

РЕГУЛЯРНОЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ДНК-ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАРФАНА В ПРАКТИКЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Румянцева В. А., Рогожина Ю. А., Букаева А. А., Базаров Д. В., Чарчян Э. Р., Заклязьминская Е. В.

Цель. Разработать комплексный подход к пациентам с “марфаноидным фенотипом”, планирующих хирургическое лечение, на основе возможностей ДНК-диагностики в гене *FBN1* и медико-генетического консультирования.

Материал и методы. Группе из 37 пациентов с предполагаемым диагнозом “синдром Марфана” был проведен анализ кодирующих экзонов и прилегающих интронных областей гена *FBN1* путем высокопроизводительного секвенирования на платформе IonTorrent.

Результаты. После скрининга мутаций в последовательности гена *FBN1* у 25 пациентов был подтвержден диагноз “синдром Марфана”, причем у четверых из носителей мутаций до ДНК-диагностики не выполнялись Гентские критерии. Все выявленные генетические варианты были проанализированы и использовались на этапе планирования вмешательства с целью достижения максимально радикального результата хирургического лечения и медико-генетическом консультировании семьи пациентов.

Заключение. Проведен анализ клинических проявлений, показаний к хирургическому вмешательству и спектра послеоперационных осложнений у больных с синдромом Марфана.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 7–14

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-7-14>

Ключевые слова: синдром Марфана, аневризма аорты, воронкообразная деформация грудной клетки, спонтанный пневмоторакс, *FBN1*, ДНК-диагностика.

ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Румянцева В. А.* — к.м.н., науч. врач-генетик лаборатории медицинской генетики, Рогожина Ю. А. — врач-генетик лаборатории медицинской генетики, Букаева А. А. — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, Базаров Д. В. — к.м.н., зав. отделением торакальной хирургии, Чарчян Э. Р. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН зав. отделением хирургии аорты и ее ветвей, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

vicrumyan@gmail.com

FBN1 — ген, кодирующий белок фибриллин-1, *FII* — ген протромбина (фактор II свертывания крови), кодирует предшественник тромбина., *FV* — ген проакцелерина (фактор V свертывания крови), кодирует белковый кофактор при образовании тромбина из протромбина, NGS — секвенирование нового поколения, ДС — дуплексное сканирование сосудов, СМ — синдром Марфана, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 19.10.2016

REGULAR GENETIC COUNSELING AND DNA-DIAGNOSTICS OF MARFAN SYNDROME IN THE WORK OF FEDERAL SURGERY INSTITUTION

Rumyantseva V. A., Rogozhina Yu. A., Bukaeva A. A., Bazarov D. V., Charchyan E. R., Zaklyazminskaya E. V.

Aim. To invent a complex approach to patients with “marfanoid phenotype” undergoing surgery, applying the DNA-diagnostics of the gene *FBN1* and medical genetic counseling.

Material and methods. In the group of 37 patients with suspected Marfan syndrome we conducted analysis of coding exons and attached entrons of the gene *FBN1* with highly performing sequencing on platform IonTorrent.

Results. After mutation screening in the sequences of gene *FBN1*, in 25 patients we confirmed the Marfan syndrome, and four of genetic mutation carriers did not have complete Ghent criteria. All genetic variants were analyzed and were applied at the stage of surgery planning for maximum radical result of surgical treatment and for medical genetic counseling of the families.

Conclusion. The analysis performed, of clinical presentation, surgery indications and spectrum of post-operation complications in Marfan syndrome patients.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 7–14

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-7-14>

Key words: Marfan syndrome, aortic aneurysm, infundibular chest deformity, spontaneous pneumothorax, *FBN1*, DNA-diagnostics.

V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

Благодаря совершенствованию хирургического лечения за последние десятилетия продолжительность жизни у пациентов с синдромом Марфана (СМ) увеличилась. СМ — наследственное аутосомно-доминантное системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и органа зрения, обусловленное дефектами синтеза фибриллина [1]. Заболевание является полиорганным, поэтому пациенты с СМ в течение жизни неоднократно могут нуждаться в разных типах хирур-

гических вмешательств, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией глаз, деформациями грудной клетки и позвоночника, заболеваниями легких. Особенности измененной соединительной ткани приводят к более частым интра — и пост-операционным осложнениям. Наиболее частыми являются относительно большая кровопотеря, повышенная травматизация кожи и подкожной клетчатки, плохая заживляемость послеоперационных ран, формирование атрофических или келоидных рубцов, послеоперационных грыж, заболевания

дыхательной и мочевыделительной систем. Известно, что после первичных вмешательств на проксимальных отделах аорты пациенты с СМ зачастую требуют дополнительных операций на дистальных отделах ввиду дальнейшего прогрессирования аневризматического процесса [2]. Выраженный клинический полиморфизм наследственных заболеваний соединительной ткани, вовлечение в патологический процесс многих жизненно важных органов и систем организма, различные сроки манифестации болезни, фенотипическое сходство с другими наследственными синдромами нередко вызывают у врачей большие трудности в своевременной постановке правильного диагноза [3].

Выявление молекулярных причин количественных и качественных характеристик белков соединительной ткани помогает в формировании групп пациентов высокого риска, потенциально нуждающихся в хирургической помощи, оказывает влияние на тактику лечения, объем и радикальность хирургического вмешательства. Так в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний аорты (2014) пациентов с СМ и другими дисплазиями соединительной ткани выделяют в отдельную категорию больных, имеющих особенности при определении показаний к хирургическому вмешательству и хирургических рисков [4].

В группе наследственных заболеваний соединительной ткани более 200 нозологических форм, но в практике хирургического центра наиболее часто встречаются больные с СМ. Диагноз СМ ставится на основании Гентских критериев (2010), основанных на комбинации больших и малых диагностических критериев (симптомов) в нескольких органах и системах [5]. Большие диагностические критерии включают патологию сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты), патологию глаз (подвывих хрусталика), изменения скелета (длинные конечности, деформация позвоночника и грудины). Важно, что выявление патогенных мутаций в гене фибриллина-1 (*FBNI*) было введено в схему диагностики заболевания в качестве большого диагностического критерия.

В настоящей работе представлен анализ клинико-генетического полиморфизма и спектра осложнений у пациентов с СМ, обратившихся за хирургическим лечением в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского».

Материалы и методы

Нами была отобрана группа из 37 пациентов (20 мужчин; 17 женщин) с предполагаемым диагнозом «синдром Марфана». Всем пациентам в возрасте от 14 до 55 лет проведено обследование, включающее общий осмотр, сбор персонального и семейного анамнеза, инструментальные методы обследования (ЭКГ, Эхо-КГ, ДС сосудов, рентгенография органов грудной клетки). Всем пациентам с наследственной патологией соединительной

ткани проводились в предоперационном периоде заготовка аутоплазмы для коррекции интра — и послеоперационных расстройств гемостаза, определение носительства частых наследственных факторов тромбофилии (*FII* с.20210G>A, *FV* p.R506Q Leiden) и определение индивидуальной генетической чувствительности к варфарину (для пациентов, которым в послеоперационном периоде предполагалось назначение антикоагулянтов).

Все пациенты дали информированное согласие на проведение клинического и генетического обследования и хирургического лечения.

Для данной группы пациентов (пробандов) был проведен анализ кодирующих экзонов и прилегающих интронных областей гена *FBNI* путем высокопроизводительного секвенирования на платформе IonTorrent. Все непокрытые участки и найденные замены у всех обследованных больных были проанализированы капиллярным секвенированием по Сенгеру.

Все выявленные новые генетические варианты были проанализированы с помощью биоинформатических ресурсов NetGene2, SpliceSite Predictor, PolyPhen2, Provean и Sift для оценки *in silico* их функционального значения. Окончательное заключение о клинической значимости замен делалось в соответствии с Гентскими критериями патогенности мутаций [5] и в сочетании с результатами анализа *in silico*.

После проведенного исследования было проведено повторное медико-генетическое консультирование для объяснения пробандам и членам их семей результатов ДНК-диагностики, объяснение особенностей аутосомно-доминантного типа наследования и риска передачи заболевания, возможных способов предотвращения жизнеугрожающих состояний. По запросу 7 семей был выполнен каскадный семейный скрининг (проведён поиск найденных мутаций у родственников пробанда).

Результаты

Характеристика выборки. Пациентам, планирующим и/или нуждающимся в хирургическом лечении в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» с подозрением на наследственное заболевание соединительной ткани, рекомендовано медико-генетическое консультирование (класс рекомендаций I) [6]. Из 37 пациентов с предполагаемым диагнозом «синдром Марфана», 7 больных обратились за хирургическим лечением лёгочной патологии. Среди них 3 пациентам планировалась резекция доли легкого и плеврэктомиа вследствие рецидивирующего спонтанного пневмоторакса, множественных булл в легких, 4 — торакопластика для коррекции воронкообразной деформации грудной клетки.

У 30 пациентов планировались хирургические вмешательства по поводу заболеваний сердечно-

Таблица 1

Клиническая характеристика пробандов с марфаноидным фенотипом (n=37)

Система	Критерии (Ghent criteria, 2010)	Количество n=37 (% от выборки)
Скелет	Килевидная деформация грудной клетки	4 (10%)
	Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического лечения	11 (30%)
	Килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, не требующая хирургического лечения	6 (16%)
	Долихостеномилия (ширина размаха рук к росту >1,05) ¹	31 (83%)
	Арахнодактилия (положительные симптомы запястья и большого пальца) ²	31 (83%)
	Ограничение разгибания в локтевом суставе	14 (38%)
Зрение	Эктопия хрусталика	7 (18%)
	Миопия высокой степени	12 (32%)
ССС	Дилатация/расслоение аорты	23 (62%)
	Пропалс МК	6 (16%)
Легкие	Спонтанный пневмоторокс/апикальные кисты	2/2 (10%)
Кожа	Атрофические стрии/грыжи	25 (67%)
Семейный анамнез	Наличие главных критериев у родителей, сибсов, детей	12 (32%)

Примечание: ¹Ширина размаха рук измеряется между кончиками средних пальцев рук, вытянутых в стороны, ²Симптом запястья Walker-Murdoch — перекрывание дистальных фаланг большого и пятого пальца при обхвате ими противоположного запястья. Признак большого пальца (Steinberg) — при сгибании большого пальца поперек ладони, его ногтевая фаланга выступает за ульнарный край.

сосудистой системы: на аорте (23 пациента), сердце (6 — протезирование клапанов сердца), периферических сосудах (1 — сафенэктомия). Из 23 больных, обратившихся по поводу патологии аорты, 13 обратились для повторных операций на дистальных отделах аорты, так как ранее уже были оперированы на проксимальных отделах аорты в других медицинских учреждениях. Средний возраст пациентов СМ, впервые обратившихся за хирургическим лечением, составил 30 лет (минимальный возраст 14 лет, максимальный — 55 лет). Анализ клинических особенностей и соответствия Гентским критериям представлен в таблице 1. Только у 30 пациентов (81%) при осмотре отмечался так называемый “марфаноидный фенотип”, включающий в себя характерные особенности телосложения (астеническое, долихостеномилия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и позвоночника), атрофические кожные стрии (рис. 1-4).

Смерть родственников вследствие разрыва аорты, внезапной сердечной смерти была отмечена в семейном анамнезе у 12 пациентов (32%).

Результаты ДНК-диагностики. В группе пробандов (n=37) с предполагаемым диагнозом “синдром Марфана” при полном анализе последовательности гена *FBNI* замены были обнаружены у 25 из 37 пробандов, что составило 68% (табл. 2). У двух неродственных пробандов была обнаружена одна и та же мутация (p.R2776*), описанная в литературе [7]. В условно “горячих” экзонах (24–32 экзоны гена *FBNI*) были обнаружены только 2 мутации (p.C921R и p.C950S) [8]. По типу обнаруженные мутации были следующими: 8 преждевременных стоп-кодонов (p.Y181*,



А

Б

Рис. 1 (А, Б). Внешний вид пациентов с марфаноидным фенотипом.

p.R516*, p.Q1811*, p.R2776*, p.Q520*, p.K2838*, p.E287*) и 12 миссенс-вариантов (p.C739W, p.C1095S, p.C1420Y, p.C2468R, p.C360R, p.C2390S, p.N2144S, p.C2390S, p.C2276W, p.C1777R и p.C2363G, p.C1989F). Также было выявлено 3 делеции со сдвигом рамки считывания и появлением преждевременного стоп-кодона (c.661delT, c.40_49del, c.6751del). У 2 пробандов были обнаружены новые замены c.4942+4A>G/N и c.7204G>A/N с неизвестным клиническим значе-



Рис. 2 (А, Б, В). Арахнодактилия.

нием (VUCS), клиническое значение которых не известно, однако по данным анализа *in silico* они могут вызвать изменения в сайтах сплайсинга. Процент выявления мутаций в группе пациентов с “марфаноидным фенотипом” составил 67,5%. У четырех пациентов, имевших патологию аорты, но не имевших “марфаноидного фенотипа”, у которых не выполнялись Гентские критерии, диагноз СМ был установлен на основании выявления патогенных мутаций в гене *FBNI*.

В группе пациентов, нуждающихся в торакопластике (n=4), генетическое изменение выявлено у одного пациента, у пациентов (n=3) с заболеваниями легких мутаций не выявлено, а внутри подгруппы пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (n=30) выявлено 24 замены, что составило 80%.

Данные генетического исследования (расположение мутации, тип генетического повреждения) позволили адекватно ориентировать врачей на этапе планирования вмешательства с целью достижения максимально радикального результата хирургического лечения. Так, из 10 пациентов, планирующих первичные вмешательства на проксимальных отделах аорты,



Рис. 3 (А, Б). Деформация грудной клетки (А — воронкообразная деформация требующая хирургической коррекции, Б — килевидная деформация).

только троим было проведено протезирование восходящего отдела аорты с имплантацией собственного аортального клапана в сосудистый протез, остальным шести пациентам была выбрана операция Bentall-DeVono, с экзопротезированием дистального анастомоза (n=3). Пациентам (n=3) рекомендовано вторым этапом провести стентирование грудного отдела аорты стент-графтом. Один больной с диаметром восходящей аорты 93 мм умер от разрыва аорты на этапе предоперационной подготовки.

Пациентам обратившимся для повторных операций (n=13): 4 — было проведено репротезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты вследствие парапротезного абсцесса или фистулы, 4 — протезирование торакоабдоминального отдела аорты, 2 — протезирование почечной артерии, 1 — бифуркационное аорто-подвздошное протезирование, 2 — стентирование грудного отдела аорты стент-графтом.

Трем пациентам из четырех была проведена торакопластика по Нассу для коррекции воронкообразной деформации грудной клетки. Родители пациента Г. с выявленной мутацией p.C1989F, отказались



А

Рис. 4 (А, Б). Деформация позвоночника (А), атрофические стрии (А, Б).



Б

от коррекции воронкообразной деформации грудной клетки в косметических целях вследствие патологического характера замены, ассоциированной с формированием аневризмы аорты в более старшем возрасте, и высоким риском повторных хирургических вмешательств.

Обсуждение

Наследственные фибриллинотии — заболевания, обусловленные дефектами синтеза фибриллина. Фибриллины — это больших размеров гликопротеины, кодируемые генами *FBN1*, расположенным на 15-й хромосоме (15q21.1), и *FBN2* на 5-й хромосоме (5q23-q31) [9]. Доказано, что фибриллин-1 имеет существенное значение для правильного формирования внеклеточного матрикса соединительной ткани и влияет на функционирование эластических волокон. Организм человека содержит большое количество эластических волокон, но концентрация их особенно высока в тканях аорты и других кровеносных сосудах, коже, легких, почках, хрящах, сухожилиях и связках, в частности, в цинновой связке, прикрепляющей хрусталик к цилиарному телу. К группе наследственных фибриллинотий относятся СМ, MASS-фенотип, эктопия хрусталика, семейные аневризмы аорты, контрактурная арахнодактилия, синдром Шпрингера-Голденберга, синдром Вейла-Марчезани (табл. 3). На сегодняшний день в международных базах данных зарегистрированы около 2000 мутаций в гене *FBN1* у пациентов с СМ и целым рядом других родственных заболеваний [10]. Подавляющее число мутаций в *FBN1* являются точковыми заменами или небольшими делециями/инсерциями, обнаружение которых требует полного анализа гена. Впервые в России для клинической практики было выполнено генетическое обследование пациентов СМ (самая

Таблица 2

Спектр генетических изменений гена *FBN1* в нашей выборке пациентов с марфаноидным фенотипом (n=37)

	Генетические изменения	Изменения белка	Экзон	Клиническое значение
1	c.40_49 del	p.T14fs	2	мутация
2	c.543C>G/N	p.Y181*	7	мутация
3	c.661delT/N	p.221fs	7	мутация
4	c.859G>T	p.E287*	8	мутация
5	c.1078T>C/N	p.C360R	10	мутация
6	c.1558C>T/N	p.Q520*	13	мутация
7	c.1546C>T/N	p.R516*	13	мутация
8	c.2217T>G/N	p.C739W/N	19	мутация
9	c.2761T>C/N	p.C921R	24	мутация
10	c.2849G>C/N	p.C950S	24	мутация
11	c.4259G>A	p.C1420Y	35	мутация
12	c.4942+4A>G/N	нет данных	40	VUCS*
13	c.5329T>C/N	p.C1777R	44	мутация
14	c.5431G>T/N	p.E1811*	45	мутация
15	c.5966G>T	p.C1989F	49	мутация
16	c.6431A>G/N	p.N2144S	53	мутация
17	c.6828T>G/N	p.C2276W	56	мутация
18	c.6751delT/N	p.C2251fs	56	мутация
19	c.7168T>A/N	p.C2390S	58	мутация
20	c.7087T>G/N	p.C2363G	58	мутация
21	c.7204G>A/N	p.D2402N	58	VUCS*
22	c.7402T>C/N	p.C2468R	60	мутация
23	c.8512A>T/N	p.K2838*	66	мутация
24	c.8326C>T/N	p.R2776*	66	мутация
25	c.8326C>T/N	p.R2776*	66	мутация

большая генетически обследованная выборка пациентов в России) — полный анализ гена *FBN1* (рис. 5).

Современные подходы к диагностике этих заболеваний, оценке риска внезапной смерти у таких паци-

Таблица 3

Спектр заболеваний, относящихся к наследственным фибриллинопатиям

Нозологическая форма	Тип наследования	Белок, ген	OMIM	Основные клинические критерии
Синдром Марфана, тип 1	Аутосомно-доминантное	Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	154700	Дилатация, расслоение аорты, вывих/подвывих хрусталика, марфаноидный фенотип (высокий рост, долихостеномелия, арахнодактилия, деформации грудины и позвоночника), дуральная эктазия
Эктопия хрусталика, семейная	Аутосомно-доминантное	Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	129600	Эктопия хрусталика, марфаноидный фенотип, отсутствие сердечно-сосудистых проявлений
MASS-фенотип		Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	604308	Пролапс митрального клапана, расширение корня аорты, скелетные проявления, стрии, ранняя миопия
Синдром Шпрингцен-Голденберга		Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	182212	Марфаноидный фенотип в сочетании с краниосиностомозом, гиперэластичностью кожи, умственной отсталостью
Синдром Вейла-Марчезани	Аутосомно-доминантное	Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	608328	Аномалии хрусталика, низкий рост, брахидактилия, тугоподвижность суставов
Контрактурная арахнодактилия, врожденная, синдром Билса		Фибриллин-2 <i>FBN2</i>	121050	Арахнодактилия, сгибательные контрактуры, врожденные аномалии позвоночника, деформации ушных раковин

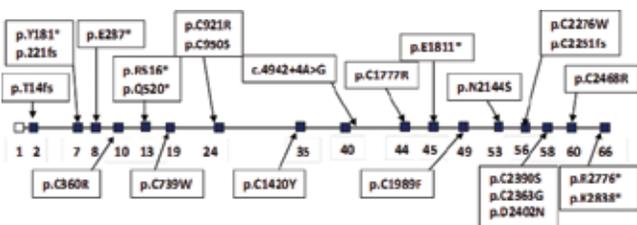
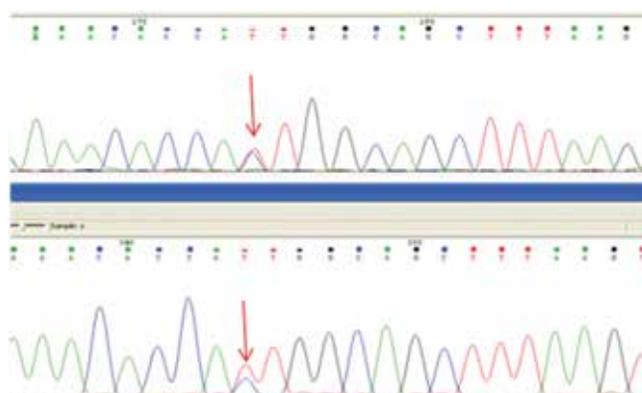
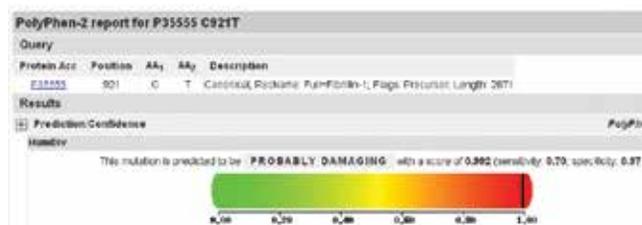


Рис. 5. Раскладка мутаций в гене *FBN1*.



А



Б

Рис. 6. Мутация p.C921R, обнаруженная в 24 экзоне гена *FBN1* у пациентки К (А, Б). А — фрагмент сиквенса. Б — интерфейс программы Poly Phen2, подтверждающая патологичность замены.

ентов и выбору тактики лечения в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Однако следует признать, что система генетического обследования и консультирования таких больных в России развита недостаточно. В лаборатории медицинской генетики Российского научного центра хирургии им. академика Б. В. Петровского РАМН проводится обязательное медико-генетическое консультирование пациентов, планирующих хирургическое лечение, и исследование генов, ответственных за развитие соединительнотканной дисплазии. Несмотря на то, что клиника СМ впервые описана Вильямсом еще в 1876г, а характерный “марфаноидный фенотип” можно оценить при первом взгляде на пациента, до сих пор допускается значительная гиподиагностика наследственных заболеваний, связанных с высоким риском внезапной смерти. Соответственно, большая часть пациентов попадает в стационар в критическом или тяжелом состоянии. Только в нашей выборке 40% пациентов имели диаметр восходящей аорты от 72 до 93 мм, тогда как в соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению взрослых пациентов с врожденными заболеваниями сердца (2014) показанием к хирургическому лечению аневризмы аорты у пациентов СМ является размер аорты 40-50 мм (Класс рекомендаций 1С) [4]. Пациенты СМ требуют пожизненного контроля состояния

аорты и ее ветвей, в том числе после успешного первичного хирургического вмешательства, так как для данной категории больных характерно прогрессирующее течение патологического процесса.

Например, нами была выявлена у больного X. нонсенс-мутация мутация p.R2776* в гене *FBN1*, которая приводит к появлению стоп-кодона. Поскольку стоп-кодон возникает в последнем 66-м экзоне гена, эта мутация не приводит к деградации мутантного транскрипта через систему контроля “выбраковки” мРНК, содержащих преждевремен-

ный стоп-кодон (Nonsense-mediated RNA decay mechanism, NMD) [11], а приводит к синтезу укороченного белка фибриллина-1 в его С-концевой области. Функциональные свойства этой мутации были изучены в экспериментальном исследовании [7]. Было показано, что эта мутация приводит как к нарушению экскреции белка фибриллина-1 из клетки в межклеточное пространство, так и к преждевременному “слипанию” незрелых фибриновых мономеров [11]. Таким образом, она ведёт себя как доминантно-негативная мутация, то есть нарушает работу не только мутантного белка, но нормального, синтезирующегося с неизменённой копии гена. По всей видимости, этим объясняется необычно тяжелое течение заболевания у обследованного пробанда (трижды оперирован офтальмологом, дважды кардиохирургом, нуждался в коррекции и реабилитации по скелетным дисплазиям), выраженная мультисистемность поражения (наличие практически всех больших и малых диагностических симптомов) (рис. 1А, 2В, 4Б).

В тактике хирургического лечения пациентов СМ также существует ряд важных аспектов. В первую очередь следует отметить, что золотым стандартом хирургического лечения патологии проксимальной аорты у пациентов СМ является операция Bentall-DeBono. Крайне нежелательно сохранение корня аорты (например, раздельное протезирование аортального клапана и восходящей аорты), ввиду очевидного дальнейшего увеличения его диаметра и необходимости повторных реконструкций с высокими периоперационными рисками осложнений и летальности (табл. 4) Что касается клапан-сберегающих вмешательств (операция David), в настоящее время мнения авторов расходятся, ряд из них указывают на сопоставимые отдаленные результаты операции David и Bentall-DeBono [12]. Миссенс-мутации, преимущественно локализующиеся в условно “горячих” экзонах 24 и 27-32 в гене *FBNI* [13], ассоциируются с тяжелым течением СМ, прежде всего, его кардиальных проявлений, поэтому у пациентки К. с мутацией p.C921R в 24 экзоне гена *FBNI* (рис. 6 А, Б) была выбрана операция Bentall-DeBono, с экзопротезированием дистального анастомоза.

Наше исследование, несмотря на ограниченный размер выборки, показало целесообразность проведения ранней и пресимптоматической ДНК-диагностики у пациентов, планирующих косметическую коррекцию деформации грудной клетки, на примере выявления мутации p.C1989F в 49 экзоне гена *FBNI* у пациента Г.

У 12 пациентов с “марфаноидным фенотипом” и соответствующими Гентскими критериями (два из них имели даже семейную историю разрыва аорты у ближайших родственников) генетических изменений в гене фибриллина не было найдено. У пациента,

Таблица 4

Частота и спектр послеоперационных осложнений на аорте у пациентов с марфаноидным фенотипом

Осложнения	Первичные (n=10) (44%) вмешательства	Повторные (n=13) (56%) вмешательства
Нарушение ритма сердца	3	9
Кровотечение с рестернотомией	2	5
Спонтанный пневмоторакс		1
Гемоторакс		1
Пульсирующая гематома		1
Медиастинит		1
Гиперперфузия почек		1
Энцефалопатия		1
Всего:	25	

оперирующегося по поводу рецидивирующего спонтанного пневмоторакса, послеоперационный период осложнился кровотечением, характерным осложнением для пациентов с наследственной дисплазией соединительной ткани, что потребовало повторной операции по удалению свернувшегося гемоторакса и остановки кровотечения. Данная группа пациентов с дисплазией соединительной ткани требует наблюдения и дальнейшего поиска мутаций в генах, приводящих к нарушению строения и метаболизма соединительной ткани.

Верификация генетической причины заболевания у пробанда позволяет проведение подтверждающей — ранней и пресимптоматической — диагностики заболевания у всех родственников, доступных для обследования. Синдром Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу, вероятность передачи заболевания потомкам составляет 50%, возможно проведение пренатальной диагностики. Необходимо помнить, что отсутствие отягощённого семейного анамнеза не исключает наследственной причины заболевания. Как и при большинстве доминантных заболеваний, высок вклад мутаций *de novo*. Около 75% случаев СМ носят семейный характер, остальные 25% возникают вследствие мутаций *de novo*. Своевременное выявление носителей мутаций, даже в случае асимптомных и малосимптомных вариантов течения, позволит проводить своевременную первичную профилактику острого разрыва или расслоения аорты, улучшит качество жизни таких пациентов, а также позволит провести своевременную первичную профилактику грозных осложнений, таких как тяжелая сердечная недостаточность, бактериальный эндокардит, тромбоэмболия и мерцательная аритмия. Результаты ДНК-диагностики позволяют использовать гено-специфические подходы таргетной терапии (например, лосартан, доксициклин препятствуют накоплению фосфорилированных SMAD тканях) [14].

Заключение

Анализ клинических и генетических изменений у наших пациентов с наследственной патологией соединительной ткани показал прогрессивный характер течения заболевания. Наши пациенты находятся под регулярным наблюдением междисциплинарной команды специалистов (кардиохирурги, кардиологи, генетики, неврологи, трансфузиологи), что возможно

только в условиях многопрофильного хирургического центра.

Регулярная ДНК-диагностика гена *FBN1* позволяет проводить диагностику СМ в соответствии с международными рекомендациями не только для верификации диагноза, но и для членов семьи проба, в том числе и на доклинических стадиях развития заболевания.

Литература

1. Pyeritz RE. Recent progress in understanding the natural and clinical histories of the Marfan syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Jul;26(5):423-8.
2. Carrel T, Beyeler L, Schnyder A, et al. Reoperations and late adverse outcome in Marfan patients following cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 671-5.
3. Murphy-Ryan M, Psychogios A, Lindor NM. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential diagnosis. *Genet Med* 2010; 12(6): 344-54.
4. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases *Eur Heart Jour* 2014; Nov1; 35(41): 2873-926.
5. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome; *J Med Genet*; 2010; 47: 476-85.
6. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*; 2011; Aug;8(8): 1308-39.
7. Inácio A, Silva AL, Pinto J, et al. Nonsense mutations in close proximity to the initiation codon fail to trigger full nonsense-mediated mRNA decay. *J Biol Chem.* 2004 Jul 30; 279(31): 32170-80.
8. Faivre L, Colod-Beroud G, Callewaert B, et al. Clinical and mutation-type analysis from an international series of 198 probands with a pathogenic *FBN1* exons 24-32 mutation; *Eur J Hum Genet*; 2009; 17: 491-501.
9. Olivieri J, Smaldone S, Ramirez F. Fibrillin assemblies: extracellular determinants of tissue formation and fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair.* 2010; 3-24.
10. Marfan Universal Database — www.umd.be (15/10/2016).
11. Jensen SA, Aspinall G, Handford PA. C-terminal propeptide is required for fibrillin-1 secretion and blocks premature assembly through linkage to domains cbEGF41-43. *PNAS* July 15, 2014; 111, 28:10155-60.
12. Bernhardt AMJ, Treede H, Rybczynski M, et al. David-operation vs. Bentall-procedure in patients with Marfan syndrome *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58-V104.
13. Kirschner R, Hubmacher D, Iyengar G, et al. Classical and Neonatal Marfan Syndrome Mutations in Fibrillin-1 Cause Differential Protease Susceptibilities and Protein Function; *The Journal of biological chemistry*, 2011; 286, 37; 1; 32810-23.
14. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 2061-71.

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosocardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.