

## Клинико-генетические характеристики российской когорты детей с синдромом Марфана

Д.Ю. Грицевская, А.Н. Путинцев, Д.А. Никольский, А.Н. Семячкина, Е.А. Николаева, М.А. Школьникова, В.Ю. Воинова

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

### Clinical and genetic features of the Russian cohort of children with Marfan syndrome

D.Yu. Gritsevskaia, A.N. Putintsev, D.A. Nikolskij, A.N. Semjachkina, E.A. Nikolaeva, M.A. Shkolnikova, V.Yu. Voinova

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

Синдром Марфана (OMIM # 154700) — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание соединительной ткани, обусловленное мутациями в гене *FBNI* и характеризующееся выраженной вариабельностью клинической картины, в том числе сердечно-сосудистых проявлений. Причины этой вариабельности недостаточно изучены и к настоящему времени выявлено относительно мало генофенотипических корреляций. Обследованы 66 детей с синдромом Марфана с целью выявления генофенотипических корреляций. Использованы биохимические, функциональные и генетические методы исследований, благодаря которым подтверждена положительная корреляция между эктопией хрусталика и миссенс-вариантами в гене *FBNI*. Кроме того, пациенты с мутациями по типу потери функции, в отличие от пациентов с миссенс-мутациями, имеют статистически значимо большие размеры аорты, ранний дебют деформации стоп, выраженную долихостеномелию, более высокую частоту развития контрактур локтевого сустава, деформации грудной клетки, дилатации аорты. Пациенты с миссенс-вариантами с потерей остатков цистеина, в отличие от пациентов без вовлечения цистеина демонстрируют более ранний дебют деформации позвоночника, больший уровень натриуретического пептида, большие размеры аорты, чаще страдают деформацией грудной клетки, в частности, килевидной, имеют эктопию хрусталика и более выраженную тенденцию к развитию остеопороза. У пациентов с мутациями в экзонах с 11-го по 20-й, в отличие от пациентов с мутациями в других экзонах, реже выявляются килевидная деформация грудной клетки и дилатация аорты, а также менее выражена долихостеномелия. Пациенты с мутациями в экзонах с 51 по 66 независимо от типа мутации, реже других имеют эктопию хрусталика. Таким образом, на основании анализа генофенотипических корреляций в когорте из 66 детей с синдромом Марфана определен ряд статистически значимых корреляций фенотипических признаков синдрома Марфана с типом мутации и ее локализацией в гене *FBNI*. Исследование подтвердило, что устойчивые генофенотипические корреляции приобретают все большую важность для понимания вариабельности клинической картины и прогноза тяжести течения заболевания.

**Ключевые слова:** дети, генотип-фенотип, ген *FBNI*, гаплонедостаточность, доминантонегативный эффект.

**Для цитирования:** Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Школьникова М.А., Воинова В.Ю. Клинико-генетические характеристики российской когорты детей с синдромом Марфана. РОС ВЕСТН ПЕРИНАТОЛ И ПЕДИАТР 2024; 69:(6): 34–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-34-42

Marfan syndrome (OMIM #154700) is an autosomally dominantly inherited connective tissue disorder caused by mutations in the *FBNI* gene and is marked by significant clinical variability, including cardiovascular manifestations. The causes of this variability remain inadequately studied, and relatively few genotype-phenotype correlations have been identified to date. In this study, we examined 66 children with Marfan syndrome to identify genotype-phenotype correlations. Biochemical, functional, and genetic research methods were employed, confirming a positive correlation between ectopia lentis and missense variants in the *FBNI* gene. Additionally, in our cohort, patients with loss-of-function (LoF) mutations, compared to those with missense mutations, statistically showed larger aortic dimensions, earlier onset of foot deformities, marked dolichostenomelia, a higher frequency of elbow contractures, chest deformities, and aortic dilation. Patients with missense variants involving cysteine loss, as opposed to those without cysteine involvement, demonstrated an earlier onset of spinal deformity, higher natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, larger aortic sizes, increased prevalence of chest deformities, particularly carinatum, ectopia lentis, and a greater propensity for osteoporosis. Patients with mutations in exons 11 to 20, compared to those with mutations in other exons, were less likely to exhibit pectus carinatum and aortic dilation and had less pronounced dolichostenomelia. Patients with mutations in exons 51 to 66, regardless of mutation type, were less likely to present with ectopia lentis. Thus, based on an analysis of genotype-phenotype correlations in a cohort of 66 children with Marfan syndrome, we identified several statistically significant correlations between phenotypic features of Marfan syndrome and mutation type and location within the *FBNI* gene. This study confirmed that stable genotype-phenotype correlations are increasingly important for understanding clinical variability and for predicting disease severity.

**Key words:** children, genotype-phenotype, *FBNI* gene, haploinsufficiency, dominant-negative effect.

**For citation:** Gricevskaia D.Yu., Putincev A.N., Nikolskij D.A., Semjachkina A.N., Nikolaeva E.A., Shkolnikova M.A., Voinova V.Yu. Clinical and genetic features of the Russian cohort of children with Marfan syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(6): 34–42 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-34-42

Синдром Марфана (OMIM # 154700) — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание соединительной ткани, распространенность которого составляет 1:5000 [1]. В связи с повсе-

местным распространением соединительной ткани в организме при данном синдроме в патологический процесс вовлечены практически все системы органов.

В 1991 г. детский кардиолог Hal Dietz выявил генетическую причину синдрома Марфана — мутации гена *FBNI*, кодирующего белок фибрillin-1, который служит компонентом внеклеточного матрикса и регулятором активности сигнального пути TGF- $\beta$  [2]. Ген *FBNI* состоит из 66 экзонов.

Синдром Марфана — уникальный синдром дисплазии соединительной ткани, к развитию которого ведет сочетание двух патофизиологических механизмов: 1) нарушение структурной функции фибрillина-1, вероятно, вследствие миссенс-мутаций; 2) нарушение регуляторной функции сигнального пути TGF- $\beta$  вследствие мутаций по типу потери функции (loss of function — LoF) [3]. Первый механизм наиболее ярко проявляется эктопией хрусталика у детей с миссенс-мутациями гена *FBNI*. Так, согласно гипотезе L. Faivre и соавт. [3], а также P. Arnaud и соавт. [4] нарушение структуры фибрillина-1 вследствие, например, потери цистeinовых остатков из-за миссенс-мутаций, ведет к несостоительности связочного аппарата хрусталика и, следовательно, его дислокации [3, 4]. Проявлением второго патогенетического механизма служат ускоренный рост костей и дилатация аорты, у детей с LoF-мутациями выраженные в большей степени, чем у детей с миссенс-мутациями. В костной ткани гаплонедостаточность фибрillина-1 из-за LoF-мутаций, вероятно, приводит к нарушению передачи сигналов по пути TGF- $\beta$ , вызывая ускоренный рост костей [3].

Несмотря на известную этиологию и успехи в исследовании патогенеза синдрома Марфана, механизм, с помощью которого мутации в *FBNI* приводят к заболеванию, до конца не ясен. В основном это связано с отсутствием к настоящему времени достаточно изученных генофенотипических корреляций,

позволяющих пролить свет на звенья патогенеза заболевания. С момента открытия гена *FBNI* как причины синдрома предприняты многочисленные попытки изучения генофенотипических корреляций, но и по сей день исследователи в этой области сталкиваются с трудностями их поиска. Показано, что тип и локализация мутаций имеют решающее значение в формировании клинических проявлений. Так, мутации этого гена могут не только приводить к возникновению синдрома Марфана, но и в зависимости от локализации в конкретном экзоне, могут вызывать отличные от синдрома Марфана по клинической картине и течению другие заболевания, такие как синдромы Вейля—Марчезани, гелеофизической дисплазии 2-го типа, марфаноид-прогероид-липодистрофии и т.д. [5].

Первоначальные неудачные попытки поиска гено-тип-фенотип корреляций основывались на разделении пациентов по клиническим характеристикам. В то же время генетическим особенностям не уделялось должного внимания. Лишь с развитием технологии секвенирования нового поколения (NGS) стало возможным генетически характеризовать большие когорты больных и исследовать особенности фенотипа в зависимости от типа и позиции мутации в гене *FBNI*. К настоящему времени выявлено несколько корреляций. Одна из наиболее известных описана выше относительно наличия эктопии хрусталика у пациентов с миссенс-вариантами и ее практическое отсутствие у пациентов с LoF-мутациями. В то же время у пациентов с гаплонедостаточностью наблюдаются более тяжелые поражения скелета и кожи, а именно более выражены высокорослость, арахнодактилия, долихостеномелия, деформация грудной клетки, высокое небо, плоскостопие, кожные стрии [3, 5]. Еще одной достоверной корреляцией, выявленной к настоящему времени, является более выраженное поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с LoF-мутациями по сравнению с таковыми у пациентов с миссенс-мутациями. Более выраженное поражение сердечно-сосудистой системы подразумевает высокий риск расслоения аорты, больший риск хирургического вмешательства, сердечно-сосудистой смерти, любого сердечно-сосудистого осложнения [6].

Проведен ряд исследований корреляций внутри групп пациентов с миссенс-мутациями. Ввиду того что фибрillины представляют собой внеклеточные белки с самым высоким содержанием остатков цистеина (14%), участвующих в дисульфидных связях и играющих важную роль в формировании структуры и функционировании фибрillина, проведены сравнения между пациентами с миссенс-мутациями, затрагивающими цистеин, и пациентами с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина или создающими дополнительный цистеин. Миссенс-мутации с потерей цистеина связаны с более тяжелым сердечно-сосудистым фенотипом (частое расслоение аорты или хирургическое вмешательство;

© 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  
Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6080-7445

Никольский Дмитрий Анатольевич — вед. инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7352-7338  
Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Института Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Школьникова Мария Александровна — д.м.н., проф., гл. детский кардиолог, 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

*p*<0,0001), с крайне тяжелым повреждением скелета и большим риском эктопии хрусталика. Напротив, миссенс-варианты, ведущие к включению в белок дополнительного цистеина, связаны с меньшей степенью поражения аорты и более легким вовлечением скелета. Наконец, миссенс-варианты, не изменяющие содержание цистеина в фибрillinе-1, связаны с промежуточным риском развития поражения аорты, но тяжелого повреждения скелета и наименьшим риском эктопии хрусталика [3, 4, 7].

В зависимости от локализации мутации также выявлены некоторые корреляции. Например, наиболее тяжелое течение синдрома Марфана ассоциировано с «неонатальной областью» гена, включающей с 24-го по 32-й экзоны, которые кодируют 12 доменов сbEGF (подобных эпидермальному фактору роста), важных для сборки микрофибрилл. В то же время мутации, расположенные в экзонах 59–65, связаны с более легкими фенотипами синдрома Марфана. Кроме того, миссенс-мутации в экзонах 1–10, затрагивающие аминокислоты, расположенные перед богатой пролином областью фибрillина-1, связаны с умеренными нарушениями сердечно-сосудистой системы [8]. Зависимость фенотипа от локализации мутации объясняется тем, что различные экзоны гена *FBN1* кодируют разные функциональные домены, нарушая тем самым либо структурную, либо сигнальную функцию белка *FBN1*.

Следует отметить более выраженное повреждение у мужчин в сравнении с женщинами аорты и меньшее — скелета [4]. Помимо этого, обнаружено, что дети, унаследовавшие каузативный вариант именно от матери, которая перенесла операцию на аорте или ее расслоение, также имеют высокую вероятность расслоения аорты или оперативного вмешательства на ней [9].

Предпринимались попытки изучить наследуемость клинических признаков. Самая высокая наследуемость показана для эктопии хрусталика (> 60%). Тем не менее большинство особенностей скелета или сердечно-сосудистой системы демонстрировали наследуемость от 40 до 60% [9]. Это может свидетельствовать об особом влиянии генетических модификаторов на проявление тех или иных признаков синдрома.

Несмотря на большую доступность молекулярно-генетического исследования в последние годы, в постановке диагноза синдрома Марфана по-прежнему важную роль играет клиническое обследование ребенка. Диагноз синдрома Марфана ставится на основании Гентских критериев, которые включают генетический анализ, семейный анамнез и спектр клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы, скелета и органа зрения [10]. Учитывая, что признаки поражения органа зрения и скелетной системы в большинстве случаев манифестируют гораздо раньше, чем сердечно-сосудистые аномалии, а основной причиной смерти при этом заболевании

служит разрыв аневризмы аорты, выявление корреляций между поражениями разных систем и органов имеет важное прогностическое значение [11]. Выявление новых генофенотипических корреляций позволяет специалистам на основании типа и локализации каузативной мутации прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения, определять тактику медикаментозного и хирургического лечения и профессионально ориентировать ребенка.

**Цель исследования:** выявить у детей с синдромом Марфана корреляции основных клинических признаков с типом и позицией каузативной мутации в гене *FBN1*, а также установить межсистемные корреляции.

#### Характеристика детей и методы исследования

С октября 2021 г. по декабрь 2023 г. в отдел клинической генетики последовательно были госпитализированы 80 детей в возрасте от 0 до 18 лет с клиническими признаками синдрома Марфана. Состояние всех пациентов было оценено с помощью пересмотренных Гентских критериев [12]. Синдром Марфана подтвержден у 69 пациентов. Средний возраст в группе составил 12 лет; включены в исследование 36 девочек и 33 мальчика.

Молекулярно-генетический анализ проведен всем 69 (100%) пациентам. У 30 (44%) пациентов проведено полногеномное исследование в лаборатории Evogen, благодаря финансовой поддержке благотворительного фонда «Геном жизни», 7 (11%) пациентам выполнено полноэкзонное секвенирование, 27 (40%) — исследование панели 166 генов соединительнотканной дисплазии, 5 (5%) — таргетное секвенирование гена *FBN1*.

У всех пациентов исследованы показатели биохимического анализа крови — ионизированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, N-концевой предшественник натрийуретического пептида (NT-proBNP).

На основании пересмотренных Гентских критериев [12] у всех пациентов выполнена балльная оценка вовлеченностии соединительной ткани (см. таблицу). Оценка ≥7 баллов отражает диагностически значимое вовлечение соединительной ткани.

Сердечно-сосудистые проявления синдрома были оценены с использованием эхокардиографической системы (Philips Affiniti 70 с датчиками 7, 5 и 3 МГц). Митральный и трехстворчатый клапаны оценивали из паракардиальной позиции по длинной оси и из апикальной четырехкамерной позиции. Пролапс митрального клапана и пролапс трехстворчатого клапана определяли как утолщение створки более 5 мм и ее систолический прогиб в предсердие более чем на 2 мм [13]. Регургитацию митрального клапана и трехстворчатого клапанов оценивали во время систолы из паракардиальной позиции по короткой и длинной осям с использованием метода импульсной допплерографии. Классифицировали степень на легкую, среднетяжелую или тяже-

**Таблица. Оценка вовлеченности соединительной ткани у пациентов с синдромом Марфана согласно Гентским критериям**  
**Table. Assessment of connective tissue involvement in patients with Marfan syndrome according to the Ghent criteria**

Показатель	Оценка, баллы
Положительные симптомы «большого пальца» и «запястья»	3
Килевидная деформация грудной клетки	2
Асимметрия или воронкообразная грудная клетка	1
Плоско-вальгусная деформация стоп	2
Плоская стопа	1
Пневмоторакс	2
Дуральная эктазия	2
Протрузия вертлужной впадины	2
Положительные отношения размаха рук к росту и нижнего сегмента к росту	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Уменьшение разгибания локтевого сустава	1
Лицевой дисморфизм (3 из 5 признаков) — долихоцефалия, энофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия верхней и/или нижней челюсти, ретрогнатия)	1
Кожные стрии в нетипичных местах, не связанные с изменением массы тела	1
Миопия средней (3–6 диоптрий) и высокой (более 6 диоптрий) степеней	1
Пролапс митрального клапана	1

лую в соответствии с рекомендациями [14]. Корень аорты оценивал из паракардиальной позиции по длинной оси. Каждое измерение было индексировано к площади поверхности тела — таким образом был посчитан Z-критерий по следующей формуле:  $Z = (ДКа - ДДКа) / k$ , где  $k$ : для возраста до 20 лет — 0,18, от 20 до 39 лет — 0,24 от 40 лет — 0,37; ДКа — диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы; ДДКа — должный диаметр корня аорты. Z-критерий более 3 единиц расценивали как дилатацию аорты.

Все пациенты консультированы офтальмологом, проведен осмотр с помощью щелевой лампы. Определяли наличие аномалий рефракции и эктопии хрусталика.

**Статистический анализ.** Для оценки различий между малыми независимыми выборками по уровню количественного признака использовали медианный критерий для независимых выборок и U-критерий Манна–Уитни. Уровень значимости менее 0,05 проверки нулевой гипотезы считали значимым. Для сравнения двух независимых малых выборок по качественному (номинальному) признаку использовали точный критерий Фишера, критический уровень значимости 0,05. Для сбора данных применяли информационно-аналитическую платформу «Цифровой фенотип» [15]. Статистический анализ данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

## Результаты

При молекулярно-генетическом исследовании показано, что среди выявленных мутаций 38 (58%) составляли LoF-варианты, которые приводили к гаплонедостаточности (нонсенс, мутации сайта

сплайсинга, сдвиг рамки считывания, делеции, мутации сайта сплайсинга), 28 (42%) были миссенс-мутациями (12 пациентов с потерей цистеина, 16 пациентов без вовлечения цистеина).

С целью поиска корреляций клинических проявлений с типом мутации мы сравнивали между собой следующие группы:

- пациентов с вариантами, приводящими к гаплонедостаточности ( $n=38$ ), с пациентами, имевшими миссенс-варианты ( $n=28$ );
- пациентов с миссенс-вариантами и потерей остатков цистеина ( $n=12$ ) с пациентами с миссенс-вариантами без вовлечения цистеина ( $n=16$ ).

При сравнении пациентов с LoF-мутациями с пациентами с миссенс-вариантами установлено, что у пациентов с миссенс-вариантами эктопия хрусталика встречалась гораздо чаще, чем у пациентов с LoF-мутациями ( $p=0,001$ ). У пациентов с LoF-вариантами, по сравнению с пациентами с миссенс-вариантами:

- средний Z-критерий на уровне фиброзного кольца и синусов Вальсальвы больше ( $p=0,013$  и  $p=0,045$  соответственно; рис. 1, а, б);
- чаще выявляется дилатация аорты ( $p=0,02$ );
- меньше возраст дебюта деформации стоп ( $p=0,049$ ; рис. 1, в);
- более выражена долихостеномелия, т.е. размах рук/рост ( $p=0,002$ ) (рис. 1, г);
- чаще наблюдаются деформация грудной клетки и ограничение разгибания локтевого сустава ( $p=0,02$  и  $p=0,034$  соответственно);
- гораздо выше уровень натрийуретического пептида в биохимическом анализе крови ( $p=0,016$ ; рис. 1, д).

У пациентов с миссенс-вариантами с потерей остатков цистеина, по сравнению с пациентами с миссенс-вариантами без вовлечения цистеина, выявлены следующие статистически значимые корреляции:

- больше средний Z-критерий на уровне синусов Вальсальвы ( $p=0,03$ ) (рис. 2, а);
- раньше манифестируала деформация позвоночника ( $p=0,024$ ; рис. 2, б);

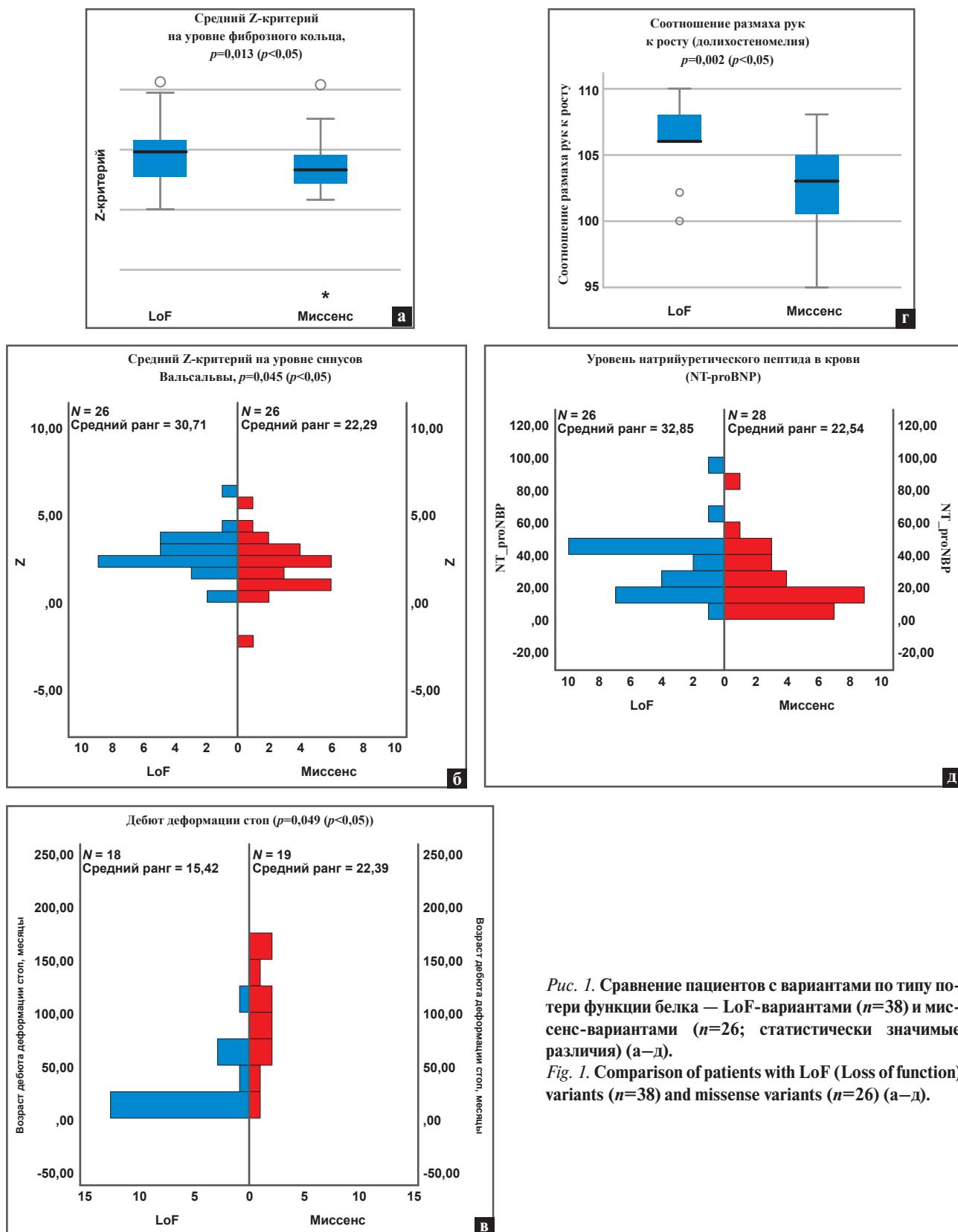


Рис. 1. Сравнение пациентов с вариантами по типу потери функции белка — LoF-вариантами ( $n=38$ ) и миссенс-вариантами ( $n=26$ ; статистически значимые различия) (а–д).

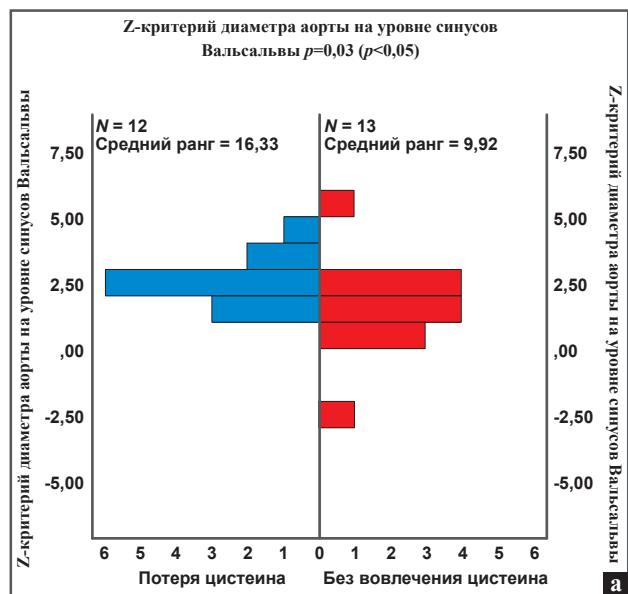
Fig. 1. Comparison of patients with LoF (Loss of function) variants ( $n=38$ ) and missense variants ( $n=26$ ) (a–d).

— чаще наблюдалась деформация грудной клетки, преимущественно килевидная ( $p=0,003$  и  $p=0,021$  соответственно);

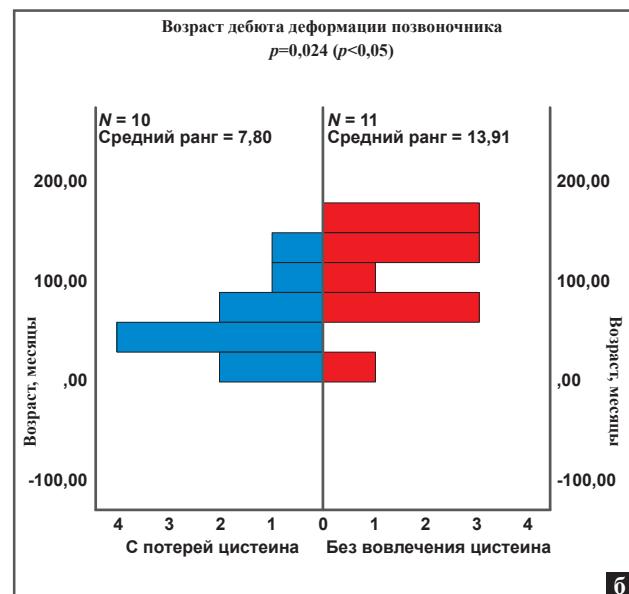
— выше уровни фосфора и щелочной фосфатазы в биохимическом анализе крови ( $p=0,037$  и  $p=0,053$  соответственно; рис. 2, в, г).

Для того чтобы упростить выявление ассоциаций клинических признаков с позицией мутации в гене *FBN1*, пациентов распределили на 5 групп в зависимости от пораженного мутацией экзона. Первая группа включала пациентов с мутациями в экзонах с 1-го по 10-й (13 пациентов), вторая — с 11-го по 20-й (15 пациентов), третья — с 21-го по 35-й (8 пациентов), четвертая — с 36-го по 50-й (15 пациентов) и пятая — с 51-го по 66-й (15 пациентов). Распределение типов мутаций было равномерным во всех указанных группах, практически одинако-

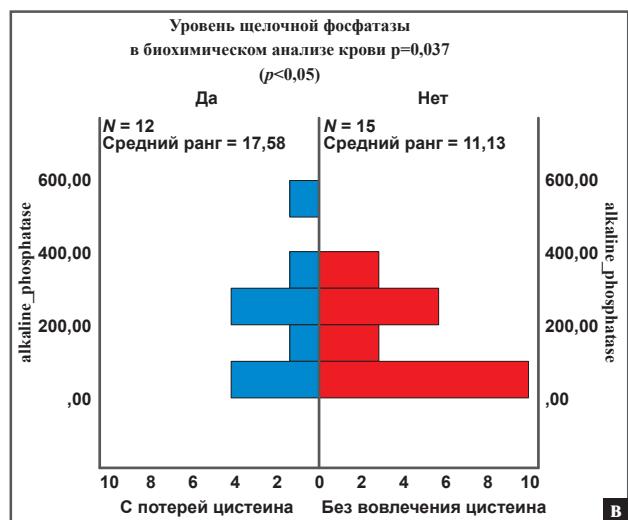
вым были также возраст и число пациентов. В первой группе детей с мутациями в экзонах с 1-го по 10-й, кодирующих домены, подобные трансформирующему фактору роста 1 (TB1), эпидермальному фактору роста 1–3 (EGF-like 1–3), кальцийсвязывающему эпидермальному фактору роста 4–5 (EGF-like calcium-binding 4–5), имелся более ранний дебют деформации стоп по сравнению с остальными группами ( $p=0,043$ ). Во второй группе детей с мутациями в экзонах с 11-го по 20-й, кодирующих домены TB2–3, EGF-подобный 6, EGF-подобные кальцийсвязывающие домены 7–12, у пациентов реже, чем в остальных группах, наблюдалось указание на дилатацию аорты ( $p=0,016$ ), килевидную деформацию грудной клетки ( $p=0,042$ ), а также менее выраженная долихостеномелия ( $p=0,043$ ). В шестой группе детей с мутациями в экзонах с 51-го по 66-й, кодирующих



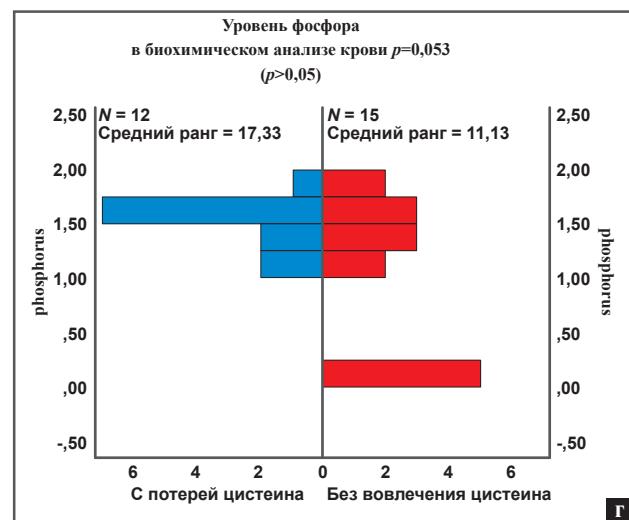
а



б



в



г

Рис. 2. Сравнение пациентов с миссенс-вариантами с потерей остатков цистеина ( $n=12$ ) и миссенс-вариантами без вовлечения цистеина ( $n=16$ ) (а–г).

Fig. 2. Comparison of patients with missense variants with loss of cysteine residues ( $n=12$ ) and missense variants without cysteine involvement ( $n=16$ ) (a–g).

EGF-подобные кальцийсвязывающие домены 36–47, TB9, пациенты реже остальных страдали эктопией хрусталика ( $p=0,022$ ).

Особую подгруппу составили 4 детей с мутациями в экзонах с 24-го по 32-й, у которых наблюдалась неонатальная форма синдрома Марфана, характеризующаяся особой тяжестью клинических проявлений. У этих пациентов определялись признаки заболевания уже в момент рождения: длинные конечности и пальцы, гипермобильность суставов и контрактуры, характерное выражение лица с энофтальмом и скошенными вниз глазными щелями и сморщенными ушными раковинами, прогериодный фенотип, дефицит массы тела, а также тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы. У 2 из этих пациентов отмечались одинаковые миссенс-мутации *c.3037G>A* (*p.Gly1013Arg*), один пациент имел мутацию сайта сплайсинга *c.3839-1G>A* и одна девочка — делецию экзонов 25–29 — *c.2855-186\_3589+301del* протяженностью 3491 п.н. с точками разрыва в 24-м и 29-м инtronах, приводящую к выпадению 245 аминокислотных остатков (*p.952\_1196del*), без сдвига рамки считывания.

Кроме того, мы провели поиск статистически значимых межсистемных корреляций (между отдельными клиническими признаками). В нашем исследовании статистически значимо коррелировали наличие дилатации аорты с миопией тяжелой степени ( $p=0,003$ ) и плосковальгусной деформацией стоп ( $p=0,032$ ). Выявлена тенденция к достоверности корреляций между дилатацией аорты и нарушением разгибания локтевого сустава ( $p=0,094$ ), а также между дилатацией аорты и килевидной деформацией грудной клетки ( $p=0,088$ ).

## Обсуждение

В ходе исследования выявлены новые корреляции генотип–фенотип и подтверждены ранее описанные. В когорте обследованных нами пациентов, как и ранее описано, эктопия хрусталика имеется в основном у пациентов с миссенс-вариантами и практически отсутствует у пациентов с LoF-мутациями. В то же время у пациентов с LoF-мутациями чаще определяются дилатация аорты и в среднем большие ее размеры, чем у пациентов с миссенс-мутациями, имеются большие поражения скелета, включающие долихостеномелию, деформацию грудной клетки. В нашей когорте пациенты с мутациями, обусловливающими потерю цистеина, имеют более обширное поражение сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем и глаз, в отличие от пациентов с миссенс-мутациями, ведущими к включению цистеина или не влияющими на него. Таким образом, в российской когорте детей подтверждены данные, полученные в ряде исследований [3–9].

Ряд генофенотипических корреляций был установлен впервые, благодаря достаточно предста-

вительной группе пациентов и дизайну нашего исследования. Все ранее опубликованные работы по обсуждаемой теме объединяли следующие особенности: 1) проводился ретроспективный анализ больших когорт пациентов (более 1000); 2) имелся большой возрастной диапазон (в основном пациенты включались в исследования в возрасте от рождения до 72 лет); 3) генофенотипические корреляции изучались для очень небольшого числа фенотипических признаков.

В отличие от ранее проведенных исследований наша работа имеет следующие преимущества. Все пациенты обследованы по единому плану и с применением современных генетических технологий, в том числе полногеномного секвенирования (у 44%), предоставившего нам дополнительные возможности, в частности в плане выявления крупных делеций и дупликаций. Например, у ребенка с неонатальной формой синдрома Марфана обнаружена крупная делеция гена *FBN1*, затрагивающая 3491 п.н. и приводящая к выпадению 245 аминокислотных остатков *p.952\_1196del*, кодируемый экзонами с 25-го по 29-й, без сдвига рамки считывания.

Проведенное нами глубокое фенотипирование каждого пациента позволило впервые сопоставить ряд фенотипических признаков и их сочетаний с генетическими особенностями. Так, при локализации каузативного варианта в экзонах с 11-го по 20-й реже, чем в остальных случаях, у больных определялись дилатация аорты, килевидная деформация грудной клетки и диспропорции скелета (долихостеномелия). Дети с мутациями в экзонах с 51-го по 66-й реже остальных страдали эктопией хрусталика.

В нашу группу были включены только дети в возрасте от 0 до 18 лет. Мы смогли детально изучить анамнез заболевания пациентов, в том числе возраст дебюта каждого признака, а также, имея дело с новорожденными пациентами, непосредственно быть свидетелями дебюта отдельных клинических проявлений. Так, в нашем исследовании мы впервые выявили более ранний дебют деформации стоп у пациентов с LoF-мутациями. Кроме того, нами впервые показано, что больные дети с миссенс-мутациями, ведущими к потере цистеина в белке, раньше начинают страдать деформацией позвоночника, чем пациенты с другими миссенс-вариантами.

В нашей группе, в отличие от предыдущих исследований, оценивалось большее количество клинических признаков, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Нами впервые выявлено, что пациенты с LoF-мутациями чаще, чем пациенты с миссенс-мутациями, страдают контрактурами локтевых суставов, а также имеют более высокие уровни натрийуретического пептида в крови. Последняя корреляция имеет особенно важное значение для диагностики и профилактики хронической сердечной недостаточности. Тем не менее пациенты

с миссенс-мутациями с потерей цистеина, в отличие от пациентов с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина, имеют более высокие уровни фосфора и щелочной фосфатазы в крови. Данная корреляция свидетельствует о большем изменении минерального состава костей в конкретной группе пациентов. Рекомендовано проведение дополнительных исследований с целью выявления большей степени риска развития остеопороза у пациентов с миссенс-мутациями с потерей цистеина.

Для клиницистов особенно важно прогнозировать течение заболевания на основе результатов клинического осмотра и доступных инструментальных исследований. Этому напрямую способствует выявление новых корреляций между клиническими признаками. Наибольшее клиническое значение имеет выявление ассоциаций между различными легко идентифицируемыми и рано проявляющимися клиническими симптомами и степенью поражения аорты как фактора, напрямую определяющего прогноз. Согласно данным предыдущих исследований только одна ассоциация между признаками, характеризующими поражение различных систем организма, была признана значимой: между арахнодактилией и расширением аорты [9]. Нами выявлены две новые прогностически значимые корреляции — дилатация аорты с миопией тяжелой степени и дилатация аорты с плосковальгусной деформацией стоп. Нельзя не отметить тенденцию к достоверности в ассоциации между дилатацией аорты и нарушением разгибания локтевого сустава и килемидной деформацией грудной клетки. Это интересный и потенциально прогностически значимый результат при увеличении числа наблюдений. Установление межсистемных корреляций будет способствовать повышению точности прогноза, особенно в сочетании с результатами генетического обследования пациента.

Анализ генофенотипических корреляций крайне важен и для изучения патофизиологических механизмов заболевания. Так, корреляции, обнаруженные между характерными признаками поражения опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем, с одной стороны, и глаз, с другой стороны, могут быть объяснены различием в выполняемой функции фибрillinовых микрофибрill в костной,

сердечно-сосудистой и зрительной системах. В костной и сердечно-сосудистой системах это медиаторная и структурная функции, в зрительной системе — структурная.

В формировании дилатации аорты важную роль играет повышенная активность сигнального пути TGF- $\beta$ . Так, детский кардиолог J.P. Habashi и соавт. [17] изучали мышей с моделированным синдромом Марфана по типу LoF и обнаружили, что у 14-недельных мышей гистологически изменена стенка аорты, а также отмечено повышенное отложение коллагена как один из маркеров чрезмерной активности TGF- $\beta$  сигнального пути. По данным литературы, корень аорты обогащен клетками нервного гребня (N-клетками). Установлено, что при стимуляции пути TGF- $\beta$  N-клеток возникают клеточная пролиферация и фиброз. Таким образом, большую подверженность корня аорты дилатации и развитию аневризм у пациентов с гаплонедостаточностью (LoF-мутациями) можно объяснить повышенным сигналингом пути TGF- $\beta$ . Это подтверждается и нашими данными, согласно которым пациенты с LoF-мутациями имеют больший размер аорты, чем дети с миссенс-мутациями.

### Заключение

В нашем исследовании российской когорты детей с синдромом Марфана при помощи методов глубокого фенотипирования и современных генетических технологий подтверждается, что характер повреждения систем организма при синдроме Марфана зависит от типа мутации. На степень клинических проявлений влияет локализация каузативного варианта в гене *FBN1*, что продемонстрировано нами при сравнении фенотипов детей с локализацией мутации в различных экзонах гена. Впервые установленные генофенотипические и межсистемные взаимосвязи дают основание для прогнозирования тяжести течения болезни и определения рекомендаций по медицинскому наблюдению. Более детальное изучение особенностей сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана, помимо аорты, и выявление новых корреляций кардиофенотип—генотип будут иметь значение для лучшего понимания патогенеза заболевания, формирования прогноза и подходов к терапии.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.S., Buratti 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. Pyeritz R.E. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6(6): 595–598. DOI: 10.21037/acs.2017.10.04
3. Faivre L., Collod-Beroud G., Loeys B.L., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and *FBN1* mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–466. DOI: 10.1086/520125
4. 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
5. Marelli S., Micaglio E., Taurino J., Salvi P., Ruralli E. et al. Marfan Syndrome: Enhanced Diagnostic Tools and Fol-

- low-up Management Strategies. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(13): 2284. DOI: 10.3390/diagnostics13132284
6. Franken R., Groenink M., de Waard V., Feenstra H.M., Scholte A.J., van den Berg M.P. et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2016; 14; 37(43): 3285–3290. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv739
  7. Tran E.M., Wai K.M., Kossler A.L., Mruthyunjaya P., Rahimy E., Koo E.B. Association of ocular manifestations of Marfan syndrome with cardiovascular complications. *Am J Ophthalmol* 2024; 23: S0002–9394(24)00079–5. DOI: 10.1016/j.ajo.2024.02.023
  8. Robinson P.N., Booms P., Katzke S., Ladewig M., Neumann L., Palz M. et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 2002; 20(3): 153–161. DOI: 10.1002/humu.10113
  9. Grange T., Aubart M., Langeois M., Benarroch L., Arnaud P., Milleron O. et al. Quantifying the Genetic Basis of Marfan Syndrome Clinical Variability. *Genes (Basel)* 2020; 20; 11(5): 574. DOI: 10.3390/genes11050574
  10. Mueller G.C., Stark V., Steiner K., Weil J., von Kodolitsch Y., Mir T.S. The Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) — an easy executable risk score for suspected paediatric patients with Marfan syndrome. *Acta Paediatr* 2013; 102(2): e84–89. DOI: 10.1111/apa.12072
  11. Du Q., Zhang D., Zhuang Y., Xia Q., Wen T., Jia H. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *Int J Med Sci* 2021; 18(13): 2752–2766. DOI: 10.7150/ijms.60685
  12. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., Callewaert B.L., De Backer J., Devereux R.B. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47(7): 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
  13. Эхокардиография: практическое руководство. Элисдэйр Райдинг; пер. с англ. [Д.А. Струтынский]. Москва: МЕДпресс-информ, 2010; 277. [Echocardiography: a practical guide. Elisdair Riding; translated from English [D.A. Strutynskij]. Moskva: MEDpress-inform, 2010; 277. (in Russ.)]
  14. 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(7): 5160. [2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(7): 5160. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560–4071–2022–5160
  15. Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Николаева Е.А., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю. и др. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(3): 92–98. [Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Nikolaeva E.A., Nikolsky D.A., Razzhivajkin A.Yu. et al. Information and analytical platform “Digital Phenotype” to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2023; 68(3): 92–98. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–92–98
  16. Loomba R.S., Arora R.R. Role of angiotensin receptor blockers for management of aortic root dilation associated with Marfan syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9(10): 1257–1259. DOI: 10.1586/erc.11.130
  17. Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M., Cohn R.D., Loeys B.L., Cooper T.K. et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312(5770): 117–121. DOI: 10.1126/science.1124287

Поступила: 05.08.24

Received on: 2024.08.05

*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.*