної тканини з високою варіабельністю клі-

нічних проявів [1]. Класичними для СМ вважають поєднання характерних змін опорно-рухового апарату (доліхостеномелія, арахнодактилія), очей (підвивих кришталика) та серцево-судинної системи (пролапс мітрального клапана, розширення кореня й розшарування стінки аорти, артеріальна гіпертензія) [2].

СМ трапляється в представників усіх рас і різних етнічних груп, як у чоловіків, так і жінок. Частота в популяції дорівнює від 1:10 000 до 1:15 000, мінімальна поширеність становить 1:9800 [3].

Причиною розвитку СМ стають мутації (в основному міссенс) у гені, що кодує мікрофібрилярний білок фібрилін-1 (FBN1), локалізованому в хромосомі 15q21 [4]. Суть мутації — заміна в білку фібриліну проліну на аргінін. У результаті відбувається підвищення синтезу колагену типу 3 та зменшення вмісту колагену типу 1 (у нормі співвідношення становить 6:4, а при СМ — 3:7) [5]. Атипові форми СМ можуть бути викликані мутаціями в інших генах, наприклад у гені білка, який трансформує фактор росту β (602 091, 14q24, ген LTBP3, R) [6].

При СМ найбільші зміни характерні для ураження еластичних волокон середнього шару стінки аорти у вигляді їх дезорганізації, стоншення, фрагментації та в подальшому медіанекрозу. Зміни в судинній системі є фактором розвитку аневризми, розшарування та розриву аорти. У розвитку аневризми важливе значення має порушення стінки еластичних волокон середнього шару аорти. У результаті змін тонус судинної стінки втрачається, вона розтягується, що супроводжується збільшенням діаметра судини та утворенням аневризми. Провідним фактором ризику розшаруванням аорти є атеросклероз та артеріальна гіпертензія, що є одним із малих критеріїв діагностики СМ [7].

Для встановлення діагнозу СМ за Ghent nosology (табл. 1) у разі відсутності сімейного анамнезу — по одному великому критерію у двох системах і ураження третьої системи. Якщо виявлена мутація *FBN1*, то клінічно достатньо одного великого критерію в одній системі та ураження другої. Для осіб, які перебувають у родинних зв'язках із пацієнтом, в якого діагностовано СМ, достатнім є наявність великого критерію в сімейному анамнезі, а також одного великого критерію в одній системі та ураження іншої. Ураження твердої мозкової оболонки спинного мозку та генетичні прояви є додатковими діагностичними критеріями [8].

Для вирішення деяких із цих питань у 2010 р. Міжнародна група експертів із діагностики та лікування СМ (B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.C. Braverman, B.L. Callewaert, J. De Backer, R.B. Devereux, Y. Hilhorst-Hofstee, G. Jondeau, L. Faivre, D.M. Milewicz, R.E. Pyeritz, P.D. Sponseller, P. Wordsworth, A.M. De Raere) була скликана в Брюсселі (Бельгія) за сприяння Національної фундації СМ (США) для перегляду діагностичних критеріїв Ghent nosology СМ

Таблиця 1
Діагностичні критерії синдрому Марфана
(Ghent nosology, 1996)

Великі	Малі
Патологія опорно-рухової системи	
Килеподібна деформація грудної клітки Лійкоподібна деформація грудної клітки, яка потребує хірургічного лікування Відношення довжини верхнього сегмента тіла до нижнього <0,86 або розмах рук/зріст <1,05 Позитивні тести зап'ястя і великого пальця Сколиоз >20° або спондилолістез Зменшення розгинання ліктьових суглобів (кут <170°) Медіальне зміщення внутрішніх щиколоток за рахунок поздовжньої плоскостопості Протрузія вертлюжних впадин	Лійкоподібна деформація грудної клітки Гіпермобільність суглобів Високе аркоподібне піднебіння зі скученістю зубів Особливості лицьового черепа (доліхоцефалія, гіпоплазія виличної кістки, енофтальм, ретрогнатія, косо опущені складки повік)
Зміни скелета відповідають великому критерію, якщо виявляють не менше ніж 4 з вищенаведених 8 великих ознак. Опорно-руховий апарат уражений, якщо виявляють не менше ніж 2 великих (усі 8 великих ознак) або 1 великий і 2 малі критерії.	
Патологія органа зору	
Ектопія кришталика	Плоска рогівка (за даними кератометрії) Збільшення довжини очного яблука (міопія) Гіпоплазія райдужної оболонки або гіпоплазія цилиарного м'яза (утруднення міозу)
Орган зору уражений за наявності 1 великого або 2 малих критеріїв	
Патологія серцево-судинної системи	
Ектазія висхідного відділу аорти на рівні синусів Вальсальви (± недостатність аортального клапана) Розшарування висхідного відділу аорти	Пролапс мітрального клапана (± мітральна регургітація) Ектазія легеневої артерії в осіб віком <40 років Кальцифікація мітрального кільця в осіб віком <40 років Ектазія або розшарування низхідної грудної або черевної аорти в осіб віком <50 років Артеріальна гіпертензія
Серцево-судинна система уражена за наявності 1 великого або 1 малого критерію	
Патологія дихальної системи	
	Спонтанний пневмоторакс Апікальні були
Дихальна система уражена за наявності 1 малого критерію	
Патологія шкіри та м'яких тканин	
	Атрофічні стрії, не пов'язані з корекцією маси тіла, вагітністю, стресом Рецидивна чи оперована грижа
Шкіра (м'які тканини) уражена за наявності 1 малого критерію	
Патологія твердої мозкової оболонки	
Попереково-крижова ектазія твердої мозкової оболонки (за даними комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ))	
Сімейність/спадковість	
Батьки, діти або сибси (брати, сестри), у яких є вищезазначені критерії Незалежна мутація <i>FBN1</i> , визначена як причина СМ Наявність гаплотипу, подібного до мутації <i>FBN1</i> , який успадковується нащадками й однозначно асоційований із діагнозом СМ у сім'ях	
Сімейність/спадковість наявні, якщо є 1 малий критерій	

(табл. 2). Група розглянула питання доступності, важливості й вартості діагностичних тестів для окремих проявів СМ: ектазії твердої мозкової оболонки спинного мозку, необхідності кращого розуміння діагностичних критеріїв сімейної ектопії кришталика, MASS-синдрому, пролапсу мітрального клапана. Група експертів мала на меті визначити ознаки, які дадуть можливість зменшити гіпердіагностику СМ та встановлювати альтернативні діагнози, доповнити діагностичні критерії для різних груп пацієнтів, включаючи дітей із СМ, для яких ще не розроблено діагностичних критеріїв [8].

Таблиця 2

Переглянуті діагностичні критерії синдрому Марфана та подібних станів (revised Ghent nosology, 2010)

За відсутності родинної історії
1. Ектазія аорти (діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (Z-score ≥ 2) або розшарування аорти) + ектопія кришталика.
2. Ектазія аорти + мутація FBN1.
3. Ектазія аорти + системна оцінка (≥ 7 балів)*.
4. Ектопія кришталика + мутація FBN1 в осіб з анеризмою аорти.
За наявності родинної історії
5. Ектопія кришталика + родинна історія СМ (одному з членів родини (батьки, діти або сибси) встановлено діагноз СМ за 1-4 вищезазначеними критеріями).
6. Системна оцінка (≥ 7 балів) + родинна історія СМ*.
7. Ектазія аорти (Z-score ≥ 2 у осіб віком >20 років і ≥ 3 у осіб віком <20 років) + родинна історія СМ*.

* Необхідно виключити ознаки (пункти 3, 6, 7), які вказують на синдром Шпрінтцена — Голдберга (Shprintzen — Goldberg syndrome — SGS), синдром Луеца — Даеца (Loeys — Dietz syndrome — LDS) або IV тип синдрому Елерса — Данло (Ehlers — Danlos syndrome vascular type — vEDS), і провести відповідне альтернативне генетичне тестування (TGFBFR1/2, сироватковий колаген, COL3A1 та інші обґрунтовані генетичні тестування за наявності показань).

Спектр порушень системи сполучної тканини при СМ уражає багато органів і систем, призводить до ранньої інвалідизації та смерті. Важливим є раннє виявлення аномалії з визначенням ризику можливих ускладнень, що дозволяє розробити план лікувальних і профілактичних заходів, спрямованих на запобігання її прогресуванню, профілактику ускладнень, збільшення тривалості та поліпшення якості життя пацієнтів. Пацієнтам із СМ необхідні регу-

лярне спостереження кваліфікованих фахівців, динаміка лабораторно-інструментальних показників, постійне приймання медикаментів. Метою лікування має бути суворий контроль артеріального тиску (систолический тиск до 120 мм рт. ст., для пацієнтів із розшаруванням аорти — 110 мм рт. ст.). Найчастіше застосовують блокатори бета-адренорецепторів, які сповільнюють розвиток або прогресування розшарування аорти, блокатори рецепторів ангіотензину II є потенційно корисними, оскільки вони приводять до TGF-beta-антагонізму, метаболічна терапія застосовується для підтримання ураженого міокарда та судин. Сучасні клінічні випробування демонструють високу ефективність лозартану для профілактики розвитку анеризми аорти в пацієнтів із СМ (Baumgartner H. et al., 2010; Danyi P., Jovin I.S., 2010). Серед хірургічного лікування серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із СМ: протезування висхідної аорти та аортального клапана з використанням кондукту, що містить клапан (операція Bentall de Bono), окреме протезування аортального клапана та висхідної аорти в разі, якщо синуси Вальсальви не змінені, але спостерігаються виражені деструктивні зміни в стулках аортального клапана, виконання клапан-зберігаючих операцій у разі інтактності аортального клапана чи помірно виражених морфологічних змін у ньому (Кравченко І.М. та співавт., 2007; David T.E., 2010). Рекомендується уникати підвищення рівня фізичної активності, занять контактними видами спорту та підводним плаванням через ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, пневмотораксу й можливої дислокації кришталиків. Молодим пацієнтам із сімейним анамнезом СМ, у яких відсутні переконливі клінічні ознаки, а також молодим пацієнтам із марфаноподібними ознаками, але без сімейного анамнезу, потрібне постійне спостереження до 18 років клінічним генетиком, кардіологом, офтальмологом і лікарем променевої діагностики. Без лікування середня тривалість життя становить (32 \pm 16) років, при повноцінному лікуванні — 60 років і більше (C. Dieckmann, Y. Von Kodolitsch, M. Rybczynski, G. Adam, 2003).

Список використаної літератури

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. / Н.П. Бочков. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.
2. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management // *European Journal of Human Genetics*. — 2007. — Vol. 15 (7). — P. 724-733.
3. Дисплазии соединительной ткани в кардиологии: доказанное и неизвешное / Н.Я. Доценко, Л.В. Герасименко, С.С. Боев, И.А. Шехунова, В.О. Дедова // *Здравоохранение Чувашии*. — 2011. — № 3. — С. 77-81.
4. Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E., Maslen C.L., Sakai L.Y., Corson G.M., Puffenberger E.G., Hamosh A. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // *Nature*. — 1991. — № 352. — P. 337-339.
5. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 704 с.
6. Земцовский Э.В. Соединительные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. — СПб: ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000. — 115 с.
7. Пилипчук Н.В. Разрыв аневризмы аорты при синдроме Марфана / Н.В. Пилипчук, Л.А. Давыдова // *Весенние анатомические чтения: сборник статей науч. — практ. конф., посвященной памяти доцента Д.Д. Смирнова, 2 июня 2017 г., [г. Гродно]*. — М-во здравоохранения Респ. Беларусь. — УО «Гродн. гос. мед. ун-т». — Гродно: ГрГМУ, 2017. — С. 146-149.
8. Жураев Р.К. Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв / Р.К. Жураев // *Український медичний часопис*. — 2012. — № 1 (87). — С. 98-102.

Надійшла до редакції 24.04.2019 р.