

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МАРФАНА**¹Шелкович Ю. Я., ¹Шишко В. И., ¹Снитко В. Н., ¹Коваленя П. А., ²Ларионова И. Н.,
²Горбачева С. В.**¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь²Гродненская городская клиническая больница № 2, Гродно, Беларусь

Введение. Синдром Марфана (СМ) – наследственное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся развитием аневризмы аорты, эктопии хрусталика при наличии признаков системного вовлечения соединительной ткани с высоким риском летального исхода в молодом возрасте по причине расслаивающейся аневризмы аорты или прогрессирующей сердечной недостаточности.

Цель. Отрастить значимость своевременной диагностики наследственных нарушений соединительной ткани.

Материал и методы. В статье представлен клинический случай поздней диагностики СМ у пациента с аневризмой аорты, эктопией хрусталика, воронкообразной деформацией грудной клетки и другими признаками системного вовлечения соединительной ткани.

Результаты. У пациента с верифицированным диагнозом СМ и высоким риском летального исхода в связи с наличием аневризмы аорты были выполнены протезирование восходящей аорты и аортального клапана, пластика трикуспидального клапана.

Выводы. Своевременная диагностика СМ позволит организовать динамическое наблюдение за состоянием пациента с целью коррекции имеющихся нарушений и профилактики осложнений.

Ключевые слова: синдром Марфана, наследственные нарушения соединительной ткани, аневризма аорты, клинический случай.

Для цитирования: Случай поздней диагностики синдрома марфана / Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко, В. Н. Снитко, П. А. Коваленя, И. Н. Ларионова, С. В. Горбачева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 3. С. 330-334. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-3-330-334>

Введение

Синдром Марфана (СМ) – классический пример моногенного наследственного нарушения соединительной ткани (ННСТ) с аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью и разной степенью экспрессивности. Заболевание является наследственным в 75-80% случаев, однако может развиваться вследствие спонтанных мутаций. Установлена связь с мутациями в гене фибриллина 1 (FBN1) на хромосоме 15q21.1, гене TGFBR1 и TGFBR2 на 9-й и 3p24.2-P25 хромосоме, что обуславливает клиническую вариабельность заболевания [1, 2].

Частота встречаемости составляет 1-3 человека на 5000, вне зависимости от пола и возраста [1, 2]. Продолжительность жизни пациентов с СМ определяется прежде всего степенью и характером поражения сердечно-сосудистой системы. Без лечения продолжительность жизни лиц с синдромом Марфана часто ограничивается 30-40 годами, смерть наступает вследствие расслаивающейся аневризмы аорты или застойной сердечной недостаточности. Корень аорты расширяется у 50% детей и у 60-80% взрослых. Особо неблагоприятное течение СМ наблюдается у беременных женщин, поскольку при беременности существенно увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений и риск передачи СМ ребенку составляет 50%. В последние годы отмечается положительная тенденция в отношении выживаемости лиц с СМ вследствие ранней диагностики заболевания, пожизненной терапии β-блокаторами (в том числе и при беременности), которые снижают скорость дилатации аор-

ты, а также благодаря профилактическим оперативным вмешательствам на аорте [3].

Диагноз СМ выставляется на основании Гентских критериев, пересмотренных в 2010 г. и характеризующихся клинической ориентированностью. При постановке диагноза учитываются следующие критерии: расширение аорты и эктопия хрусталика, системное вовлечение соединительной ткани, наличие/отсутствие семейного анамнеза, результаты молекулярно-генетического исследования [4]. Были выделены и сведены в таблицу наиболее специфичные признаки с учетом ассоциированности с СМ, которые отражают системное вовлечение соединительной ткани. Оценка системных изменений приводится в баллах (табл.) [1, 4].

Количество баллов >7 свидетельствует о системном вовлечении соединительной ткани.

Диагностические критерии СМ:

I. При отсутствии семейного анамнеза диагноз СМ устанавливается на основании следующих признаков:

- 1) расширение аорты и эктопия хрусталика или;
- 2) расширение аорты и мутации гена FBN1 или;
- 3) расширение аорты и системные изменения (>7 баллов).

II. При наличии семейного анамнеза СМ для постановки диагноза достаточно дополнительного наличия одного из признаков:

- 1) эктопия хрусталика;
- 2) системные изменения (>7 баллов);
- 3) расширение аорты [5].

В настоящей публикации описан случай позд-

Таблица – Системные изменения при СМ**Table** – Systemic involvement in MS

Признаки	Баллы
Положительный тест запястья и тест большого пальца	3
Положительный тест запястья или тест большого пальца	1
Килевидная грудная клетка	3
Воронкообразная или асимметричная грудная клетка	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Спонтанный пневмоторакс	2
Дуральная эктазия	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему $<0,86$ и размах рук/рост $\geq 1,05$ без выраженного сколиоза	1
Сколиоз или тораколумбальный кифоз	1
Ограничение разгибания локтевого сустава ($<180^\circ$)	1
3 из 5 лицевых признаков (долихоцефалия, антимонголоидный разрез глаз, энтофтальм, ретрогнатия, гипоплазия скуловых костей)	1
Кожные стрии	1
Миопия ≥ 3 диоптрий	1
Пролапс митрального клапана	1

ней диагностики синдрома Марфана у мужчины 40 лет.

Клинический случай. Пациент Д., 1976 года рождения, поступил в терапевтическое отделение УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» (ГКБ № 2) 16.01.2017 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке и в ночные часы, кашель со скудной мокротой слизистого характера, отеки нижних конечностей, поясницы, тянущие боли в правом подреберье, увеличение веса на 10 кг за последнюю неделю. Ухудшение состояния в течение месяца до госпитализации, когда без видимой причины стала беспокоить одышка при физической нагрузке, имевшая нарастающий характер. За медицинской помощью не обращался. С 12.01.2017 г. появились кашель, отеки, обратился к цеховому терапевту, рекомендован оспамокс, мукалтин, тавегил. Самочувствие не улучшилось. При повторном осмотре цеховым терапевтом 16.01.2017 на ЭКГ выявлен впервые возникший пароксизм трепетания предсердий, что послужило основанием для госпитализации.

Перенесенные заболевания: простудные. Семейный анамнез: у отца и дочери пациента – воронкообразная деформация грудной клетки.

Результаты физикального обследования. Состояние средней степени тяжести, отеки стоп, голеней, поясницы. Рост 172 см, вес 80 кг, ИМТ 27. Воронкообразная деформация грудной клетки (рис. 1, 2).

Аускультативно. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, больше слева. Частота дыхания 20 в минуту. Верхушечный толчок – на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии в 5 межреберье. Тоны сердца приглушены, аритмичные, ЧСС 142 в минуту. Систолодиастолический шум во всех точках аускультации сердца с максимумом в точке Боткина и на аорте.



Рисунки 1, 2. – Воронкообразная деформация грудной клетки в прямой и косоугоковой проекциях

Figures 1, 2. – Funnel chest in frontal and in slanting lateral positions

Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см по правой средне-ключичной линии. Физиологические отправления в норме.

Результаты лабораторных методов исследования

Общий анализ крови 17.01.2017: эритроциты – 4,94 млн/мкл, гемоглобин – 150 г/л, лейкоциты – 5,5 тыс/мкл, СОЭ – 4 мм/час, цветовой показатель – 0,91, гематокрит – 0,41%, нейтрофилы палочкоядерные – 2%, нейтрофилы сегментоядерные – 63%, лимфоциты – 28%, моноциты – 7%.

Общий анализ мочи 17.01.2017: белок – 0,079 мг/сут, лейкоциты – 3-5 в поле зрения.

Биохимический анализ крови 17.01.2017: общий белок – 54 г/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, креатинин – 119 мкмоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, холестерин – 3,2 ммоль/л, СРБ – 12 мг/л, РФ отрицательный, антистрептолизин-О отрицательный, билирубин общий – 16,6 мкмоль/л, ЩФ – 119 Ед/л, АсАТ – 60 Ед/л, АлАТ – 90 Ед/л, калий – 3,3 ммоль/л, хлориды – 97 ммоль/л.

Результаты инструментальных методов исследования и консультации у врачей-специалистов.

ЭКГ 16.01.2017 (при поступлении): трепетание предсердий, правильная форма; ЧСС – 140 в минуту. Вертикальное положение ЭОС. Гипертрофия левого желудочка с перегрузкой.

Рентгенография ОГК 16.01.2017: Рентген-признаки застойных изменений в МКК. Левосторонний гидроторакс?

ЭхоКГ 17.01.2017: Ао: диаметр на уровне АК – 35 мм, в восходящем отделе – 53 мм, дуга – 31 мм, брюшной отдел аорты – 18 мм. ЛП: передне-задний размер – 42 мм, в 4-камерной позиции – 44/59 мм. МЖП – 14/16 мм, ЗСЛЖ – 13/20 мм, КДР – 56 мм, КСР – 47 мм, КДО – 152 мл, КСО – 100 мл, УО – 51 мл, ФВ – 34%, МО – 7,4 л/мин, ФУ – 16%. Масса миокарда ЛЖ – 330 г, ИМ – 159 гр/м². Сократимость миокарда: нормокинез. Индекс локальной сократимости миокарда – 1,0. ЛП: 52/57 мм. АК: створки уплотнены, раскрытие – 25 мм. Максимальная скорость – 1,0 м/с, максимальный градиент – 4,0 мм рт. ст., АР 2 степени, градиент регургитации – 47,0 мм рт. ст. МК: створки уплотнены, раскрытие полное. Е – 0,6 м/с, максимальный градиент – 1,5 мм рт. ст., площадь МО – 6,2 см², МР 2-3 степени, градиент регургитации – 27,0 мм рт. ст. ЛА: диаметр ствола – 24 мм. ЛА: максимальная скорость – 0,4 м/с, максимальный градиент – 2,6 мм рт. ст., регургитация 1 степени. ТК: створки не изменены, Е – 1,5 м/с, максимальный градиент – 1,1 мм рт. ст., ТР 3-4 степени, градиент регургитации – 13,0 мм рт. ст., НПВ вдох/выдох – 27/27 мм, ДЛА систолическое – 33,0 мм рт. ст. Сепарация листков перикарда: по задней стенке ЛЖ – 9 мм, по боковой стенке ЛЖ – 9 мм, по передней стенке ПЖ – 15 мм, количество свободной жидкости – 68 мл. Заключение: Аневризма восходящего отдела аорты с регургитацией АК 2 ст. Регургитация МК – 2-3 ст, ТК – 3-4 ст. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Дилатация ЛП, ЛП, ЛЖ. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена, ФВ 34%. Признаки уме-

ренной легочной гипертензии, ДЛА систол. – 33,0 мм рт. ст. Гидроперикард.

УЗИ плевральных полостей 17.01.2017: свободная жидкость справа – 30 мм, слева – 68 мм. Заключение: двусторонний гидроторакс.

УЗИ щитовидной железы с лимфатическими поверхностными узлами 17.01.2017: без эхо-патологии.

УЗИ органов брюшной полости и почек 20.01.2017. Диффузные изменения печени. ЖКБ. Гепатоспленомегалия.

ХМ-ЭКГ 23.01.2017. Трепетание предсердий, правильная/неправильная форма с ЧСС 80-157 ударов в минуту на всем протяжении исследования. Зарегистрированы следующие нарушения ритма: 32 ЖЭС одиночные полиморфные. На всем протяжении исследования косо-нисходящая депрессия сегмента ST-t – до 2-3 мм во 2-м и 3-м отведениях.

СМАД 23.01.2017: Среднее АД 123/71 мм рт. ст. День: среднее АД 125/72 мм рт. ст., максимальное АД 141/81 мм рт. ст., минимальное АД 108/59 мм рт. ст. Ночь: среднее АД – 119/70 мм рт. ст., максимальное АД – 136/90 мм рт. ст., минимальное АД – 103/54 мм рт. ст. СНС: САД nondipper, ДАД nondipper. Вариабельность: САД/ДАД день – норма, САД/ДАД ночь – норма.

Эзофагогастродуоденоскопия 24.01.2017: Гиперематозная гастропатия. ДГР 2 ст. Лимфангиэктазии – 12пк. Бульбит. РЯД луковицы – 12пк.

Чреспищеводная ЭхоКГ 25.01.2017 (ГОК-КЦ): АК: створки диспластичны, створок три, вегетаций не выявлено, АР 2 степени (до конца передней створки МК). Корень аорты – 53 мм, восходящий отдел аорты – 57 мм. МР 2-3 степени. ТР 2-3 степени. РГTV – 26 мм рт. ст. ЛП – 38/54 (расширено). ДЛА систолическое – 36 мм рт. ст. ЛЖ: КДД – 69 мм, ФВ – 51%. Жидкость в полости перикарда (до 200 мл). Заключение: Аневризма корня аорты и восходящей части аорты. Недостаточность АК 2 степени. Дилатация полости ЛЖ и гипертрофия миокарда ЛЖ со снижением сократительной способности. Регургитация на МК 2-3 степени. Дилатация ЛП и ЛП. Регургитация 2-3 степени на ТК. Легочная гипертензия 1 ст.

Кардиохирург 25.01.2017: Рекомендовано дообследование – МСКТ-ангиография грудной аорты с целью исключения расслоения; повторная консультация.

Рентгеновская компьютерная томография 27.01.2017: Сердце расширено в поперечнике. В полости перикарда жидкость толщиной от 7 до 12 мм. Восходящий отдел аорты сечением до 50 мм, дуга аорты до 28 мм без дефектов контрастирования и признаков расслоения стенки. Нисходящий отдел аорты и брюшной аорты на уровне исследования не расширены, контрастированы, без пристеночных дефектов.

Хирург 18.01.2017: Геморрой. Тромбоз наружных геморроидальных узлов в стадии разрешения.

Стоматолог 18.01.2017: Нуждается в санации: удаление корней 4.7, 4.6, 4.5, 2.6.

Окулист 30.01.2017: Миопия обоих глаз в

высокой степени. Сходящееся содружественное монолатеральное косоглазие с вертикальным компонентом правого глаза. Подвывих хрусталика левого глаза 1 ст. Ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Травматолог 30.01.2017: Воронкообразная деформация грудной клетки, нарушение осанки по типу сколиотической, варусная деформация пяточных костей.

Оториноларинголог 31.01.2017: Смещение носовой перегородки.

27.01.2017 пациенту восстановлен синусовый ритм методом чреспищеводной электрокардиостимуляции.

ЭКГ 01.02.2017: Ритм синусовый. ЧСС – 82 в минуту. Отклонение ЭОС влево. Изменения в обоих предсердиях. Ишемия в миокарде переднебоковой стенки ЛЖ.

Консилиум № 20 от 01.02.2017: На основании жалоб пациента, анамнеза, данных объективного обследования, лабораторных и инструментальных данных, заключений врачей-специалистов выставлен диагноз: Q87.4 Синдром Марфана. Аневризма корня и восходящего отдела аорты. Дисплазия АК с недостаточностью 2-3 ст. Недостаточность МК 2-3 ст. Недостаточность ТК 2-3 ст. Пароксизм трепетания предсердий (неустановленной давности), правильная форма с проведением 2:1. Кардиоверсия методом ЧПЭС от 27.01.17. Синусовая тахикардия. ЖЭС. САГ. Н2а. Миопия обоих глаз в высокой степени. Сходящееся содружественное монолатеральное косоглазие с вертикальным компонентом правого глаза. Подвывих хрусталика левого глаза 1 ст. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Воронкообразная деформация грудной клетки. Сколиоз. Варусная деформация пяточных костей. ЖКБ. Гепатоспленомегалия. Язва 12-перстной кишки в стадии ремиссии. Бульбит. ДГР 2 ст. Рекомендовано: повторная консультация у кардиохирурга для определения тактики лечения.

Повторная консультация у кардиохирурга 02.02.2017: рекомендовано протезирование аор-

тального клапана и восходящей аорты. Перевод согласован на 23.02.2017.

Проведенное лечение: ГКПС, строфантин, гепарин, фуросемид амиодарон, левофлоксацин, эгилон ретард, лизиноприл, варфарин, дигоксин, гидрохлортиазид, спиронолактон, омепразол.

С 23.02.2017 по 13.03.2017 находился на лечении в кардиохирургическом отделении УЗ «ГОККЦ». 03.03.2017 выполнено оперативное лечение: протезирование восходящей аорты (Medtronic 28), аортального клапана (Edwards Perimount aortic 25), пластика ТК по DeBera, АКШ-1 (аутовена в ПКА) в условиях ИК. Состояние при выписке удовлетворительное. Раны зажили первичным натяжением, швы сняты 13.03.17 г. При выписке рекомендовано: конкор, аспирин, варфарин, зокор, рамилонг, омепразол. Для дальнейшего лечения направлен в УЗ «ГОКБ МР».

Заключение

1. Приведенный клинический случай заслуживает внимания по причине поздней диагностики СМ. Обычно СМ выявляется в детском или подростковом возрасте, особенно при наличии костных аномалий. Наличие воронкообразной деформации грудной клетки должно было привлечь внимание педиатров, а в последующем терапевтов при медицинских осмотрах.

2. Имеющиеся трудности в диагностике объясняются отсутствием всех типичных фенотипических проявлений СМ, представленных в таблице 1.

3. Риск летального исхода при имеющемся патологическом состоянии по причине разрыва аневризмы аорты составляет 90%, чего удалось избежать, установив диагноз и прибегнув к хирургическому вмешательству.

4. Комплексное обследование, направленное на поиск характерных для СМ и ННСТ изменений, показано родственникам первой линии с целью ранней диагностики и коррекции возможных аномалий.

Литература

1. Трисветова, Е. Л. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани : национальные клинические рекомендации / Е. Л. Трисветова. – Минск, 2014. – 69 с.
2. Molecular genetics of Marfan syndrome / C. Boileau [et al.] // *Current Opinion Cardiology*. – 2005. – Vol. 20, № 3. – P. 194–200.
3. Синдром Марфана / Д. А. Кузель [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2007. – № 1. – С. 1–11.
4. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B. L. Loeys [et al.] // *J Med Genet*. – 2010. – Vol. 47, № 7. – 476–485.
5. Рудой, А. С. Синдромные и «семейные» аневризмы грудной аорты (наследственные аортопатии): монография / А. С. Рудой. – Минск : НиктаграфиксПлюс, 2016. – 140 с.

References

1. Trisvetova EL. Diagnostika i lechenie nasledstvennyh i mul'tifaktorial'nyh narushenij soedinitel'noj tkani : nacional'nye klinicheskie rekomendacii [Diagnosis

and treatment of hereditary connective tissue disorders : national clinical guidance]. Minsk; 2014. 69 p. (in Russian).

2. Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, Matsumoto N. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Current Opinion Cardiology*. 2005;20(3):194-200. doi: 10.1097/01.hco.0000162398.21972.cd.
3. Kuzhel' DA, Matjushin GV, Shul'man VA, Shtegman OA, Savchenko EA. Sindrom Marfana [Marfan syndrome]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2007;(1):1-11. (in Russian).
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
5. Rudoj AS. Sindromnye i «semeinye» anevrizmy grudnoj aorty (nasledstvennye aortopatii) [Syndromic and family thoracic aortic aneurysms (hereditary aortopathy)]. – Minsk: NiktagrafiksPljus; 2016. 140 p. (in Russian).

A CASE OF LATE DIAGNOSIS OF MARFAN SYNDROME

¹Shelkovich Yu.Ya., ¹Shyshko V. I., ¹Snitko V. N., ¹Kavalenia P. A., ²Larionova I. N.,
²Gorbacheva S. V.

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno City Clinical Hospital № 2, Grodno, Belarus

Background. Marfan syndrome (MS) is a hereditary connective tissue disease (HCTD), which is accompanied by the development of aortic aneurism, ectopia lentis and signs of systemic involvement of connective tissue with high risk of fatal outcome in young age.

Aim. To show the significance of timely diagnosis of HCTD.

Material and methods. The present article describes a case of late diagnosis of MS in a patient with aortic aneurism, ectopia lentis, funnel chest and other signs of systemic connective tissue involvement.

Results. A patient with the diagnosis of MS and high risk of fatal outcome due to aortic aneurism was subjected to ascending aorta and aortic valve replacement as well as tricuspid valve plasty.

Conclusions. The timely diagnosis of MS allows organizing dynamic observation of the patient for correction of the present disturbances and prevention of complications.

Keywords: Marfan syndrome, hereditary connective tissue disorders, aortic aneurysm, clinical case

For citation: Shelkovich YY, Shyshko VI, Snitko VN, Kavalenia PA, Larionova IN, Gorbacheva SV. Case of late diagnosis of marfan syndrome. Journal of the Grodno State Medical University. 2019;17(3):330-334. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-3-330-334>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Conformity with the principles of ethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Об авторах / About the authors

*Шелкович Юлия Яновна / Shaukovich Yuliya, e-mail: lazarilin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5942-3778

Шишко Виталий Иосифович / Shyshko Vitali, e-mail: vshyshko@mail.ru

Снитко Валентина Николаевна / Snitko Valyantina, e-mail: vnutrbo12@gmail.com

Коваленя Полина Андреевна / Kavalenia Palina, e-mail: polya.kovalenya@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0667-8771

Ларионова Ирина Николаевна / Larionova Irina, e-mail: gkb2@mail.grodno.by

Горбачева Светлана Викторовна / Gorbacheva Svetlana, e-mail: gkb2@mail.grodno.by

* – автор, ответственный за переписку / *corresponding author*

Поступила / Received: 28.02.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.05.2019