

УДК 612.6.05:616.132-007.64

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Чудаева О.В.<sup>1</sup>, Агеенкова О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, e-mail: olgamd2009@rambler.ru

Статья посвящена клинической диагностике и лечению пациента с семейной формой синдрома Марфана. Диагноз впервые выставлен в возрасте восьми лет и подтвержден результатами дополнительных методов исследования. У пациента выявлены поражения: опорно-двигательного аппарата (арахнодактилия, сколиоз, килевидная деформация грудной стенки, кифотическая осанка), сердечно-сосудистой системы (пролапсы митрального и трикуспидального клапанов, аневризма аорты, сердечная недостаточность), глаз (подвывих хрусталика). В связи с прогрессированием заболевания, увеличением диаметра восходящего отдела аорты, нарастанием степени недостаточности митрального клапана, усилением сердечной недостаточности пациент был госпитализирован в НИИ им. А.Н. Бакулева, где проведено оперативное лечение: операция Bentall – de Bono, протезирование восходящего отдела аорты, протезирование митрального клапана, пластика трикуспидального клапана по de Vega. В последующем из-за появления нарушений проведения (атриовентрикулярная и синоатриальная блокады, блокада левой ножки пучка Гиса) по результатам электрокардиографии и Холтеровского мониторирования ЭКГ пациенту был имплантирован кардиостимулятор. Своевременно проведенные хирургические вмешательства позволили продлить жизнь пациента и улучшить ее качество. Пациент находится на диспансерном учете в поликлинике по месту жительства, принимает фенилин 30 мг (1,5 таблетки), небилет 5 мг, диувер 5 мг, аторвастатин 20 мг.

Ключевые слова: синдром Марфана, аневризма аорты, пролапс митрального клапана, арахнодактилия, кардиостимулятор.

## CLINICAL CASE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF A PATIENT WITH MARFAN SYNDROME

Chudaeva O.V.<sup>1</sup>, Ageenkova O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO "Smolensk State Medical University" Ministry of Health of Russia, Smolensk, e-mail: olgamd2009@rambler.ru

The article is devoted to the diagnosis and treatment of a patient with the family form of Marfan syndrome. The diagnosis was first set at the age of eight years and confirmed by the results of additional research methods. The patient showed lesions of the musculoskeletal system (arachnodactylia, scoliosis, keeled chest wall deformation, kyphotic posture), damage to the cardiovascular system (mitral and tricuspid prolapse, aortic aneurysm, heart failure), eye damage (lesion of the lens). In connection with the progression of the disease, an increase in the diameter of the ascending aorta, an increase in the degree of mitral valve insufficiency, increased heart failure, and suspicion of intimal flaking, the patient was hospitalized at the Research Institute A.N. Bakulev where surgical treatment was performed: Bentall - de Bono operation, prosthetic repair of the ascending aorta, mitral valve replacement, tricuspid valve plastic de Vega. Subsequently, due to the appearance of conduction disorders (atrioventricular and sinoatrial blockade, left bundle-branch block), an electrocardiography and Holter monitoring of the ECG implanted a pacemaker into the patient. Timely surgery allowed the patient to extend life and improve its quality. The patient is under the supervision of a physician at the place of residence, takes fenilin 30 mg (1,5 tablets), nebilet 5 mg, diuver 5 mg, atorvastatin 20 mg.

Keywords: Marfan syndrome, aortic aneurysm, mitral valve prolapse, arachnodactia, pacemaker.

Синдром Марфана (СМ) - заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, относится к группе наследственных патологий соединительной ткани. Около 75% случаев СМ носит семейный характер, 25% - мутации de novo. Заболевание обусловлено наличием мутаций гена FBN1, расположенного на длинном плече 15 хромосомы (15q21.1), кодирующего основной компонент микрофибрилл - фибриллин-1 [1; 2]. Комплексы

микрофибрилла с эластином представляют собой эластические волокна. Дефектом микрофибрилл специалисты объясняют разнообразные проявления СМ. Еще одной причиной, участвующей в появлении симптоматики при СМ, ученые называют накопление избыточного количества TGF- $\beta$ , оказывающих влияние на тонус мышц сосудов. Доказано, что повышение уровня TGF- $\beta$  способствует склонности стенки аорты к расслоению [3].

Впервые признаки заболевания были отмечены офтальмологом Э. Вильямсом, выявившим патологию хрусталика у членов одной семьи, имеющих высокий рост и гипермобильные суставы. В дальнейшем оно было описано профессором А. Марфаном, чье имя и получило, как прогрессирующее заболевание скелета у одной из пациенток [4]. По данным различных клинических исследований, частота регистрации синдрома Марфана составляет 2 человека на 3-10 тыс. населения [5]. Без должного наблюдения и лечения продолжительность жизни пациентов не превышает 30-40 лет, а причиной смерти является сердечно-сосудистая патология (разрывы аневризм и сердечная недостаточность) [6].

До 2010 г. для диагностики синдрома Марфана использовали «большие» и «малые» признаки поражения органов и систем согласно критериям Ghent nosology (1996) [7]. В 2010 году были предложены новые критерии Revised Ghent nosology, позволяющие проводить раннюю диагностику заболеваний соединительной ткани, а также дифференциальную диагностику с новыми нозологиями, сходными по проявлениям с СМ, своевременно проводить необходимую терапию с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В диагностике наряду с поражением опорно-двигательного аппарата (долихостеномелия, арахнодактилия, недоразвитие жировой клетчатки, гипермобильность суставов) особое внимание уделяют поражению сердечно-сосудистой системы, особенно аневризмам аорты и ее расслоению, а также поражению хрусталика [7; 8]. В течение нескольких последних десятилетий благодаря совершенствованию терапевтической и хирургической помощи отметилась отчетливая тенденция к снижению смертности и повышению длительности жизни пациентов с СМ [9; 10].

Цель: рассмотреть клинический случай течения семейной формы синдрома Марфана, современные возможности диагностики заболевания, прогноз при своевременно проведенной терапии.

**Материалы и методы исследования.** Представлены материалы истории болезни пациента Ю., 1984 г.р., который обратился в клинику с жалобами на периодически возникающие ноющие боли в области сердца, сердцебиение, перебои в работе сердца. *Из анамнеза заболевания.* Рос и развивался соответственно возрасту. В раннем детстве наблюдался участковым педиатром: изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациента не выявлено, признаков недостаточности кровообращения не было.

Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощен, дедушка умер в возрасте 28 лет, причина не установлена. В возрасте около 40 лет умер отец, причина смерти - расслаивающаяся аневризма аорты.

У пациента в возрасте 6 лет был выявлен подвывих хрусталика, в 7 лет, по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) сердца, - пролапс митрального клапана, эксцентричное расположение аортального клапана, трабекула в левом желудочке. С 1992 г. (8 лет) периодически стали беспокоить ноющие боли в сердце при физической нагрузке, сердцебиение, что послужило поводом для обследования пациента в условиях стационара. *При осмотре:* рост 166 см, вес 36 кг, астенического телосложения, арахнодактилия кистей и стоп, асимметричная килевидная деформация грудной клетки, кифотическая осанка, правосторонний грудной, левосторонний поясничный сколиоз. В области сердца отмечается пульсация во II-IV межреберье (м/р) слева. Аускультативно: I тон на верхушке ослаблен, над всей областью сердца, максимально на верхушке, выслушивается грубый систолический шум, в III м/р - короткий диастолический шум. Осмотр окулиста: visus 0,1/0,1, двухсторонний подвывих хрусталиков, оптические среды прозрачные, глазное дно: наблюдается отсвет из-за положения хрусталика, диски зрительных нервов серо-розовые, слегка ступеваны границы, сосуды обычного цвета и калибра, перераспределение пигмента на сетчатке. Электрокардиография (ЭКГ): синусовая аритмия 79-100 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца. Нарушение проведения по правой ножке п.Гиса. Фонокардиография (ФКГ): I тон не резко снижен над верхушкой сердца, расщеплен. II тон удовлетворительный, расщеплен. Над всей областью сердца регистрируется поличастотный систолический шум с максимумом на верхушке и в IV м/р слева от грудины, где шум высокой амплитуды, непостоянно примыкает к I тону, занимает 3/4 систолы, сливаясь со II тоном; в 3 м/р слева от грудины систолический шум средней амплитуды, менее интенсивный. В области основания сердца регистрируется систолический шум низкой амплитуды, занимающий 3/4 систолы во 2 м/р слева и 2/3 систолы во II м/р справа от грудины. *ЭХОКГ заключение:* увеличены конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы левого желудочка. Снижены потоки через клапаны. Пролапс митрального клапана (ПМК) - обоих створок. Пролапс трикуспидального клапана (ПТК). Фракция выброса (ФВ) -52%. В результате проведенного обследования впервые был выставлен диагноз: болезнь Марфана и рекомендована консультация в НИИ педиатрии г. Москва, от которой родители отказались.

В период с 1992 по 2016 г. пациент неоднократно находился на лечении в городской клинической больнице, где в январе 1994 года на ЭХОКГ выявлено расширение аорты и выбухание в области синусов, а в 1999 году выявлена аневризма восходящего отдела аорты и умеренная митральная недостаточность. В 2000 году пациент проконсультирован в НЦ ССХ

им. А.Н. Бакулева. Неоднократно было рекомендовано оперативное лечение, от которого родители пациента отказывались по финансовым соображениям. В 2002 году пациенту проведено удаление хрусталика правого глаза.

В 2016 года была отмечена отрицательная динамика по данным ЭХОКГ - увеличение диаметра восходящего отдела аорты, нарастание степени недостаточности митрального клапана. Подозрение на отслаивание интимы в синусы Вальсальвы выше (латерально) аортального клапана. ФВ - 34%. На ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 80 в минуту. Частые наджелудочковые экстрасистолы. Преходящая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Признаки перегрузки левых камер сердца. Пациент предъявлял жалобы на жгучие, колющие боли в грудной клетке, возникающие независимо от наличия нагрузки, одышку при небольшой физической нагрузке, сердцебиение, перебои в работе сердца. В сентябре 2016 года доставлен в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для оперативного лечения с диагнозом: Синдром Марфана. Расслаивающаяся аневризма корня и восходящего отдела. Недостаточность аортального клапана - I ст., ПМК, недостаточность митрального клапана - II-III ст.; ПТК, недостаточность трикуспидального клапана - II ст. Осложнения: недостаточность кровообращения (НК) 2А, функциональный класс (ФК) 3. В НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева было проведено оперативное лечение: операция Bentall – de Bono, протезирование восходящего отдела аорты синтетическим протезом с механическим клапаном, протезирование митрального клапана механическим протезом с сохранением подклапанных структур задней митральной створки, пластика трикуспидального клапана по de Vega, в условиях искусственного кровообращения и гипотермии. В послеоперационный период инфекционных осложнений не было. При прохождении послеоперационного осмотра было отмечено стабильно компенсированное состояние пациента, удовлетворительная функция протезов, состоятельная пластика. Диагноз при выписке: Синдром Марфана. Аневризма корня и восходящего отдела. Недостаточность аортального клапана. ПМК, недостаточность митрального клапана. ПТК, недостаточность трикуспидального клапана. НК 2А, ФК 3. Пароксизм трепетания предсердий. Состояние после протезирования восходящего отдела аорты, протезирования митрального клапана, пластики трикуспидального клапана. Рекомендовано: небилет 5 мг, диувер 5 мг, фенилин 3 таблетки в сутки. Через 4 месяца пациент вновь обратился за помощью. Объективно: состояние средней тяжести. Активность неограниченна. Конституциональные особенности - астеник, арахнодактилия кистей и стоп, асимметричная килевидная деформация грудной клетки, кифотическая осанка, правосторонний грудной, левосторонний поясничный сколиоз, слабость связочного аппарата крупных суставов. Рост - 204 см, Вес - 73 кг, площадь поверхности тела (BSA) – 2,1, индекс массы тела (BMI) – 17,5. Окраска кожных покровов, слизистых обычная. Язык чистый,

лимфоузлы не увеличены. ЧДД 16 в мин., дыхание жесткое, проводится во все отделы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Систолический шум на верхушке и у левого края грудины, ЧСС 75 в мин, АД - 130/70 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения - 75 уд/мин. Печень не увеличена. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Мочеиспускание не затруднено, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Проведено комплексное обследование: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БХМ), общий анализ мочи (ОАМ), ЭХОКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗ) щитовидной железы.

### **Результаты и их обсуждение**

*Результаты. ОАК:* эритроциты –  $5,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $6,5 \times 10^9$ /л, гемоглобин - 136 г/л, тромбоциты -  $230 \times 10^9$ /л, СОЭ - 3 мм/час. *ОАМ:* плотность -  $>1.026$ , pH-5.5, лейкоциты - нет, белок - нет. *БАК:* общий белок - 73 г/л, билирубин общ. - 9 мкмоль/л, глюкоза - 5.1 ммоль/л, креатинин - 68.4 мкмоль/л, холестерин - 4.6 ммоль/л, калий - 4,2 ммоль/л, натрий 139,4 ммоль/л, С-реактивный белок - отриц. *Группа крови В(II):* Rh«+». Маркеры вирусных гепатитов В,С +ВИЧ, RW: отр. *ЭКГ:* ритм синусовый, ЧСС – 62 в минуту. Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) II степени, Мобиц II. Одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Блокада левой ножки п.Гиса (БЛНПГ). *УЗИ щитовидной железы:* структурные изменения не выявлены. Размеры в пределах нормы. *При ЭХОКГ исследовании* левое предсердие (ЛП) 51 мм (в четырехкамерной позиции 54x60 мм), конечный систолический размер (КСР) 41 мм, конечный диастолический размер (КДР) 58 мм, конечный систолический объем (КСО) 74 мл, конечный диастолический объем (КДО) 169 мл, ударный объем (УО) 95 мл, фракция выброса (ФВ) 56%; митральный протез - движение створок в полном объеме, градиент давления: пиковый 17,9 мм рт. ст., среднесистолический 8,2 мм рт. ст. Легочная артерия и легочный клапан без особенностей. Трикуспидальный клапан – пластика, створки подвижные. Фиброзное кольцо 31 мм, градиент давления пиковый 4,2 мм рт. ст. Межпредсердная перегородка – движение сглажено, межжелудочковая перегородка – интактна. Заключение: состояние после операции Bentall de Bono – протезирование митрального клапана, пластики трикуспидального клапана. Функция протезов удовлетворительная. Пластика состоятельная. ХМ ЭКГ: в течение суток преобладает синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) от 46 в минуту (в период отдыха), до 140 в минуту (на фоне физической активности) в среднем 72 в минуту. Эпизоды замедления АВ проведения вплоть до АВ - блокада I ст. (PQ до 246 мс), эпизоды АВ-блокады II ст. II типа, АВ-блокады II ст. 2:1, далекозашедшей АВ-блокады. Частые предсердные политопные экстрасистолы, всего: 3552 за сутки, из них - 1412 блокированные. За время мониторирования зарегистрировано 18 пауз ритма 2.0-2.8. Большинство пауз и поздних

сокращений связаны с блокированными предсердными экстрасистолами и часть из них с эпизодами атриовентрикулярной и синоатриальной (СА) блокад. Частые политопные желудочковые экстрасистолы (1019 за сутки), в т.ч. 6 политопных пар. Больше время суток ЭКГ с признаками нарушения внутрижелудочкового проведения по левой ножке пучка Гиса (ЛНПГ) с глубокими «-» зубцами Т по всем 3 каналам, тенденция к горизонтальной депрессии ST в покое, углубление депрессии и появление консолидации ST при нагрузках. За сутки несколько эпизодов изменения степени нарушения проведения по левой ножке пучка Гиса (от блокады передней ветви левой ножки до полной блокады левой ножки п.Гиса). Пациент проконсультирован в НКО НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и направлен на имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС). После имплантации ЭКС по данным *ХМЭКГ*: пациенту имплантирован двухкамерный стимулятор типа DDD, установленный в связи с осложнениями основного заболевания: СССУ. Подавляющее время исследования регистрировалась блокада левой ножки пучка Гиса (единичные желудочковые комплексы с нормальным проведением). На протяжении суток спонтанный синусовый ритм, преимущественно с исходным замедлением АВ-проведения, замещался стимулированными предсердными и желудочковыми комплексами (при достижении порога стимуляции), а также сливными и псевдосливными сокращениями. Максимальная частота желудочковых сокращений (ЧЖС) 140 уд/мин зарегистрирована в период бодрствования, минимальная 48 уд/мин – в ранние утренние часы. За период наблюдения имели место нарушения ритма: наджелудочковые экстрасистолы (332 за сутки), большая часть из которых с абберрантным проведением, остальные – блокированные предсердные с последующими стимулированными сокращениями, желудочковые экстрасистолы (359 за сутки). Анализ динамики сегмента ST не информативен. Нарушений в работе ЭКС не зарегистрировано.

В настоящее время пациент принимает фенилин 30 мг 1,5 т. в сутки, небилет 5 мг, диувер 5 мг, аторвастатин 20 мг.

Пациент находится на диспансерном учете в поликлинике по месту жительства и проходит ежегодное обследование в НКО НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева у специалистов центра.

*Обсуждение.* В настоящее время отмечается рост наследственных и врожденных заболеваний соединительной ткани во всем мире [5]. Благодаря совершенствованию медико-генетических знаний мы можем распознавать на ранних этапах наследственную изменчивость, ведущую к вариациям нормальных признаков либо к наследственным болезням, в том числе и синдрома Марфана. В статье представлен клинический случай семейной формы синдрома Марфана. Отец пациента умер от расслаивающейся аневризмы аорты, являющейся одним из важных и специфических признаков данного заболевания, дедушка пациента умер в молодом возрасте, причиной смерти являлось сердечно-сосудистое

заболевание, точная причина не установлена. Со слов пациента, дедушка был высокого роста, худой, имел нарушение зрения, что позволяет предположить наличие СМ. СМ всегда вызывал интерес кардиологов, т.к. прогноз заболевания полностью определяется степенью изменения сердечно-сосудистой системы. Раннее выявление данного заболевания, современные методы диагностики и своевременно проведенное хирургическое лечение, возможно, позволили бы увеличить продолжительность жизни родственникам нашего пациента.

СМ диагностировали у пациента в детском возрасте, он находился под постоянным наблюдением педиатра, кардиолога детской, а затем и взрослой поликлиник. Заболевание пациента неуклонно прогрессировало, в возрасте 16 лет предлагалось оперативное лечение, от которого родители отказались по финансовым соображениям. Пациент длительное время находился на медикаментозной терапии, принимал  $\beta$ -блокаторы, однако спустя 16 лет ему было проведено оперативное лечение из-за угрозы расслаивающейся аневризмы аорты, а в последующем потребовалась и имплантация кардиостимулятора из-за появления нарушений проводимости. Своевременно проведенные хирургические вмешательства позволили продлить жизнь пациента и улучшить ее качество. У пациента в браке родились два сына. Старший сын в возрасте 6 лет поставлен на диспансерный учет с предположительным диагнозом СМ. У мальчика при осмотре: рост 130 см, деформация позвоночника (сколиоз), по данным ЭХОКГ выявлен ПМК. При осмотре окулистом: подвывих хрусталика, близорукость. Рекомендовано проведение медико-генетического консультирования, от проведения которого родители отказываются.

Пациент продолжает находиться под постоянным наблюдением кардиолога по месту жительства. Такой мониторинг обусловлен вероятностью прогрессирования заболевания (поражения клапанного аппарата и аорты) и возможной необходимостью реопераций в силу прогрессирующего характера течения основной патологии [9; 10].

**Вывод.** Ведение больных с синдромом Марфана требует комплексного и мультидисциплинарного подхода. Ранняя диагностика и своевременная терапия сосудистых осложнений является чрезвычайно важным процессом и определяет прогноз жизни пациентов.

### Список литературы

1. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. 2013. № 1 (99). Приложение 1. С. 10-13.

2. Dietz H.C., Pyeritz R.E. Mutations in the Human gene for fibrillin-1(FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Molec.Genet.* 1995. no 4. P.1799-1809.
3. Keramati Ali R, Sadeghpour Anita, Farahani Maryam M, Arya Mani. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus. *BMC Med Genet.* 2010. no 11. P. 143.
4. Marfan A.B. Un cas de deformation congenital des quatre membres plus prononcee aux extremities caracterisee par l'allongement des os avec un certain degre d'amincissement. *Bulletins Et Memoires De La Societe Medicale Des Hopitaux De Paris.* 1896. Vol. 13. P. 220-226.
5. ESC Guidelines for management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart Journal.* 2010. Vol.31. no 23. P. 2915–2957.
6. Romaniello F., Mazzaglia D., Pellegrino A. Grego S, Fiorito R, Ferlosio A. Chiariello A., Orlandi A. Aortopathy in Marfan syndrome: an update. *Cardiovasc Pathol.* 2014. Vol. 23. no 5. P. 261-266.
7. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., Callewaert B.L., De Backer J., Devereux R.B., Hilhorst-Hofstee Y., Jondeau G., Faivre L., Milewicz D.M., Pyeritz R.E., Sponseller P.D., Wordsworth P., De Paepe A.M. The Revised Ghent Nosology for the Marfan Syndrome. *J. Med. Genetics.* 2010. Vol 47. no 7. P. 476–485.
8. Земцовский Э.В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана // *Сибирский медицинский журнал.* 2011. Т. 26. №3. С.13-19
9. Чипиене Р., Гребелис А., Семениене П., Ногиене Г. Причины повторных операций и их исходы у больных с синдромом Марфана после коррекции аневризмы восходящей аорты и аортальной недостаточности // *Кардиология.* 2010. №10. С. 32-34.
10. Осеева О.В., Мироненко С.П., Чернявский А.М., Друк И.В. Клиническая характеристика пациентов с синдромом Марфана, перенесших кардиохирургические вмешательства.// *Сибирский медицинский журнал.* 2011. Т.26. № 3.С.81-84.