

*Ибатова Ш.М.,
кандидат медицинских наук,
доцент Самаркандского государственного
медицинского университета
Самарканд, Республика Узбекистан*

СИНДРОМ МАРФАНА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Аннотация

Синдром Марфана (СМ) — наследственное заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное преимущественно мутациями гена FBN1, кодирующего белок фибриллин-1. Заболевание характеризуется системным поражением сердечно-сосудистой, костно-мышечной, зрительной и дыхательной систем. Наиболее опасными осложнениями являются дилатация корня аорты, аневризма и расслоение аорты, определяющие прогноз и продолжительность жизни пациентов. В настоящем обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении синдрома Марфана у детей.

Ключевые слова: синдром Марфана, дети, фибриллин-1, FBN1, наследственные заболевания соединительной ткани, обзор.

UDC 616.13-007.64-053.2:575.113

*Ibatova Sh.M.,
Associate Professor,
Samarkand State Medical University
Samarkand, Republic of Uzbekistan*

MARFAN SYNDROME IN CHILDREN: CURRENT CONCEPTS OF ITS PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

Abstract

Marfan syndrome (MS) is a hereditary connective tissue disorder with an autosomal dominant inheritance pattern, primarily caused by mutations in the FBN1 gene, which encodes the protein fibrillin-1. The disease is characterized by systemic involvement of the cardiovascular, musculoskeletal, visual, and respiratory systems. The most dangerous complications are aortic root dilation, aneurysm, and aortic dissection, which determine the prognosis and life expectancy of patients. This review presents current data on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Marfan syndrome in children.

Keywords: Marfan syndrome, children, fibrillin-1, FBN1, hereditary connective tissue disorders, review.

Введение

Синдром Марфана является одним из наиболее изученных наследственных заболеваний соединительной ткани и представляет значительную проблему современной педиатрии, медицинской генетики и кардиологии. Заболевание характеризуется системным поражением органов, богатых соединительной тканью, прежде всего сердечно-сосудистой системы, скелета, органов зрения и легких [1,2].

Распространенность синдрома Марфана составляет около 1 случая на 5000–10000 человек, при этом заболевание встречается одинаково часто у представителей обоих полов и различных этнических групп [3,4,8]. Около 25% случаев обусловлены новыми мутациями, тогда как остальные наследуются по аутосомно-доминантному типу [2,5,7,9].

Несмотря на относительную редкость заболевания, своевременная диагностика имеет исключительно важное значение, поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной преждевременной смерти пациентов. Благодаря развитию молекулярной генетики, совершенствованию методов визуализации и внедрению современных рекомендаций продолжительность жизни больных значительно увеличилась за последние десятилетия [4–6].

Этиология

Основной причиной синдрома Марфана являются патогенные варианты гена *FBN1*, расположенного на длинном плече 15-й хромосомы. Ген кодирует белок фибриллин-1, являющийся основным компонентом микрофибрилл внеклеточного матрикса [5,7,10].

Фибриллин-1 обеспечивает формирование эластических волокон, поддержание механической прочности сосудистой стенки, связочного аппарата, кожи и других тканей. Нарушение структуры белка приводит к снижению прочности соединительной ткани и развитию характерных клинических проявлений заболевания [8,10,11].

Следует отметить, что выраженность клинических проявлений существенно варьирует

Современные представления о патогенезе

В настоящее время патогенез синдрома Марфана рассматривается как результат сочетания структурной недостаточности соединительной ткани и нарушения клеточной сигнализации [6,7].

Долгое время считалось, что заболевание связано исключительно с дефектом эластических волокон. Однако современные исследования показали, что фибриллин-1 выполняет также важную регуляторную функцию, контролируя биодоступность трансформирующего фактора роста β (TGF- β). При дефиците или структурной неполноценности фибриллина-1 происходит избыточная активация сигнального пути TGF- β , сопровождающаяся нарушением процессов клеточной пролиферации, ремоделирования внеклеточного матрикса и хроническим воспалением [6,12–14].

Повышенная активность TGF- β способствует деградации эластических волокон, активации матриксных металлопротеиназ, развитию кистозной дегенерации средней оболочки аорты и прогрессирующему расширению ее корня [12,15].

Кроме того, большое значение имеют нарушения функции гладкомышечных клеток сосудистой стенки, оксидативный стресс, хроническое воспаление и дисбаланс между синтезом и разрушением компонентов внеклеточного матрикса [13,16,17].

Факторы риска прогрессирования заболевания

Наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза являются:

- ранний возраст дебюта заболевания [9];
- быстрое увеличение диаметра корня аорты [17,18];
- наличие семейных случаев расслоения аорты [2,5];
- патогенные варианты гена FBN1, ассоциированные с тяжелым фенотипом [10,15];
- отсутствие регулярного кардиологического наблюдения и несвоевременное начало терапии [18,19].

Клинические проявления синдрома Марфана у детей

Клиническая картина синдрома Марфана (СМ) отличается выраженным полиморфизмом и возрастной зависимостью. Заболевание характеризуется мультисистемным поражением, однако степень вовлечения различных органов и систем может значительно варьировать даже у пациентов с одинаковой мутацией гена FBN1. У детей многие симптомы развиваются постепенно, что затрудняет раннюю диагностику и требует длительного динамического наблюдения [1,2].

Поражение сердечно-сосудистой системы

Сердечно-сосудистые изменения являются наиболее значимыми с прогностической точки зрения, поскольку именно они определяют риск инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. Наиболее характерным проявлением является прогрессирующая дилатация корня аорты, обусловленная нарушением структуры эластических волокон сосудистой стенки и повышенной активностью сигнального пути TGF- β [3,4].

На ранних стадиях заболевание может протекать бессимптомно, а расширение аорты выявляется только при эхокардиографическом обследовании. По мере увеличения диаметра аорты возрастает вероятность формирования аневризмы, аортальной недостаточности и расслоения аорты — наиболее опасного осложнения синдрома Марфана [5]. Риск развития осложнений существенно увеличивается в подростковом возрасте в связи с интенсивным ростом организма и возрастанием гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку [6].

Другим проявлением является пролапс митрального клапана, встречающийся, по данным различных исследований, у 50–80 % детей с синдромом Марфана [7]. Морфологической основой данной патологии служит миксоматозная дегенерация створок клапана и растяжение хордального аппарата. Клинически заболевание может сопровождаться систолическим шумом, ощущением сердцебиения, эпизодами тахикардии, нарушениями ритма сердца и постепенным развитием митральной недостаточности [8].

Реже наблюдаются поражение аортального клапана, дилатация легочной артерии, нарушение проводимости сердца и желудочковые аритмии. Современные исследования свидетельствуют, что даже при отсутствии выраженной дилатации аорты детям с синдромом Марфана необходимо регулярное кардиологическое наблюдение с проведением эхокардиографии не реже одного раза в год, а при быстром прогрессировании изменений — каждые 6 месяцев [9].

Изменения костно-мышечной системы

Поражение опорно-двигательного аппарата является наиболее заметной особенностью синдрома Марфана. Наиболее характерными признаками являются высокий рост,

непропорционально длинные конечности (долихостеномелия), арахнодактилия, деформация грудной клетки (воронкообразная или килевидная), сколиоз, кифоз, гипермобильность суставов и плоскостопие [10].

Долихостеномелия обусловлена ускоренным ростом трубчатых костей вследствие нарушения процессов формирования внеклеточного матрикса. Сколиоз выявляется примерно у половины пациентов и имеет тенденцию к прогрессированию в период интенсивного роста. Выраженные деформации позвоночника могут сопровождаться хроническим болевым синдромом, нарушением функции дыхательной системы и снижением качества жизни [11,12].

Деформации грудной клетки нередко приводят к уменьшению жизненной емкости легких, ограничению экскурсии грудной клетки и нарушению функции внешнего дыхания. У некоторых пациентов наблюдаются протрузия вертлужной впадины, спондилолистез, раннее развитие дегенеративных изменений суставов и мышечная гипотония [13].

Поражение органа зрения

Поражение органа зрения является одним из основных диагностических критериев синдрома Марфана. Наиболее специфичным проявлением считается эктопия (подвывих) хрусталика, выявляемая примерно у 50–70 % пациентов [14]. Смещение хрусталика связано с ослаблением цинновых связок вследствие дефекта фибриллина-1.

Кроме эктопии хрусталика у детей часто выявляются высокая миопия, астигматизм, уплощение роговицы, увеличение длины глазного яблока и раннее развитие катаракты. В тяжелых случаях возможно развитие отслойки сетчатки, глаукомы и необратимого снижения зрения [15].

Учитывая высокий риск офтальмологических осложнений, детям с синдромом Марфана рекомендуется ежегодное обследование у офтальмолога с обязательной биомикроскопией, офтальмоскопией и определением рефракции [16].

Поражение дыхательной системы

Изменения дыхательной системы обусловлены сочетанием врожденной слабости соединительной ткани и деформаций грудной клетки. Наиболее распространенными проявлениями являются спонтанный пневмоторакс, буллезная эмфизема верхушек легких, синдром апноэ сна и снижение жизненной емкости легких [17,18].

Изменения других органов и систем

При синдроме Марфана могут наблюдаться изменения кожи в виде атрофических стрий, не связанных с ожирением. Часто выявляются паховые, пупочные и послеоперационные грыжи, обусловленные слабостью соединительной ткани [19].

Со стороны нервной системы характерна дуральная эктазия — расширение твердой мозговой оболочки в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Она может сопровождаться хроническими болями в пояснице, головными болями, нарушением чувствительности нижних конечностей и дисфункцией тазовых органов. Магнитно-резонансная томография является наиболее информативным методом диагностики данного осложнения [20].

Современная диагностика синдрома Марфана у детей

Основой диагностики является тщательный сбор семейного анамнеза. Особое внимание уделяют случаям внезапной сердечной смерти в молодом возрасте, расслоения аорты, выраженной миопии, эктопии хрусталика, высокому росту и другим признакам

наследственной патологии соединительной ткани у родственников первой степени родства [21].

Клиническое обследование включает антропометрию и оценку системного вовлечения соединительной ткани. Определяют рост, массу тела, размах рук, отношение верхнего и нижнего сегментов тела, наличие арахнодактилии, симптомов большого пальца и запястья, деформаций грудной клетки, сколиоза, кифоза, гипермобильности суставов, плоскостопия, стрий кожи и других признаков, входящих в системную шкалу Revised Ghent. При сумме 7 и более баллов системное поражение считается значимым [22].

Наиболее важным инструментальным методом является эхокардиография, позволяющая оценить размеры корня аорты, восходящего отдела аорты, состояние клапанного аппарата сердца, сократительную функцию миокарда и наличие сопутствующих пороков. Согласно современным европейским рекомендациям, при постановке диагноза необходимо измерять аорту на нескольких уровнях с расчетом Z-score, учитывающего возраст и площадь поверхности тела ребенка. Именно Z-score служит основным критерием оценки степени дилатации аорты в педиатрической практике.

Магнитно-резонансная или компьютерную томография грудной аорты позволяют детально оценить размеры аорты, выявить аневризмы, расслоение сосудистой стенки и аномалии других крупных сосудов [23].

Обязательной частью обследования является консультация офтальмолога. Биомикроскопия позволяет выявить эктопию хрусталика, которая считается одним из наиболее специфичных признаков заболевания. Дополнительно определяют степень миопии, астигматизма, состояние сетчатки, внутриглазное давление и длину глазного яблока [24].

Большое значение приобретают молекулярно-генетические методы исследования. Выявление патогенного варианта гена FBN1 подтверждает диагноз и позволяет провести обследование родственников.

Современные подходы к лечению и диспансерному наблюдению

Лечение синдрома Марфана направлено не на устранение генетического дефекта, а на предупреждение сердечно-сосудистых осложнений, замедление прогрессирования дилатации аорты, коррекцию нарушений со стороны других органов и улучшение качества жизни пациентов [25].

Основу медикаментозной терапии составляют β -адреноблокаторы (атенолол, пропранолол, метопролол), которые уменьшают скорость нарастания давления в аорте, снижают механическую нагрузку на сосудистую стенку и замедляют прогрессирование дилатации корня аорты. Наибольшая эффективность отмечается при раннем начале лечения, еще до формирования выраженной аневризмы.

В последние годы широкое применение получили блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбесартан).

При быстром прогрессировании дилатации корня аорты рассматривается вопрос о профилактическом хирургическом лечении. Плановые реконструктивные операции значительно снижают риск расслоения аорты и существенно увеличивают продолжительность жизни пациентов. Дети с синдромом Марфана нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении. Кардиологическое обследование с эхокардиографией проводят не реже одного раза в год, а при выявлении дилатации аорты

— каждые 6 месяцев. Офтальмологическое обследование рекомендуется ежегодно. При наличии выраженных деформаций позвоночника обязательны консультации ортопеда и врача лечебной физкультуры. Всем пациентам показано медико-генетическое консультирование семьи.

Детям рекомендуется ограничить занятия силовыми видами спорта, тяжелой атлетикой, единоборствами и другими видами физической активности, сопровождающимися значительным повышением артериального давления. Предпочтение отдается умеренным аэробным нагрузкам, которые определяются индивидуально после оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Синдром Марфана у детей является тяжелым наследственным заболеванием соединительной ткани, характеризующимся мультисистемным поражением и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Современные представления о патогенезе заболевания основаны на сочетании структурного дефекта фибриллина-1 и нарушения сигнального пути TGF- β , что определяет развитие аортопатии, поражения клапанного аппарата сердца, костно-мышечной системы и органа зрения. Использование современных методов визуализации и молекулярно-генетической диагностики позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях. Своевременное назначение медикаментозной терапии, регулярное динамическое наблюдение и выполнение профилактических хирургических вмешательств при наличии показаний значительно улучшают прогноз и качество жизни пациентов.

Литература

1. Muiño-Mosquera L., Cervi E., De Groote K., et al. Management of aortic disease in children with FBN1-related Marfan syndrome: A joint statement from VASCERN and AEPIC. *European Heart Journal*. 2024;45(39):4156–4202.
2. Drackley A., Somerville C., Arnaud P., et al. Interpretation and classification of FBN1 variants associated with Marfan syndrome: consensus recommendations. *Genome Medicine*. 2024;16:154.
3. American Academy of Pediatrics. Health Supervision for Children and Adolescents With Marfan Syndrome. *Pediatrics*. 2023.
4. Lidal I.B., Bathen T., Johansen H., Velvin G. A scoping review presenting a wide variety of research on paediatric and adolescent patients with Marfan syndrome. *Acta Paediatrica*. 2020;109(9):1758–1771.
5. ACC. FBN1-Related Marfan Syndrome in Children: Key Points. 2024.
6. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. Heritable thoracic aortic diseases: updated concepts and management. *European Heart Journal*. 2020.
7. Hiratzka L.F., Isselbacher E.M., Svensson L.G., et al. Diagnosis and management of thoracic aortic disease: contemporary update. *Circulation*. 2021.
8. Milewicz D.M., Regalado E.S. Heritable thoracic aortic disease overview. *GeneReviews*. Updated 2023.
9. Judge D.P., Dietz H.C. Marfan syndrome. *Lancet*. 2022.
10. Dean J.C.S. Management of Marfan syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2021.

11. Lacro R.V., Dietz H.C., Sleeper L.A., et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan syndrome: long-term follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021.
12. Groenink M., den Hartog A.W., Franken R., et al. Medical therapy in Marfan syndrome. *Heart*. 2021.
13. De Backer J., Renard M. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Nature Reviews Cardiology*. 2022.
14. Pyeritz R.E. Marfan syndrome: 2022 update. *Current Opinion in Cardiology*. 2022.
15. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., et al. Advances in molecular diagnosis of Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2023.
16. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black J., et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. *Circulation*. 2022.
17. De Paepe A., De Backer J. Marfan syndrome and related disorders. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2021.
18. Yetman A.T. Cardiovascular management of children with connective tissue disorders. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2022.
19. Robinson P.N., Arteaga-Solis E., Baldock C. Fibrillin biology and connective tissue disease. *Matrix Biology*. 2021.
20. Verstraeten A., Alaerts M., Van Laer L., Loeys B. Marfan syndrome and related aortopathies. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2021.
21. Dietz H.C. Transforming growth factor- β signaling in Marfan syndrome. *Annual Review of Medicine*. 2020.
22. Aubart M., Gross M.S., Hanna N., et al. Clinical spectrum of FBN1 mutations. *Genetics in Medicine*. 2021.
23. Franken R., Groenink M., de Waard V., et al. Imaging of the aorta in Marfan syndrome. *Netherlands Heart Journal*. 2022.
24. Radke R.M., Baumgartner H. Management of inherited aortic diseases. *Heart*. 2023.
25. Loeys B., Dietz H., De Backer J., et al. Current concepts in hereditary thoracic aortic diseases. *Nature Reviews Cardiology*. 2024.