

УДК 616-018.2-056.7

Зинатулина Ю.Р.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА МАРФАНА

Научный руководитель – к.б.н., доцент С.М. Измайлова

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Данная работа представляет собой обзор литературных источников о генетической моногенной патологии - синдроме Марфана. Данная болезнь носит наследственный характер: мутантный ген передается вертикально по аутосомно-доминантному типу; клинически проявляется поражением соединительной ткани (СДТ), возникающей в результате мутации в гене FBN1. К основным признакам заболевания относят нарушения в скелетной, глазной и сердечно-сосудистой системах. Описаны генетические маркеры этого заболевания и диагностические критерии.

Ключевые слова: синдром Марфана, наследственная патология соединительной ткани, критерии оценки, клинические проявления, диагностика.

Zinatulina Y.R.

HEREDITARY MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF MARFAN SYNDROME

Scientific supervisor - Candidate of Biological Sciences, Associate Professor Izmaylova S.M.

Bashkir State Medical University, Ufa

The paper presents an overview of information about a genetic monogenic disease - Marfan syndrome. This is an autosomal dominant lesion of connective tissue as a result of a mutation in the FBN1 gene. The main signs of the disease include disorders in the skeletal, ocular and cardiovascular systems. The genetic markers of this disease and diagnostic criteria are described.

Keywords: Marfan syndrome, hereditary pathology of connective tissue, evaluation criteria, clinical manifestations, diagnosis.

Синдром Марфана – заболевание соединительной ткани с широким спектром клинических проявлений: скелетные аномалии, сердечно-сосудистые патологии, эктопия хрусталика. Заболевание связано с мутациями в гене FBN1. Поэтому ведение таких больных требует комплексного подхода, включающего клиническую генетику, кардиологию, офтальмологию, хирургические вмешательства, а также генетическое консультирование семьи пациентов. Низкая встречаемость заболевания приводит к несвоевременно поставленному диагнозу, что нередко влечет за собой гибель пациента от дилатации или разрыва аорты.

Цель работы

данной работы является ознакомление с этиологией данного заболевания, его клиническими проявлениями, диагностикой и прогнозом.

Материал и методы

Обзор литературных источников и анализ статистических данных.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости по разным источникам, в том числе генетиков НИИ биологии Южного Федерального Университета Ростова-на-Дону, 1:10000, в европейской популяции - 1:5000 [3]. В то же время, по данным кафедры биологии УУНиТ, в Республике Башкортостан в Медико-генетической консультации Республиканского перинатального центра наблюдаются свыше 150 пациентов с данной патологией - синдромом Марфана - из 120 семей [2]. Для заболевания не характерна географическая, расовая или гендерная избирательности [3]. Тем не менее, результаты исследований ростовских и башкирских учёных отражают следующую закономерность: данная патология соединительной ткани встречается у представителей мужского пола почти в два раза чаще в отличие от женщин.

Синдром Марфана – аутосомно-доминантная генетическая патология СДТ [1]. Установлено, что непосредственной причиной болезни является мутация в гене *FBN1*, основной функцией которого является кодирование компонентов соединительной ткани. Мутация гена приводит к нарушению синтеза белка фибриллина-1 - основополагающего белка СДТ. Это в свою очередь приводит к изменению структуры α -цепи эластина и коллагена I типа – белков, которые являются компонентами мышечной стенки сердца, его клапанного аппарата, эндотелия – внутренней оболочки сосудов, органа зрения, а также ОДА (опорно-двигательного аппарата) [1].

Ген, ответственный за синтез фибриллина-1, локализован на длинном плече 15 хромосомы, в локусе 15q21. Согласно исследованиям, в 75% случаев синдром Марфана наследуется вертикально, т.е. наследуется от родителей, и лишь в 25% патология является результатом мутаций *de novo* [1]. На данный момент изучено свыше 550 видов мутаций гена фибриллина-1 [1]. Данные мутации отличаются по своему механизму: миссенс-мутации, которые играют ведущую роль и составляют 57% от общего количества мутаций; мутации со сдвигом рамки считывания по распространенности занимают второе место и составляют 18%; сплайсинговые мутации – 16%; и на долю нонсенс-мутаций, в результате которых образуются стоп-кодоны, приходится 8% [1].

При классическом синдроме Марфана происходит мутация в домене EGF-like (epidermal growth factor) гена *FBN1*, белок соединительной ткани фибриллин утрачивает устойчивость к ферментам – протеазам, это происходит вследствие нарушения взаимодействия белка с кальцием [1].

Недавно был изучен синдром Марфана 2-го типа, его особенностью является мутация гена, локализованного в локусе 3p22 – гена рецептора 2 трансформирующего фактора роста- β . Среди клинических симптомов преобладают изменения скелета и опорно-двигательного аппарата, нарушения сердечно-сосудистой системы, однако отсутствуют поражения органа зрения [1]. Также были выявлены клинические случаи данного заболевания, причинами

которого послужили мутации в генах FBN2, FBN3 [1]. Поэтому для окончательной постановки и подтверждения диагноза синдрома Марфана целесообразно применять как клинические, так и молекулярно-генетические методы исследования.

Трудность при исследовании синдрома Марфана заключается в полиморфизме симптомов, существовании сходных по фенотипическим проявлениям патологий, большом размере генов, отвечающих за развитие СМ и отсутствии мажорных мутаций [2].

Для установления порядка постановки диагноза в 1996 г. были созданы Гентские критерии, в которых выделены малые и большие признаки. В 2010 г. критерии были переизданы и мутации в гене FBN1 стали одним из диагностических критериев наравне с другими признаками [4].

Постановка диагноза основана на определении наличия малых и больших диагностических критериев. Эти симптомы выявляются при общем осмотре, инструментальных и лабораторных исследованиях, а также при опросе пациента, т.е. сборе анамнеза [3] (табл.1).

Таблица 1

Критерии диагностики синдрома Марфана

Система органов	Большие (основные) критерии	Малые (дополнительные) критерии
Опорно-двигательный аппарат	4 и более признака из: ВДГК* КДГК** соотношение длины верхней половины тела к нижней менее 0,86 досягаемость (размах рук) более 1,05 боковое искривление позвоночника - сколиоз (>20%) контрактура (недоразгибание) локтевого сустава (менее 170°) протрузия тазобедренного сустава и вертлужной впадины – углубление вертлужной впадины в полость таза плоскостопие	2 больших признака или 1 большой и 2 из: ВДГК* гипермобильность суставов готическое небо (аркообразный свод твердого неба) и патологический прикус характерное лицо
Сердечно-сосудистая	расслоение различных частей аорты (корня, восходящей части дуги)	пролапс митрального клапана – провисание одной или обеих створок клапана расслоение (дилатация) легочной артерии после 40 лет отложения кальция с липидами (кальцификация) двустворчатого клапана после 40 лет расслоение (дилатация) других частей аорты (дуги и нисходящей части)
Дыхательная	Отсутствуют	спонтанный пневмоторакс – внезапное нарушение герметичности плевральной полости и поступление воздуха из легочной ткани в плевральную полость апикальные пузыри
Орган зрения	эктопия (вывих) хрусталика – полное смещение хрусталика в витреальную полость или переднюю камеру глаза	уплощение роговицы удлинение глазного яблока фокусировка изображения ПЕРЕД сетчаткой миопия гипоплазия (недоразвитие) стромы

		(основного вещества) радужки или цилиарной мышцы сужение зрачка глаукома катаракта – помутнение хрусталика отслоение сетчатки
Генетические признаки	наличие близких родственников с подтвержденным диагнозом синдрома Марфана мутации генов FBN 1, FBN 2, FBN 3 наличие среди родственников пациента ДНК-маркеров	Отсутствуют

ВДГК* - воронковидная деформация грудной клетки

КДГК** - килевидная деформация грудной клетки

Системная вовлеченность соединительной ткани - это балльная оценка признаков и симптомов, характеризующих особенности разных функциональных систем [5] (табл.2).

Таблица 2

Балльная оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани

Критерий	Балл
Уменьшение соотношения верхней половины тела к нижней, увеличение соотношения размаха рук к росту (>1.05) И нетяжелая степень сколиоза (боковое искривление позвоночника)	1
Боковое искривление позвоночника (сколиоз) или грудопоясничный кифоз	1
КДГК* («куриная грудь»)	2
ВДГК** («грудь сапожника») / асимметрия грудной клетки	1
Контрактура локтевого сустава	1
Симптом запястья (соприкосновение первого и пятого пальцев при обхвате запястья в области лучезапястного сустава) И большого пальца (большой палец выступает за пределы сжатой в кулак ладони)	3
Симптом запястья (соприкосновение первого и пятого пальцев при обхвате запястья в области лучезапястного сустава) ИЛИ большого пальца (большой палец выступает за пределы сжатой в кулак ладони)	1
Протрузия тазобедренного сустава и вертлужной впадины – деформация дна вертлужной впадины с куполообразным выпячиванием его в полость малого таза	2
Вальгусная деформация стопы – патология первого пальца стопы, характеризующаяся формированием костной «шишки» и отклонением первого пальца	2
Уплотнение стопы - плоскостопие	1
Лицевые признаки (3 из 5): долихоцефалия (преобладание продольных размеров черепа над поперечными), энофтальм (смещение глазного яблока в задний отдел орбиты), скошенные вниз глазные щели, гипоплазия (недоразвитие) скуловых костей, ретрогнатия (смещение нижней или верхней челюсти в дорсальном направлении)	1
Дуральная эктазия (расширение ТМО***)	2
Миопия средней степени (от 3,0 до 6,0 диоптрий) и высокой степени (свыше 6,0 диоптрий)	1
Пролапс митрального клапана – провисание (прогибание) одной или обеих створок клапана в левое предсердие при систоле левого желудочка	1
Спонтанный пневмоторакс – нарушение герметичности плевральной полости и	2

проникновение в нее воздуха их легочной ткани	
Стрии (растяжки) на кожных покровах	1

КДГК* – килевидная/рахитическая деформация грудной клетки;

ВДГК** - воронкообразная деформация грудной клетки;

ТМО*** - твердая мозговая оболочка.

Диагностика

Таким образом, если выявлен положительный анамнез наличия мутации в гене FBN1, диагноз ставится при обнаружении расслоения аорты в сочетании с вывихом хрусталика или системной вовлеченности соединительной ткани равной 7 и более баллам [5].

Заключение и выводы

Молекулярно-генетическая природа развития синдрома Марфана лежит в основе своевременной диагностики, оценки групп риска внезапной смерти пациентов, а также выбора наиболее подходящего и эффективного лечения. Но необходимо помнить, что медико-генетическое консультирование и обследование пациентов с данным диагнозом в России развито недостаточно. Одна из главных причин летальности при СМ – дилатация или разрыв аорты. Эффективная терапия и лечение инвазивными методами, в том числе и проведение хирургических операций, способны продлить жизнь пациентов с данной патологией. Профилактических мероприятий не разработано. Превентивные меры включают: медико-генетическое консультирование при имеющихся в роду близких родственников с болезнью Марфана и пренатальную диагностику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тер-Галстян А.А. и соавт. Болезнь Марфана. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 4, 2008, с.58
2. Валиев Р.Р., Молекулярно-генетическое изучение синдрома Марфана: комплексный поиск мутаций в генах и разработка ДНК-диагностики, 2011
3. Шкурят Т.П., Валькова Т.И., Александрова А.А., Машкина Е.В., Синдром Марфана. // Главный врач Юга России: научно-практический рецензируемый журнал / Ростов-на-Дону, 3(11), 2007, с.29
4. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы; Санкт-петербургский государственный педиатрический медицинский университет/ Медицина: теория и практика. Том 3, №3, 2018
5. Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Коршунова А.Л. Новые подходы к диагностике Синдрома Марфана// ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Россия, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России», Россия, 2012
6. Румянцева В.А., Рогожина Ю.А., Букаева А.А., Базаров Д.В., Чарчян Э.Р., Заклязьминская Е.В. Регулярное медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика

синдрома Марфана в практике Федерального хирургического центра// Российский кардиологический журнал №10(138). -2016

Сведения об авторе статьи:

Зинатулина Юлия Робертовна - студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина, 3. e-mail: cheva.m@mail.ru.