

Р.К. Жураєв
О.В. Ольхова

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

СИНДРОМ МАРФАНА: КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ПІД МАСКОЮ РЕВМАТИЗМУ

Ключові слова: синдром Марфана, ревматизм, клініка, діагностика.

Резюме. У роботі детально описано клінічний випадок хворої віком 60 років із синдромом Марфана, перебіг якого проходив під маскою ревматизму. На основі об'єктивного огляду, результатів лабораторного дослідження та інструментального обстеження встановлено правильний клінічний діагноз, а також призначено адекватне патогенетичне лікування.

Однією з актуальних проблем сучасної ревматології є дисплазії сполучної тканини (ДСТ), які можуть виникати у будь-якому віці, призводять до тривалої втрати працездатності, уражень суглобів і серцево-судинної системи (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989).

ДСТ — це поліорганна та полісистемна патологія із прогресивним перебігом, в основі якої лежать дефекти синтезу або катаболізму компонентів позаклітинного матриксу чи регуляторів морфогенезу сполучної тканини. З клінічної точки зору ДСТ поділяють на дві групи: диференційовані та недиференційовані. Диференційовані ДСТ характеризуються певним типом успадкування, чітко окресленою клінічною картиною, а в ряді випадків — встановленим і вивченим генетичним або біохімічним дефектом. Недиференційовані ДСТ — генетично гетерогенна група захворювань мультифакторіальної природи із прогресивним перебігом, в основі якої лежать порушення синтезу, розпаду або морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу. Вони виникають у осіб із визначеною генетичною схильністю в період раннього ембріогенезу або постнатально під впливом шкідливих факторів довкілля (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009).

Існує думка, що ревматизм нерідко виникає на фоні ДСТ. Порушення імунологічної реактивності, обміну макро- і мікроелементів, колагену та еластину, підвищення активності ферментів (колагенази, еластази) можуть впливати на тяжкість і тривалість ревматизму. Часто ДСТ розглядають як фоновий стан щодо формування вад серця у хворих на ревматизм. Теоретичним обґрунтуванням цього є те, що в умовах запалення неповноцінні колагенові фібрили більш доступні до руйнування колагеназою і неспецифічними протеолітичними ферментами за наявності рихлої невпорядкованої структури та більш легкого їх проникнення всередину колагенової молекули з подальшим розривом недосконалих міжмолекулярних поперечних зв'язків. ДСТ наявна у 93,6% пацієнтів із ревматизмом і є фактором ризику розвитку цього захворювання. Їх поєднання може посилювати ураження судин, спричиняти тяжкий перебіг ревматичного васкуліту, розвиток раннього атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень (Заремба Є.Х., Зімба О.О., 2009).

У пацієнтів із ревматичними захворюваннями системні захворювання сполучної тканини часто виникають на тлі її дисплазії, а характер перебігу ревматичного процесу асоціюється зі ступенем тяжкості ДСТ.

Серед диференційованих ДСТ синдром Марфана (СМ) продовжує привертати увагу фахівців різних спеціальностей, що зумовлено високим ризиком розвитку аневризми аорти і раптової смерті хворого. Часто лікарі стикаються з діагностичною плутаниною, невірним встановленням клінічного діагнозу і, як наслідок — тяжкістю вибору тактики лікування. Хоча стандартні діагностичні критерії СМ опубліковані, але значний поліморфізм проявів, функціональна невідповідність багатьох систем, розвиток ускладнень, які несумісні з життям, є основою для вивчення цього захворювання лікарями-ревматологами (Bird H.A., 2005; 2007).

СМ — це генетичне захворювання, успадковане за аутосомно-домінантним типом. Для нього характерне ураження серцево-судинної системи, скелета і очей. Поширеність СМ становить 2–3 випадки на 10 тис., а 25–30% — нові мутації. В основі СМ є дефект гена фібриліну-1 (FBN1) на хромосомі 15q21, який кодує білок позаклітинного матриксу, що входить до складу еластичних волокон. Недостатність FBN1 у мишей є загальноприйнятою моделлю СМ, що повторює серцево-судинний фенотип, показує дегенерацію медіа в стінці аорти з раповим виникненням запальних інфільтратів, розширення чи розшарування. Дефіцит FBN1 може призвести до ослаблення підтримки тканин і регуляції трансформації фактора росту (TGF)- β (Wang Yu. et al., 2010). Понад 1 тис. мутацій були визначені як унікальні для постраждалих сімей. У 10% пацієнтів із діагнозом СМ не вдається знайти FBN1 мутації (von Kodolitsch Y., Robinson P.N., 2007; ESC Guidelines, 2010).

Прогноз СМ в основному визначається наростаючим розширенням аорти, яке призводить до аневризми чи розриву, що є основними причинами смерті. Середній термін життя пацієнтів із СМ становить 40 років, дилатацію кореня аорти виявляють у 60–80% пацієнтів. Швидкість розвитку екстазії аорти неоднорідна і непередбачувана, ризик розшарування чітко зростає зі збільшенням діаметра кореня аорти, але розшарування може бути і в пацієнтів без аневризми аорти (ESC Guidelines, 2010).

Діагноз СМ іноді встановлюють вже після виявлення аневризми аорти або під час операції з приводу розшарування аневризми висхідного відділу аорти. Тяжкість діагностики зумовлена наявністю багатьох марфаноподібних синдромів і недиференційованих ДСТ, які мають подібні клінічні симптоми та варіанти перебігу, навіть генетичні й лабо-

раторні показники (Pearson G.D. et al., 2008). Раннє виявлення СМ і встановлення правильного клінічного діагнозу має вирішальне значення. Діагноз СМ встановлюють перш за все на підставі клінічних проявів, які передбачають появу основних проявів у двох різних системах організму та участь третьої системи (критерії Ghent nosology, 1996).

Наводимо опис клінічного випадку СМ, перебіг якого відбувався під маскою ревматизму.

Хвора Б.О.М., 1950 року народження, інвалід II групи, госпіталізована зі скаргами на перебої в роботі серця, серцебиття, ниючий біль у ділянці серця, виражену загальну слабкість, постійний ниючий біль у колінних і кульшових суглобах, відсутність зору на правому оці, зниження гостроти зору на лівому оці.

Анамнез хвороби: вважає себе хворою з 1961 р., коли вперше було встановлено діагноз «Ревматизм: мітральна вада з перевагою недостатності», лікувалася стаціонарно у Новоукраїнській районній лікарні. Перенесла такі операції: у 1967 р. — тонзилектомія; у 1968 р. — апендектомія; у 1977 р. — гайморитомія і фронтотомія; у 1987 р. — гемітиреоїдектомія з приводу вузлового зобу.

Анамнез життя: з дитинства страждала на порушення зору, кір, гострі респіраторні вірусні інфекції, ангіни. Вірусні гепатити, туберкульоз, венеричні захворювання у себе та родичів заперечує. Шкідливих звичок не має. Непереносимості медикаментів не спостерігалось.

Генетичний анамнез: син пацієнтки хворіє на синдром Марфана та у 2009 р. оперований із приводу аневризми висхідного відділу аорти (зріст — 196 см). Батько (зріст — 196 см) та сестра батька (зріст — 185 см) хворіли на синдром Марфана. Батько помер раптово з приводу недиференційованого захворювання серцево-судинної системи, тітка також померла раптово, хворіла на артеріальну гіпертензію. Дочка тітки (двоюрідна сестра) також хворіє на синдром Марфана (зріст — 186 см). Дід хворої був високого зросту (198 см), зі слів родичів помер раптово від серцево-судинного захворювання.

Об'єктивно: загальний стан хворої задовільний; свідомість — ясна; положення в ліжку активне; будова тіла правильна; конституція нормальна; шкіра блідо-рожева, чиста; слизові оболонки блідо-рожеві, чисті, вологі; готичне піднебіння; підшкірно-жирова клітковина у помірній кількості; лімфатичні вузли доступні для пальпації, не пальпуються; м'язи розвинуті достатньо, тонус їх збережений, м'язова сила не ослаблена; підвищена еластичність вушних раковин. Дихання через ніс вільне; частота дихальних рухів 18 за 1 хв; тип дихання черевний; форма грудної клітки килеподібна; перкуторно ясний легеневиий звук; дихання везикулярне, жорстке; хрипи відсутні. Верхівковий поштовх у V міжребер'ї на 1 см ззовні від лівої середньо-ключичної лінії; пульс 76 уд./хв задовільного напруження, наповнення та величини, ритмічний, швидкий, дефіциту пульсу немає; артеріальний тиск: ліва рука 130/90 мм рт. ст., права рука — 130/90 мм рт. ст.; тони серця ритмічні; шум — систолічний над верхівкою. Язик чистий, вологий; живіт незбільшений, округлої форми, м'який, неболючий, вислуховуються перистальтичні шуми; печінка не виступає з-під краю реберної дуги, неболюча;

точка проекції жовчного міхура неболюча; селезінка не пальпується. Синдром Пастернацького від'ємний з обох боків; нирки не пальпуються; сечовипускання неболюче. Щитоподібна залоза оперована, без вузлів. Кістково-суглобова система: зріст — 184 см; маса тіла — 78 кг; розмах рук — 192 см; співвідношення кисть/зріст — 18%; співвідношення стопа/зріст — 21%; відстань від лобка до підлоги — 104 см; довжина вказівного пальця — 12 см; розгинання ліктьових суглобів (кут 150°); позитивний тест великого пальця; позитивний тест зап'ястка; арахнодактилія, долихоцефалія, сколіоз, плоскостопість.

Результати лабораторних досліджень: загальний аналіз крові: еритроцити $4,0 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін — 121 г/л, кольоровий показник — 0,9, ретикулоцити — 5%, тромбоцити — $160 \cdot 10^9/л$, лейкоцити — $7,8 \cdot 10^9/л$, еозинофіли — 1%, паличкоядерні — 1%, сегментоядерні — 67%, лімфоцити — 27%, моноцити — 4%, ШОЕ — 20 мм/год; загальний аналіз сечі: кількість — 130 мл, колір світло-жовтий, прозора, питома густина 1003, реакція кисла, білок не виявлено, епітелій — 1–2 у полі зору, лейкоцити — 1–2 в полі зору; біохімічний аналіз крові: білірубін — 12,1 ммоль/л; тимолова проба — 2,1; загальний білок — 79,6 г/л; альбуміни — 63,0%, α_1 — 4,5%, α_2 — 7,3%, β — 12,0%, γ — 13,2%; глюкоза — 3,9 ммоль/л; холестерин — 5,9 ммоль/л; β -ліпопротеїди — 62; тригліцериди — 1,9 ммоль/л; креатинін — 0,054 ммоль/л; сечовина — 4,0 ммоль/л; кальцій — 2,3 ммоль/л; магній — 0,94 ммоль/л; хлор — 102 ммоль/л; амілаза — 12 мг/(мл·год); АсАТ — 0,12 мкмоль·год/мл; АлАТ — 0,2 мкмоль·год/мл; лужна фосфатаза — 166 од./л; СРП — 0; АСЛО (антистрептолізин О) — 165 МО/мл; ревматоїдний фактор — від'ємний; фактор некрозу пухлини- α — 8,21 пг/мл; коагулограма: протромбіновий час — 12,5 с, протромбіновий індекс — 104%, загальний фібриноген — 4,4 г/л, фібриноген «В» (1+), етаноловий тест (1+).

Результати інструментальних методів обстеження: ЕКГ — синусовий ритм, частота серцевих скорочень — 76 уд./хв, звичайне положення електричної осі серця; ехоКГ: правий шлуночок — 2,7 см; міжшлуночкова перегородка — 1,5 см; лівий шлуночок — 6,4 см; стінка лівого шлуночка — 1,3 см; фракція викиду лівого шлуночка — 57%; діаметр висхідної аорти 3,2–4,5 см; ліве передсердя — 3,6 см; таас — 88 м/с; недостатність мітрального клапана 2+, аортального 2+, трикуспідального 1+; пролапс стулок мітрального і трикуспідального клапана; діастолічне відкриття аортального клапана; рідина в порожнині перикарда відсутня; легенева гіпертензія відсутня.

УЗД судин голови і шиї: дистальні відділи плечоголового стовбура, проксимальні відділи загальних сонних артерій, внутрішніх сонних артерій, зовнішніх сонних артерій, хребтових артерій в екстракраніальних відділах візуалізовані, прохідні, ехогенність комплексу інтима-медіа не змінені; диференціювання комплексу інтима-медіа на шари місцями втрачене; товщина комплексу інтима-медіа справа до 0,9 мм, зліва — до 0,9 мм, в межах норми; на рівні біфуркації обох загальних сонних артерій візуалі-

зуються поодинокі атеросклеротичні бляшки: справа локальна, гемодинамічно незначима, зліва — локальна, півконцентрична зі стенозуванням просвіту до 32% по площі; ознаки системного гемодинамічного порушення відсутні; права внутрішня сонна артерія має S-подібний хід по дугах великого радіуса, без змін локальної гемодинаміки; хід судин відповідає анатомічним орієнтирам; ліва та права хребтові артерії входять в канал поперечних відростків шийних хребців на рівні C_{VI}; діаметр загальних сонних артерій, внутрішніх сонних артерій, зовнішніх сонних артерій, хребтових артерій — у межах вікової норми; кровотік у всіх парних артеріях симетричний, зі звичайними швидкостями та спектром. Висновок: ознаки атеросклерозу брахіоцефальних артерій, S-подібний хід правої внутрішньої сонної артерії.

Проведено детальне офтальмологічне обстеження (таблиця).

Таблиця

Результати офтальмологічного обстеження хворої Б.О.М.		
Метод обстеження	Результати обстеження	
	Праве око	Ліве око
Візометрія (проектор знаків)	Світловідчуття з корекцією sph – 0,5 cyl –1,0 axe 90° без корекції	Гострота зору 0,5 з корекцією sph +1,0 = 1,0
Рефрактометрія (NIDEK ARK 700)	Sph – 0,75 cyl –2,5 axe 84°	Sph +1,5 cyl – 0,25 axe 87°
Кератометрія (NIDEK ARK 700)	Ave R – 40,5 D	Ave R – 40,75 D
ТонOMETрія (без-контактний тонометр Canon)	P ₀ – 42,4 мм рт. ст. (норма 10–21 мм рт. ст.)	P – 17,8 мм рт. ст. (норма 10–21 мм рт. ст.)
Біомікроскопія (щілинна лампа ЦЛ-56)	Рогівка прозора, по периферії – стареча дуга; передня камера – середньої глибини; зіниця кругла, в'ялорухома, пігментна облямівка райдужки по зіничному краю зруйнована; кришталік – помутніння в кіркових шарах	Рогівка прозора, по периферії стареча дуга. Передня камера середньої глибини. Зіниця кругла, рухома. Кришталік – помутніння в кіркових шарах
Тест Ширмера	5 мм/5 хв	5 мм/5 хв
Офтальмоскопія	Диск зорового нерва сірий, крайова глаукома екскавація диску, зона перипапільярної атрофії навколо диску, артерії склерозовані, вени повнокровні, поширені	Диск зорового нерва блідий, межі чіткі, артерії склерозовані, вени повнокровні, поширені
Ретинотомографія (HRT II)	Диск – 1,867 мм ² Екскавація – 1,300 мм ² Екскавація/диск – 0,689. Втрата неврального обідка по всьому периметру диска	Диск – 2,143 мм ² Екскавація – 0,571 мм ² Екскавація/диск – 0,266. Диск зорового нерва без патології

Висновок офтальмолога: складний міопічний астигматизм правого ока, термінальна відкритокутова глаукома правого ока; гіперметропія лівого ока, пресбіопія лівого ока; початкова кіркова катаракта обох очей, синдром сухості обох очей, гіпертонічно-склеротична ангіопатія судин сітківки обох очей.

Хворій встановлено заключний клінічний діагноз: Синдром Марфана, аневризма висхідного відділу аорти; пролапс мітрального клапана; атеросклероз брахіоцефальних артерій, S-подібний хід правої внутрішньої сонної артерії; складний міопічний ас-

тигматизм правого ока, термінальна відкритокутова глаукома правого ока; гіперметропія лівого ока, пресбіопія лівого ока; початкова кіркова катаракта обох очей, синдром сухості обох очей, гіпертонічно-склеротична ангіопатія судин сітківки обох очей.

Опис цього клінічного випадку вказує на те, що потрібно детально обстежувати пацієнтів із підозрою на ДСТ, знати проблему діагностики та диференційованого лікування СМ, а також удосконалювати систему надання медичної допомоги цій категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА

- Насонова В.А., Астапенко М.Г.** (1989) Клиническая ревматология: Руковод. для врачей. Медицина, Москва, 592 с.
- Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.** (2009) Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей, ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 704.
- Заремба Є.Х., Зімба О.О.** (2009) Ендотеліальна дисфункція у хворих на ревматизм із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Укр. ревматол. журн., 4: 32–34.
- Bird H.A.** (2005) Heritable collagen disorder. Arthritis research campaign reports on the rheumatic diseases series 5. [Topical Reviews], 5: 1–10.
- Bird H.A.** (2007) Lessons from Marfan syndrome. Rheumatology, 46(6): 902–903.
- Dean J.C.S.** (2007) Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. Eur. J. Hum. Genet., 15: 724–733.
- ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)** (2010) Eur. Heart J., 10: 19–20.
- Pearson G.D., Devereux R., Loeys B. et al.** (2008) Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders. Circulation, 12: 785–791.
- Wang Yu., Ait-Oufella H., Herbin O. et al.** (2010) TGF-β activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice. J. Clin. Invest., 2: 422–432.
- von Kodolitsch Y., Robinson P.N.** (2007) Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. Heart, 93: 755–760.

СИНДРОМ МАРФАНА: КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОД МАСКОЙ РЕВМАТИЗМА

Р.К. Жураев, О.В. Ольхова

Резюме. В работе подробно описан клинический случай больной в возрасте 60 лет с синдромом Марфана, течение которого протекало под маской ревматизма. На основе объективного осмотра, результатов лабораторного и инструментального обследования был установлен правильный клинический диагноз, а также назначено адекватное патогенетическое лечение.

Ключевые слова: синдром Марфана, ревматизм, клиника, диагностика.

MARFAN'S SYNDROME IN THE GUISE OF RHEUMATIC FEVER: CLINICAL CASE

R.K. Zhuraev, O.V. Olhova

Summary. The article detailed clinical case of a patient with Marfan syndrome, which ran under the guise of rheumatism. On the basis of an objective review, results of laboratory research and survey tool the correct diagnosis was installed and pathogenetic adequate treatment was assigned.

Key words: Marfan's syndrome, rheumatism, clinic, diagnostics.

Адреса для листування:

Жураев Рустам Курбанович
79008, Львів, вул. Різьбарська, 5/5