**Cиндром Марфана в практике терапевта и семейного врача: диагностика, тактика ведения, лечение, беременность и роды**

К.м.н. И.А. Викторова, профессор Г.И. Нечаева

Омская государственная медицинская академия

Среди всех наследственных заболеваний соединительной ткани наибольший интерес для терапевтов и врачей общей практики представляет синдром Марфана, так как продолжительность жизни этих больных ограничена 30–40 годами [1] и у одного пациента может быть столько проблем со здоровьем, сколько специалистов в поликлинике. Поскольку заболевание имеет заведомо серьезный прогноз для жизни и трудоспособности пациентов, установление диагноза накладывает особую ответственность на врача при первой встрече с больным.

В 1896 году французский профессор–педиатр Антонио Марфан впервые представил клиническое наблюдение 5–летней девочки Габриель с необычными, непрерывно прогрессирующими аномалиями скелета [2]. Девочка умерла в юном возрасте, вероятно, от туберкулеза [3]. Внешний габитус Габриель и подобных пациентов с тех пор стали именовать синдромом Марфана. Как позднее выяснилось, в действительности Габриель страдала врожденной контрактурной арахнодактилией [4]. Через 20 лет были описаны первые фенокопии марфаноподобных синдромов, в частности, синдрома эктопии хрусталиков с аутосомно–доминантным наследованием [5,6], еще через 30 лет – синдрома дилатации [7] и расслоения аорты [8], пролапса митрального клапана [9,10], эктазии твердой мозговой оболочки [11].

Weve H. [6] впервые предположил, что причиной синдрома Марфана является дефект мезодермы, а известный американский генетик McKusick в расписании наследственных болезней человека «On–Line Mendelian Inheritance In Man» (OMIM) открыл этим синдромом новую нозологическую страницу наследственных заболеваний соединительной ткани [12]. Фенотип синдрома характеризуется некоторой протяженностью, начиная от легких, «мягких» проявлений соединительнотканой дисплазии, встречающихся также и в общей популяции, до случаев с угрожающими жизни системными расстройствами [13].

Основной документ, на котором базировался диагноз синдрома Марфана, был представлен в 1986 году – это так называемая Berlin Nosology [14]. Среди критериев Берлинской Нозологии превыше всего ставились достижения молекулярной генетики [15]. Однако установленная локализация гена синдрома Марфана в аутосоме 15q21 [16,17], кодирующего микрофибриллярный белок фибриллин–1, не является единственной и характерной исключительно для синдрома Марфана [18]. Мутация в гене родственного протеина – фибриллина–2 также ведет к клиническим проявлениям марфаноидного габитуса [14,15]. Нозологические формы с фенотипом «Марфана», такие как контрактурная арахнодактилия и семейный пролапс митрального клапана – MASS–фенотип, имели мутации в тех же генах [19]. Большинство ошибочных диагнозов у родственников больных, как оказалось, связаны с переоценкой значимости молекулярно–генетических исследований, так как в случае их позитивности в семейной истории болезни приводили к предвзятости диагноза у других членов семьи [20,21]. Только совместные молекулярно–генетические [22,23,24] и клинические исследования [25,26] имеют достаточные основания для создания полноценных диагностических критериев.

Современные критерии диагноза синдрома Марфана разработаны в 1996 году совместными усилиями генетиков и клиницистов и предлагаются к широкому использованию врачами всех специальностей [27].

«Большим» критерий считается вследствие его большей специфичности, так как он редко встречается при других состояниях и в общей популяции. В целом диагностическое решение должно приниматься на основании больших критериев болезни. Важно отличать «большой критерий», имеющийся в системе органов и определяющий данное заболевание, от «системы органов, вовлеченной в процесс соединительнотканой дисплазии».

**Диагностические критерии патологии скелета**

Большие критерии. «Большим критерием» патологии скелета считается наличие не менее 4 из следующих признаков:

– килевидная деформация грудной клетки или воронкообразная деформация грудной клетки больших степеней, подлежащая оперативному лечению;

– уменьшение верхнего сегмента тела (рост сидя) по отношению к нижнему или если размах рук превышает рост на 5%;

– положительные тесты запястья и большого пальца (см. ниже);

– сколиоз более 20° или спондилолистез;

– невозможность полного разгибания локтевых суставов (угол < 170°);

– медиальное смещение внутренних лодыжек в результате продольного плоскостопия;

– протрузия вертлужной впадины любой степени (при рентгенографии).

Малые критерии:

– воронкообразная деформация грудной клетки умеренной степени;

– гипермобильность суставов;

– высокое аркообразное нёбо со «скученностью» зубов;

– аномалии черепа и лица (долихоцефалия, гипоплазия скул, эндофтальмия – глубоко посаженные глаза, ретрогнатия, косо опущенные складки век).

Патология скелета для верификации диагноза «синдром Марфана» должна быть представлена двумя большими критериями (при наличии всех признаков) или одним большим критерием (4 признака) и двумя малыми критериями [27].

Комментарии. Многие скелетные аномалии часто встречаются в популяции, однако комбинация определенных вышеописанных дефектов является высокоспецифичной для диагноза. Например, гипермобильность суставов – один из примеров высокой распространенности среди населения, поэтому самостоятельная значимость этого признака очень мала и он не включен в большие диагностические критерии. Напротив, такой признак, как врожденные суставные контрактуры, редки в общей популяции, но не часто встречаются и при синдроме Марфана (характерны контрактуры локтевых суставов). В случае выраженной контрактуры суставов и снижения суставной мобильности в сочетании с другими скелетными аномалиями необходимо дифференцировать синдром Марфана с врожденной контрактурной арахнодактилией [27].

Для деформаций грудной клетки при синдроме Марфана более характерна грудина, выступающая вперед и смещение кпереди левого реберно–хондрального соединения, что придает грудной клетке асимметричность.

Соотношение роста и размаха рук оценивают с учетом антропометрических коэффициентов, полученных Gordon С.С. с соавторами при антропометрии личного состава американской армии в 1988 году [28]. Отношение верхний/нижний сегменты изучено у лиц всех возрастов McKusick [29,30], а позднее другими [14,31,32].

Тест запястья заключается в обхвате запястья большим пальцем и мизинцем; их терминальные фаланги при этом накладываются друг на друга [33]. Тест большого пальца заключается в фиксации его поперек ладони без дополнительной помощи: положительным считается, когда ногтевая фаланга большого пальца выходит за ульнарный край ладони [34].

Сколиозы различных степеней, обычно грудного отдела, выпуклостью вправо, имеют место, по крайней мере, у 60% пациентов. Аномалии позвоночника в сагиттальной плоскости, такие как выпрямление кифоза или гиперкифоз также заслуживают внимания. Спондилолистез встречается в 6% случаев [35].

Для подтверждения диагноза синдрома Марфана необходимо выявить протрузию вертлужной впадины. Для этого рекомендуют рентгенографию, либо методы, уменьшающие или исключающие лучевую нагрузку – компьютерную томографию или магнитно–резонансную томографию [36].

**Диагностические критерии патологии зрения**

Большие критерии:

– эктопия хрусталиков.

Малые критерии:

– патологически плоская роговица (выявленная с помощью кератометрии);

– увеличенная длина глазного яблока (измеренная ультрасонографически);

– гипоплазия радужной оболочки или гипоплазия цилиарной мышцы, ведущие к ухудшению миоза и аккомодации.

Для диагноза значимо вовлечение окулярной системы, о чем говорит наличие 1 большого или, по крайней мере, 2 малых критериев [27].

Комментарии. Адекватная оценка эктопии хрусталиков возможна при полной дилатации зрачка и исследовании в щелевой лампе. Дислокация бывает одно– или двусторонняя и в любом направлении, хотя чаще находят смещение вверх. Иридодонез (трепетание радужной оболочки) является вторичным к эктопии хрусталика, поэтому не может рассматриваться, как отличительный признак при синдроме Марфана [27].

Радиус кривизны роговицы должен быть изучен кератометрически. Степень уплощения роговицы положительно коррелирует с эктопией хрусталиков. Мегалокорнеа изредка обнаруживается при синдроме Марфана, но не может считаться даже малым критерием диагностики [37,38].

Длина оси глазного яблока при синдроме Марфана обычно увеличена (нормальная длина у взрослых < 23,5 мм). Увеличенная длина глазного яблока ведет к миопии и является предрасполагающим фактором отслойки сетчатки (последняя не считается самостоятельным критерием) [39].

Гипоплазия цилиарной мышцы обнаруживается только в сочетании с гипоплазией радужной оболочки, поэтому наличие одной или обеих аномалий учитывается, как один малый критерий диагноза. Некоторые эксперты считают развитие ранней катаракты и открытоугольную глаукому типичными признаками синдрома Марфана. Однако эти признаки нуждаются в дальнейшей переоценке для включения их в категорию малых критериев [27].

**Диагностические критерии патологии сердечно–сосудистой системы**

Большие критерии:

– дилатация восходящей аорты с или без аортальной регургитации и вовлечением, по крайней мере, синусов Вальсальвы;

– расслоение восходящей аорты.

Малые критерии:

– пролапс митрального клапана с или без митральной регургитации;

– дилатация легочного ствола в отсутствие клапанного или подклапанного легочного стеноза или каких–либо других очевидных причин в возрасте до 40 лет;

– кальцификация митрального кольца в возрасте до 40 лет;

– дилатация или расслоение нисходящей грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет.

Для оценки поражения кардиоваскулярной системы должен присутствовать большой критерий или один малый критерий [27].

Комментарии. Дилатация корня аорты диагностируется, если максимальный размер на уровне синусов Вальсальвы при эхокардиографии превышает нормальные значения для данного возраста и площади поверхности тела [40,41]. Расслоение аорты документируется контрастной ангиографией, чреспищеводной эхокардиографией, компьютерной томографией (КТ) или магнитно–резонансной томографией (МРТ). Размеры легочного ствола принято оценивать по номограммам для аорты при эхокардиографии, КТ или МРТ [27]. Убедительным критерием диагностики пролапса митрального клапана является позднесистолическое провисание створки более 2 мм в М–режиме эхокардиографии или парусящая в левое предсердие створка при секторальной эхокардиографии по длинной оси [42].

**Диагностические критерии поражения бронхолегочной системы**

Большие критерии отсутствуют.

Малые критерии:

– спонтанный пневмоторакс [43];

– апикальные буллы, обнаруженные при рентгенографии.

О вовлечении бронхолегочной системы в процесс судят по наличию одного из малых критериев.

**Диагностические критерии патологии кожи и мягких тканей**

Большие критерии отсутствуют.

Малые критерии:

– атрофические стрии (стрии вытяжения), не связанные с изменениями массы тела, беременностью или повторяющимися стрессами;

– рецидивирующая или оперированная грыжа.

О заинтересованности кожного и подлежащих покровов судят по наличию одного из малых критериев.

Комментарии. Стрии при синдроме Марфана локализованы преимущественно на плечах, в нижней или средней части спины, на бедрах. Стрии также встречаются при MASS–фенотипе [44] и в общей популяции в определенных ситуациях (например, у женщин во время и после беременности).

**Диагностический критерий поражения твердой мозговой оболочки**

Большие критерии

– пояснично–крестцовая эктазия твердой мозговой оболочки при КТ или МРТ.

Малые критерии отсутствуют.

О вовлечении в процесс твердой мозговой оболочки свидетельствует большой критерий.

Комментарии. Адекватная оценка эктазии твердой мозговой оболочки осуществляется при КТ или МРТ пояснично–крестцового региона (обзор L5–S1) [11]. Эктазия твердой мозговой оболочки описывается, если:

– имеется расширение позвоночного канала вместе со спинным мозгом, ближе к нижнепоясничному или крестцовому отделам;

– истончение замыкательной пластинки позвонков и расширение отверстий нервных корешков;

– передняя мозговая грыжа.

Эктазию твердой мозговой оболочки относят к большим критериям диагноза, поскольку ее распространение при синдроме Марфана предположительно более 40%, а при других болезнях соединительной ткани этот признак практически не встречается [45]. Если появляются серьезные изменения цереброспинальной жидкости, то это может привести к прогрессированию дилатации твердой мозговой оболочки и последующему эрозированию костей позвоночника. Эктазия твердой мозговой оболочки у детей встречается реже [45].

**Диагностические критерии семейного анамнеза**

Большие критерии:

– родители, дети или сибсы (братья, сестры), у которых имеются приведенные выше диагностические критерии;

– наличие мутации в гене белка фибриллина–1 (определена, как причина синдрома Марфана);

– наличие гаплотипа, подобного дефекту фибриллина–1, наследуемого потомству и однозначно ассоциированного с диагнозом синдрома Марфана в семьях.

Малые критерии отсутствуют.

Наличие одного из больших критериев семейного анамнеза свидетельствует в пользу диагноза.

Комментарии. Когда гаплотип был описан, он стал использоваться в диагностике не только у родственников 1 степени родства, но и у родственников 2 степени родства и более дальних. Невозможность определения мутации в гене фибриллина–1 или молекулярной аномалии самого фибриллина–1 не исключает у пациента синдром Марфана, если у него имеются клинические критерии.

**Диагностика спорадического случая синдрома Марфана**

Если семейного анамнеза нет, то необходимо, по крайней мере, 2 больших критерия в разных органах и системах и вовлечение третьей системы.

Если выявлена мутация, как причина синдрома Марфана, то клинически достаточно одного большого критерия и вовлечения второй системы органов.

Диагностика случаев у родственников больных

Наличие большого критерия в семейном анамнезе и одного большого клинического критерия, а также вовлечения еще одной системы органов.

Комментарии. Невозможно диагностировать все нозологические подгруппы с марфаноидным фенотипом на основании этих исследований. Например, для исключения гомоцистинурии должен быть проведен анализ крови или мочи на содержание гомоцистина в отсутствие лечения пиридоксином [27].

**Синдромы с марфаноподобным фенотипом**

Синдром Марфана входит под номером 154700 в систему табуляции МакКьюсика – ОMIM [46]. Перечисленные ниже состояния внешне очень напоминают синдром Марфана, но значительно отличаются по висцеральным поражениям, осложнениям и прогнозу.

1. Врожденная контрактурная арахнодактилия (ОMIM:121050) [47],

2. Семейная грудная аневризма аорты (ОMIM:132900) [48,49]; в прошлом это состояние именовали Эрдхеймовский некроз средней оболочки аорты,

3. Семейное расслоение аорты (ОMIM:132900) [50],

4. Семейная эктопия хрусталика (ОMIM:129600) [51],

5. Семейный марфаноидный габитус (возможно, ОMIM:154705) [52].

Рекомендации по диагнозу: большой критерий поражения скелета должен присутствовать, по крайней мере, у двух родственников. Полисистемное вовлечение органов может не выявляться, но не исключено. Если бы даже МакКьюсик [46] не дифференцировал семейные случаи аневризмы аорты и расслоения аорты, практика показала бы, что члены семей с расслоением аорты не имели даже минимальной дилатации восходящей аорты, предшествующей расслоению.

6. MASS–фенотип: миопия, пролапс митрального клапана, умеренное расширение аорты (не более чем 2 стандартных отклонения), патология кожи (стрии) и скелета («малые критерии» синдрома Марфана) [44].

Рекомендации по диагнозу: по крайней мере, 2 или даже 3 системы органов могут быть вовлечены в процесс.

7. Семейный синдром пролапса митрального клапана [42,53,54,55].

Рекомендации по диагнозу: пролапс митрального клапана передается по аутосомно–доминантному типу; при этом могут отмечаться «мягкие» скелетные проявления, но они недостаточны для диагностики MASS–фенотипа. McKusick [46] не дифференцирует эти два состояния: MASS–фенотип и семейный синдром пролапса митрального клапана находятся в одной рубрике ОMIM с индексом 109730.

8. Синдром Стиклера (наследственная артроофтальмопатия (ОMIM: 108300) [56].

Рекомендации по диагнозу: это мультисистемное заболевание с поражением глаз, краниофасциальными дефектами и вовлечением, по меньшей мере, еще одной системы органов. Типичными находками могут быть: высокая миопия, дегенерация стекловидного тела и сетчатки, отслойка сетчатки, глухота; артропатия; умеренная спондилоэпифизарная дисплазия, изредка выявляющаяся на первых годах жизни; гипермобильность суставов; гипоплазия средней части лица; микрогнатия; аркообразное нёбо, пролапс митрального клапана. Включает синдром Вейссенбахера–Цвеймюллера (Weissenbacher–Zweymuller syndrome, ОMIM: 277610).

9. Синдром Шпринтзена–Гольберга (ОМIМ: 182212) [57].

Рекомендации по диагнозу: вместе со скелетными аномалиями, напоминающими синдром Марфана, у пациентов отмечается краниосиностоз и задержка умственного развития. Может иметь место дилатация аорты.

**Тактика ведения пациентов с синдромом Марфана**

Патология зрения требует обследования глаз при рождении: обязательна биомикроскопия для определения эктопии хрусталика, по возможности, ранняя оптическая коррекция для предотвращения амблиопии. Показана консультация в специализированной офтальмологической клинике с определением тактики ведения и возможности хирургической коррекции вывиха или подвывиха хрусталика.

Большинство людей с синдромом Марфана близоруки, около 65% имеют косоглазие. Также широко распространены катаракта в среднем возрасте, глаукома и отслойка сетчатки. Последняя чаще встречается у детей и подростков, занимающихся групповыми игровыми видами спорта (баскетбол, волейбол, футбол, хоккей и другие), тяжелой атлетикой, акробатикой, аэробикой с прыжками. Эти разновидности физической культуры пациентам с синдромом Марфана противопоказаны [58,59]. Заблаговременно должен быть обдуман выбор профессии. При планировании семьи и возможной беременности обязательно взвесить возможный риск. Семейный врач пациента должен быть координатором для исследований у соответствующих специалистов [58, 59].

Патология сердечно–сосудистой системы является причиной смерти у 95% пациентов в молодом возрасте (до 40 лет). Особое внимание уделяется дилатации аорты с регургитацией, которая может прогрессировать годами и выявляться впервые к 18 годам. Наблюдение кардиолога предусматривает ежегодное проведение эходопплеркардиографии, а при расширении более чем на 50% от нормы – каждые полгода с обязательной консультацией кардиохирурга [60,61].

Аневризма аорты без лечения приводит к недостаточности аортального клапана или к расслоению аорты, сопровождающемуся сильными болями в области грудной клетки и ведущему к смерти 80% нелеченных пациентов в течение 14 дней [60,61]. Наиболее яркий пример – случай со звездой американского волейбола, членом олимпийской сборной Flo Hyman, который умер от этого осложнения в 1986 г. Ранним признаком расслоения аневризмы восходящей аорты являются: охриплость голоса, боль и неприятные ощущения за грудиной, кашель, одышка, дисфагия или рвота, боли в спине [60,61].

В своевременной диагностике осложнений помогает параллельное мониторирование оксипролина и гликозаминогликанов суточной мочи, экскреция которых при резком прогрессировании дилатации значительно увеличивается (в 1,5–2–3 раза) [62]. Этот простой и дешевый метод можно рекомендовать как скрининговый для диагностики в динамике различных осложнений (прогрессирование недостаточности клапанов после инфекции и лихорадки, отслойка сетчатки, обострение хронического пиелонефрита, обострение остеоартроза, легочные осложнения – спонтанный пневмоторакс, пневмонию) [63].

Диета пациентов с синдромом Марфана должна содержать достаточное количество магния, так как исследования, проведенные на лабораторных животных, показали, что при искусственном повреждении аорты баллоном и в последующем при диете с высоким содержанием магния идет более быстрое восстановление дефекта, чем при диетах с нормальным и низким содержанием магния [64]. Кроме того, доказано, что назначение препаратов магния ведет к медикаментозной коррекции гиперкатехоламинемии и конституционального магниевого дефицита при пролапсе митрального клапана (ПМК) [65,66,67].

Основой медикаментозного лечения является назначение -адреноблокаторов. В случае расширенного корня аорты, и особенно при наличии регургитации они уменьшают выброс в аорту и соответственно нагрузку на стенки восходящего отдела, корригируют сопутствующую гемодинамическую артериальную гипертензию [61]. Дозу у детей и взрослых увеличивают до тех пор, пока отношение периода предвыброса к периоду выброса не увеличится на 20%. Доза пропранолола может быть от 40 до 200 мг/сутки. Выгоднее использовать длительнодействующие -адреноблокаторы, например, атенолол в дозе от 25 до 150 мг/сутки [60].

Регургитация при пролапсе митрального клапана, аритмии, симптомы гиперкатехоламинемии также требуют назначения -адреноблокаторов. Считается, что -адреноблокаторы предотвращают риск внезапной смерти у данной категории пациентов [42].

Однако в настоящее время показано, что -адреноблокаторы при «чистом» ПМК приводят к ухудшению гемодинамики, что клинически проявляется усилением головокружения, слабости, снижением работоспособности, особенно у молодых лиц с гипотонией [68, 69]. Нами предложена методика по коррекции гемодинамики при ПМК с помощью венотонического препарата диосмин [68,69].

Хирургические методы лечения при синдроме Марфана имеют свои показания для протезирования: аневризматически расширенная аорта (более 6 см) заменяется эндо– или экзопротезом.

При пролапсе митрального клапана в случае «стабильной», даже выраженной регургитации, протезирование клапана не проводят, так как он имеет относительно благоприятное течение и прогноз в отсутствие осложнений. При быстром прогрессировании регургитации до выраженной или присоединении левожелудочковой недостаточности требуется замена митрального клапана.

У всех пациентов с патологией аорты и митрального клапана имеется риск инфекционного эндокардита, поэтому в случае малых и больших операционных вмешательств проводится первичная профилактика антибиотиками по установленной схеме [60,61].

Активность больных. Однозначно отрицательно решен вопрос о контактных, а также групповых, игровых видах спорта, изометрических нагрузках, работе с тяжестями. Показано плавание. Положительное влияние дозированных физических нагрузок на состояние кардио–респираторной системы у пациентов с дисплазиями соединительной ткани еще нуждается в обосновании при синдроме Марфана [63,70,71].

Скелетопатии при синдроме Марфана обычно выявляются к возрасту 5 лет и иногда прогрессируют с невероятной быстротой, хотя удлиненные размеры конечностей и пальцев – долихостеномелия и арахнодактилия заметны уже у новорожденного. Есть указания, что в подобных случаях виновен дефицит некоторых макроэлементов (кальций, магний, цинк, медь) и белков, участвующих в «строительстве» соединительной ткани. Большое место в зарубежной литературе занимают сообщения об эффективности пищевых добавок, содержащих вышеперечисленные макроэлементы, а также гиалуроновую кислоту, викасол, колекальциферол [72].

В крови больных нередко отмечается повышенный уровень соматотропного гормона, в связи с чем для «подавления избыточного роста» рекомендуются высокожировые энпиты в питании с раннего детства, уменьшающие секрецию соматотропного гормона [73,74].

Оперативное лечение деформаций грудной клетки и позвоночника является травматичной процедурой, нередко осложняющейся плевритами, перикардитами, пневмониями в раннем и позднем послеоперационных периодах [63,75]. Вопрос о целесообразности торакопластики при деформациях грудной клетки многократно обсуждался на симпозиумах, посвященных дисплазиям соединительной ткани, и специалисты различных регионов Сибири приняли позицию, отрицающую целесообразность торакопластики при синдроме Марфана [75]. В зарубежной литературе показанием к торокопластике считаются большие степени воронкообразной деформации – 3 и 4 степени [27].

Сравнение показателей гемодинамики до и после оперативного вмешательства по поводу деформаций грудной клетки у лиц, прооперированных в г. Омске, показало, что ожидаемого улучшения гемодинамики в позднем послеоперационном периоде не получено, несмотря на некоторые позитивные сдвиги в раннем послеоперационном периоде [63,75]. Это еще раз подтверждает мнение о том, что выявляемые кардио–респираторные нарушения при дисплазиях соединительной ткани и синдроме Марфана, как частном ее проявлении, в большей степени связаны с собственно органообразующим дефектом соединительной ткани, чем с механическим влиянием деформированной грудной клетки на внутриторакальные органы [63].

Примерная схема метаболической терапии (модифицировано по Кадуриной Т.И. [76]) с преимущественным воздействием на соединительную ткань при синдроме Марфана должна включать аскорбиновую кислоту (при отсутствии оксалурии и семейного анамнеза по мочекаменной патологии) в виде коктейлей с молоком, йогуртом; доза – от 1,0 до 4,0 г в день в зависимости от возраста.

Рекомендуются препараты, содержащие глюкозаминсульфат; доза в возрасте 12 лет и взрослых – по 1,5 г 1 раз в день во время еды, запивать большим количеством воды; курс – 1,5 месяца. В следующем курсе можно использовать препараты, содержащие хондроитинсульфат. Доза: детям в возрасте до 1 года – 250 мг, от 1 года до 5 лет – 500 мг, от 6 до 12 лет – 500–750 мг, взрослым – 1,5–2,0 г во время еды; запивать большим количеством воды; курс – 2 месяца [76].

В качестве метаболита в курс можно включить янтарную кислоту (в капсуле 100 мг); по 1–2 капсулы 2 раза в день, курс – 3 недели [76]. Широко используются препараты магния.

Карнитина хлорид, 20 % раствор; доза детям в возрасте 1 год – по 5–10 капель, от 1 года до 6 лет – по 15 капель, от 6 до 12 лет – по 30–40 капель, старше 12 лет – по 1 чайной ложке 3 раза в день, после еды; курс – 1 месяц [76]. В терапии активно рекомендуются витаминно–минеральные комплексы курс – 1 месяц; добавки, содержащие L–лизин; доза – в зависимости от возраста; кратность приема – 2 раза в день; курс – 1 месяц; токоферол; доза в возрасте 12 лет и взрослым от 400 до 800 МЕ в сут.; курс – 3 недели [76].

**Беременность при синдроме Марфана**

Беременность при синдроме Марфана опасна, по крайней мере, по двум причинам [77,78]. Во–первых, имеется риск наследования, который составляет 50% по закону Менделя. Во–вторых, во время третьего триместра беременности и в раннем послеродовом периоде резко увеличивается риск формирования аневризмы аорты, разрыва, расслоения уже существующей аневризмы аорты и возникновения септического эндокардита [77,79]. Расслоение аневризмы аорты во время беременности связано с увеличением объема циркулирующей крови, аорто–кавальной компрессией и гормональными изменениями. Риск развития этого осложнения растет пропорционально увеличению срока беременности [78].

Для диагностики аневризмы аорты во время беременности наиболее информативно использовать эхокардиографию (ЭхоКГ), позволяющую определить размеры аорты несколько раз во время беременности, перед родами и в послеродовом периоде. Всем беременным с синдромом Марфана профилактически назначают -адреноблокаторы, уменьшающие сердечный выброс и прогрессирование дилатации аорты с риском ее расслоения.

Роды естественным путем возможны у женщин без выраженной патологии сердечно–сосудистой системы, и при диаметре аорты, не превышающем 4 см. Беременность и роды у таких женщин проходят, как правило, без серьезных осложнений для матери и плода [80].

Методом выбора при обезболивании родов у рожениц с синдромом Марфана следует считать эпидуральную анальгезию растворами местных анестетиков низкой концентрации с добавлением наркотических анальгетиков. Обезболивание должно начинаться с первого периода родов. В связи с этим пункцию эпидурального пространства следует выполнить с самого начала родовой деятельности. В первом периоде родов проводят эпидуральную анальгезию местными анестетиками (лидокаин 0,5 % или бупивакаин 0,75%) с добавлением наркотических анальгетиков или агонист–антагонистов. Предпочтительно проведение постоянной эпидуральной инфузионной анальгезии, которая характеризуется минимальными изменениями гемодинамики, в основном с уменьшением ударного выброса сердца в связи с частичным депонированием крови в дилатированных сосудах нижних конечностей [81]. Если по каким–то причинам к началу потужного периода анальгезия оказывается недостаточной, необходимо полностью исключить потуги наложением акушерских щипцов.

Когда диаметр корня аорты превышает 5,5 см, необходимо досрочное родоразрешение [81], даже при отсутствии каких–либо субъективных симптомов [82]. Существует мнение, что у таких женщин следовало бы производить хирургическую коррекцию аневризмы аорты во время беременности даже при отсутствии каких–либо угрожающих симптомов, поскольку при дилатированной аорте они могут появиться в любой момент [83].

Предоперационная подготовка перед плановой операцией кесарева сечения должна включать назначение -адреноблокаторов и вазодилататоров. Методом выбора обезболивания при оперативном родоразрешении является эпи– или субдуральная анестезия.

Следует помнить, что риск расслоения аневризмы аорты сохраняется в течение нескольких недель после родов, так как в раннем послеродовом периоде за счет декомпрессии нижней полой вены и перераспределения крови может резко возрасти сердечный выброс.

Одной из причин смерти родильниц с синдромом Марфана может быть септический эндокардит. В связи с этим в послеродовом или в послеоперационном периоде необходима антибактериальная терапия.

В случае клинической смерти роженицы на фоне неэффективного закрытого массажа сердца не уточняется, надо ли предпринимать торакотомию и прямой массаж сердца. Но операцию кесарева сечения на фоне реанимационных мероприятий при жизнеспособном плоде безусловно следует проводить [78].

В литературе встречаются сообщения о проведении операции кесарева сечения после остановки кровообращения, когда реанимация оказалась неэффективной [84]. Интерес представляет не сам факт операции, а то, что сразу же после извлечения плода удавалось восстановить сердечную деятельность матери. Быстро предпринятое оперативное родоразрешение значительно увеличивает вероятность успеха проводимых реанимационных мероприятий. Операция кесарева сечения, выполненная в агональном состоянии или даже после остановки кровообращения, позволяет в такой ситуации считать ее составной частью реанимационных мероприятий [84,85].

Большинство детей, извлеченных в такой драматической ситуации, выживают, если операция произведена в течение 5 мин. после остановки кровообращения [85] и даже через 21 минуту после остановки кровообращения, когда реанимационный комплекс не сопровождался признаками адекватного мозгового кровотока. Полагают, что при проведении сердечно–легочной реанимации у беременных в поздних сроках беременности при синдроме Марфана операция кесарева сечения должна выполняться как можно раньше и считаться одним из компонентов комплекса реанимационных мероприятий.

Таким образом, спектр патологии при синдроме Марфана затрагивает многие органы и системы, поэтому в идеале лечение осуществляется группой врачей разных специальностей с координацией действий врачом общей практики (семейным врачом). Синдром Марфана – нечастая патология в популяции (1:10000), но требует от врачей разных профилей конкретных знаний по диагностике и профилактическим мероприятиям, являющихся залогом продления жизни пациентам.

**Список литературы**

1. Pyeritz R.E., McKusick V.A. The Marfan syndrome: diagnosis and management. N Engl J Med 1979; 300: 772–777.

2. 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. Bull Mem Soc Med Hip (Paris) 1896; 13: 220–226.

3. Marfan A.B. La dolichostenomelie (dolichomelie, arachnodactylie). Ann Med 1938; 44: 5–29.

4. Hecht F., Beals R.K. «New» syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. Pediatrics 1972; 49: 574–579.

5. Burger F. Uber zwei Fulle von Arachnodaktylie. Zsсhr Kinderheilk 1914; 12: 161–184.

6. Weve H. Uber Arachnodaktylie (dystrophia mesodermalis congenital Typus Marfan). Archiv Augenheilk 1931; 104: 1–46.

7. Baer R.W., Taussig H.B., Oppenheimer E.H. Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. Bull Johns Hopkins Hosp 1943; 72: 309–331.

8. Etter L.E., Glover L.P. Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta. JAMA 1943; 123: 88–89.

9. Brown O.R., DeMots H., Kloster F.E., Roberts A., Menashe V.D., Beals R.K. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan’s syndrome: An echocardiographic study. Circulation 1975; 52: 651–657.

10. Pyeritz R.E., Wappet M.A. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Am J Med 1983; 74: 797–807.

11. Pyeritz R.E., Fishman E.K., Bernhardt B.A., Siegelman S.S. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. Am J Hum Genet 1988; 43: 726–732.

12. McKusick V.A. The cardiovascular aspects of Marfan’s syndrome: A heritable disorder of connective tissue. Circulation 1955; 11: 321–341.

13. Pyeritz R.E. Disorders of fibrillins and microfibrilogenesis: Marfan syndrome, MASS phenotype, contratural arachnoductyly and related conditions. In: Rimoin D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E. (eds). «Principles and Practice of Medical Genetics», 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, in press 1996.

14. Beighton P., De Paepe A., Danks D., Finidori G., Gedde–Dahl T., Goodman R., Hall J.G., Hollister D.W., Horton W., McKusick V.A., Opitz, J.M., Pope F.M., Pyeritz R.E., Rimoin D.L., Sillence D., Spranger J.W., Thompson E., Tsipouras P., Viljoen D., Winship I., Young I . International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988; 29: 581–594.

15. 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; 4: 1799–1809.

16. Kainulainen K., Pulkkinen L., Savolainen A., Kaitila I., Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. N Engl J Med 1990; 323: 935–939.

17. Dietz H.C., Pyeritz R.E., Hall B.D., Cadle R.G., Hamosh A., Schwartz J., Meyers D.A., Francomano C.A. The Marfan syndrome locus: Confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15ql5– q21.3. Genomics 1991; 9: 355–361.

18. 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: 337–339.

19. Putnam E.A., Zhang H., Ramirez F., Milewicz D.M. Fibrillin–2 (FBN2) mutations result in the Marfan–like disorder, congenital contractural arachnodactyly. Nature Genet 1995; 11: 456–458.

20. Pereira L., Levran 0., Ramirez F., Lynch J.R., Sykes B., Pyeritz R.E., Dietz H.C. A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan syndrome. N Engl J Med 1994; 331: 148–153.

21. Dietz H., Francke U., Furthmayr H., Francomano C., De Paepe A., Devereux R., Ramirez F., Pyeritz R. The question of heterogeneity in Marfan syndrome. Nature Genet 1995; 9: 228–231.

22. Dietz H.C., McIntosh I., Sakai L.Y., Corson G.M., Chalberg S.C., Pyeritz R.E., Francomano C.A. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF–like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. Genomics 1993; 17: 468–475.

23. Francke U., Berg M.A., Tynan K., Brenn T., Liu W., Aoyama T., Gasner C., Miller D.C., Furthmayr H. A Gly1127Ser mutation in an EGF–like domain of the fibrillin–1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. Am J Hum Genet 1995; 56: 1287–1296.

24. Nijbroek G., Sood S., McIntosh I., Francomano C.A., Bull E., Pereira L., Ramirez F., Pyeritz R.E., Dietz H.C. Fifteen novel FBN1 mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons. Am J Hum Genet 1995; 57: 8–21.

25. Shores J., Berger K.R., Murphy E.A., Pyeritz R.E. Progression of aortic dilatation and the benefit of long–term beta–adrenergic blockade in Marfan’s syndrome. N Engl J Med 1994; 330: 1335–1341.

26. Silverman D.I., Burton K.J., Gray J., Bosner M.S., Kouchoukos N.T., Roman M.J., Boxer M., Devereux R.B., Tsipouras P. Life expectancy in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 1995; 75:157–160.

27. Paepe A., Devereux R.B., Dietz H. C., Hennekam R.C. M., Pyeritz R.E. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genetics 1996; 62: 417–426.

28. Gordon C.C., Churchill T., Clauser C.E., Bradtmiller B., McConville J.T., Tebbetts I., Walker R.A. «1988 Anthropometric survey of U.S. army personnel: Methods and summary statistics» Massachusetts: Natick 1990, p. 268–271.

29. McKusick V.A. «Heritable Disorders of Connective Tissue». St. Louis: Mosby 1956, p.68–71.

30. McKusick V.A. «Heritable Disorders of Connective Tissue», 4th ed. St. Louis: Mosby 1972, p.72–74.

31. Hall J.G., Froster–Iskenius U.G., Allanson J.E. «Handbook of Normal Physical Measurements». Oxford: Oxford Univ Press 1989, p. 270–275.

32. Pyeritz R.E. The Marfan syndrome. In Royce P.M., Steinmann B. (eds): «Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects». New York: Wiley–Liss 1993, p. 437– 468.

33. Walker B.A., Murdoch J.L. The wrist sign: A useful physical finding in the Marfan syndrome. Arch Intern Med 1970; 71: 349.

34. Steinberg I. A simple screening test for the Marfan syndrome. Am J Roentgenol 1966; 97: 118.

35. Sponseller P.D., Hobbs W., Riley L.H., Pyeritz R.E. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. J Bone Joint Surg 1995; 77–A: 867–876.

36. Kuhlman J.E., Scott W.W., Fishman E.K., Pyeritz R.E., Siegleman S.S. Protrusio acetabuli in Marfan syndrome. Radiology 1987; 164: 415–417.

37. Mash A.J., Hegmann J.P., Spivey B.E. Genetic analysis of indices of corneal power and corneal astigmatism in human populations with varying incidences of strabismus. Invest Ophthalmol 1975; 14: 826–832.

38. Maumenee I.H. The eye in the Marfan syndrome. Trans Am Ophthalmol 1981; 79: 684–733.

39. Fledelius H. The growth of the eye. In Thijssen J.M., Verbeek A.M. (eds):»Ultrasonography in Ophthalmology». Dordrecht: W Junk 1981, p. 211.

40. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer–Fox R., O’Ranghlin J. Two dimensional aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989; 64: 507–512.

41. Roman M.J., Rosen S.S., Kramer–Fox R., Devereux R.B. The prognostic significance of the pattern of aortic root dilatation in the Marfan syndrome. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1470–1476.

42. Devereux R.B., Kramer–Fox R., Shear M.K., Kligfield P., Pini R., Savage D.D. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: Methodologic, biologic and prognostic considerations. Am Heart J 1987; 113:1265–1280.

43. Hall J., Pyeritz R.E., Dudgeon D.L., Haller J.A. Pneumothorax in the Marfan syndrome: Prevalence and therapy. Ann Thorac Surg 1984; 37: 500–504.

44. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. JAMA 1989; 262:523–528.

45. Stern W.E. Dural ectasia and the Marfan syndrome. J Neurosurg 1988; 69:221–227.

46. McKusick VA «On–line Mendelian inheritance in man.» Baltimore: Johns Hopkins University 1996. (omim@gdb.org).

47. Viljoen D. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). J Med Genet 1994; 31:640–643.

48. Savunen T. Cardiovascular abnormalities in relatives of patients operated on for annulo–aortic ectasia: A clinical and echocardiographic study on 40 families. Eur J Cardiothorac Surg 1987; 1: 3–10.

49. Emanuel R., Ng R., Marchomichelakis J., Morres E.C., Jefferson K.E., Mac Faryl P.A., Withers R. Formes frustes of Marfan’s syndrome presenting with severe aortic regurgitation. Clinicogenetic study of 18 families. Br Heart J 1977; 39: 190–197.

50. Nicod P., Bloor C., Godfrey M., Hollister D., Pyeritz R.E., Dittrieu H., Poliker R., Peterson K.L. Familial aortic dissecting aneurysms. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 811–819.

51. Tsipouras P., Del Mastro R., Sarfarazi M., Lee B., Vitale E., Child A.H., Godfrey M., Devereux R.B., Hewett D., Steinmann B., Viljoen D., Sykes B.C., Kilpatrick M., Ramirez F. and the International Marfan Syndrome Collaborative Study Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. N Engl J Med 1992; 326: 905–909.

52. Milewicz D.M., Grossfield J., Cao S.N., Kielty C., Covitz W., Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. J Clin Invest 1995; 95: 2373–2378.

53. Devereux R.B., Brown W.T., Kramer–Fox R., Sacks I. Inheritance of mitral valve prolapse: Effect of age and sex in gene expression. Ann Intern Med 1982; 97: 826–832.

54. Devereux R.B., Kramer–Fox R., Brown W.T., Shear M.K., Hartman N., Kligfield P., Lutas E.M., Spitzer M.C., Litwin S.D. Relation between clinical features of the «mitral prolapse syndrome» and echocardiographical documented mitral valve prolapse. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 763–772.

55. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer–Fox R., Spitzer M.C. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. Am J Cardiol 1989; 63: 317–321.

56. Stickler G.B., Belau P.G., Farrel F.J., Jones J.D., Pugh D.G., Steinberg A.G., Ward L.E. Hereditary progressive arthro–ophthalmopathy. Mayo Clin Proc 1965; 40: 433–455.

57. Shprintzen R.J., Goldberg R.B. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. J Craniofacial Genet Devel Biol 1982; 2: 65–74.

58. Steinhilber W. Das Herz – und Gefassystem beim Marfan Syndrom. Zeitschrift fur Klinische Medizine Band 1996; 45: 2107–2113.

59. Raghunath M. Das Marfan Syndrom. Zeitschrift fur Klinische Medizine Band 2000; 67.

60. Kodolitsch Y. V., Raghunath M. Das Marfan–Syndrom: Diagnostik der kardiovaskularen Manifestationen Zeitschrift fur Kardiologie 1998; 87: 161–172.

61. Dieckmann C., Nienaber C. A. Das Marfan–Sindrom. Zeitschrift fur Kardiologie 1999; 74: 101–106.

62. Лисиченко О.В. Синдром Марфана. Новосибирск. 1986.

63. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио–респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Омск: Изд–во ОГМА 1994. 217с.

64. Dietz H.C., Hennekam R.C.M., Pyeritz R. E. The Marfan syndrome. Am J Med Genetics 1998, 215–231.

65. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. et al. Symptoms of mitral valve prolapse are alleviated by correction of low serum magnesium. Placebo controlled, double – blind, crossover study. Europ Heart J 1994; 15 (Suppl.): 12 – 14.

66. Simoes – Fernandes J., Pereira T., Carvalcho J. et al. Therapeutic effect of a magnesium salf in patients suffering from mitral valvular prolapse and latent tetany. Magnesium 1995; 2: 283 – 290.

67. http://www.rql.kiev.ua/cardio\_j/2002/1/bogoslav.htm (Богослав Т. В. Применение комбинированного препарата магния и пиридоксина (магне – В6) при нарушениях ритма сердца у больных с первичным пролапсом митрального клапана. Запорожский государственный институт усовершенствования врачей.)

68. Нечаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А., Семченко В.М. Венотонический препарат детралекс–500 как корректор гемодинамики при дисплазии соединительной ткани. Кардиология 2001; 8: 61.

69. Нечаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А., Стражев С.В., Семченко В.М. Применение венотонического препарата Детралекс–500 в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. Паллиативная медицина и реабилитация 2001; 1: 36–40.

70. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Дубилей Г.С., Викторова И.А., Глотов А.В., Новак В.Г. Клиника, диагностика, прогноз и реабилитация пациентов с кардиогемодинамическими синдромами при дисплазии соединительной ткани. Международный журнал иммунореабилитации 1997; 4: 129.

71. Яковлев В.М., Дубилей Г.С. Восстановительное лечение при дисплазии соединительной ткани. Омск: Изд–во ОГМА 1996. 120с.

72. http://www.ctds.info (connective tissue disorder sate); http://home.mindspring.com/~sandysimmons/index.html

73. Семячкина А.Н., Сельверова Н.Б., Любченко Л.Н. Гормональные нарушения при болезни Марфана. В сборнике: Наследственные нарушения роста и развития у детей. Москва 1993, с.55–63.

74. Семячкина А.Н. Диспансеризация детей с наследственными болезнями соединительной ткани. В сборнике: Лечение и диспансеризация детей с врожденной и наследственной патологией. Москва 1988, с.23–31.

75. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Бережной В.В. Клинико–функциональное состояние больных с деформациями грудной клетки до и после торокопластики. В сборнике: Материалы пятого юбилейного симпозиума «Дисплазия соединительной ткани» Омск: Изд–во ОГМА 1995, с.63–66.

76. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: Невский Диалект 2000. 271с.

77. Pyeritz R.E. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. Am J Med 1981; 71: 784–790.

78. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Егорова И.М., Кузьмина Л.А. Синдром Марфана и беременность: аспекты интенсивной терапии, анестезии и реанимации. Вестник интенсивной терапии 1999; 2: 19–22.

79. Rossiter J.P., Repke J.T., Morales A.J., e.al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1599–1606.

80. Lipscomb K.J., Smith J.C., Clarke B., et al. Outcome of pregnancy in women with Marfan’s syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 201–206.

81. Hsia J. A. Women’s health issues part I. Cardiovascular diseases in women. Medical Clinics of North America 1998; 82, № 1: 1–9.

82. Нурмухаметова Е. Синдром Марфана и беременность. РМЖ 1998; 6:

83. Elkayam U., Ostrzega E., Shotan A., et al. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. Ann Intern Med 1995; 15: 117–122.

84. Lindsay S.L., Hanson G.C. Cardiac arrest in near–term pregnancy. Anaesthesia 1987; 12: 1074 –1077.

85. Schwable S.S. Resuscitation of the pregnant women. G.H. Mc Morland, G.F. Marx (eds.) Handbook of Obstetric Anesthesia and Analgesia. W.F.S.A. 1992: 103–106.