

Наследственные болезни соединительной ткани

Синдром Марфана

ОМIM: 154700

Отличительные признаки: арахнодактилия, разболтанность суставов, подвывих хрусталика, расширение восходящей аорты

Антуан Марфан, открывший этот синдром у пятилетней девочки, описывал его как долихоморфию, то есть удлинение конечностей по отношению к туловищу, однако позже Виктор Мак-Кьюсик показал, что это болезнь всей соединительной ткани. Диагноз ставится на основании критериев, принятых в 1996 г. Предлагается различать особо важные для диагностики симптомы (их называют большими критериями) и менее важные симптомы, присутствие которых считают лишь вовлечением той или иной системы органов в болезнь. Если семейный анамнез не отягощен, то для постановки диагноза требуется наличие больших критериев по двум системам органов и вовлечение третьей. Если в семье уже были случаи подобного заболевания, то для постановки диагноза достаточно одного генетического критерия и одного большого критерия в какой-нибудь системе органов с вовлечением другой системы. Поражение скелета считают большим критерием, когда имеются хотя бы четыре из восьми типичных проявлений. Для других систем органов достаточно одного характерного поражения, чтобы оно считалось большим критерием. Высокий рост при диагностике не учитывается.

Частые симптомы

Рост. Как правило, больные высокорослые, с длинными тонкими конечностями, слабо

развитой подкожной клетчаткой и мышечной гипотонией. У мальчиков средняя длина тела при рождении — 53 см, окончательный рост — 191 см; у девочек — 52,5 см и 175 см соответственно. Пик ускорения роста у мальчиков отмечается на 2,4 года, а у девочек — на 2,7 года раньше, чем у сверстников. Средний возраст менархе — 11,7 года.

Скелет. Составляющие большого критерия: килевидная или воронкообразная грудная клетка, требующая оперативного лечения; преобладание длины нижней части тела над длиной верхней или отношение размаха рук к росту выше 1,05; симптом запястья (способность обхватить запястье большим пальцем и мизинцем так, чтобы их дистальные фаланги перекрывались) и симптом большого пальца (кончик сжатого в кулаке большого пальца выглядывает наружу); сколиоз более 20° или спондилолистез; неполное разгибание в локтевом суставе (менее 170°); плоскостопие; протрузия вертлужной впадины. *Малые критерии:* умеренно выраженная воронкообразная грудная клетка; разболтанность суставов; узкое высокое небо и скученность зубов; характерное «птичье» лицо (вытянутое и узкое за счет долихоцефалии и недоразвития скуловых костей, с энтофтальмом и антимонгольным разрезом глаз).

О вовлечении скелета говорят, если у больного имеются хотя бы два проявления, со-

ставляющих большой критерий, либо одно проявление, относящееся к большому критерию, и два малых критерия.

Глаза. Большой критерий: подвывих хрусталика, как правило, со смещением вверх и с дефектом цинновой связки. **Малые критерии:** уплощение роговицы; увеличение переднезаднего размера глазного яблока; гипоплазия радужки или ресничной мышцы с ослаблением миоза.

О вовлечении глаз говорят при наличии хотя бы двух малых критериев.

Сердечно-сосудистая система. Большие критерии: расширение восходящей аорты (с аортальной недостаточностью или без нее); расслаивающая аневризма восходящей аорты. **Малые критерии:** пролапс митрального клапана; кальциноз митрального кольца (до 40 лет); расширение легочного ствола (до 40 лет); расширение или расслаивающая аневризма грудной или брюшной аорты (до 50 лет).

О вовлечении сердечно-сосудистой системы говорят, если имеется любой из малых критериев.

Дыхательная система. Больших критериев нет. Малые критерии: спонтанный пневмоторакс; буллы в верхушке легкого.

О вовлечении дыхательной системы говорят, если имеется хотя бы один малый критерий.

Нервная система. Большой критерий: эктазия твердой мозговой оболочки в пояснично-крестцовом отделе (выявляется с помощью КТ или МРТ). **Малых критериев нет.**

Кожа. Больших критериев нет. Малые критерии: стрии, не связанные с ожирением; рецидивирующие или послеоперационные грыжи.

О вовлечении кожи говорят, если имеется хотя бы один малый критерий.

Генетические критерии. Большие критерии: клинически диагностированный синдром Марфана у родителя, ребенка, брата или сестры больного; мутация гена *FBNI* у больного; наличие у больного тех же генетических маркеров вокруг гена *FBNI*, что и у родственника с подтвержденным синдромом Марфана. **Малых критериев нет.**

Редкие симптомы

Большие уши; катаракта; отслойка сетчатки; глаукома; косоглазие; аномалии рефракции; диафрагмальная грыжа; клиновидные позвонки; колобома радужки; расщелина неба; незавершенный поворот кишечника; желудочковые аритмии; кардиомио-

патия; аневризмы внутричерепных артерий; апноэ во сне; шизофрения. Также встречаются психоневрологические нарушения, включая сниженную обучаемость и синдром нарушения внимания с гиперактивностью: по данным одного исследования, они имелись у 42% из 19 больных в возрасте от 5 до 18 лет, несмотря на нормальный IQ.

Течение и прогноз

Детям и подросткам необходима профилактика сколиоза. Сердечно-сосудистые осложнения могут возникать на любом этапе жизни больного, от внутриутробного до старческого, и выступают основной причиной смерти. Первым обычно поражается митральный клапан, так что еще до сильно го расширения аорты может потребоваться операция по поводу митральной недостаточности. Доказано, что прием β -адреноблокаторов уменьшает частоту расширения аорты и связанных с этим осложнений, поэтому их рекомендуют назначать всем больным сразу же после постановки диагноза. Перед любыми стоматологическими вмешательствами требуется антибиотикопрофилактика. Дети с небольшим расширением восходящей аорты не нуждаются в ограничении физической активности, хотя тяжелых нагрузок, в том числе участия в спортивных соревнованиях, все же следует избегать. Возможно развитие вторичной глаукомы, особенно при смещении хрусталика в переднюю камеру глаза. Наиболее высок риск расслаивания аорты у женщин в третьем триместре беременности, в период родов и первый месяц после родов. Сейчас, благодаря ранней профилактике осложнений, продолжительность жизни больных приближается к общепопуляционной. Существуют рекомендации по наблюдению и лечению больных детей, разработанные Американской академией педиатрии.

Этиология

Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется весьма разнообразно, так что ее бывает сложно заподозрить у больных с неотягощенным семейным анамнезом. В ее основе лежит мутация гена *FBNI* из сегмента 15q15—q21.3. Продукт этого гена, белок фибриллин-1, представляет собой гликопротеид, входящий в состав микрофибрилл эластических волокон, которые связывают дерму и эпидермис, а также образуют циннову связку. У всех больных нарушена выработка фиб-

риллина-1, однако далеко не все нарушения приводят к развитию болезни. Мутации разнообразны, поэтому молекулярно-генетическое исследование не проводится, за исключением семейных случаев, когда требуется выявить носителей дефектного гена.

Примечание

Точечные мутации или мелкие делеции, повреждающие среднюю треть фибриллина-1, вызывают тяжелую форму синдрома, проявляющуюся уже в первые 3 месяца жизни. У 80% таких больных имеются тяжелые пороки сердца (в частности, пролапс митрального клапана, митральная недостаточность и расширение восходящей аорты), а у 64% — врожденные контрактуры крупных суставов. Часто встречаются «птичье» лицо, долихоцефалия, узкое высокое небо, нижняя микрогнатия, разболтанность суставов, арахнодактилия, плоскостопие, деформации грудной клетки, мегалокорнеа, подвывих хрусталика, проявляющийся иридолизом. Почти 14% таких детей гибнут на первом году жизни.

Литература

Marfan AB: 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 Mem Soc Med Hop (Paris) 13:220, 1896.

Pyeritz RE, McKusick VA: The Marfan syndrome: Diagnosis and management. N Engl J Med 300:772, 1979.

Hofman KJ, Bernhardt BA, Pyeritz RE: Increased incidence of neuropsychologic impairment in the Marfan syndrome. Am J Hum Genet 37:4A, 1985.

Gott VL et al: Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome: Results of composite-graft repair in 50 patients. N Engl J Med 314:1070, 1986.

Morse RP et al: Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. Pediatrics 86:888, 1990.

Lee B et al: Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. Nature 352:330, 1991.

Kainulainen K et al: Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome. Nat Genet 6:64, 1994.

American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Marfan syndrome. Pediatrics 98:978, 1996.

DePaepe A et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 62:417, 1996.

Pyeritz RE: The Marfan syndrome. Annu Rev Med 51:481, 2000.

Dean JCS: Management of Marfan syndrome. Heart 88:97, 2002.

Jones EG et al: Growth and maturation in Marfan syndrome. Am J Med Genet 109:100, 2002.



Рисунок 15.1. Синдром Марфана. А—В. Два больных мальчика 9 и 13 лет из разных семей. Обращают на себя внимание длинные тонкие конечности, воронкообразная грудная клетка, «птичье» лицо и неполностью разогнутые руки.



Рисунок 15.2. Синдром Марфана. А. Разболтанность суставов. Б. Симптом большого пальца — кончик сжатого в кулаке большого пальца выступает наружу. В. Симптом запястья — большой палец и мизинец обхватывают запястье другой руки так, что их дистальные фаланги перекрываются. Г. Плоскостопие. Д. Стрии на спине и бедрах. (А—Г публикуются с разрешения доктора Линн Бёрд из Детской больницы в Сан-Диего.)



Рисунок 15.3. Синдром Марфана. А и Б. Ребенок с тяжелой формой синдрома Марфана. (Публикуется с разрешения доктора Стивена Браддока из Миссурийского университета, Колумбия.)