Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв

Р.К. Жураєв

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У статті наведено історичні етапи впровадження у клінічну практику діагностичних критеріїв синдрому Марфана (СМ). Детально описано критерії нозологічної діагностики СМ на основі пропозицій Berlin nosology (1986), Ghent nosology (1996), revised Ghent nosology (2010). Підкреслена важливість конкретного клінічного симптому у встановленні діагнозу. Особливо важливими і специфічними (великими критеріями) є ектазія аорти на рівні синусів Вальсальви або розшарування її стінки, ектопія кришталика. Наведена таблиця системної оцінки симптомів і тестів хворого на СМ. Максимальна сума за системною оцінкою — 20 балів. Сума балів ⩾7 є діагностичним критерієм для встановлення діагнозу СМ. Подано нозологічні форми, з якими необхідно проводити диференціальну діагностику (синдром Шпрінтцена — Голдберга, синдром Луєца — Даєца, IV тип синдрому Елерса — Данло). Обґрунтовано застосування сучасних критеріїв revised Ghent nosology (2010) у діагностиці СМ, зокрема важливість виявлення ектазії аорти, розривів та розшарування її стінки.

Ключові слова: *синдром Марфана, діагностичні критерії, фібрилін, ектазія аорти, ектопія кришталика, диференціальна діагностика, генетика.*

Вступ

Синдром Марфана (СМ) — генетичне захворювання, успадковане за автосомно-домінантним типом, із характерним ураженням серцево-судинної системи, скелета та очей. В основі СМ є дефект гена фібриліну-1 (fibrillin-1 — FBN1), який кодує білок позаклітинного матриксу, що входить до складу еластичних волокон (Зербіно Д.Д. та співавт., 2010; Keramati A.R. et al., 2010; Wang Y. et al., 2010). Від моменту опису A.B. Marfan (1896) першого клінічного випадку п'ятирічної дівчинки із сімейною арахнодактилією до сьогодні досягнуто значного прогресу в розумінні СМ і усвідомленні пов'язаних із ним ризиків.

Діагноз СМ нерідко важко встановити, що зумовлено наявністю уражень у різних органах і системах організму та потребує консультації лікарів різних спеціальностей. Встановлення діагнозу СМ базується на комбінації певних симптомів у конкретного хворого. Тому групи дослідників постійно працювали над розробкою уніфікованих діагностичних критеріїв, які дали б можливість лікарю встановити клінічний діагноз і провести диференціальну діагностику (Le Parc J-M., 2005). V.A. McKusick (1956) розробив класифікацію захворювань сполучної тканини і навів опис клінічних ознак СМ у монографії «Спадкові захворювання сполучної тканини».

Діагностичні критерії СМ Berlin nosology (1986)

Вперше конкретні діагностичні критерії СМ затверджено на VII Міжнародному конгресі з генетичних захворювань людини в Берліні (Berlin nosology, 1986), розроблені робочою групою експертів (P. Beighton, A. de Paepe, D. Danks, G. Finidori, T. Gedde-Dahl, R. Goodman, J.G. Hall, D.W. Hollister, W. Horton, V.A. McKusick) (табл. 1).

Таблиця 1 **Діагностичні критерії СМ Berlin nosology (1986)**

Великі	Малі
	Патологія опорно-рухової системи
	Лійкоподібна чи килеподібна деформація грудної клітки
	Доліхостеномелія (не внаслідок сколіозу)
	Плоскостопість
	Арахнодактилія
	Аномалії хребта:
	- сколіоз
	- грудний лордоз або зменшення грудного кіфозу
	- грудний або поперековий кіфоз
	- спондилолістез
	Особливо високий зріст порівняно зі здоровими родичами
	Аркоподібне піднебіння
	Наростання зубів один на інший
	Протрузія вертлюжних впадин
	Нестабільність суглобів
	Вроджені згинальні контрактури
	Гіпермобільність
	Патологія органа зору
Ектопія кришталика	Плоска рогівка
	Збільшення довжини очного яблука
	Відшарування сітківки
	Міопія
	Патологія серцево-судинної системи
Аневризма висхідного відділу аорти	Недостатність аортального клапана
	Недостатність мітрального клапана у зв'язку з випаданням міксоматозної стулки
	Пролапс міксоматозного мітрального клапана
Розшарування аорти	Звапніння мітрального клапана
	Аневризма черевного відділу аорти
	Аритмія
	Ендокардит
	Пролапс мітрального клапана без аномалії тканин клапана
	Патологія дихальної системи
	Спонтанний пневмоторакс
	Апікальні були
	Рестриктивний синдром, спричинений мальформацією грудної клітки
	Емфізема
	Патологія шкіри та м'яких тканин
	Розтяжки невідомої етіології (вагітність, втрата маси тіла, інтенсивні вправи)
	Періодичні пахові або післяопераційні грижі
	Грижі іншої локалізації (пупкова чи білої лінії живота)
	Патологія центральної нервової системи
	Ектазія твердої мозкової оболонки
	Розширення спинно-мозкового каналу і spina bifida
	Попереково-крижове менінгоцеле
	Зниження схильності до навчання
	Гіперактивність

Усі симптоми за ураженими системами зібрані у «великі» (основні клінічні ознаки, які мають високу специфічність, оскільки рідко відзначаються при іншій патології та в загальній популяції) та «малі» (додаткові клінічні ознаки) критерії. Відбір у «великі» та «малі» критерії проводили відповідно до значимості й поширеності конкретного клінічного симптому у діагностиці СМ. За критеріями Berlin nosology діагноз СМ встановлювали: 1) за відсутності прямих родичів, які хворіли на СМ, достатньо було ураження скелета і патології двох інших систем (за наявності, принаймні одного великого критерію); 2) якщо прямий родич хворіє на СМ, для діагнозу СМ достатньо ураження двох систем. Наявність великого критерію є бажаною, але цей момент може бути змінений залежно від морфологічного типу сім'ї (Beighton P. et al., 1988).

Таким чином, у критеріях Berlin nosology встановлення діагнозу СМ повністю базувалося на клінічних критеріях. Ідентифікація *FBN1* у 1991 р. і розуміння інших факторів розвитку СМ значно доповнило критерії Berlin nosology. Перш за все, аналіз зв'язків встановив, що локалізація гена у хромосомі 15q21.1 визначає статус хворого на СМ у великих родинах. Ідентифікація мутації гена в 15q21.1, який кодує мікрофібрилярний протеїн FBN1 і забезпечує метаболізм колагенових волокон сполучної тканини, суттєво доповнила діагностичні критерії. Це відкриття надало значні гарантії того, що мутація гена *FBN1* є причиною СМ. З розвитком молекулярної біології та поліпшенням клінічних знань про СМ почали з'являтися недоліки в цих критеріях. Встановлено, що мутація *FBN1* не є характерною лише для СМ, а призводить до клінічних проявів марфаноїдного габітуса, що робить діагноз недостовірним, а критерії 1986 р. недосконалими. Критерії Berlin nosology дозволяли помилково діагностувати СМ в осіб з позитивною сімейною історією, які мали ознаки неспецифічного ураження сполучної тканини (неповної форми СМ) і не мали мутації, наявної в найтиповіших уражених членів сім'ї з СМ (Dietz H.C. et al., 1991; Фищенко В.Я., Фищенко Я.В., 2005; Motro M. et al., 2008).

Таблиця 2 **Діагностичні критерії СМ Ghent nosology (1996)**

Великі	Малі
Патологія опорно-рухової системи	
Килеподібна деформація грудної клітки	Лійкоподібна деформація грудної клітки
Лійкоподібна деформація грудної клітки, яка потребує хірургічного лікування	Гіпермобільність суглобів
Відношення довжини верхнього сегмента тіла до нижнього <0,86 або розмах рук/зріст <1,05	Високе аркоподібне піднебіння зі скупченістю зубів
Позитивні тести зап'ястя і великого пальця	Особливості лицьового черепа (доліхоцефалія, гіпоплазія виличної кістки, енофтальм, ретрогнатія, косо опущені складки повік)
Сколіоз >20° або спондилолістез	
Зменшення розгинання ліктьових суглобів (кут <170°)	
Медіальне зміщення внутрішніх щиколоток за рахунок повздовжньої плоскостопості	
Протрузія вертлюжних впадин	
Зміни скелета відповідають великому критерію, якщо виявляють не менше 4 із вищенаведених 8 великих ознак. Опорно-руховий апарат уражений, якщо виявляють не менше 2 великих (всі 8 великих ознак) або1 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 циліарного 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)	Пролапс мітрального клапана (± мітральна регургітація)
Розшарування висхідного відділу аорти	Ектазія легеневої артерії у осіб віком <40 років
	Кальцифікація мітрального кільця у осіб віком <40 років
	Ектазія або розшарування низхідної грудної або черевної аорти осіб віком <50 років
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) уражені за наявності 1 малого критерію	
Патологія твердої мозкової оболонки	
Поперекова-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 *FBN1*, визначена як причина СМ	
Наявність гаплотипу, подібного до мутації *FBN1*, який успадковується нащадками і однозначно асоційований з діагнозом СМ у сім'ях	
Сімейність/спадковість наявні, якщо є 1 малий критерій	

Діагностичні критерії СМ Ghent nosology (1996)

У 1996 р. в місті Давос (Швейцарія) на IV Міжнародному симпозіумі дослідників СМ діагностичні критерії СМ було переглянуто. Нові критерії діагностики розроблено у місті Гент (Бельгія) за підтримки національної фундації СМ (США) групою дослідників різних спеціальностей (A. De Paepe — медичний генетик, R.B. Devereux — кардіолог, H.C. Deitz — кардіолог, медичний генетик, R.C. Hennekam — педіатр, медичний генетик, R.E. Pyeritz — медичний генетик) і названі Ghent nosology. Ці критерії були «чутливішими», ніж критерії Berlin nosology, зменшували гіпердіагностику СМ та давали кращі рекомендації для диференціальної діагностики СМ з такими подібними захворюваннями, як MASS-синдром (міопія, пролапс мітрального клапана, непрогресивна ектазія аорти на рівні синусів Вальсальви, ураження скелета, стрії на шкірі) та синдром пролапсу мітрального клапана. Часто серцево-судинні хірурги асоціюють СМ, перш за все, з ризиком розриву аневризми аорти або розшарування її стінки. Це веде до помилкової діагностики СМ у пацієнтів без вагомих доказів такого ризику. Критерії Ghent nosology дають можливість уникнути псевдодіагнозу СМ, якщо клінічні або молекулярні спостереження дозволяють виявити схожі (часто тяжчі) захворювання, що потребують спеціалізованого обстеження і лікування (De Paepe A. et al., 1996; Зербіно Д.Д. та співавт., 2010). Головне — у критерії Ghent nosology були включені не три великі критерії, як в Berlin nosology, а п'ятнадцять (табл. 2).

Для встановлення діагнозу СМ за Ghent nosology у разі відсутності сімейного анамнезу потрібно лише по одному великому критерію в двох системах і ураження третьої системи. Якщо виявлена мутація *FBN1* як причина СМ, то клінічно достатньо одного великого критерію в одній системі і ураження другої. Для осіб, які знаходяться в 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 і генетичні прояви є додатковими діагностичними критеріями.

Основні відмінності діагностичних критеріїв Ghent nosology від Berlin nosology: 1) ураження опорно-рухового апарату є великим критерієм за наявності принаймні 4 із 8 типових проявів з боку скелета; 2) жорсткіші вимоги щодо діагностики у родичів із визначеною спадковою схильністю ураження: 1 великий критерій у сімейній історії; 1 великий критерій у системах організму; ураження другої системи за наявності таких великих критеріїв — ектазія/розшарування висхідного відділу аорти; ектопія кришталика; ектазія твердої мозкової обо-

лонки спинного мозку; ураження опорно-рухового апарату; 3) вагоме значення в діагностиці молекулярного аналізу (наявність мутації гена *FBN1* або хвороби з гаплотипом FBN1, спадкового ґенезу, асоційовані з СМ у сім'ї) (De Paepe A. et al., 1996; Трисветова Е.Л., 2006).

Критерії Ghent nosology знайшли застосування у практиці, допомагаючи діагностувати СМ належним чином і довели свою діагностичну цінність. Сучасні молекулярні методи виявили мутації *FBN1* у 97% пацієнтів із СМ, діагноз яким був встановлений за критеріями Ghent nosology, що свідчить про їх високу специфічність (Loeys B. et al., 2004).

Разом із тим критерії Ghent nosology були піддані критиці за недостатнє врахування залежності критеріїв від віку пацієнта, характеру деяких клінічних симптомів, включення досить неспецифічних антропометричних показників. У зв'язку з особливостями перебігу захворювання деякі з діагностичних критеріїв не були перевірені достатньою мірою. Їх не можна застосовувати у дітей (або необхідні додаткові спеціалізовані дослідження). Окрім того, якщо діагноз СМ був встановлений невчасно або неправильно — це перешкоджало нормальному життю пацієнта, вело до погіршення якості його життя і було причиною психосоціальних навантажень (Faivre L. et al., 2009).

Хоча розподіл критеріїв Ghent nosology на «великі» та «малі» базувався за їх цінністю у встановленні діагнозу СМ, деякі з цих критеріїв не були важливими при диференціальній діагностиці. Особливо ілюстративно це показує діагностика сімейної ектопії кришталика. Ця діагностична категорія була широко застосована для окремих осіб та сімей, які мали ектопію кришталика й ураження скелета як при СМ, але не мали аневризми аорти чи розшарування її стінки. Мутації *FBN1* у хворих із сімейною ектопією кришталика важко відрізнити від тих, які спричинюють СМ на основі характеру або місця розташування в межах гена. Автори критеріїв Ghent nosology без сумніву спробували врахувати той факт, що деякі особи з ектопією кришталика, проявами з боку скелета і навіть мутацією *FBN1* мають нижчий ризик ураження серцево-судинної системи (тобто ураження аорти), ніж при класичному СМ. Критерії Ghent nosology мали недостатньо інформації про залежність ризику серцево-судинних ускладнень від ектазії твердої мозкової оболонки спинного мозку чи «великих» порівняно з «малими» проявів з боку скелета. З іншого боку, критерії не давали можливості встановити діагноз СМ у осіб із типовою ектопією кришталика і ектазією аорти на рівні синусів Вальсальви, коли в них відсутні «малі» прояви з боку скелета чи стрії на шкірі (Loeys B.L. et al., 2010; Jondeau G. et al., 2011).

Переглянуті діагностичні критерії СМ (revised Ghent nosology, 2010)

Для вирішення деяких із цих питань у 2010 р. Міжнародна група експертів з діагностики та лікування синдрому Марфана (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 Paepe) була скликана у Брюсселі (Бельгія) за сприяння Національної фундації синдрому Марфана (США) для перегляду діагностичних критеріїв Ghent nosology СМ (табл. 3). 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 і встановлювати альтернативні діагнози; доповнити діагностичні критерії для різних груп пацієнтів, включаючи дітей із СМ, для яких ще не розроблено діагностичних критеріїв.

Вивчення третього варіанта діагностичних критеріїв показало, що наявність ектазії аорти на рівні синусів Вальсальви (Z-score — ⩾2) або розшарування аорти та ектопії кришталика дозволяє однозначно встановити діагноз СМ (див. табл. 3, пункт 1). Незалежно від наявності чи відсутності системних проявів, за винятком випадків, коли є ознаки, які вказують на SGS, LDS або vEDS.

Для розрахунку Z-score використовують формулу Корнелла:

- у осіб віком <20 років: Z = діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (см) — прогнозований діаметр аорти (см)/0,18;
- у осіб віком 20–40 років: Z = діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (см) — прогнозований діаметр аорти (см)/0,24;
- у осіб віком >40 років: Z = діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (см) — прогнозований діаметр аорти (см)/0,37.

Прогнозований діаметр аорти вираховують за формулою:

- для осіб віком <20 років: AR = 1,02 + 0,98 · BSA;
- для осіб віком 20–40 років: AR = 0,97 + 1,12 · BSA;
- для осіб віком >40 років: AR = 1,92 + 0,74 · BSA, де AR — прогнозований розмір аорти (см), BSA — площа поверхні тіла (м²).

Для розрахунку площі поверхні тіла використовують формулу Дубойса:

BSA = 0,007184 · H^0,725 · W^0,425,

де H — зріст (см), W — маса тіла (кг).

Вимірювання діаметра аорти необхідно робити паралельно площині аортального клапана і перпендикулярно осі току крові. Якщо трансторакальна ехокардіографія (ехоКГ) не дозволяє точно візуалізувати аорту, рекомендована черезстравохідна ехоКГ, КТ або МРТ. При КТ або МРТ слід використовувати подвійні похилі знімки для отримання коректних розмірів аорти.

Особливу увагу необхідно приділяти людям віком <20 років. У спорадичних ви-

Таблиця 3 **Переглянуті діагностичні критерії СМ і 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 аневризмою 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 Луєца – Даєца (Loeys – Dietz syndrome – LDS) або IV тип синдрому Елерса – Данло (Ehlers – Danlos syndrome vascular type – vEDS) і провести відповідне альтернативне генетичне тестування (TGFBR1/2, сироватковий колаген, COL3A1 та інші обґрунтовані генетичні тестування за наявності показань).

Таблиця 4 **Системна оцінка симптомів і тестів хворого на СМ та подібних станів (Loeys B.L. et al., 2010)***

Ознака	Бали
Тест великого пальця і тест зап'ястка	3
Тест великого пальця чи тест зап'ястка	1
Килеподібна деформація грудної клітки	2
Лійкоподібна деформація чи асиметрія грудної клітки	1
Вальгусна деформація стоп	2
Плоскостопість	1
Пневмоторакс	2
Ектазія твердої мозкової оболонки	2
Протрузія вертлюжних впадин	2
Відношення довжини верхнього сегмента тіла до нижнього <0,86 або розмах рук/зріст <1,05	1
Сколіоз або кіфоз	1
Зменшення розгинання ліктьових суглобів (<170°)	1
3 із 5 лицевих ознак (доліхоцефалія, опущення очних щілин косо вниз, енофтальм, ретрогнатія та гіпоплазія виличної кістки)	1
Стрії на шкірі	1
Міопія	1
Пролапс мітрального клапана	1

*Максимальна сума за системною оцінкою – 20 балів. Сума балів ⩾7 є діагностичним критерієм для встановлення діагнозу СМ.

падках ці особи не підпадають під жоден із чотирьох запропонованих сценаріїв діагностики. Якщо балів системної оцінки недостатньо (<7) та/або Z-score <3 (без мутації *FBN1*), вживають термін «неспецифічна дисплазія сполучної тканини» — до того часу, поки ехоКГ не покаже Z-score ⩾3. Якщо мутація *FBN1* визначена у спорадичних або родинних випадках, але діаметр аорти Z-score = 3, пропонують термін «можливий СМ» на період, коли Z-score буде >3. СМ у новонароджених не розглядають як окрему категорію, але досить часто він має серйозну загрозу і високий ризик смерті.

Як результат, згідно з revised Ghent nosology (2010) СМ, відбулося 5 основних змін.

1. Найбільше значення у діагностиці СМ надано ектазії аорти на рівні синусів Вальсальви або розшаруванню її стінки та ектопії кришталика. За відсутності ознак, що вказують на СМ, комбінація ектопії кришталика і ектазії аорти на рівні синусів Вальсальви або розшарування її стінки є достатньою для встановлення діагнозу СМ. Інші прояви з боку серцево-судинної системи, органа зору, опорно-рухової системи, твердої мозкової оболонки, шкіри, дихальної системи зібрані в «системну оцінку симптомів і тестів хворого на СМ», яка допомагає встановити діагноз за наявності ураження аорти, але за відсутності ектопії кришталика (табл. 4).

2. Помітнішу роль відводять молекулярно-генетичному тестуванню на *FBN1* та інші релевантні гени (наприклад *TGFBR1 і TGFBR2*). На практиці немає можливості проводити *FBN1*-тестування у кожного хворого (у зв'язку з високою вартістю і відсутністю його стовідсоткової чутливості та специфічності), але його необхідно проводити за можливості.

3. Деякі з менш специфічних проявів СМ були або видалені, або стали менш важливими для діагностики. Це дозволяє уникнути використання недостатньо перевірених або загальнонедоступних проявів.

4. Нові критерії формалізували поняття, що додаткові діагностичні припущення і тестування потрібні навіть тоді, коли пацієнт має достатньо інформації для встановлення діагнозу СМ, але також має додаткові (несподівані для лікаря) симптоми, особливо якщо вони відрізняються із захворюванням у сім'ї або вказують на конкретний альтернативний діагноз. Особливу увагу приділяють SGS, LDS і vEDS. SGS і LDS мають суттєву подібність із СМ, включаючи аналогічні ураження скелета, аорти, шкіри, твердої мозкової оболонки. Іноді vEDS має подібні прояви із СМ у судинній системі, твердій мозковій оболонці, шкірі та скелеті. Це необхідно враховувати при проведенні диференціальної діагностики СМ, оскільки кожен із цих проявів має свій профіль ризику та протокол лікування.

5. Ці критерії мають допомогти вирішити проблему затримки діагностики або встановлення двозначних діагнозів, надаючи конкретні рекомендації для консультування пацієнтів та подальшої тактики ведення.

Висновки

У нових діагностичних критеріях СМ надають ключову увагу ураженню серцево-судинної системи (ектазії аорти чи розшаруванню її стінки) та ектопії кришталика, що є найважливішими клінічними ознаками захворювання. Особливі міркування наведено в діагностиці СМ у дітей та диференціальній діагностиці з альтернативними захворюваннями у дорослих. Експерти очікують, що критерії revised Ghent nosology (2010) можуть частково затримувати встановлення діагнозу СМ. Разом із цим, такі діагностичні критерії знизять ризик встановлення передчасного чи помилкового діагнозу, полегшать обговорення ризиків і рекомендацій з лікування (Loeys B.L. et al., 2010).

Нові діагностичні критерії є легшими у застосуванні. Системна оцінка симптомів і тестів хворого корисна для встановлення діагнозу СМ у меншій кількості пацієнтів. Діагностичні критерії мають бути гнучким і динамічним інструментом, а рекласифікація пацієнтів із СМ в альтернативні діагнози можлива, потребує регулярного спостереження за клінічною симптоматикою і діаметром аорти (Faivre L. et al., 2011).

Досвід ведення пацієнтів із СМ свідчить, що ектазія аорти зазвичай прогресує. Тому її відсутність при первинному клінічному обстеженні не виключає діагноз СМ, навіть у зрілому віці. Усі особи, які відповідають критеріям діагностики СМ, повинні щорічно проходити ехоКГ. Якщо діаметр аорти наближається до хірургічного порогу (⩾4,5 см у дорослих), показує швидкий ріст (⩾0,5 см/рік) або є проблеми із серцем чи функцією клапана, ехоКГ необхідно виконувати частіше. Особи віком <20 років із системними проявами СМ, які не мають ураження серцево-судинної системи, повинні щорічно проходити ехоКГ у зв'язку з можливістю швидкої зміни розміру аорти. Дорослі з повторним нормальним діаметром аорти можуть проходити ехоКГ з інтервалом 2–3 роки (Loeys B.L. et al., 2010).

Особливості розвитку СМ потребують проводити комплексне обстеження пацієнтів. Симптоматика сильно змінюється в уражених осіб: залежить від віку пацієнта; характеру проявів; не має золотих стандартів; потребує диференціальної діагностики. Запропоновані нові критерії діагностики СМ містять усі вищенаведені параметри і мають сприяти ранній діагностиці захворювання, профілактувати ризик виникнення ускладнень, особливо з боку серцево-судинної системи.

Список використаної літератури

Зербіно Д.Д., Ольхова О.В., Жураєв Р.К. (2010) Синдром Марфана: історичний ракурс і сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику, клініку та лікування. Укр. мед. часопис, 6(80): 97–100 (http://www.umj.com.ua/article/7772).

Трисветова Е.Л. (2006) Клиническая диагностика синдрома Марфана. Медицинские новости, 3: 70–76.

Фищенко В.Я., Фищенко Я.В. (2005) Диагностика синдрома Марфана. Проблеми остеології, 8(1–3): 25–29.

Beighton P., de Paepe A., Danks D. et al. (1988) International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am. J. Med. Genet., 29(3): 581–594.

De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C. et al. (1996) Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am. J. Med. Genet., 62(4): 417–426.

Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E. et al. (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. Nature, 352(6333): 337–339.

Faivre L., Collod-Beroud G., Adès L. et al. (2011) The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? Clin. Genet., May, 12 (Epub. ahead of print).

Faivre L., Masurel-Paulet A., Collod-Béroud G. et al. (2009) Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. Pediatrics, 123(1): 391–398.

Jondeau G., Michel J.B., Boileau C. (2011) The translational science of Marfan syndrome. Heart, 97(15): 1206–1214.

Keramati A.R., Sadeghpour A., Farahani M.M. et al. (2010) The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus. BMC Med. Genet., 11: 143.

Le Parc J-M. (2005) Marfan syndrome. Orphanet encyclopedia, 13 p.

Loeys B., De Backer J., van Acker P. et al. (2004) Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. Hum. Mutat., 24(2): 140–146.

Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J. Med. Genet., 47(7): 476–485.

Marfan A.B. (1896) Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. Bull. Mêm. Soc. Méd. Hôp. Paris, 13: 220–227.

McKusick V.A. (1956) Heritable disorders of connective tissue. St. Louis: C.V. Mosby Co.

Motro M., Fisman E.Z., Tenenbaum A. (2008) Cardiovascular management of Marfan syndrome. Isr. Med. Assoc. J., 10(3): 182–185.

Wang Y., Ait-Oufella H., Herbin O. et al. (2010) TGF-beta activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice. J. Clin. Invest., 120(2): 422–432.

Синдром Марфана: эволюция диагностических критериев

Р.К. Жураев

Резюме. *В статье приведены исторические этапы внедрения в клиническую практику диагностических критериев синдрома Марфана (СМ). Подробно описаны критерии нозологической диагностики СМ на основе предложений Berlin nosology (1986), Ghent nosology (1996), revised Ghent nosology (2010). Подчеркнута важность конкретного клинического симптома в установлении диагноза. Особенно важными и специфическими (большими критериями) являются эктазия аорты на уровне синусов Вальсальвы или расслоение ее стенки, эктопия хрусталика. Приведена таблица системной оценки симптомов и тестов больного с СМ. Максимальная сумма по системной оценке — 20 баллов. Сумма баллов ⩾7 является диагностическим критерием для установления диагноза СМ. Представлены нозологические формы, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику (синдром Шпринтцена —*

Голдберга, синдром Луеца – Даеца, IV тип синдрома Элерса –Данло). Обосновано применение современных критериев revised Ghent nosology (2010) в диагностике СМ, в частности важность выявления эктазии аорты, разрывов и расслоения ее стенки.

Ключевые слова: *синдром Марфана, диагностические критерии, фибриллин, эктазия аорты, эктопия хрусталика, дифференциальная диагностика, генетика.*

Marfan syndrome: evolution of diagnostic criteria

R.K. Zhuraev

Summary. *The article represents the historical stages of the introduction of diagnostic criteria for Marfan syndrome (MS) in clinical practice. The criteria for nosological diagnosis of MS based on such proposals as the Berlin nosology (1986), Ghent nosology (1996), revised Ghent nosology (2010) were described in detail. The importance of specific clinical symptoms in the diagnosis was underlined. Particularly important and specific (major criterion) are: ectasia of the aorta at the sinuses Valsalva level or stratification of the aortic wall, ectopia of lens. Table of system tests and symptoms in patient with MS was represented. The maximum amount of system assessment – 20 points. The total score ⩾7 is a diagnostic criterion for the diagnosis of MS. Nosological forms which must be carried out differential diagnosis are: Shprintzen-Goldberg syndrome, Loeys-Dietz syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. The application of modern criteria revised Ghent nosology (2010) in the diagnosis of MS, in particular the importance of identifying dilatation of ectasia of the aorta, ruptures and stratification of the aortic wall.*

Key words: *Marfan syndrome, diagnostic criteria, fibrillin, ectasia of the aorta, ectopia of lens, differential diagnosis, genetics.*

Адреса для листування:
Жураєв Рустам Курбанович
79008, Львів, вул. Різьбарська, 5/5
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Інститут клінічної патології

Реферативна інформація

Новые экспериментальные методики лечения инфаркта миокарда

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно более 20 млн человек переносят инфаркт миокарда (ИМ), в исходе которого погибшие кардиомиоциты замещаются грубой соединительной тканью с формированием рубца, что не может в дальнейшем не отражаться на функциональных параметрах миокарда. Потому проблема восстановления целостности сердечной мышцы с сохранением ее максимальной функциональности остается неизменно актуальной и вызывает живой интерес исследователей в течение многих лет.

Одним из перспективных, однако пока недостаточно освоенных направлений считается терапия стволовыми клетками (СК), в том числе собственными СК пациента (например извлеченными из красного костного мозга), трансплантируемыми в область инфаркта. В дальнейшем размножаясь СК формируют мышечную ткань. Однако при использовании такой тактики возникает вопрос о приживлении СК, их жизнеспособности.

В январе 2012 г. опубликованы результаты исследования китайских ученых из Института основных медицинских наук (Institute of Basic Medical Sciences), Пекин. Исследователи применили хитозановый гидрогель в качестве носителя полученных из жировой ткани мезенхимальных СК для улучшения их микроокружения. Вначале были проведены исследования *in vitro*, в которых агрессивная среда имитировалась с использованием перекиси водорода (H_2O_2), способной запустить перекисное окисление липидов клеточных мембран. После того как эффективность хитозанового гидрогеля была продемонстрирована *in vitro*, прошли эксперименты *in vivo* на лабораторных крысах со смоделированным (за счет перевязки одной из ветвей питающей ткани сердца артерии) ИМ. Полученные результаты продемонстрировали преимущество метода введения СК с хитозановым гидрогелем в область инфаркта перед введением СК без носителя; хитозановый гидрогель позволяет улучшить приживление и выживаемость трансплантируемых СК, а следовательно, повышает эффективность СК-терапии ИМ.

В феврале 2012 г. группа исследователей из Калифорнийского университета (University of California), Сан-Диего, США, продемонстрировала эффективность использования бесклеточного гидрогеля в экспериментах на крысах со смоделированным ИМ. Гидрогель не вызывал реакций отторжения, не повышал риск возникновения аритмий и способствовал скорейшему восстановлению тканей сердца за счет собственных кардиомиоцитов. Карен Кристман (Karen Christman), профессор кафедры биоинженерии и соучредитель заинтересованной в исследовании компании «Ventrix Inc.», утверждает, что уже подходят к концу успешные испытания бесклеточного гидрогеля на свиньях, а в 2013 г. планируется провести клинические испытания этого препарата на людях с ИМ.

Бесклеточный гидрогель производится из соединительной ткани сердца путем очистки от клеточных элементов, лиофилизации и измельчении до порошкообразного состояния с последующим переводом в жидкую форму. При температуре окружающей среды гидрогель остается жидким, что позволяет без затруднений доставить его в нужное место, однако после введения с помощью катетера в область инфаркта гель уплотняется, образуя пористую субстанцию. В результате формируется своеобразный бесклеточный каркас, который замедляет деструктивный каскад и в дальнейшем способствует скорейшей реструктуризации тканей. Трансэндокардиальный метод введения бесклеточного гидрогеля с применением катетера малоинвазивен, при этом возможно применение местной анестезии и нет нужды в оперативном вмешательстве.

Подобные методики позволяют надеяться на возможное в скором будущем восстановление целостности тканей миокарда после ИМ без образования соединительнотканного рубца, нарушающего сократительную и биоэлектрическую функцию сердца.

Liu Z., Wang H., Wang Y. et al. (2012) The influence of chitosan hydrogel on stem cell engraftment, survival and homing in the ischemic myocardial microenvironment. Biomaterials, 33(11): 3093–3106.

Singelyn J.M., Sundaramurthy P., Johnson T.D. et al. (2012) Catheter-deliverable hydrogel derived from decellularized ventricular extracellular matrix increases endogenous cardiomyocytes and preserves cardiac function post-myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 59(8): 751–763.

University of California, San Diego (2012, February 21) Injectable gel could repair tissue damaged by heart attack. ScienceDaily (http://www.sciencedaily.com/releases/2012/02/120221165757.htm).

Алина Жигунова

© Mature/Dreamstime.com/Dreamstock.ru