

Акрамов А.А.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА МАРФАНА

Научный руководитель – к.м.н., доцент Воробьева Е. В.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В статье анализируются генетические аспекты синдрома Марфана – наследуемое заболевание соединительной ткани, характеризующееся патологическими изменениями сердца и сосудов, опорно-двигательного аппарата и глаз.

Ключевые слов: синдром Марфана, FBN-1, фибриллин

Akramova A.A.

GENETIC ASPECTS OF MARFAN SYNDROME

Scientific Advisor – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor Vorobyova E.V.

Bashkir state medical university, Ufa

The article analyzes the genetic aspects of Marfan syndrome, an inherited connective tissue disease characterized by pathological changes in the heart and blood vessels, musculoskeletal system and eyes.

Keywords: Marfan syndrome, FBN-1, fibrillin

Синдром Марфана - генетическое заболевание со значительной заболеваемостью и смертностью. Распространённость синдрома Марфана составляет примерно 1:5000. Синдром диагностируется по всему миру в любых этнических группах с разной частотой возникновения

Цель исследования

Изучить генетические аспекты синдрома Марфана и рассмотреть его возникновение, частоту встречаемости и распространение в мире

Материал и методы

Метод анализа и синтеза, индукция и дедукция, социологический опрос среди преподавателей и студентов

Результаты и обсуждение

Синдром Марфана наследственное заболевание соединительной ткани с широким спектром клинических проявлений, в числе которых скелетные аномалии, аневризма аорты и подвывих хрусталика. Считается, что у многих известных людей был синдром Марфана. Например у американского президента Авраама Линкольна, русского композитора Сергея Рахманинова, писателя Корнея Чуковского и датского писателя Ганса Христиана Андерсена, но это не мешало им добиваться успеха.

1869 году французский педиатр Антуан Бернант Марфан на заседании медицинского общества в Париже представил клинический случай своей пятилетней пациентки Габриэль. Он написал её астеническое телосложение с диспропорциональными конечностями и длинные пальцы её рук.

В 1902 году терапевт Эмиль Ашан для описания таких пальцев вел термин арахнодактилия, дословно переводящийся как паучий палец. Несмотря на то, что по современным оценкам Габриэль страдала совершенно другим заболеванием, такие клинические проявления, как у неё стали называть по фамилии описавшего их педиатра - синдром Марфана.

В 1914 году немецким врачом Фридрихом Бёргером было отмечено, что арахнодактилию и другие скелетные аномалии часто сопровождают подвывих хрусталика, что ведёт к астигматизму, развитию близорукости и диплопии, то есть двойному изображению. Нидерландский офтальмолог Хенрик Свифт впервые предположил, что описывая симптом - комплекс передаётся по аутосомно-доминантному типу наследования. Лишь в 1955 году отец медицинской генетики Виктор МакЮсик выпустил статью под названием "сердечно-сосудистые аспекты синдрома Марфана. Наследственные заболевания соединительной ткани". В этой статье отразились и основные осложнения и патогенез и то, что заболевание является наследственным.

Точная причина заболевания была найдена лишь в 1991 году двумя научными коллективами под руководством Берндана Ли и Гаридица. Они нашли мутацию в гене, расположенный в коротком плече 15 хромосомы, который кодирует белок соединительной ткани фибрилин-1. Этот белок является компонентом микрофибрил, которая обеспечивают структурную поддержку эластичной и неэластичной соединительной ткани по всему телу. Развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы связана с потерей интегрированного домена при неправильной сборке белка. Это приводит к невозможности формирования прочного каркаса эластических волокон и их количество в стенке аорты и клапанах сердца уменьшается на 15-20%

С 1990-х годов для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений применяют препараты для снижения давления они позволяют контролировать прогрессирование аневризма аорты. Помимо медикаментозного лечения применяют протезирование клапанов сердца и операции по восстановлению структуры аорты.

В 2018 году в Китае проводились исследования по возможности применения геномного редактирования синдрома Марфана. Эти исследования велись на клеточных линиях, а затем на эмбрионах человека с мутацией в гене фибрилин-1. Эмбрионы были получены путем введения сперматозоида от донора больного синдромом Марфаном в яйцеклетку, полученную от здоровой женщины. Затем этим эмбрионом вводилась генно-инженерная конструкция, позволяющая исправить мутантный ген. Однако в дальнейшем по этическим соображениям эти эмбрионы не развивались и не были никому подсажены,

несмотря на это эффективность исправления мутантного гена составила 89%, что говорит об успешной попытке китайских коллег найти теотропное лечение синдрома Марфана.

Синдром Марфана - это генетическое детерминированное заболевание, которое приводит к повреждению соединительной ткани и поражает скелет, сердце, кровеносные сосуды, глаза и легкие. В норме интерстициальное пространство различных тканей человеческого тела состоит из микрофибрилл - прочных структур, которые обеспечивают целостность и формируют соединительную ткань. Главный компонент микрофибрилла - это гликопротеин фибриллин. В некоторых структурах микрофибриллы формируют каркас для дополнительных белков, например, эластина. Волокна эластина имеют свойство, которое позволяет ткани растягиваться, а затем возвращаться к прежней форме. Ткани, содержащие эластичные волокна - это артерии, кожа и лёгкие. Ткани, имеющие микрофибриллы без вышележащего слоя эластина - это сухожилия и реснитчатые зоны, которые удерживают, например, хрусталики глаза на месте.

Эти ткани менее растяжимы, но всё же имеют значительный запас прочности на растяжение. Помимо того, что фибриллин входит в состав микрофибрил, он также регулирует рост ткани. Фибриллин удаляет трансформирующий фактор роста В или TGF-В (бета), который стимулирует рост ткани. Таким образом фибриллин снижает количество доступного TGF-В для стимуляции роста. Синдром Марфана развивается вследствие мутации гена FBN1 (или фибриллин 1) на пятнадцатой хромосоме. Наследуется он по аутосомнодоминантному типу, то есть даже гетерозиготная мутация приведёт к развитию заболевания. FBN1 кодирует белок фибриллин 1 - один из трёх подвидов фибриллина. При синдроме Марфана фибриллина 1 становится либо меньше, либо его функции нарушены, как результат уменьшается количество функционирующих микрофибрил межклеточного пространства, что приводит к потере целостности и эластичности тканей. Так как соединительная ткань имеется во всём теле человека, это может негативно отразиться на любой системе организма. Вдобавок ко всему TGF-В не может эффективно удаляться. Поэтому экспрессируются в этих тканях в избытке, приводя к увеличению роста.

Наиболее выражены физические изменения при синдроме Марфана отображаются на скелете - длинные кости растут чрезмерно, поэтому иногда людей высоких с длинными руками и ногами называют марфаноидами. У них длинные и тонкие пальцы на руках и ногах, это так называемая арахнодактилия. Разрастание рёбер может привести к воронкообразной деформации грудной клетки, либо к килеобразной деформации, при которой грудная клетка наоборот выпячивается. Другие костные и суставные признаки включают в себя сколиоз (боковое искривление спины), невозможность разгибания локтей до 180°, наоборот, гибкие суставы, скошенные вниз глаза и узкое нёбо, что приводит к скучности зубов.

На коже синдром Марфана может проявляться растяжками, а в лёгких могут формироваться буллы - это большие воздушные полости, изменяющие нормальную структуру лёгких, которые вдобавок могут стать причиной пневмоторакса. Также синдром Марфана опасен риском отслойки сетчатки и смещения хрусталика, обычно по направлению вверх.

Наиболее серьёзные проявления синдрома Марфана со стороны сердечно-сосудистой системы. Со временем аорта расширяется, что может привести к аортальной недостаточности, из-за чего кровь попадает обратно в левый желудочек во время диастолы. Аорта также подвергается кистозному медиальному некрозу, при котором средняя часть аортальной стенки разрушается и дилатация и кистозный медиальный некроз ослабляет аорту, делая её подверженной аневризме, т.е. расслоению и разрыву. Аневризма - это выпячивание сосуда, которое ещё больше ослабляет его стенки. При расслоении внутренняя стенка сосуда интима разрывается и кровь попадает в ложный просвет в сосудистой стенке. Это может перекрыть нормальный кровоток. Разрыв аорты - это полный разрыв всей стенки сосуда, который позволяет крови покинуть русло сосуда. Все эти осложнения могут привести к летальному исходу.

Наконец синдром Марфана - это фактор риска пролапса митрального клапана, при котором митральный клапан открывается в левое предсердие во время систолы.

Признаки синдрома Марфана могут быть выражены в разной степени тяжести. Также синдром Марфана обычно проявляется не с рождения, а по мере роста ребёнка. Если признаки появляются при рождении, то говорят о раннем начале или неонатальном синдроме Марфана.

Заключение и выводы

Синдром Марфана - это аутосомно-доминантное генетическое заболевание, вызванное мутацией гена FBN-1. Это приводит к уменьшению фибриллиновых микрофибрил в некоторых соединительных тканях, нарушая их прочность и эластичность, а также это усиливает экспрессию TGF- β , как результат мы получаем человека с длинным и тонким телом и симптомами нарушений соединительной ткани, наиболее значимыми со стороны аорты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рудой, А. С. Синдром марфана: случай из клинической практики поздней диагностики / А. С. Рудой, А. М. Урываев // Военная медицина. - 2015. - № 4. - С. 147-152
2. Синдром Марфана // Википедия URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Синдром_Марфана (дата обращения: 15.06.2024).

3. Синдром Марфана: редкое генетическое заболевание, требующее внимания нескольких специалистов // РЛС URL: <https://www.rlsnet.ru/library/patient/nasledstvennye-zabolevaniya/sindrom-marfana-redkoe-geneticeskoe-zabolevanie-trebuyushhee-vnimaniya-neskolkih-specialistov-125?ysclid=lwb0wvgioh303393935> (дата обращения: 15.06.2024).
4. Тер-галстян А. А., Галстян Ар А., Давтян А. Р. Болезнь Марфана // Рос вестн перинатол и педиат. 2008. №4.
5. Groth, K.A., Hove, H., Kyhl, K. et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. Orphanet J Rare Dis 10, 153 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0369-8>

Сведения об авторе статьи:

Акрамов Азимжан Абдумуминович - студент 1 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.
e-mail: azimakr2004@gmail.com