

Клиническая вариабельность неонатальной формы синдрома Марфана у пациентов с мутациями гена *FBN1*

Д.Ю. Грицевская, Р.Г. Курамагомедова, Е.В. Васильев, М.А. Школьников, В.Ю. Воинова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Clinical variability of the neonatal form of Marfan syndrome in patients with *FBN1* gene mutations

D.Yu. Gritsevskaya, R.G. Kuramagomedova, E.V. Vasiliev, M.A. Shkolnikova, V.Yu. Voinova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Неонатальный синдром Марфана (ORPHA:284979) — тяжелая форма синдрома, манифестирующая в младенчестве и быстро прогрессирующая в детском возрасте. Каузативный вариант заболевания чаще локализован в 24–32-м экзонах гена *FBN1*, в так называемой неонатальной области. Спектр клинических проявлений и их выраженность зависят от типа и локализации мутации, влияния генетических модификаторов. Представлены четыре клинических случая неонатальной формы синдрома Марфана: 2 пациента с одинаковыми миссенс-мутациями и разным по тяжести поражением систем органов, пациент с относительно легким течением с мутацией сайта сплайсинга и девочка с крайне тяжелыми повреждениями скелета с делецией 25–29-го экзона. Цель настоящей публикации — анализ генофенотипических взаимосвязей у пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана и мутациями в 24–32-м экзонах гена *FBN1*.

Ключевые слова: дети, синдром Марфана, неонатальная область, ген *FBN1*, *TGFb* сигнальный путь, дилатация аорты, клапанные пороки сердца.

Для цитирования: Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г., Васильев Е.В., Школьников М.А., Воинова В.Ю. Клиническая вариабельность неонатальной формы синдрома Марфана у пациентов с мутациями гена *FBN1*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 55–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-55-64

Neonatal Marfan syndrome (ORPHA:284979) is a severe form of the syndrome that manifests in infancy and rapidly progresses in childhood. The causative variant of the disease is most often localized in exons 24–32 of the *FBN1* gene, in the so-called “neonatal region.” The range of clinical manifestations and their severity depend on the type of mutation, its location and the influence of genetic modifiers. Four clinical cases of the neonatal form of Marfan syndrome are presented. Two patients with the same missense mutations and different clinical presentations, a milder patient with a splice site mutation leading to protein shortening, and a girl with severe skeletal damage with deletion of exons 25–29. The purpose of this publication is to analyze the genotype-phenotype correlation of neonatal Marfan syndrome patients with mutations in exons 24–32 of the *FBN1* gene.

Key words: children, Marfan syndrome, neonatal region, *FBN1* gene, *TGFb* signaling pathway, aortic dilatation, valvular heart defects.

For citation: Gritsevskaya D.Yu., Kuramagomedova R.G., Vasiliev E.V., Shkolnikova M.A., Voinova V.Yu. Clinical variability of the neonatal form of Marfan syndrome in patients with *FBN1* gene mutations. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(3): 55–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-55-64

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Грицевская Дарья Юрьевна — асп. Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4628-5086 e-mail: gritsevskaya.d@pedklin.ru

Курамагомедова Рабиат Газимагомедовна — врач-педиатр отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0198-2053

Васильев Евгений Витальевич — к.б.н., врач лабораторный генетик, ст. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-1107-362X Школьников Мария Александровна — врач детский кардиолог, д.м.н., проф., гл. детский кардиолог Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8656-619X

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228, 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Синдром Марфана (OMIM # 154700) — заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования и распространенностью в общей популяции 1 на 5000 [1]. Неонатальный синдром Марфана (ORPHA:284979) — тяжелая форма заболевания, которая проявляется в раннем младенчестве и быстро прогрессирует в детском возрасте. В настоящее время распространенность данной формы заболевания остается неизвестной [2].

Неонатальная форма синдрома Марфана характеризуется наличием клинических признаков в момент рождения, таких как длинные конечности и пальцы, гипермобильность суставов и/или контрактуры, характерное выражение лица с энофтальмом и скошенными вниз глазными щелями и сморщенными ушными раковинами, рыхлая и избыточная кожа, создающая впечатление прогероидного фенотипа, дефицит массы тела, затрудненное дыхание вслед-

ствие сердечно-легочной недостаточности, а также значительное поражение сердечно-сосудистой системы. При неонатальной форме заболевания в раннем младенчестве на первый план выступают клапанные пороки сердца — выраженная недостаточность митрального и/или трикуспидального клапанов, сердечная недостаточность на фоне клапанных пороков может послужить причиной смерти в этом возрасте. Другие признаки, характерные для синдрома Марфана, также могут присутствовать: дилатация грудной аорты, деформация грудной клетки, сколиоз, миопия, эктопия хрусталика [2, 3].

Причиной неонатальной формы синдрома Марфана служат мутации в гене *FBN1*, как правило затрагивающие экзоны с 24-го по 32-й, так называемую неонатальную область. Неонатальная область кодирует длинный участок из 12 доменов cbEGF — кальцийсвязывающих, подобных эпидермальному фактору роста, важных для сборки микрофибрилл, образующих дисульфидные связи внутри белка и с соседними молекулами (рис. 1). В большинстве случаев эти мутации возникают *de novo* и являются преимущественно миссенс-вариантами [4].

Благодаря ряду исследований выявлено, что мутации 25-го экзона, кодирующего EGF-подобный домен 11, связаны с более высокой частотой неонатальной формы и более высокой вероятностью расширения восходящей аорты по сравнению с мутациями в других экзонах [3, 4]. Тяжесть течения синдрома, обусловленного мутацией в 25-м экзоне, объясняется расположением рядом с ТВ-доменом (подобным трансформирующему фактору роста). Именно с помощью ТВ-доменов фибриллин-1 взаимодействует с компонентом TGFb (трансформирующий бета-фактор роста) сигнального пути латентным белком, связывающим трансформирующий бета-фактор роста — LTBP. Тем самым фибриллин-1 регулирует TGFb сигнальный путь, который регулирует множество

реакций на клеточном уровне, таких как пролиферация клеток, апоптоз, воспаление и др.

Несмотря на общую тенденцию к тяжелому течению заболевания, не все дети с мутацией в неонатальной области имеют раннюю манифестацию синдрома, что диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения фенотипов больных с указанной локализацией каузативного генетического варианта для установления более исчерпывающих генофенотипических корреляций [5, 6]. Целью настоящей работы послужило исследование клинической вариабельности неонатальной формы синдрома Марфана в серии собственных наблюдений.

Характеристика детей и методы исследования

В настоящее время в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева в отделе клинической генетики проводится исследование, в рамках которого изучаются особенности сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана. Исследуемая когорта состоит из 69 человек, из них 4 пациента (6% детей в когорте) — 3 девочки и мальчик — наблюдаются с диагнозом неонатальной формы синдрома Марфана.

При обследовании детей использовали следующие методы: клинико-генеалогический, лабораторный (биохимическое исследование крови), инструментальные (электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография).

Проводили анализ данных секвенирования геномов в формате fastq (парно-концовое чтение 2×150). Удаление адаптеров, выравнивание прочтений ДНК на референсный геном человека hg38, мечение дубликатов, выявление SNP и коротких делеций/инсерций осуществляли с помощью пайплайна Genome Analysis Toolkit (GATK) согласно рекомендациям разработчиков [7]. Для выявления крупных структурных перестроек генома использовали алгоритм Manta [8]. Аннотацию выявленных вариантов проводили с помощью программы VEP (Variant Effect Predictor) [9].

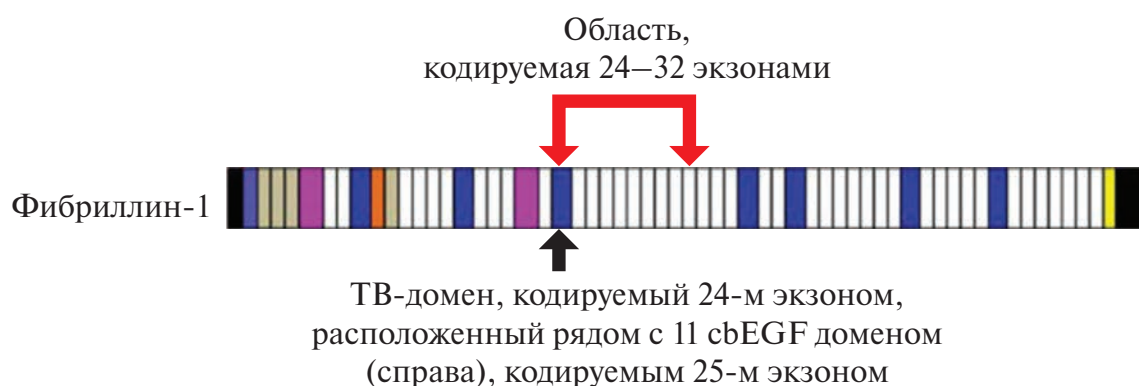


Рис. 1. Доменная организация фибриллина-1 (по S.A. Jensen и соавт. [5], в модификации).

На схеме красными стрелками выделена «неонатальная область» в белке, синий цвет — ТВ-домены — подобные трансформирующему фактору роста.

Fig. 1. Domain organization of fibrillin-1 (according to S.A. Jensen, [5], as modified).

In the diagram, red arrows highlight the “neonatal region” in the protein. Blue — TV domains — transforming growth factor-like.

Результаты

Все случаи неонатальной формы заболевания носили спорадический характер. Характеристика клинических признаков, каузативные варианты гена *FBN1* четырех пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана представлены в таблице.

У одной наблюдаемой нами девочки выявлена крупная делеция, захватывающая 25–29-й экзоны гена *FBN1*. У 3 пациентов обнаружены точковые мутации в гене *FBN1*. При этом у двух неродственных пациентов отмечалась одна и та же миссенс-мутация с.3037G>A (p.Gly1013Arg). У одного ребенка наблюдался вариант сайта сплайсинга с.3839–1G>A в гене *FBN1*. Фенотипы пациентов 1 и 3 представлены на рис. 2.

Пациент 1. Девочка 2 лет, у которой при рождении выявлены арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки, длинное узкое лицо, энтофтальм, скошенные вниз глазные щели, прогероидные изменения кожи, контрактуры локтевых суставов. Ее масса при рождении составляла 4330 г (97-й перцентиль), а рост — 54 см (97-й перцентиль). После рождения при эхокардиографии обнаружены открытое овальное окно и открытый артериальный проток. В 1,5 мес у ребенка диагностированы выраженная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов, расширение основания аорты. В 6 мес развилась сердечная недостаточность (рис. 3, а, б) и ребенку потребовалось интенсивное медикаментозное лечение: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл, антагонист альдостерона спиронолактон, петлевой диуретик фуросемид. В связи с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью и неэффективностью медикаментозной терапии в возрасте 9 мес девочке проведено оперативное

лечение — протезирование митрального клапана двустворчатым механическим протезом Cardiomedics standart mitral M7–021 (21 мм), шовная пластика трикуспидального клапана. Течение раннего послеоперационного периода осложнилось декомпенсацией сердечной функции, что повлекло за собой отсроченное ушивание грудины, неоднократную пункцию перикарда из-за рецидивирующего выпота.

Ребенок был консультирован генетиком, предварительно установлен диагноз неонатальной формы синдрома Марфана. По результатам секвенирования экзона выявлен гетерозиготный вариант в 25-м экзоне гена *FBN1* chr15:48489896C>T (rs140593; ClinVar:177648); NM_000138.5:c3037G>A), приводящий к замене глицина на аргинин в 1013-м положении белка p.Gly1013Arg. Обнаруженный вариант не зарегистрирован в базах данных аллельных вариантов человека и многократно описан в литературе как патогенный при синдроме Марфана [10].

Наличие варианта у пациента не было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. У родственников пациентки мутация в гене *FBN1* не выявлена. В возрасте 1 года 8 мес по данным эхокардиографии сохранялся положительный эффект операции: недостаточность митрального клапана была незначительной, а трикуспидального клапана — умеренной (рис. 3, в, г), отмечались значительное расширение левого предсердия (индекс объема 83,33 мл/м², значительным увеличением считается индекс объема более 40 мл/м²), дилатация левого желудочка (конечный диастолический диаметр 41 мм при норме до 33 мм), дилатация правого желудочка (конечный диастолический диаметр при точного отдела 32 мм при норме до 23 мм), незначительное снижение систолической функции обоих желудочков (фракция выброса левого желудочка

Таблица. Краткая характеристика четырех пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана
Table. Brief characterization of four patients with the neonatal form of Marfan syndrome

Пациент №	Характеристика			Мутация гена <i>FBN1</i>	
	Пол	Возраст	экзон/интрон	кДНК NM_000138.5	белок
1	ж	2 года 4 мес	25-й экзон	с.3037G>A	p.Gly1013Arg
2	ж	9 лет	25-й экзон	с.3037G>A	p.Gly1013Arg
3	м	1 год и 6 мес	31-й интрон	с.3839–1G>A	
4	ж	5 лет	25–29-й экзоны	с.2855–186_3589+301del	p.952_1196del

Пациент №	Фенотип			
	недостаточность митрального и/или трикуспидального клапанов (МР и ТР)	аневризма аорты	эктопия хрусталика	деформации скелета, прогероидный тип внешности
1	МР и ТР III степени (оперирована в 9 мес)	+	+	+
2	МР и ТР II степени (оперирована в 6 лет)	+	+	+
3	МР и ТР II степени	+	–	+
4	МР и ТР II степени	+	+	+

по Teicholz 59%, TAPSE — 9 мм при норме до 18,8 мм), умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 48–53 мм рт.ст. при норме до 30 мм рт.ст.) [11]. По данным эхокардиографии в динамике выявлено прогрессирующее роста аорты: диаметр на уровне фиброзного кольца составил 19 мм (Z-score 4,56), синусов Вальсальвы 28 мм (Z-score 4,85), восходящей аорты 20 мм (Z-score 3,43). По данным электрокардиографии и холтеровского мониторинга ЭКГ клинически значимых нарушений ритма и проводимости не выявлено. Уровень натрийуретического пептида (NTproBNP) был в норме и составил 61,2 пг/мл при норме до 100 пг/мл.

Ребенку проводилась медикаментозная терапия, включавшая антагонист рецепторов ангиотензина II (лозартан), неселективный бета-адреноблокатор (пропранолол), спиронолактон, антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (варфарином). В возрасте 2 лет 4 мес отмечалась положительная динамика в виде нормализации размеров левого желудочка, уменьшения размеров левого предсердия, улучшения сократительной способности левого желудочка, снижения систолического давления в легочной артерии, уменьшения размеров аорты. Тем не менее сохранялось снижение сократительной способности правого желудочка, выявлено увеличение концентрации в крови NTproBNP до 81 пг/мл. Ребенок продолжил получать ранее назначенную терапию.

Девочка наблюдается у ортопеда по поводу правостороннего сколиоза грудного отдела позвоночника 2-й степени, килевидной деформации грудной клетки, вальгусных деформаций нижних конечностей. Офтальмологическое обследование показало

врожденную миопию высокой степени с астигматизмом обоих глаз и подвывих хрусталиков 3-й степени, который служит показанием к офтальмохирургическому лечению.

Пациент 2. Девочка 9 лет, у которой при рождении выявлены арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки, длинное узкое лицо, скошенные вниз глазные щели, энтофтальм, прогероидные изменения кожи. Родилась на 36-й неделе гестации, масса при рождении составила 2800 г (10-й перцентиль), рост — 48,0 см (25-й перцентиль). В возрасте 8 мес выявлен двустворчатый аортальный клапан с недостаточностью 1-й степени, дилатация корня аорты, пролапс митрального и трикуспидального клапанов с недостаточностью 2-й степени. Показаний к хирургическому лечению не было, проводилась медикаментозная терапия.

В возрасте 4 лет методом прямого автоматического секвенирования последовательности 24–32-го экзона гена *FBNI* в 25-м экзоне обнаружен гетерозиготный вариант — NM_000138.5:c3037G>A, приводящий к замене глицина на аргинин, аналогичный генетическому варианту, выявленному у пациентки 1. В возрасте 5 лет при эхокардиографии отмечались дилатация фиброзного кольца (Z-score 4,97) и выраженная недостаточность митрального клапана (*vena contracta* 5 мм при норме до 3 мм); двустворчатый аортальный клапан, умеренная недостаточность аортального клапана (*vena contracta* 4 мм); дилатация фиброзного кольца трикуспидального клапана (Z-score 2,88), умеренная недостаточность трикуспидального клапана (*vena contracta* 5 мм); выраженная дилатация аорты в области устья (5,85 Z-score) и синусов Вальсальвы (4,87 Z-score), выраженная дилатация левого

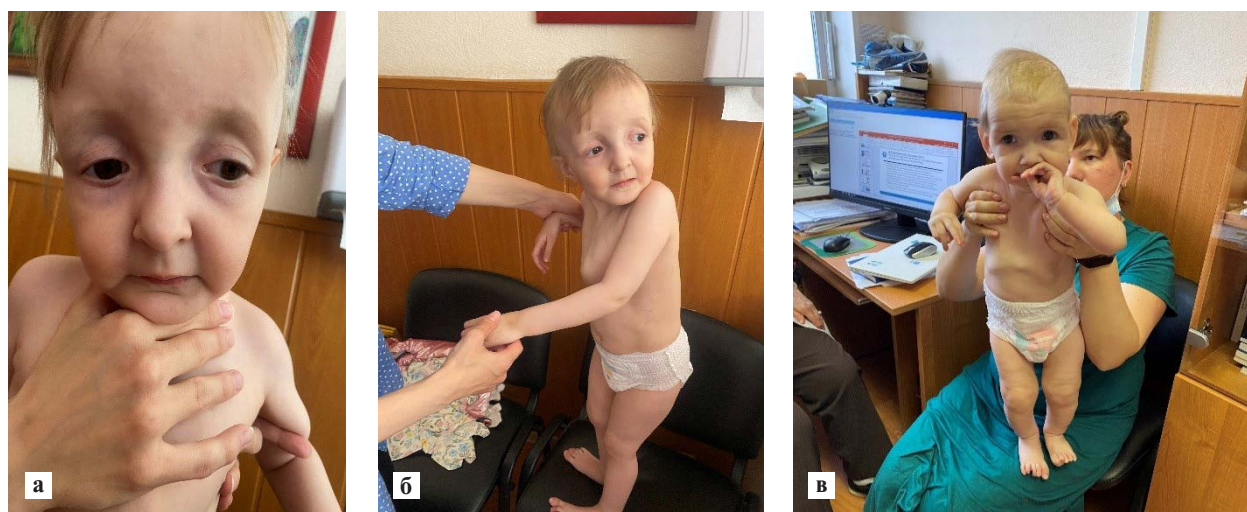


Рис. 2. Лицевой фенотип пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана: длинное узкое лицо, скошенные вниз глазные щели, энтофтальм, прогероидные изменения кожи.

а, б — пациентка 1; в — пациент 3.

Figure 2. Facial phenotype of patients with the neonatal form of Marfan syndrome: long narrow face, down-slanting palpebral fissures, enophthalmos, progeroid skin changes.

а, б — patient 1; в — patient 3.

предсердия (индекс объема 63,89 мл/м²), умеренная дилатация правого предсердия (индекс объема 44,44 мл/м²), умеренная дилатация левого желудочка (конечный диастолический диаметр 47 мм при норме до 37 мм). На электрокардиограмме регистрировался предсердный ритм, удлинение скорректированного интервала Q–T (Q–Tc) на фоне нагрузки до 473 мс. При холтеровском мониторингировании ЭКГ в течение суток наблюдалось гемодинамически значимое удлинение Q–Tc более 450 мс в течение 96% времени записи, максимально до 520 мс, средний Q–Tc составил 477 мс [12]. По данным биохимического исследования крови уровень NTproBNP составил 32 пг/мл.

Пациентке были назначены лозартан, бисопролол, спиронолактон. В связи с неэффективностью терапии в возрасте 6 лет ребенку проведена операция Бенталла–Де Боно с имплантацией клапаносодержащего гомографта в аортальную позицию, пластикой митрального клапана опорным кольцом, пластикой

трехстворчатого клапана по де Вега. Через 2 года после операции у девочки отмечались минимальная недостаточность митрального клапана, умеренная недостаточность трикуспидального и аортального клапанов, сохранялась дилатация левого желудочка (конечный диастолический диаметр 53 мм при норме до 39 мм, дилатация аорты на уровне фиброзного кольца (23 мм, Z-score 3,81) и синусов Вальсальвы (32 мм, Z-score 3,71). На электрокардиограмме регистрировались синусовая брадикардия, удлинение интервала Q–Tc на фоне нагрузки до 468 мс. При холтеровском мониторингировании ЭКГ средний интервал Q–Tc составил 463 мс при норме до 450 мс. Уровень NTproBNP достигал 148 пг/мл. Ребенок продолжает получать медикаментозную терапию лозартаном, бисопрололом и спиронолактоном.

В отношении поражения органа зрения следует отметить, что в возрасте 3 лет у ребенка выявлен астигматизм, в возрасте 5 лет — миопия высокой

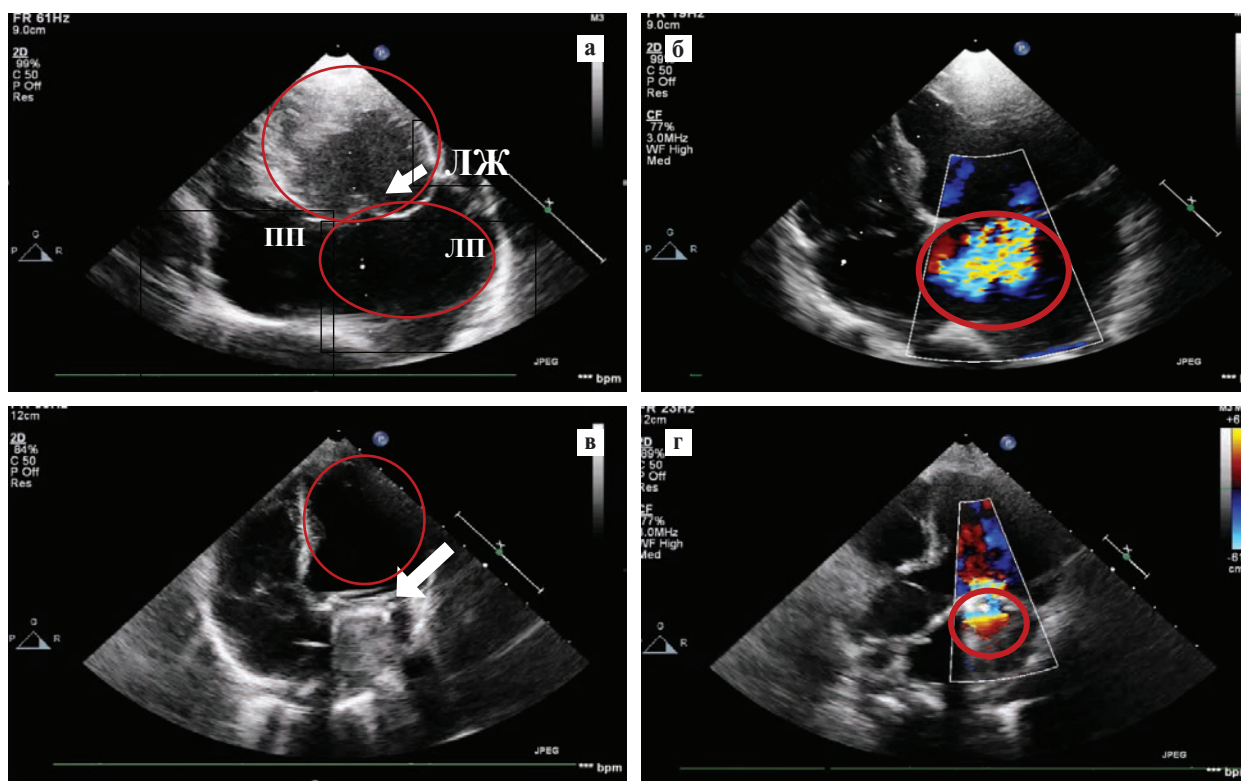


Рис. 3. Эхокардиограмма пациентки 1 в возрасте 8 мес. Четырехкамерная позиция из апикального доступа с доплерографией митрального клапана (а, б — до операции; в, г — после операции).

а — выраженная дилатация левого желудочка и левого предсердия в сравнении с правыми отделами; б — визуализируется большой объем регургитирующей струи в левом предсердии (красный круг); в — тень протеза митрального клапана (белая стрелка), обращает внимание уменьшение полостей левого желудочка и левого предсердия в сравнении с рисунком а; г — малый объем регургитирующей струи в левом предсердии по данным доплерографии митрального клапана по сравнению с рисунком б. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; МК — митральный клапан.

Fig. 3. Echocardiogram of patient 1 at the age of eight months. Four-chamber position from apical access with mitral valve Doppler. а, б are preoperative, в, г are postoperative.

а — marked dilatation of the left ventricle and left atrium compared to the right ventricles; б — a large volume of regurgitant jet in the left atrium (red circle); в — the shadow of the mitral valve prosthesis (white arrow). Note the reduced left ventricular and left atrial cavities compared to Figure а; г — mitral valve Doppler imaging shows a small regurgitant jet volume in the left atrium compared to Figure б. LV — left ventricle, LV — left atrium, RV — right ventricle, RV — right atrium, MC — mitral valve.

степени с астигматизмом, непостоянное сходящееся косоглазие, иридодегенез, в возрасте 8 лет — подвывихи хрусталиков. Ребенок наблюдается у травматолога по поводу варусных установок стоп с приведением передних отделов, левостороннего грудопоясничного сколиоза 1-й степени, килевидной деформации грудной клетки.

Пациент 3. Мальчик рожден на 39-й неделе беременности с массой тела 3630 г (75-й перцентиль) и длиной 53 см (90-й перцентиль). При рождении выявлены арахнодактилия, прогероидные изменения кожи, долихоцефалия, скошенные вниз глазные щели, энтофтальм. На 12-е сутки жизни при эхокардиографии выявлены умеренная недостаточность трикуспидального клапана, тенденция к дилатации корня аорты (диаметр на уровне фиброзного кольца 11 мм, Z-score 2,0, на уровне синусов Вальсальвы 18 мм, Z-score 2,0), извитость (кинкинг) дуги аорты. У ребенка был заподозрен синдром Марфана.

При полногеномном секвенировании обнаружена гетерозиготная однонуклеотидная замена в 31-м интроне на границе с 32-м экзоном гена *FBNI*, chr15:g.48481781C>T; NM_000138.5:c.3839-1G>A, приводящая к нарушению канонического акцепторного сайта сплайсинга. Вариант не зарегистрирован в базах данных аллельных вариантов человека и не описан в литературе.

В возрасте 9 мес по данным эхокардиографии выявлено расширение аорты на уровне фиброзного кольца (диаметр 16 мм, Z-score 4,44), на уровне синусов Вальсальвы (диаметр 23–24 мм, Z-score 4,82), восходящего отдела аорты (диаметр 17 мм, Z-score 2,88), сохранялся кинкинг аорты. Кроме того, по данным эхокардиографии выявлена S-образная конфигурация дуги аорты со значительным смещением влево, без гемодинамически значимых деформаций, пролапс и умеренная недостаточность трикуспидального клапана. На электрокардиограмме регистрировалась синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 125–111 уд/мин. Уровень NTproBNP был в пределах нормы и составил 58 пг/мл. В качестве медикаментозной терапии получал лозартан.

Ребенок наблюдается офтальмологом по поводу миопии высокой степени, у травматолога — с нарушением осанки по типу кифоза, нарушением самостоятельной вертикализации, ходьбы, врожденного проксимального лучелоктевого синостоза, коллатеральной нестабильностью коленных суставов.

Пациент 4. Девочка 5 лет, у которой при рождении обнаружены долихоцефалия, энтофтальм и арахнодактилия. Масса тела при рождении 2824 г (10-й перцентиль), рост 55 см (97-й перцентиль). После рождения при эхокардиографии выявлены пролапс митрального и трикуспидального клапанов, расширение аорты и легочной артерии, открытый артериальный проток, открытое овальное окно. Предположен синдром Марфана.

Ребенку было проведено исследование панели генов соединительной ткани, по результатам которого не было выявлено каузативного варианта в гене *FBNI*. Тем не менее в возрасте 1 года при эхокардиографии отмечались дилатация фиброзных колец и пролабирование всех клапанов, дилатация корня аорты максимально до 3,94 Z-score на уровне фиброзного кольца, выраженная недостаточность митрального клапана (расширение фиброзного кольца, миксоматоз, выраженный пролапс створок), умеренная недостаточность трикуспидального клапана, расширение ствола легочной артерии до 3,98 Z-score, выраженная дилатация полости левого желудочка (конечный диастолический диаметр 42 мм, Z-score 3,12), значительное увеличение объема обоих предсердий (индекс объема предсердий около 58 мл/м²). По данным стандартной электрокардиографии и холтеровского мониторинга ЭКГ в течение суток регистрировались выраженная предсердная тахикардия со средней частотой 142 уд/мин, транзитная атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени (PQ максимальный 164 мс при норме до 120 мс для данного возраста) [13, 14]. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня NTproBNP до 266 пг/мл. Была назначена медикаментозная терапия: лозартан, пропранолол, фуросемид, спиронолактон.

По мере роста у ребенка прогрессировали повреждения скелета. В возрасте 4 лет наблюдалась выраженная арахнодактилия, лицевой дисморфизм — долихоцефалия, скошенные вниз глазные щели, энтофтальм; прогероидные изменения кожи, высокорослость, S-образный грудопоясничный сколиоз 3-й степени, пяточно-вальгусные установки стоп, нарушение самостоятельной вертикализации, зависимость от кресла-коляски. Тяжелое нарушение зрения в возрасте 4 лет было обусловлено двусторонним подвывихом хрусталиков, расходящимся альтернирующим косоглазием, миопией высокой степени с астигматизмом.

В возрасте 4 лет по данным эхокардиографии отмечалась отрицательная динамика состояния сердца, несмотря на медикаментозную терапию. Выявлено увеличение размеров аорты: диаметр фиброзного кольца 19 мм (Z-score 4,4), на уровне синусов Вальсальвы 31 мм (Z-score 5,7), на уровне восходящей аорты 20 мм (Z-score 3,36). На электрокардиограмме регистрировались признаки гипертрофии левого предсердия по типу «P-mitrale», атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени с PQ до 170 мс, а также незначительное удлинение интервала Q–T, Q–Tc составил 458 мс. При холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия; в периоде бодрствования документирована постоянно-возвратная наджелудочковая тахикардия (рис. 4), периодически с абберацией комплекса QRS с частотой 170–250 уд/мин, одиночная и парная наджелудочковая экстрасистолия. При автоматиче-

ском анализе регистрировалось транзиторное (33% записи) удлинение скорректированного интервала Q–T более 450 мс, максимально до 550 мс; наблюдалась гиперадаптация Q–T к частоте сердечных сокращений. Имелось значительное повышение уровня NTproBNP до 826 пг/мл. Была проведена коррекция терапии: увеличены дозы лозартана, спиронолактона и фуросемида, пропранолол заменен на атенолол, добавлен пропафенон.

У ребенка был продолжен диагностический поиск каузативного генетического варианта. В 3 года проведено полногеномное секвенирование, по результатам которого мутации не выявлены. В возрасте 4 лет у ребенка был исследован кариотип (46 XX), проведен хромосомный микроматричный анализ, по результатам которого также не выявлено мутаций. В возрасте 5 лет в биоинформатической лаборатории Института Вельтищева был проведен пересмотр данных полногеномного секвенирования, выявлена крупная делеция гена *FBN1*, затрагивающая 3491 пару нуклеотидов, с точками разрывов в 24-м и 29-м интронах, приводящая к выпадению 245 аминокислотных остат-

ков p.952_1196 del, кодируемых 25–29-м экзонами, без сдвига рамки считывания (рис. 5). Кроме того, в гене *TTN* (NM_001267550.2; ENST00000589042.5) в экзонах 244 и 348 были выявлены два гетерозиготных варианта с неопределенной клинической значимостью — с.44987G>A (p.Arg14996His) и с.96968C>A (p.Pro32323Gln). Биаллельные мутации гена *TTN* описаны при миопатии тип 5 с кардиомиопатией (OMIM #611705). Определить влияние вариантов в гене *TTN* на кардиофенотип трудно, так как уже в год у ребенка присутствовала выраженная недостаточность митрального клапана. Тем не менее, в отличие от ранее описанных пациентов, у последней девочки присутствует наиболее выраженная дилатация левого желудочка, прогрессирующее повышение уровня в крови NTproBNP, несмотря на медикаментозную терапию, наличие нарушений ритма и проводимости сердца. В связи с тем, что клинически у пациента нельзя исключить *TTN*-ассоциированную кардиомиопатию, было рекомендовано определение цис-/трансположения выявленных вариантов *TTN* для дальнейшей оценки их патогенности. Дан-

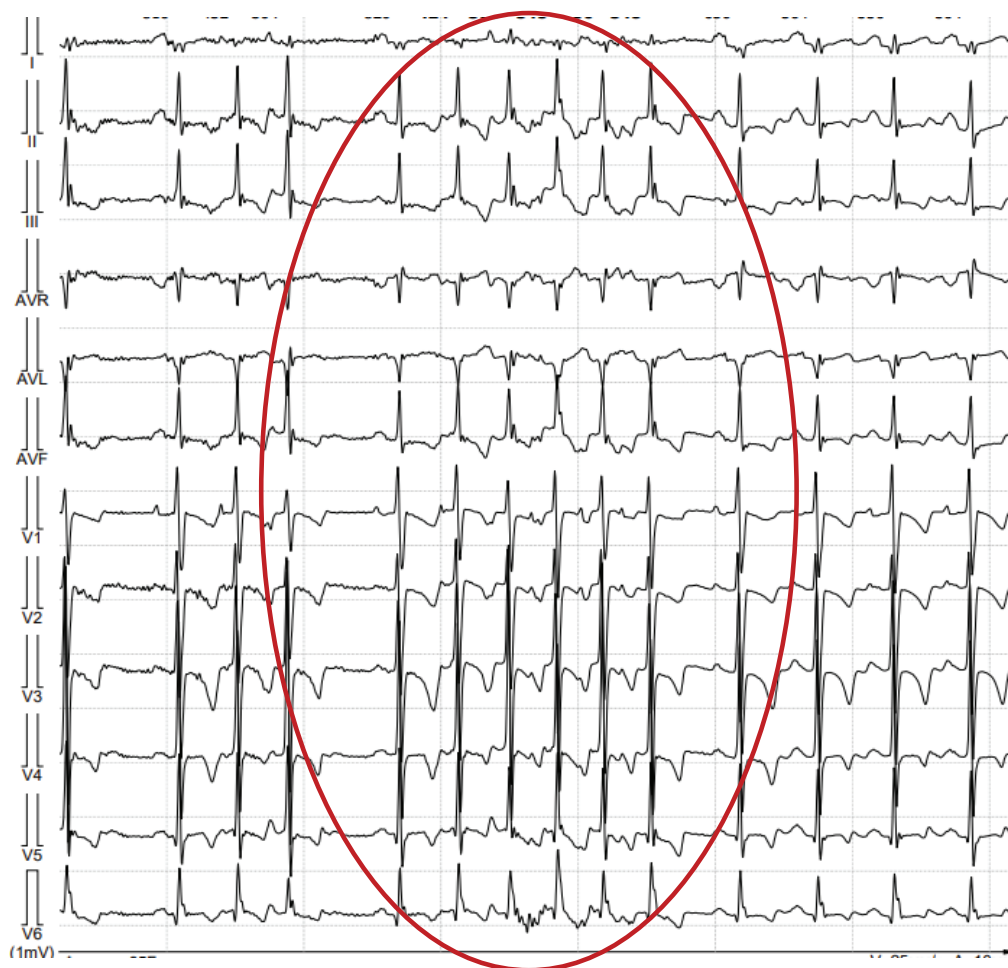


Рис. 4. Фрагмент холтеровского мониторингирования ЭКГ пациентки 4: пароксизм неустойчивой наджелудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений от 153 до 272 уд/мин (красный овал).

Fig. 4. Holter monitoring fragment of patient 4: paroxysm of unstable supraventricular tachycardia with HR from 153 to 272 beats/min (red oval).

ное наблюдение может представлять собой случай двойного диагноза.

В связи с выявлением делеции в гене *FBN1* ребенку установлен диагноз: неонатальная форма синдрома Марфана. Было проведено консультирование семьи по поводу планирования рождения детей и т.д.

Обсуждение

Мы продемонстрировали четыре клинических случая неонатальной формы синдрома Марфана, отражающих клиническую вариабельность, несмотря на общность каузативного гена *FBN1* и область затрагиваемых экзонов с 24 по 32. Рассматриваемый феномен связан с типом мутации, ее локализацией, а также наличием вероятных генетических модификаторов. Это подчеркивает важность молекулярно-генетического исследования при наследственных заболеваниях, так как от его результатов зависит прогноз заболевания.

Следует отметить, что среди четырех наблюдений неонатальной формы у 2 больных определена одинаковая миссенс-мутация в «неонатальной области» гена *FBN1* — в 25-м экзоне. При сравнении этих двух пациентов более тяжелое течение заболевания отмечается у первой девочки, что проявляется более ранним и тяжелым повреждением атриовентрикулярных клапанов — митрального и трикуспидального, потребовавшим проведения в возрасте 9 мес хирургического вмешательства. У первой пациентки имелось более тяжелое повреждение костно-мышечной системы — выраженная килевидная деформация

грудной клетки, сколиоз 2-й степени, выявленный на втором году жизни. У первой пациентки обнаружена более тяжелая патология зрения — эктопия хрусталиков 3-й степени, что потребовало оперативного лечения. У второй пациентки имелось более тяжелое повреждение аортального клапана (двустворчатого) с прогрессирующей недостаточностью и последующим оперативным лечением. Кроме того, у второй пациентки отмечены удлинение интервала Q—T на фоне физической нагрузки и, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, повышение уровня NTproBNP в крови, а также более легкое и позднее поражение глаз — эктопия хрусталиков 1–2-й степени выявлена в 8 лет, более легкое поражение скелета — сколиоз 1-й степени в 8 лет. Согласно данным литературы этот патогенный вариант приводит к тяжелой неонатальной форме заболевания, однако детального сравнения их фенотипов не проводилось [10]. Причины клинической вариабельности у наблюдаемых нами детей с одинаковой мутацией не ясны. Однако ее наличие заслуживает дополнительного внимания. Можно предположить влияние генетических модификаторов. Для их обнаружения обеим пациенткам запланировано полногеномное секвенирование с последующим биоинформатическим анализом.

Очевидно, что у пациента 3 имеется более легкое, чем у пациенток 1 и 2, поражение органов и систем. Данное наблюдение можно объяснить наличием мутации акцепторного сайта сплайсинга, нарушающей структуру белка и потенциально приводящей

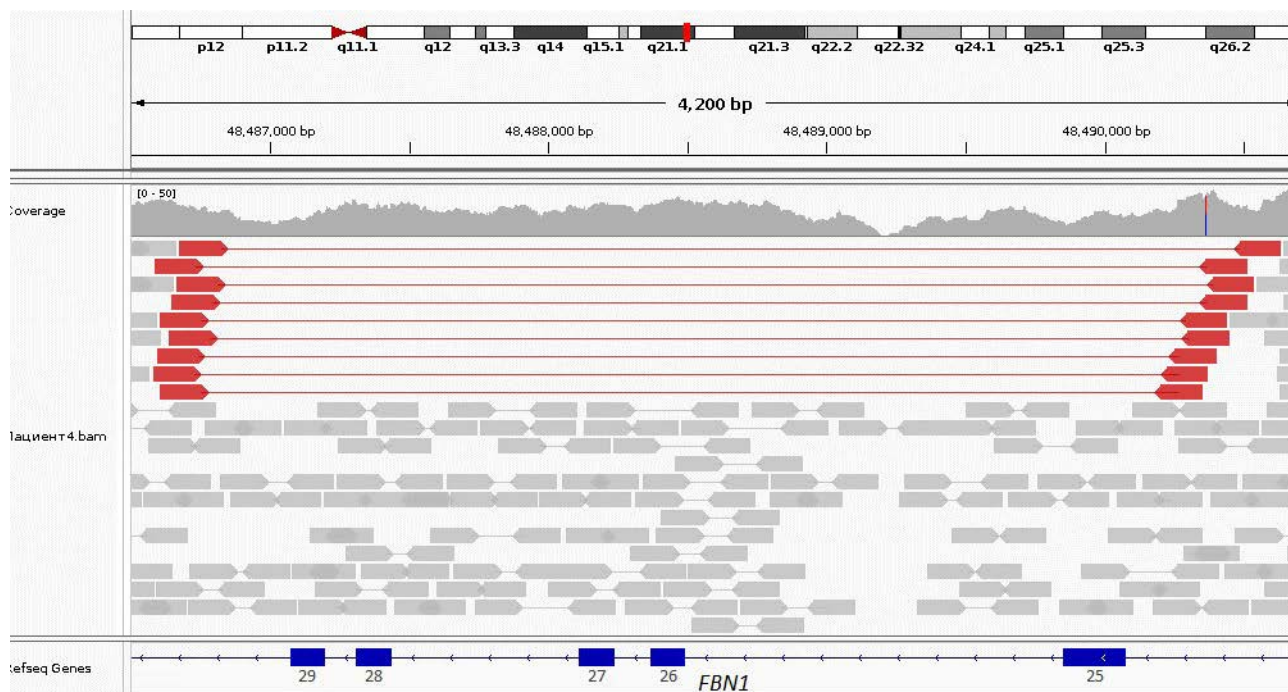


Рис. 5. Гетерозиготная делеция экзонов 25–29-го гена *FBN1* у пациента 4 при визуализации данных полногеномного секвенирования в приложении Integrative Genomics Viewer (IGV).

Fig. 5. Heterozygous deletion of exons 25–29 of the *FBN1* gene in patient 4 when visualizing whole-genome sequencing data in the Integrative Genomics Viewer (IGV) application.

к его гаплонедостаточности. По данным литературы, гаплонедостаточность *FBN1*, связанная с мутациями в 24–32-м экзонах, приводящими к укорочению белка, характеризуется более легкими фенотипами по сравнению с доминант-негативным эффектом миссенс-мутаций [13].

Анализируя клинические проявления у четвертого ребенка, можно сделать вывод, что, в отличие от других описанных нами детей, у него отмечается более тяжелое поражение скелета. Тяжесть поражения может быть обусловлена крупной делецией 25–29-го экзона гена *FBN1*, кодирующих большое число доменов, подобных эпидермальному фактору роста (сbEGF), важных для сборки микрофибрилл. На примере этого наблюдения следует обратить внимание на трудность диагностического поиска каузативной мутации. Кроме того, при постановке диагноза наследственного заболевания в первую очередь необходимо обращать внимание на клиническую картину и в отсутствие результата молекулярно-генетического исследования не снимать предполагаемый диагноз.

В связи с быстро прогрессирующим поражением сердечно-сосудистой и других систем органов при неонатальной форме синдрома Марфана ранняя идентификация этого заболевания и своевременное оказание специализированной медицинской помощи имеют жизненно важное значение. Для практикующих врачей важно при рождении ребенка с прогероидными изменениями кожи, арахнодактилией, длинным и узким лицом в первую очередь исключить неонатальную форму синдрома Марфана. В первые месяцы после рождения следует провести эхокардиографию и молекулярно-генетическое исследование гена *FBN1* с последующей консультацией генетика с целью анализа типа мутации и ее локализации. При наличии миссенс-мутаций в экзонах с 24-го по 32-й рекомендуется определение показаний к госпитализации в кардиохирургический центр или отделение патологии новорожденных. В отсутствие таковых рекомендуется на амбулаторном этапе раз в 2 нед проводить эхокардиографическое исследование с оценкой функции клапанов сердца, размеров камер и функции желудочков сердца. В случае выяв-

ления недостаточности клапанов и дилатации аорты необходимо максимально рано назначать терапию, направленную на профилактику сердечной недостаточности и прогрессирования дилатации аорты. При наличии мутаций, приводящих к укорочению белка *FBN1* (по типу loss of function), рекомендуется также проводить эхокардиографию один раз в месяц с ранним назначением медикаментозной терапии.

Роль генетических модификаторов в тяжести течения неонатальной формы синдрома Марфана еще предстоит выяснить. Часть предполагаемых генетических модификаторов описана ранее, их дальнейшее обнаружение позволит понять причины различной тяжести заболевания у пациентов с одинаковым каузативным генетическим вариантом либо внутрисемейной вариабельности фенотипических проявлений синдрома Марфана [15].

Таким образом, тяжелое мультисистемное поражение у пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана требует всестороннего обследования и экспертизы специалистов из разных областей медицины — педиатров, генетиков, кардиологов, ортопедов, офтальмологов, хирургов и др.

Заключение

Продемонстрированы четыре клинических случая неонатальной формы синдрома Марфана:

- у 2 пациентов определена одинаковая миссенс-мутация — гетерозиготный вариант в 25-м экзоне гена *FBN1* chr15:48489896C>T (rs140593; ClinVar:177648; NM_000138.5: c3037G>A), приводящий к замене глицина на аргинин в 1013-м положении белка p.Gly1013Arg, но при этом — разная клиническая картина по степени поражения разных систем органов, что может свидетельствовать о наличии генетических модификаторов;
- пациент с мутацией сайта сплайсинга с относительно легким течением заболевания, что подтверждает данные литературы;
- в ходе длительного диагностического поиска нам удалось выявить редкий генетический вариант у ребенка с крайне тяжелыми повреждениями скелета — делецию экзонах с 25-го по 29-го.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.S., Burratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(12): 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
2. Marelli S., Micaglio E., Taurino J., Salvi P., Rurali E., Perrucci G.L. et al. Marfan Syndrome: Enhanced Diagnostic Tools and Follow-up Management Strategies. *Diagnostics* (Basel) 2023; 13(13): 2284. DOI: 10.3390/diagnostics13132284
3. Stheneur C., Faivre L., Collod-Bérout G., Gautier E., Binquet C., Bonithon-Kopp C. et al. Prognosis factors in probands with an *FBN1* mutation diagnosed before the age of 1 year. *Pediatr Res* 2011; 69(3): 265–270. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182097219
4. Faivre L., Collod-Bérout G., Callewaert B., Child A., Binquet C., Gautier E. 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(4):491–501. DOI: 10.1038/ejhg.2008.207
5. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10–12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochem J* 2016; 473(7): 827–838. DOI: 10.1042/BJ20151108

6. Семякина А.Н., Близнец Е.А., Воинова В.Ю., Боченко С.В., Харабадзе М.Н., Николаева Е.А., Поляков А.В. Синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) у детей: клиническая симптоматика, диагностика, лечение и профилактика. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(5): 47–51. [Semyachkina A.N., Gemini E.A., Voinova V.Yu., Bochenkov S.V., Kharabadze M.N., Nikolaeva E.A., Polyakov A.V. Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly) in children: clinical symptoms, diagnosis, treatment and prevention. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2016; 61(5): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–47–51
7. Genome Analysis Toolkit <https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germline-short-variant-discovery-SNPs-Indels> / Ссылка активна на 3.05.2024
8. Chen X., Schulz-Trieglaff O., Shaw R., Barnes B., Schlesinger F., Källberg M. et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. Bioinformatics 2016; 32(8): 1220–1222. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv710
9. McLaren, W., Gil, L., Hunt, S.E. Ritchie G.R.S., Thormann A., Flicek P., Cunningham F. et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. Genome Biol 2016; 17: 122. DOI: 10.1186/s13059–016–0974–4
10. Tiecke F., Katzke S., Booms P., Robinson P.N., Neumann L., Godfrey M. et al. Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24–40. Eur J Hum Genet 2001; 9(1): 13–21. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200582
11. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал 2012; (4s4): 1–27. [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the chambers of the heart. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2012; (4s4): 1–27. (in Russ.)]
12. Макаров Л.М., Коломатова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2014; 2: 6–71. [Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian recommendations on the use of holter monitoring techniques in clinical practice. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2014; 2: 6–71. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560–4071–2014–2–6–71
13. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., Ropers J., Ould Ouali N., Affoune A. et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with *FBN1* pathogenic variants. Genet Med 2021; 23(7): 1296–1304. DOI: 10.1038/s41436–021–01132-x
14. Макаров Л.М., Киселева И.И., Долгих В.В., Бимбаев А.Б., Баирова Т.А., Дроздова А.И. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2006; 85(2): 43–10. [Makarov L.M., Kiseleva I.I., Dolgih V.V., Bimbaev A.B., Bairova T. A., Drozdova A.I. Standard ECG parameters in children. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2006; 85(2): 43–10. (in Russ.)]
15. Jimenez Y., Paulsen C., Turner E., Iturra S., Cuevas O., Layson G. et al. Exome Sequencing Identifies Genetic Variants Associated with Extreme Manifestations of the Cardiovascular Phenotype in Marfan Syndrome. Genes (Basel) 2022; 13(6): 1027. DOI: 10.3390/genes13061027

Поступила: 18.03.24

Received on: 2024.03.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Авторы выражают благодарность благотворительному фонду «Геном жизни» за помощь в молекулярно-генетическом исследовании и лично Ольгу Сергеевну Грознову- директора фонда.

The author expresses gratitude to the charitable foundation "Genome of Life" for its assistance in the molecular genetic study of patients, and personally to Olga Sergeevna Groznova - to the Director of the foundation