

отношении выявления рака тела матки имела высокие показатели (в 1-й и 2-й основных подгруппах 85,3% и 81,7% соответственно). Данное обстоятельство позволяет рекомендовать проведение генетического исследования субстрата, полученного при выполнении теста Папаниколау, для выявления рака тела матки. Дополнительный мутационный скрининг после жидкостной цитологии по Папаниколау с использованием соскобов шейки матки особенно важен у женщин, скомпрометированных по факторам риска, включая морбидное ожирение. После выявления онкогенных мутаций в эндоцервикальном соскобе следующим этапом целесообразно провести цитологическое исследование биоптатов эндометрия, полученных с помощью щетки-браш Тао. Дополнительное генетическое исследование биоптатов эндометрия после получения цитологического заключения не повышает диагностической эффективности, поэтому экономически его выполнение не оправдано.

#### Выводы

1. При морбидном ожирении диагностическая чувствительность мутационного скрининга рака тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала выше по

сравнению с пациентками без ожирения (82,5% против 72,4%,  $p=0,042$ ), что следует учитывать при организации поэтапного обследования женщин.

2. При отрицательном цитологическом заключении в отношении рака шейки матки у пациенток с морбидным ожирением следующим этапом рекомендовано проведение скрининга рака тела матки путем генетического исследования соскобов эндоцервикального канала на онкогенные мутации.

3. При выявлении онкогенных мутаций в образцах из эндоцервикального канала в качестве дальнейшей ступени диагностики рака тела матки показано проведение цитологического исследования биоптатов эндометрия, отобранных с помощью щеточной браш-технологии.

Разработанный этапный комплексный диагностический алгоритм эффективен для раннего выявления рака тела матки у больных на фоне морбидного ожирения.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Литература

1. Adherence to ESGO guidelines and impact on survival in obese patients with endometrial cancer: a multicentric retrospective study / Oua-

ti S. [et al] // Int J Gynecol Cancer. 2023 Dec 4. No 33(12). 1950-1956. doi: 10.1136/ijgc-2023-004642.

2. Association between weight-adjusted-waist index and gynecologic cancers: a population-based study / Fang L. [et al] // Front Nutr. 2024 Sep 13. No 11. 1449643. doi: 10.3389/fnut.2024.1449643.

3. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers / Kinde I. [et al] // Sci. Transl. Med. 2013. No 5. 167ra4.

4. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers / Wang Y. [et al] // Sci Transl Med. 2018 Mar 21. No 10(433). eaap8793. doi: 10.1126/scitranslmed.aap8793.

5. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Bray F. [et al] // CA Cancer J Clin. 2018. No 68(6). 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

6. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis / Hazelwood E. [et al] // BMC Med. 2022 Apr 19. No 20(1). 125. doi: 10.1186/s12916-022-02322-3.

7. Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment // J Clin Oncol. 2016. No 34(35). 4225-4230. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638

8. Potential value of circulating tumor DNA in gynecological tumors / Liu K. [et al] // Am. J. Transl. Res. 2020. No 12. 3225-3233.

9. The impact of morbid obesity on survival of endometrial cancer / Güzel A.B. [et al] // Turk J Obstet Gynecol. 2020 Sep. No 17(3). 209-214. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.83773.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.04

УДК: 616-021.3

Научно-исслед. клинич. ин-т педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева), 125412, Москва, ул. Талдомская, 2: **ГРИЦЕВСКАЯ Дарья Юрьевна** – н.с., ORCID: 0000-0002-4628-5086, gritsevskaya@mail.ru, **ПУТИНЦЕВ Александр Николаевич** – к.т.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-6080-7445, ra@pedklin.ru, **НИКОЛЬСКИЙ Дмитрий Анатольевич** – вед. инженер-программист, ORCID: 0000-0001-7352-7338, nikolsky.d@pedklin.ru, **СЕМЯЧКИНА Алла Николаевна** – д.м.н., гл. н.с., ORCID: 0000-0002-4026-3791, asemyachkina@pedklin.ru, **НИКОЛАЕВА Екатерина Александровна** – д.м.н., гл. н.с.; проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7146-7220, enikolaeva@pedklin.ru, **ВОИНОВА Виктория Юрьевна** – д.м.н., руковод. отдела; зав. кафедрой МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8491-0228, vivoivova@yandex.ru; **ШКОЛЬНИКОВА Мария Александровна** – д.м.н., проф., почетный президент ВОО «Ассоциация детских кардиологов России», ORCID: 0000-0002-8656-619X 125412.

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

## СВЯЗЬ ТИПА И ПОЗИЦИИ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *FBN1* С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИНДРОМА МАРФАНА У ДЕТЕЙ

Впервые на российской когорте детей продемонстрирована связь типа и локализации мутации гена *FBN1* с тяжестью клинических проявлений, а именно: LoF-мутации приводят к большему поражению сердечно-сосудистой и скелетной систем; миссенс-мутации – к большему поражению глаз. Мутации в экзонах 1-10 приводят к наиболее раннему дебюту изменений скелета (деформация стоп и грудной клетки), мутации в экзонах 11-20 – к наиболее раннему появлению эктопии хрусталика при меньшей выраженности долихостеномелии и более редком формировании дилатации аорты. Мутации в экзонах 21-35 сопровождаются наиболее ранней манифестацией деформации позвоночника. Мутации в экзонах 51-66 реже ведут к эктопии хрусталика.

**Ключевые слова:** ген *FBN1*, миссенс-мутации, мутации LoF (loss of function), дети, синдром Марфана

For the first time in a Russian cohort of children, the association between the type and localization of the *FBN1* gene mutation and the severity of clinical manifestations was demonstrated: LoF mutations lead to greater damage to the cardiovascular and skeletal systems; missense mutations lead to greater damage to the eyes. Mutations in exons 1-10 lead to the earliest onset of skeletal changes (foot and chest deformities), mutations in exons 11-20 – to the earliest appear-

ance of lens ectopia, with less severe dolichostenomelia and less frequent formation of aortic dilatation. Mutations in exons 21-35 are accompanied by the earliest manifestation of spinal deformity. Mutations in exons 51-66 less often lead to lens ectopia.

**Keywords:** *FBN1* gene, missense mutations, LoF (loss of function) mutations, children, Marfan syndrome

**Для цитирования:** Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Семякина А.Н., Николаева Е.А., Школьников М.А., Воинова В.Ю. Связь типа и позиции мутации в гене *FBN1* с клиническими проявлениями синдрома Марфана у детей. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 16-19. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.04>

**Введение.** Синдром Марфана (ОМIM # 154700) - наследственное аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани с распространенностью 1:5000 [2] в популяции, в основе которого лежат мутации гена *FBN1*, кодирующего фибриллин-1 - компонент внеклеточного матрикса. Отличительной особенностью синдрома Марфана является выраженная вариабельность клинических проявлений, причины которой недостаточно изучены.

С момента открытия гена *FBN1* в 1991 г. [5] по настоящее время проводятся исследования на лабораторных животных с синдромом Марфана, изучающие влияние типа мутации гена *FBN1* на клинические проявления. На мышиных моделях с LoF (loss of function)-мутациями было доказано выраженное поражение аорты и скелета [8]. У мышей с миссенс-мутациями было выявлено миксоматозное утолщение атриовентрикулярных клапанов сердца [7]. Объяснением вариабельности симптомов у мышей с разными типами мутаций гена *FBN1* послужила в разной степени измененная активность TGF $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) сигнального пути, являющаяся одним из основных патогенетических механизмов развития осложнений при синдроме Марфана [4-6]. На лабораторных животных доказано, что у мышей с LoF-мутациями активность TGF $\beta$  сигнального пути изменена больше, чем при миссенс-мутациях, что приводит к возникновению вариабельных клинических проявлений.

В последнее десятилетие XXI в. проводились исследования влияния типа и локализации мутации гена *FBN1* на больших группах пациентов с синдромом Марфана различных возрастов. Было подтверждено большее влияние LoF-мутаций на аорту в отличие от миссенс-мутаций [1-3], включая больший средний диаметр корня аорты, более высокий риск ее расслоения или необходимости хирургического вмешательства. Также у пациентов с LoF-мутациями в отличие от пациентов с миссенс-мутациями были выявлены более высокий рост,

более выраженные арахнодактилия и долихостеномелия, большая частота встречаемости деформации грудной клетки и высокого неба [1-3]. При этом пациенты с синдромом Марфана с миссенс-мутациями имели большую частоту эктопии хрусталика [3]. Более того, было доказано, что пациенты с синдромом Марфана с миссенс-мутациями с потерей цистеина в отличие от пациентов с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина имели большие размеры аорты и большую частоту арахнодактилии [3].

Помимо типа мутации гена *FBN1* изучалась связь локализации мутации гена *FBN1* и клинической симптоматики при синдроме Марфана. К настоящему времени доказано, что локализация мутации гена *FBN1* в экзонах 24-32 ведет к особенно тяжелым клиническим проявлениям. При этом наличие миссенс-мутации с потерей цистеина в указанных экзонах усугубляет течение заболевания большей частотой оперативных вмешательств на аортальном и митральном клапанах сердца, большей частотой хирургической коррекции органа зрения, более выраженными скелетными деформациями [1-3]. Влияние других локализаций мутаций гена *FBN1* в настоящее время еще не доказано.

Таким образом, изучение влияния типа и позиции мутации гена *FBN1* на тяжесть и спектр клинических проявлений при синдроме Марфана способствует лучшему пониманию патогенеза заболевания и, следовательно, поиску новых мишеней для терапии. Данное исследование дает возможность определить критерии прогноза течения заболевания, что особенно важно у детей. Обоснованное планирование целенаправленного диспансерного наблюдения за больными детьми обеспечивает раннюю диагностику возникающих осложнений и их своевременное лечение.

**Целью** данного исследования было установить связь типа и локализации мутации гена *FBN1* с тяжестью клинических проявлений синдрома Марфана в российской когорте детей.

**Материалы и методы исследования.** С октября 2021 г. по декабрь

2023 г. в отдел клинической генетики НИ клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) последовательно были госпитализированы 72 ребенка, в возрасте от 0 до 18 лет, с клиническими признаками синдрома Марфана. Все дети были оценены с помощью пересмотренных Гентских критериев [10]. Синдром Марфана подтвержден у 72 детей. Средний возраст в группе составил 12 лет. Включены в исследование 35 девочек и 37 мальчиков.

Родители всех детей, участвующих в исследовании, подписали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Института Вельтищева (протокол №1 от 31.01.2025).

У всех пациентов был тщательно собран анамнез заболевания, в частности, возраст дебюта поражений систем органов, характерных для синдрома Марфана. Всем детям был проведен физикальный осмотр с подсчетом балла системного поражения соединительной ткани [10]. Согласно Гентским критериям, значение балла  $\geq 7$  является диагностически значимым и относится к большим Гентским критериям.

Всем детям была проведена трансторакальная эхокардиография с оценкой анатомии сердца и сосудов с подсчетом Z-критерия размеров корня аорты.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено всем 72 (100%) детям. Полногеномное секвенирование в лаборатории Evogen, благодаря финансовой поддержке благотворительного фонда «Геном жизни», было проведено  $n=25$  (32%) в группе. Полноэкзомное секвенирование проведено  $n=10$  (14%) в группе. Исследование панели 166 генов, ответственных за костную патологию, проведено  $n=29$  (43%) в лаборатории Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова. Таргетное секвенирование гена *FBN1* –  $n=8$  (11%) в группе.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

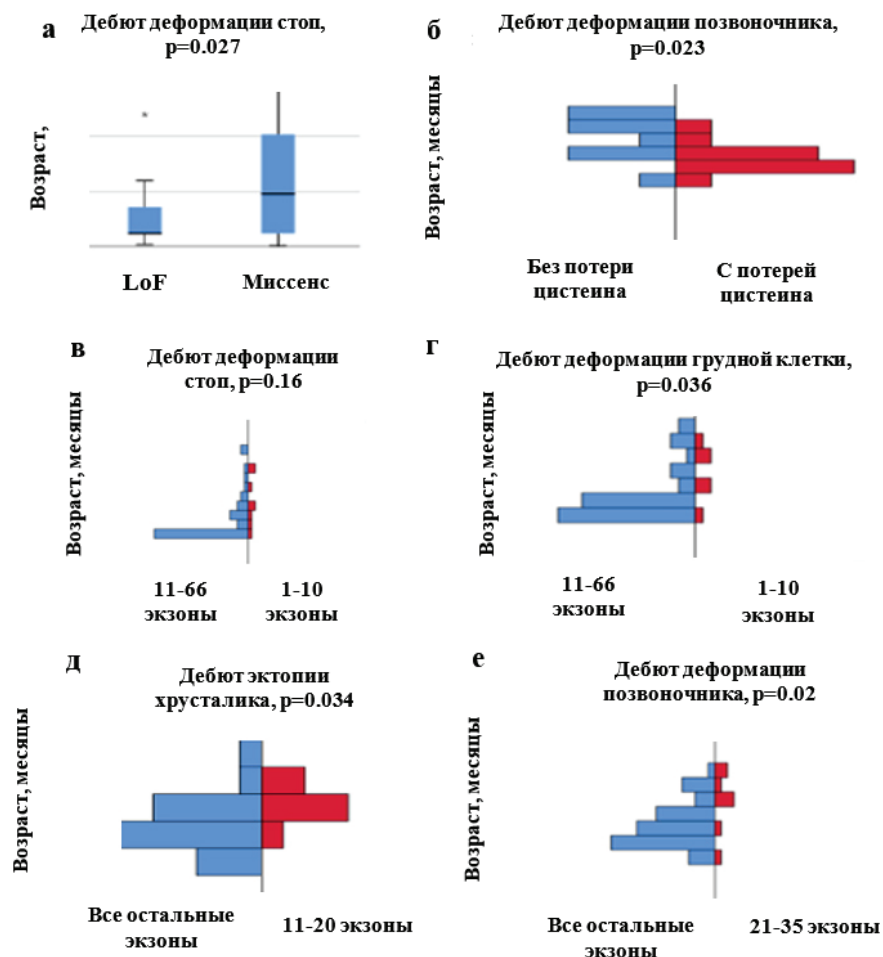
**Результаты.** В результате молеку-

лярно-генетического исследования у 42 (58%) детей выявлены LoF-мутации, к которым были отнесены крупные делеции, включая полное отсутствие гена *FBN1*, мутации сайтов сплайсинга, мутации со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутации. Миссенс-мутации были выявлены у 30 (42%) детей, среди которых: 14 - с потерей цистеина, 16 - без вовлечения цистеина. В зависимости от локализации мутации гена *FBN1* дети были поделены на 5 групп: 1) дети с мутациями в экзонах 1- 10, всего 11 (15%) детей, из них: с LoF-мутациями 4 (36%), с миссенс-мутациями 7 (64%); 2) дети с мутациями в экзонах 11 - 20, всего 14 (19) детей, из них с LoF мутациями 8 (57), с миссенс-мутациями 6 (43); 3) дети с мутациями в экзонах 21 - 35, всего 10 (14) детей, из них с LoF-мутациями 5 (50), с миссенс-мутациями 5 (50); 4) дети с мутациями в экзонах 36 - 50, всего 18 (25) детей, из них с LoF-мутациями 12 (67), с миссенс-мутациями 6 (33); 5) дети с мутациями в экзонах 51 - 66, всего 19 (26%) детей, из них с LoF-мутациями 13 (68%), с миссенс-мутациями 6 (32%) детей.

Чтобы определить влияние типа и локализации мутации на спектр клинических проявлений у детей с синдромом Марфана, мы сравнили между собой группы 1) детей с LoF- и миссенс-мутациями, 2) детей с миссенс-мутациями с потерей и без потери цистеина, а также 3) группы детей, сформированные по локализации мутации в гене *FBN1*.

**Исследование возраста дебюта клинических проявлений при различных мутациях гена *FBN1***

В отношении дебюта клинических признаков было выявлено, что у детей с LoF-мутациями в отличие от детей с миссенс-мутациями значительно раньше начинают проявляться деформации стоп (до 3 лет) ( $p=0,027$ ) (рис. 1, а); дети с миссенс-мутациями с потерей цистеина, в отличие от детей с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина, раньше начинают страдать деформацией позвоночника (до 6 лет) ( $p=0,023$ ) (рис. 1, б). У детей с мутациями в экзонах 1-10 раньше остальных проявляются деформации как стоп (до 3 лет) ( $p=0,016$ ) (рис. 1, в), так и грудной клетки (до 5 лет) ( $p=0,036$ ) (рис. 1, г); у детей с мутациями в экзонах 11-20 раньше остальных манифестирует эктопия хрусталика (до 5 лет) ( $p=0,034$ ) (рис. 1, д); при мутациях в экзонах 21-35 раньше остальных выявляется деформация позвоночника (до 6 лет) ( $p=0,02$ ) (рис. 1, е).



**Рис. 1.** Статистически значимые различия между сравниваемыми группами относительно дебютов клинических признаков: а – сравнение детей с миссенс- и LoF- мутациями по возрасту дебюта деформации стоп; б – сравнение детей с миссенс-мутациями с потерей и без потери цистеина по возрасту дебюта деформации позвоночника; в-г – сравнение детей с мутациями в экзонах 1-10 с остальными детьми по времени дебютов деформации стоп (в) и грудной клетки (г); д - сравнение детей с мутациями в экзонах 11-20 с остальными детьми по времени дебюта эктопии хрусталика; е - сравнение детей с мутациями в экзонах 21-35 с остальными детьми по возрасту дебюта деформации позвоночника

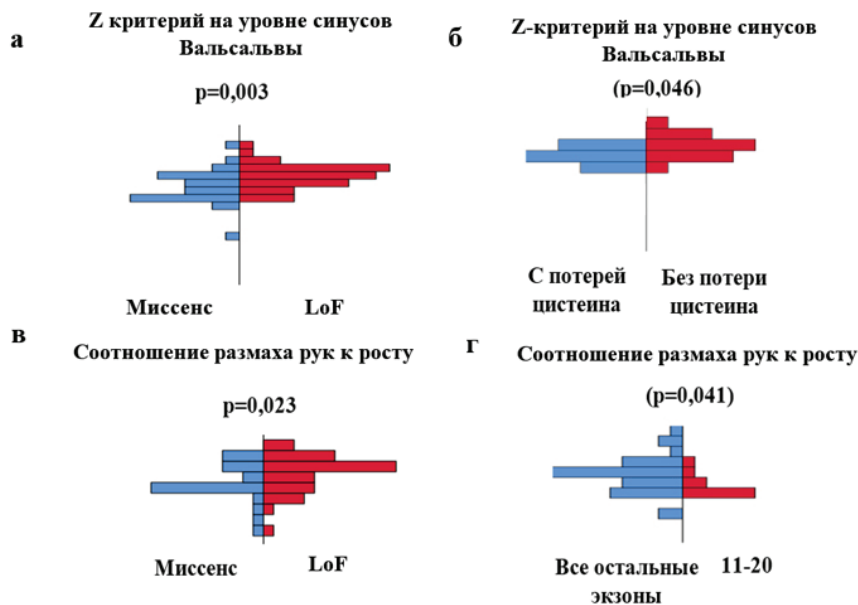
**Исследование тяжести клинических проявлений при различных мутациях гена *FBN1***

При исследовании тяжести поражения сердечно-сосудистой системы было выявлено, что дети с LoF-мутациями имели большие размеры корня аорты в сравнении с детьми с миссенс-мутациями ( $p=0,003$ ) (рис. 2, а), а также гораздо чаще страдали дилатацией аорты (Z-критерий размера аорты  $\geq 3$ ) ( $p=0,02$ ). У детей с миссенс-мутациями с потерей цистеина определялся больший размер корня аорты в отличие от детей с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина ( $p=0,046$ ) (рис. 2, б). Дети с мутациями в экзонах 11-20 реже остальных имели дилатацию аорты ( $p=0,035$ ). Выявлен негативный эффект миссенс-мутаций в виде большего поражения митрального клапана ( $p=0,04$ ).

Относительно тяжести поражения скелета было показано, что дети с LoF-мутациями чаще, чем с миссенс-мутациями имели деформацию стоп ( $p=0,01$ ), килевидную деформацию грудной клетки ( $p=0,004$ ), более выраженную долихостеномию ( $p=0,023$ ) (рис. 2, в). У детей с мутациями в экзонах 11-20 выявлена меньшая выраженность долихостеномию ( $p=0,041$ ) (рис. 2, г).

В отношении зрения было установлено, что: дети с миссенс-мутациями достоверно чаще, чем с LoF-мутациями имели эктопию хрусталика ( $p=0,006$ ); дети с LoF-мутациями чаще, чем с миссенс-мутациями страдали миопией тяжелой степени тяжести ( $p=0,001$ ). У детей с мутациями в экзонах 51-66 реже, чем у остальных, выявлялась эктопия хрусталика ( $p=0,001$ ).

**Обсуждение.** В результате исследова-



**Рис. 2.** Статистически значимые различия между сравниваемыми группами относительно клинических признаков: а – сравнение детей с миссенс- и LoF-мутациями по размеру аорты на уровне синусов Вальсальвы; б – сравнение детей с миссенс-мутациями с потерей и без потери цистеина по размеру аорты на уровне синусов Вальсальвы; в - сравнение детей с миссенс- и LoF-мутациями относительно долихостеномелии; г - сравнение детей с мутациями в экзонах 11-20 с остальными детьми по долихостеномелии

дования получены как новые корреляции, так и подтверждение ранее обнаруженных.

В ходе настоящего исследования доказано, что дети с LoF-мутациями в отличие от детей с миссенс-мутациями имеют большие размеры аорты и большее поражение скелета. С патогенетической точки зрения объяснить связь между данным спектром клинических проявлений и LoF-мутациями можно, экстраполируя результаты изучения мышей с синдромом Марфана, на которых было показано, что при LoF-мутациях активность TGF $\beta$  сигнального пути изменена больше, чем при миссенс-мутациях [4, 7]. Напротив, при миссенс-мутациях, по результатам данного исследования, чаще встречается эктопия хрусталика. Известно, что циннова связка, крепящая хрусталик, состоит только из фибриллиновых микрофибрилл. При миссенс-мутациях синтезируется дефектный фибриллин-1, который приводит к формированию несостоятельной цинновой связки, что приводит к эктопии хрусталика. Следовательно, нарушение структурной функции фибриллина-1 лежит в основе данного проявления.

Помимо лучшего понимания патогенеза синдрома Марфана, выявленные корреляции могут помочь в формировании прогноза течения заболевания. Так, согласно результатам нашего исследования, дети с LoF-мутациями

имеют более ранний дебют и частоту деформации стоп и большие размеры аорты. Учитывая, что скелетные признаки манифестируют раньше сердечно-сосудистых проявлений [9], детям с ранней манифестацией деформации стоп (до 3 лет) и подозрением на синдром Марфана нужно как можно раньше, не дожидаясь результатов молекулярно-генетического исследования, рекомендовать наблюдение детского кардиолога. Аналогично, детям с ранним дебютом деформации позвоночника (до 6 лет) и подозрением на синдром Марфана нужно рекомендовать наблюдение детского кардиолога, так как раннее поражение позвоночника характерно для детей с миссенс-мутациями с потерей цистеина, которым также присуще большее поражение аорты в отличие от детей с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина.

Впервые выявленные в данном исследовании взаимосвязи дебюта и спектра клинических признаков с локализацией мутации гена *FBN1* также могут помочь в планировании диспансерного наблюдения детей с синдромом Марфана. Например, детям с мутациями в экзонах 1-10 обосновано наблюдение у травматолога-ортопеда по поводу деформации стоп и грудной клетки, а с мутациями в экзонах 21-35 - по поводу деформации позвоночника. Более раннее наблюдение офтальмологом рекомендовано детям с мутаци-

ями в экзонах 11-20 в связи с риском эктопии хрусталика.

**Заключение.** Изучение влияния типа и локализации мутации гена *FBN1* на тяжесть и спектр клинических проявлений при синдроме Марфана может способствовать лучшему пониманию патогенеза этого заболевания, формированию прогноза его течения и планированию диспансерного наблюдения. В настоящем исследовании впервые на российской когорте детей с синдромом Марфана доказано влияние типа и локализации мутации гена *FBN1* на клинические проявления сердечно-сосудистой, глазной и скелетной систем. Планируется дальнейшее изучение влияния генотипа пациентов на другие системы органов при данном заболевании.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература

1. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability / Aubart M. [et al.] Eur J Hum Genet. 2018 Dec;26(12):1759-1772. doi: 10.1038/s41431-018-0164-9.
2. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with *FBN1* pathogenic variants / Arnaud P. [et al.] Genet Med. 2021 Jul;23(7):1296-1304. doi: 10.1038/s41436-021-01132-x
3. 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/ Faivre L [et al.] Am J Hum Genet. 2007 Sep;81(3):454-66. doi: 10.1086/520125.
4. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome/ Judge DP [et al.] J Clin Invest. 2004 Jul;114(2):172-81. doi: 10.1172/JCI20641
5. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding / Pyeritz RE. Ann Cardiothorac Surg. 2017 Nov;6(6):595-598. doi: 10.21037/acs.2017.10.04.
6. *FBN1*: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders/ Sakai LY [et al.] Gene. 2016 Oct 10;591(1):279-291. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.033.
7. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome/ Habashi JP [et al.] Science. 2006 Apr 7;312(5770):117-21. doi: 10.1126/science.1124287
8. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1/ Pereira L [et al.], Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.96 (7) 3819-3823
9. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / Loeys BL [et al.] J Med Genet. 2010 Jul;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
10. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome/Du Q. [et al.] Int J Med Sci 2021 27;18(13):2752-2766. doi: 10.7150/ijms.60685