



Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Пролапс митрального клапана и его несиндромное и синдромное разнообразие

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.01.2022

Принята: 26.05.2022

Контакты: trisvet-47@mail.ru

Резюме

Клиническое значение определяемого при эхокардиографическом исследовании пролапса митрального клапана нередко переоценивают или недооценивают. В настоящее время различают несиндромный, или первичный, пролапс митрального клапана, синдромный – при генетических синдромах (Марфана, Элерса – Данло и др.), при болезнях миокарда (миокардиты, кардиомиопатии и др.) и как проявление малых аномалий сердца. В каждом случае пролапса митрального клапана, выявленного при эхокардиографическом исследовании, необходимо определять системные проявления нарушений соединительной ткани, ассоциированные состояния и прогноз. Для выявления возможных генетических синдромов необходимо ориентироваться на разработанные диагностические критерии, при заболеваниях миокарда – диагностировать основное заболевание, сопровождающееся прогибанием створок митрального клапана. В случае отсутствия признаков несиндромного (первичного) пролапса митрального клапана, конкретного генетического синдрома или заболевания миокарда пролапс митрального клапана рассматривают как малую аномалию сердца.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, несиндромный, синдромный, моногенные синдромы, фенотип

Trisvetova E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Mitral Valve Prolapse and Non-Syndromic and Syndromic Variety

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.01.2022

Accepted: 26.05.2022

Contacts: trisvet-47@mail.ru

Abstract

The clinical significance of mitral valve prolapse detected by echocardiography is often overestimated or underestimated. Currently, there are non-syndromic or primary mitral valve prolapse, syndromic – with genetic syndromes (Marfan, Ehlers – Danlo, etc.), with myocardial diseases (myocarditis, cardiomyopathy, etc.) and as a manifestation of minor heart anomalies. In each case of mitral valve prolapse detected by echocardiography, it is necessary to determine the systemic manifestations of connective tissue disorders, associated conditions and prognosis. To identify possible genetic syndromes, it is necessary to focus on the developed diagnostic criteria; in case of myocardial diseases, it is necessary to diagnose the underlying disease, accompanied by deflection of the mitral valve cusps. In the absence of evidence of non-syndromic (primary) mitral valve prolapse, a specific genetic syndrome, or myocardial disease, mitral valve prolapse is considered a minor cardiac anomaly.

Keywords: mitral valve prolapse, nonsyndromic, syndromic, monogenic syndromes, phenotype

■ ВВЕДЕНИЕ

За истекшие десятилетия расширились представления о расстройствах, обусловленных пролапсом митрального клапана (ПМК). Многочисленные исследования, выполненные с участием разных групп населения, показали значительную распространенность (2–3%) ПМК, вместе с тем отмечена неоднородность данного состояния по влиянию на качество жизни и риск развития серьезных осложнений. До настоящего времени дискутируется вопрос о доброкачественности ПМК, оценку прогноза которого необходимо проводить, учитывая механизмы развития, фенотип и системные проявления наследственных нарушений соединительной ткани.

ПМК встречается как первичный синдром с системными признаками и фенотипом, не соответствующими известным генетическим моногенным синдромам, в этом случае его считают несиндромным [1]. В случае выявления признаков известного генетического синдрома ПМК считают не самостоятельным заболеванием, а синдромным, прогноз которого зависит от генетических нарушений и типа синдрома. Болезни миокарда выявляют инструментальными и лабораторными методами исследования, дополняя результатами генетического исследования при подозрении на кардиомиопатию. В случае отсутствия признаков генетического наследственного

синдрома, болезней миокарда, инициирующих пролабирование створок митрального клапана, ПМК считают проявлением малых аномалий сердца и мониторируют результаты ЭхоКГ в течение нескольких лет для исключения моногенного синдрома и ассоциированных состояний.

■ ПЕРВИЧНЫЙ ПМК

Молекулярно-генетические характеристики

Достижения молекулярно-генетических исследований позволили улучшить диагностику ПМК, доказать его неоднородность и выявить некоторые механизмы заболевания. В каталоге генов и генетических болезней (OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man) описаны основные гены и клинический фенотип, характерный для первичного ПМК.

Первичный ПМК (синонимы согласно OMIM – миксоматозный ПМК, семейный ПМК, флоппи митральный клапан, синдром Барлоу, миксоматозная клапанная болезнь) – заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, семейное или спорадическое, гетерогенное, с известными тремя генами: #157700 ген MMVP1 локализация 16p12.1-p11.2; #607829 ген DCHS1 локализация 11p15.4, #610840 ген DZIP1 локализация 13q32.1 [2–5]. Миксоматозную дегенерацию и фиброэластический дефицит (последний встречается в пожилом возрасте) рассматривают как два фенотипа первичного несиндромного ПМК [1]. При гистологическом исследовании в случае фиброэластического дефицита вследствие качественных и количественных нарушений структуры соединительной ткани (дефицит эластина, коллагена и протеогликанов) створки тонкие, не избыточные, полупрозрачные. При миксоматозной дегенерации происходит пролиферация срединного – спонгиозного – слоя створки и избыточное накопление гликозаминогликанов на фоне нарушения структуры и истончения коллагеновых волокон, что приводит к появлению избыточных болтающихся створок [1].

Значительный прогресс в поиске генов, обуславливающих несиндромный ПМК, достигнут за последние годы. В 1999 г. локус для первичного миксоматозного ПМК (MMVP1) картирован на хромосоме 16p12.1-p11.2 [2].

В 2003 г. определен второй локус (DCHS1) с локализацией на 11p15.4 [3]. Ген DCHS1 является членом надсемейства кадгеринов, кодирующих кальциево-зависимые молекулы клеточной адгезии, экспрессируется в фибробластах и необходим для нормального морфогенеза митрального клапана, поскольку регулирует миграцию клеток, участвующих в формировании клапана [3].

В 2005 г. диагностирован третий локус (DZIP1) с локализацией на 13q32 [4]. K.A. Toomer et al. выявили ассоциацию ПМК с первичными дефектами ресничек цитоскелета клеток сердца в эмбриогенезе, обусловленную мутацией в гене белка цинкового пальца DZIP1 [5]. Авторы предположили, что дефекты развития приводят к миксоматозному ПМК в результате измененной генетической, анатомической и метаболической информации, вызывающей индукцию вторичных факторов, в частности, воспаления, способствующего нарушениям структуры внеклеточного матрикса сердца.

Редкая форма X-сцепленного ПМК, описанная в 1969 г., возникает в результате мутации в гене филамина А (FLNA) с локализацией на хромосоме Xq28. Для этой формы характерным признаком считают множественное миксоматозное поражение

клапанов сердца. Форма идентифицирована в OMIM #314400 как дисплазия сердечных клапанов или врожденная миксоматозная клапанная дистрофия с более тяжелыми проявлениями у мужчин и легкой экспрессией у женщин [6].

Филамин А – актин-связывающий белок цитоскелета, участвует в развитии сердечно-сосудистой системы, в миграции нейронов, поддержании целостности внеклеточного матрикса, стабилизируя актиновые сети и интегрируя их с клеточными мембранами [7]. Локализованные мутации гена FLNA вследствие нарушения взаимодействия с факторами транскрипции и/или молекулами клеточной сигнализации обуславливают повышение синтеза внеклеточного матрикса, формирование пороков развития и болезней сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты, инсульт, артериальная гипертензия, открытый артериальный проток, ПМК) [8, 9]. Миссенс-мутации в N-концевой терминальной области гена FLNA связаны с несиндромной прогрессирующей дистрофией (дисплазией) митрального клапана. Мутации в гене FLNA способствуют изменениям в клапанах сердца, нарушая регулирование сигнального каскада трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и взаимодействуя со SMAD [10, 11].

Таким образом, мутации генов, ответственных за развитие первичного ПМК, возникающие в период эмбриогенеза, нередко обуславливают возникновение клинически значимых проявлений не в период новорожденности, а в более позднем возрасте. Изменения процессов развития структур сердца вследствие мутации генов приводят к повышенной восприимчивости к заболеваниям или функциональным нарушениям органа, клинически неочевидным при рождении, а манифестирующим в различные возрастные периоды. К.А. Toomer et al., учитывая генетические нарушения, прогрессирующее развитие первичного ПМК в течение жизни, возникающие осложнения (сердечная недостаточность, аритмии сердца, внезапная сердечная смерть), отсутствие эффекта от медикаментозного лечения, в отличие от хирургической коррекции, считают, что ПМК следует рассматривать как врожденный порок сердца [8].

Клинические признаки

Генетическая неоднородность первичного ПМК определяет особенности клинического фенотипа.

При аускультации сердца при ПМК в 20% случаев отсутствуют изменения тонов и патологических шумов. В остальных случаях выслушивают среднесистолический щелчок и/или позднесистолический шум на верхушке сердца [3]. Для выявления ПМК недостаточно физикальных данных, необходимо подтверждение результатами эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), а также определение фенотипа.

Признаком ПМК при эхокардиографическом исследовании считают смещение (прогибание) в левое предсердие во время систолы одной или обеих створок митрального клапана ≥ 2 мм за линию фиброзного кольца в парастернальной проекции длинной оси левого желудочка. Нередко выявляют удлинение и избыточность створок митрального клапана (нормальная длина передней створки в среднем составляет 20–23 мм, задней – 12–13 мм) и их утолщение (нормальная толщина 1–3 мм), увеличение митрального кольца (нормальный размер 28–30 мм) [9]. Створочные хорды часто утолщены, удлинены и имеют «сетчатый» рисунок. Нередко отмечают кальцификацию фиброзного кольца митрального клапана и головок папиллярных

мышц, вследствие тракции папиллярной мышцы в позднюю систолу – движение вверх к плоскости митрального кольца, в отличие от нормального смещения вниз к верхушке сердца [12].

Увеличение толщины створки митрального клапана ≥ 5 мм характерно для «классического» ПМК, при толщине створки < 5 мм ПМК считают «неклассическим». При «классическом» ПМК часто развивается тяжелая дисфункция клапана – митральная недостаточность. Точка коаптации створок при «классическом» ПМК смещается кпереди, вызывая тем самым прогибание задней створки в полость левого предсердия более 2 мм.

К фенотипическим признакам первичного ПМК, обусловленного мутациями гена *MMVP1*, относятся долихостеномелия, высокое нёбо, сколиоз грудного отдела позвоночника, мягкая экскавация грудины, атрофические стрии [3]. При семейной форме ПМК у многих членов семьи диагностируют соматоформную вегетативную дисфункцию. Течение заболевания доброкачественное непрогрессирующее, редко возникает разрыв створочной хорды, внезапная сердечная смерть и присоединение инфекционного эндокардита [3].

В случае ПМК как проявления мутации в гене *DCHS1* клинические признаки незначительно отличаются от предыдущего фенотипа. Часто отмечают утолщение створок митрального клапана вследствие миксоматоза и митральную регургитацию [4].

При ЭхоКГ в случае ПМК, обусловленного мутацией в гене *DZIP1*, выявляют особенности в виде утолщенных створок, укороченных створочных хорд и смещения папиллярных мышц (тракция) ближе к митральному кольцу. Фактически прогибание створок в систолу обусловлено ограничением их движения во время диастолы [1].

Фенотип при ПМК в случае мутации в гене *FLNA* включает дополнительные признаки, встречающиеся у некоторых пациентов: выступающие надбровные дуги, гипертелоризм, птоз век, толстые губы. При исследовании сердца помимо ПМК с утолщенными створками определяют дисплазию других клапанов сердца с наличием регургитации, двустворчатый аортальный клапан, аномалию Эбштейна. Мышечно-скелетные аномалии проявляются гипотрофией мышц конечностей, легкой гипермобильностью суставов, ограниченным разгибанием локтевого сустава, контрактурами коленных или голеностопных суставов, проксимально отклоненным пятым пальцем стопы. Нередко встречаются растяжимость кожи и образование келоидных рубцов [10, 11].

■ СИНДРОМНЫЙ ПМК

Для наследственных нарушений соединительной ткани характерными являются системные признаки, включающие изменения многих органов и функциональные особенности систем организма. Поражение сердечно-сосудистой системы, в том числе ПМК, нередко представлено в диагностических критериях, поскольку оказывает влияние на качество и прогноз жизни. ПМК в этом случае называют «синдромным» и рассматривают в симптомокомплексе конкретного генетического заболевания.

Синдром Марфана

Синдром Марфана (OMIM #154700) относится к наследственным заболеваниям соединительной ткани с аутосомно-доминантным наследованием и основными проявлениями в сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной системе, в органах зрения.

Распространенность синдрома Марфана составляет 1:3000–5000 населения независимо от пола, этнической принадлежности, географической местности [13]. Заболеваемость и смертность определяют в основном расстройства функции сердечно-сосудистой системы – пролапс митрального клапана с регургитацией, сердечная недостаточность, аневризма и диссекция аорты. Диагностика синдрома Марфана проводится на основании пересмотренных Гентских критериев, основывающихся на клинических признаках заболевания – расширении/аневризме/диссекции грудной аорты и эктопии хрусталика, семейном анамнезе, системных проявлениях заболевания, оцениваемых в баллах, и генетического исследования с подтверждением мутаций в гене FBN1 и одном из двух генов (TGF- β R1 и TGF- β R2), которые кодируют рецепторы цитокина TGF- β [14].

Причиной синдрома Марфана в 95% случаев являются мутации в гене фибриллина-1 и фибриллина-2 (локализация в хромосоме 15q21 и 3p24-p25). Ген FBN1 кодирует белок фибриллин-1 – гликопротеин внеклеточного матрикса, кальций-связывающий компонент микрофибрилл, формирующих коллагеновые волокна, регулирующий сигнальные пути трансформирующего фактора роста β (TGF- β). Видоизмененный FBN1 вызывает нарушение структуры (замена пролина на аргинин) и фрагментацию, снижение транспорта, уменьшение количества микрофибрилл, обеспечивающих упругие свойства соединительной ткани.

Фибриллин-1 взаимодействует с компонентами комплекса TGF- β во внеклеточном матриксе, обуславливая активацию сигнальных путей SMAD2 и SMAD3. Нарушение передачи сигналов TGF- β , являющегося регулятором морфогенеза, пролиферации, апоптоза, формирования внеклеточного матрикса, активации матриксных металлопротеиназ 2 и 9, относится к механизмам, вызывающим развитие системных проявлений синдрома Марфана. Показано, что развитие миксоматоза клапанов сердца, ускорение апоптоза в легочной ткани с образованием булл и спонтанного пневмоторакса, клеточный цикл и апоптоз клеток хрящевой и костной ткани, а также перинатальное расширение корня аорты связаны с экспрессией TGF- β [15].

ПМК встречается часто (28–75% против 2,4% в популяции) и включен в системные диагностические критерии синдрома Марфана [14]. Выявление при синдроме Марфана ПМК возрастзависимое: в 1 год – 8,7%, в 10 лет – 26,7%, в 20 лет – 36,1%, в 30 лет – 42,6%, в 40 лет – 47,7%, в 50 лет – 51,8%, в 80 лет – 60,8%. Тяжелая прогрессирующая митральная регургитация также зависит от возраста пациента: в 1 год – 0%, в 20 лет – 2,5%, в 40 лет – 13,3%, в 60 лет – 32,7%, в 80 лет – 55,8% случаев [14, 15]. В большинстве случаев у пациентов с синдромом Марфана и ПМК выявляют дуральную эктазию, поражение скелета и вывих или подвывих хрусталика. Миксоматозное изменение створок при ПМК у пациентов с синдромом Марфана обнаруживают в 25% случаев [13].

При синдроме Марфана отмечают удлинение и избыточность створок митрального и трехстворчатого клапана, обуславливающие их пролабирование. Пролабирование передней створки митрального клапана встречается часто по сравнению с пролабированием задней створки или обеих створок, вместе с тем тяжелую митральную регургитацию наблюдают преимущественно при пролапсе задней створки [16]. В отличие от первичного ПМК при синдроме Марфана редко возникает необходимость в хирургической коррекции митрального клапана [17].

Синдром Loeys – Dietz

Синдром Loeys – Dietz (OMIM – тип 1 #609192, тип 2 #610168, тип 3 #613795, тип 4 #614816, тип 5 #615582, тип 6 #603109) относится к заболеваниям с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленным мутациями с вариабельной экспрессией в генах TGF- β рецепторов I (TGFB2) и II (TGFB3), гена лиганда TGF β 2, TGF β 3, гена декапентаплегического гомолога 2 и 3 (SMAD2, SMAD3) [18]. Первое описание синдрома Loeys – Dietz включало признаки двух типов, в 2014 г. дополнены клинические и генетические особенности и описано пять типов синдрома, в 2017 г. указано на наличие шестого типа, подробное описание которого отсутствует [18].

Распространенность синдрома Loeys – Dietz точно не известна, предполагают, что по сравнению с синдромом Марфана он встречается реже (менее 1 случая на 100 000 населения). Прогноз жизни пациентов неблагоприятный. Средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 27–37 лет, что значительно меньше по сравнению с леченым синдромом Марфана (72 года) и сосудистым типом синдрома Элерса – Данло (48 лет) [18, 19].

Классическими проявлениями синдрома Loeys – Dietz считают триаду симптомов: наличие извилистости артерий и аневризм, гипертелоризма и раздвоения языка мягкого нёба или расщелины твердого нёба («волчья пасть»). Существует множество других фенотипических признаков, подобных другим наследственным нарушениям соединительной ткани: сколиоз, арахнодактилия, врожденная косолапость, плоскостопие, килевидная или воронкообразная грудная клетка, атрофические стрии, грыжи (пупочная, паховая) и др. [20].

Наиболее тяжелыми сердечно-сосудистыми проявлениями синдрома Loeys – Dietz являются артериальные васкулопатии, расширение (или аневризма) корня аорты на уровне синусов Вальсальвы, распространяющееся на восходящую аорту, и извитость артериальных сосудов (преимущественно головы и шеи) с образованием аневризм, аневризмы коронарных артерий. К другим признакам синдрома Loeys – Dietz относятся врожденные пороки сердца (открытый артериальный проток, двустворчатый аортальный клапан, дефект межпредсердной перегородки и ПМК) [21, 22].

ПМК при этом встречается реже по сравнению с пациентами с синдромом Марфана, но чаще, чем в популяции [23]. В исследовании M. Chivulescu et al. в группе пациентов с синдромом Марфана и синдромом Loeys – Dietz ПМК выявлен в 31% случаев, часто в сочетании с дизъюнкцией митрального кольца [24].

Синдром Элерса – Данло

Синдром Элерса – Данло представлен гетерогенной группой системных наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в генах коллагена, с клиническими проявлениями в виде гиперрастяжимости кожи, гипермобильности суставов, хрупкости тканей, изменениями сердечно-сосудистой и других систем организма [25]. Синдром Элерса – Данло относится к моногенным заболеваниям с разными типами наследования, включающими аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный. Согласно международной классификации, предложенной в 2017 г., выделяют 13 типов синдрома Элерса – Данло, среди которых есть генетические и фенотипические варианты, для каждого из них разработаны большие и малые критерии [25]. При всех типах синдрома Элерса – Данло, за исключением гипермобильного типа,

обнаружены мутации в генах, кодирующих фибриллярные коллагены, или генах, участвующих в биосинтезе и модификации коллагена, синтезе протеогликана. Диагностику гипермобильного типа проводят по клиническим критериям.

Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме Элерса – Данло (преимущественно при сосудистом типе) встречаются в виде расширения, аневризмы, патологической извитости и хрупкости стенки сосудов, разрывов артериальных сосудов, расширения/аневризмы грудной или брюшной аорты. К причинам сосудистых нарушений относят уменьшение содержания нормального коллагена типа III в стенке сосуда [25]. Часто при сердечно-клапанном типе синдрома Элерса – Данло встречаются врожденные пороки сердца в виде стеноза легочной артерии, дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки, двустворчатого аортального клапана, пролабирования створок трехстворчатого и митрального клапана (6,4%) [26, 27].

Частота выявления ПМК у пациентов с синдромом Элерса – Данло вариативна – 2,6–66,7%, по мнению большинства исследователей, пролабирование створок митрального клапана протекает доброкачественно, редко развиваются осложнения, при которых необходимо оперативное лечение [25–27].

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез относится к наследственным нарушениям соединительной ткани, характерными признаками которого являются переломы костей, обусловленные незначительной травмой, деформация трубчатых костей, остеопороз и низкий рост при некоторых типах. Распространенность заболевания установить сложно, считают, что в большинстве стран несовершенный остеогенез встречается с частотой 1 случай на 15 000–20 000 новорожденных [28]. К настоящему времени идентифицирован 21 ген, мутации которых обуславливают типы заболевания и наследование – аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное и X-сцепленное, одинаковое для мужчин и женщин. К причинам несовершенного остеогенеза относятся нарушения синтеза, пролиферации и процессинга коллагена типа I или II, неколлагеновые мутации в генах CRTAP, LEPRE1, PPIB и мутации в гене IFITM5, обуславливающие изменения посттрансляционной модификации коллагена, свойств белков, принимающих участие в ремоделировании костной ткани, появление неполноценных остеобластов и нарушение минерализации костной ткани [29, 30].

В настоящее время существует пять клинических подтипов несовершенного остеогенеза, различающихся по степени тяжести, по течению, наиболее легким из которых является I подтип, обусловленный мутациями в генах коллагена I и II типа (COL1A1, COL1A2) [31].

Поражение сердечно-сосудистой системы при несовершенном остеогенезе нередко является причиной смерти пациентов. Расширение, аневризма или диссекция корня аорты, регургитация на аортальном, трехстворчатом и митральном клапане, ПМК (5,4%) протекают мало- или бессимптомно, вызывая появление диастолической дисфункции и сердечной недостаточности [32].

Эластическая псевдоксантома

К наследственным нарушениям соединительной ткани с аутосомно-рецессивным наследованием относится псевдоэластическая ксантома, обусловленная мутациями белка-транспортера в гене ABCC6, расположенном на коротком плече 16-й

хромосомы (16p13.11), кодирующем АТФ-зависимый белок-транспортер MRP6. Нарушения активности ABCC6 преимущественно в печени или почках приводят к прогрессирующей минерализации соединительной ткани из-за дефицита факторов, необходимых для предотвращения осаждения кальциевых и фосфатных комплексов [33]. Другой причиной заболевания, в связи с отсутствием экспрессии ABCC6 в резидентных клетках (фибробластах) пораженных органов, возможно, служит накопление минералов в рыхлой соединительной ткани вследствие изменения пролиферативной способности, клеточных и экстрацеллюлярных взаимодействий [34].

Характерными признаками эластической псевдоксантомы считают кальцификацию эластиновых волокон кожи, артерий и сетчатки, вызывающую снижение эластичности кожи, артериальную недостаточность и макулярную дегенерацию, приводящую к потере зрения [34]. Предполагаемая распространенность эластической псевдоксантомы составляет 1:25 000–50 000, женщины болеют в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами. Клинические признаки заболевания появляются на втором-третьем десятилетии жизни, вместе с тем отмечают значительную внутри- и межсемейную неоднородность в возрасте начала заболевания и тяжести клинических проявлений [33].

Как и для других наследственных нарушений соединительной ткани, для эластической псевдоксантомы характерно поражение сердечно-сосудистой системы. Дегенерация эластичных пластин стенок артерий среднего калибра и отложение кальция являются причиной сосудистых проявлений заболевания [34]. К клиническим проявлениям относится перемежающаяся хромота, являющаяся признаком раннего атеросклероза. Ишемическая болезнь сердца и реноваскулярная гипертензия возникают в молодом возрасте и приводят к развитию стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности, инсульту. При проведении ЭхоКГ выявляют выраженную кальцификацию предсердий и желудочков с развитием рестриктивной кардиомиопатии, клапанов сердца с формированием ПМК, митрального стеноза, кальцифицированные внутрисердечные тромбы [35]. ПМК, механизм которого не совсем ясен, встречается в среднем в 43,4% случаев у пациентов с эластической псевдоксантомой [34]. Предполагают, что пролабированию створок митрального клапана способствуют аномальная дегенерация коллагена, разрушение эластина в тканях створок и разрывы створочных хорд [36].

MASS-фенотип

Фенотип, подобный синдрому Марфана, но не соответствующий диагностическим критериям, называют марфаноидным или MASS-фенотипом. Наследование аутосомно-доминантное (#604308), при синдроме выявляют мутации в гене FBN1 на хромосоме 15q21.1 [37]. MASS-фенотип включает ПМК, расширение аорты, изменения кожи и костей скелета. В отличие от синдрома Марфана, расширение корня аорты пограничное, не прогрессирующее без аневризмы и диссекции. Для пациентов с MASS-фенотипом характерными являются высокий рост, долихостеномелия, сколиоз, Pectus carinatum, ПМК, атрофические стрии, изредка гипермобильность суставов [14]. Системные проявления нарушения соединительной ткани составляют менее 5 баллов, отсутствует эктопия хрусталика, характерная для синдрома Марфана [14].

ПМК выявляют при MASS-фенотипе часто, медиана распространенности – 74,3% [38]. Пролабирование задней створки или обеих створок встречается реже по сравнению с другими синдромами, вместе с тем отмечают прогрессирующую митральную регургитацию, требующую оперативного лечения, и развитие сердечной недостаточности [39].

Синдром ювенильного полипоза

Синдром ювенильного полипоза (#174900) относится к генетическим заболеваниям с аутосомно-доминантным наследованием с мутациями в гене BMPR1A на хромосоме 10q23.2 и гене SMAD4 на хромосоме 18q21.2, возможно, мутациями в других генах, модулирующих сигнальные пути TGF- β [40].

Для заболевания характерными являются одиночные или множественные полипы (ювенильные – гистологический тип полипов) на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, высокий риск развития наследственной геморрагической телеангиоэктазии, аортопатии и часто (в половине случаев) выявляемый ПМК [40, 41].

Синдром Stickler

К наследственным нарушениям соединительной ткани относится синдром Stickler (артроофтальмопатия) – гетерогенная коллагенопатия, обусловленная мутациями в различных генах, ответственных за синтез и катаболизм коллагена типа II, IX, XI [42]. Известно 10 клинически и генетически различных подгрупп синдрома Stickler, в 80–90% случаев встречается I тип (#108300) с аутосомно-доминантным наследованием и характерными признаками: лицевые дисморфии (уплощенная средняя треть лицевого черепа), сенсорная тугоухость, близорукость, отслоение сетчатки, глаукома, мембранозный тип стекловидного тела, слепота, расщелина твердого нёба, недостаточное развитие челюсти (Pierre Robin sequence), седловидный нос, скелетные аномалии, артропатия и ПМК [43]. Частота ПМК не изучена. Диагностические критерии синдрома Stickler не разработаны, с помощью фенотипирования и молекулярно-генетического исследования в 95% случаев определяют основную мутацию [42].

Синдром Larsen

Синдром Larsen относится к редким ($\approx 1:100\,000$ новорожденных) генетическим заболеваниям, остеохондродисплазиям, вызванным миссенс-мутациями в гене, кодирующем филамин В (FLNB), локус которого расположен в области хромосомы 3p21.1-14.1, содержащей ген коллагена типа VII [44]. Эти мутации вызывают ускоренный апоптоз в эпифизарных пластинах роста. Гетерогенность синдрома и мозаичность фенотипа отмечают при подтипах заболевания, наследуемого как аутосомно-доминантное (часто), аутосомно-рецессивное и X-сцепленное заболевание.

ПМК является одним из нескольких пороков развития сердца и аорты (двустворчатый аортальный клапан, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, расширение корня аорты), выявляемых при аутосомно-рецессивном синдроме Larsen, возникающем в результате мутаций гена B3GAT3, кодирующего GlcAT-I, на хромосоме 11 [45]. Мутации вызывают снижение продукции глюкуронозилтрансферазы-1, фермента аппарата Гольджи, ответственного за начальный этап синтеза боковых цепей гликозаминогликанов для протеогликанов дерматансульфата, гепаринсульфата и хондроитинсульфата. Дефицит 3 протеогликанов

приводит к нарушению структуры внеклеточного матрикса и возникновению фенотипа ПМК у пациентов.

К скелетным признакам синдрома Larsen относятся низкий рост, врожденный передний вывих коленного, тазобедренного и локтевого суставов, с эквиноварусной или эквиновальгусной деформацией стопы; гипермобильность или контрактуры суставов; пальцы (часто большие) утолщенные с короткими расплюснутыми ногтевыми фалангами (в форме шпателя); дополнительные кости запястья и предплюсны; дополнительный пяточный центр окостенения, появляющийся в младенческом возрасте; сколиоз и кифоз в шейном отделе; деформация грудины. Признаки лицевой дисморфии – плоское лицо с гипоплазией средней зоны, выступающий лоб, гипертелоризм, вдавленная переносица, расщелина твердого нёба. Потеря слуха относится к часто встречающимся признакам синдрома. Системные признаки синдрома Larsen включают изменения респираторной системы (гипоплазия легкого, трахеобронхомаляция, апноэ) при некоторых подтипах [46].

Поликистозная болезнь почек

Аутосомно-доминантная (#601313, #613095) и аутосомно-рецессивная (#263200) поликистозная болезнь почек относится к распространенным наследственным заболеваниям, встречающимся с частотой 1:400–1000 человек [47]. В большинстве случаев (86–96%) выявляют аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек, возникающую в результате мутации в гене PKD1, расположенном на хромосоме 16p13.3, который кодирует белок интегральных мембран полицистин 1. Аутосомно-рецессивные случаи вызваны мутацией в гене PKD2, расположенном на 4-й хромосоме 4q21-q23, который кодирует полицистин 2. Полицистины 1 и 2 экспрессируются в плазматических мембранах и первичных ресничках клеток эпителия канальцев почек, в желчных протоках и протоках поджелудочной железы. Мутации в генах PKD1 и PKD2 влияют на структурную организацию клеток эпителия, вызывая образование кист почек, увеличивающихся с возрастом пациента [48].

Экстраренальные проявления заболевания включают кисты печени, селезенки, поджелудочной железы, аневризмы мозговых сосудов, диссекцию аорты и ПМК [47, 49]. Распространенность ПМК составляет 21–26% случаев у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек [5, 47, 50]. Гены, участвующие в первичном цилиогенезе, также выявлены при несиндромном ПМК (DZIP1), они обуславливают первичный дефект ресничек клеток сердца в эмбриогенезе. В связи с этим предполагают, что нарушения организации, сборки и функционирования первичных ресничек лежат в основе появления ПМК и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек [5, 51].

Синдром дисфункции синусового узла, аритмий и некомпактного миокарда

Недавние исследования показали, что мутации в гене HCN4 (#605206 циклический нуклеотид-активированный канал с гиперполяризацией калия/натрия 4), кодирующем информацию о канале, транспортирующем положительно заряженные ионы в клетки миокарда, расположенном в основном в синоатриальном узле, вызывают дисфункцию синусового узла с развитием аритмий сердца, ПМК и выявлены при некомпактном миокарде левого желудочка [52–54]. Причины и механизмы развития некомпактного миокарда и ПМК при ионной каналопатии не изучены.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинического наблюдения, молекулярно-генетических исследований, выявивших нарушения, возникающие при ПМК, изменили наше представление о патологии. Несмотря на то что в большинстве случаев доброкачественное течение ПМК не вызывает сомнений, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прогноз жизни зависят от системных проявлений, обусловленных генетическими расстройствами. Несиндромный ПМК, генетически неоднородный, с различными фенотипами, протекает с разнообразной клинической картиной и сердечно-сосудистыми осложнениями, для коррекции которых применяют медикаментозную терапию и хирургическое лечение. Синдромный ПМК изучен недостаточно; распространенность, осложнения и влияние на качество и прогноз жизни при многих наследственных нарушениях соединительной ткани целенаправленно не изучали. Вместе с тем выявление ПМК при физикальном и инструментальном исследовании указывает на необходимость оценки фенотипа, системных нарушений соединительной ткани и поиска моногенных генетических синдромов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. LeTourneau T., Merot J., Rimbart A. (2018) Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart*, vol. 104, no 12, pp. 978–984. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312420
2. Disse S., Abergel E., Berrebi A. (1999) Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Genet*, vol. 65, no 5, pp. 1242–1251. doi: 10.1086/302624
3. Freed L.A., Acierno J.S., Dai D. (2003) A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet*, vol. 72, no 6, pp. 1551–1559. doi: 10.1086/375452
4. Nesta F., Leyne M., Yosefy C. (2005) New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation*, vol. 112, no 13, pp. 2022–2030. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.516930
5. Toomer K.A., Yu M., Fulmer D. (2019) Primary cilia defects causing mitral valve prolapse. *Sci Transl Med*, vol. 11, no 493:eaax0290. doi: 10.1126/scitranslmed.aax0290
6. Zhou J., Kang X., An H. (2021) The function and pathogenic mechanism of filamin A. *Gene*, no 784, p. 145575. doi: 10.1016/j.gene.2021.145575
7. Bandaru S., Ala C., Zhou A.-X., Akyurek L.M. (2021) Filamin A Regulates Cardiovascular Remodeling. *Int J Mol Sci*, vol. 22, no 12, p. 6555. doi: 10.3390/ijms22126555
8. Toomer K., Sauls K., Fulmer D. (2019) Filamin-A as a Balance between Erk/Smad Activities During Cardiac Valve Development. *Anat Rec (Hoboken)*, vol. 302, no 1, pp. 117–124. doi: 10.1002/ar.23911
9. Levine R.A., Hagege A., Judge D. (2015) Mitral valve disease – morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*, vol. 129, no 12, pp. 689–710. doi: 10.1038/nrcardio.2015.161
10. LeTourneau T., Le Scouarnec S., Geff C. (2018) New insights into mitral valve dystrophy: a Filamin-A genotype-phenotype and outcome study. *Eur Heart J*, vol. 39, no 15, pp. 1269–1277. doi: 10.1093/eurheartj/ehx505
11. Thiene G., Basso C. (2018) Filamin A mitral valve disease: prolapse, dystrophy, or dysplasia. *Eur Heart J*, vol. 39, no 15, pp. 1278–1280. doi: 10.1093/eurheartj/ehx578
12. Addetia K., Mor-Avi V., Weinert L. (2014) A new definition for an old entity: improved definition of mitral valve prolapse using three-dimensional echocardiography and color-coded parametric models. *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 27, no 1, pp. 8–16. doi: 10.1016/j.echo.2013.08.025
13. Groh A., Hove H., Kyhl K. (2015) Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, no 10:153. doi: 10.1186/s13023-015-0369-8
14. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, vol. 47, no 7, pp. 476–485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785
15. Thacoor A. (2017) Mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Congenit Heart Dis*, vol. 12, no 4, pp. 430–434. doi: 10.1111/chd.12467
16. Wozniak-Mielczarek L., Sabiniewicz R., Drezek-Nojowicz M. (2019) Differences in Cardiovascular Manifestation of Marfan Syndrome Between Children and Adults. *Pediatr Cardiol*, vol. 40, no 2, pp. 393–403. doi: 10.1007/s00246-018-2025-2
17. Van Karnebeek C.D.M., Naëff M., Mulder B. (2001) Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child*, vol. 84, no 2, pp. 129–137. doi: 10.1136/adc.84.2.129
18. Van Hemelrijck C., Renard M., Loeys B. (2010) The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Curr Opin Cardiol*, vol. 25, no 6, pp. 546–551. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283f0220
19. Loeys B.L., Schwarze U., Holm T. (2006) Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*, vol. 355, no 8, pp. 788–98. doi: 10.1056/NEJMoa055695
20. Malyuk D.F., Campeau N., Benson J.C. (2022) Loeys-Dietz syndrome: Case report and review of the literature. *Radiology Case Reports*, vol. 17, no 3, pp. 767–770. doi: 10.1016/j.radcr.2021.12.024
21. Loughborough W.W., Minhas K.S., Rodrigues J.C.L. (2018) Cardiovascular Manifestations and Complications of Loeys-Dietz Syndrome: CT and MR Imaging Findings. *RadioGraphics*, vol. 38, no 1, pp. 275–286. doi: 10.1148/rg.2018170120

22. Iqbal R, Alom S, BinSaeid J, Harky A. (2021) Loeys-Dietz syndrome pathology and aspects of cardiovascular management: A systematic review. *Vascular*, vol. 29, no 1, pp. 3–14. doi: 10.1177/1708538120934582
23. Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R. (2005) A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Gene*, vol. 37, no 3, pp. 275–281. doi: 10.1038/ng1511
24. Chivulesku M., Krohg-Sørensen K., Scheielynck E. (2021) Mitral annulus disjunction is associated with adverse outcome in Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Eur Heart J*, vol. 22, no 9, pp. 1035–1044. doi: 10.1093/ehjci/jeaa324
25. Malfait F., Francomano C., Byers P. (2017) The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, vol. 175, no 1, pp. 8–26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552
26. Ritelli M., Venturini M., Cinquina V. (2020) Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers-Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *Orphanet J Rare Dis*, vol. 15, no 1, p. 197. doi: 10.1186/s13023-020-01470-0
27. Asher S.B., Chen R., Lallish S. (2018) Mitral valve prolapse and aortic root dilation in adults with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and related disorders. *Am J Med Genet A*, vol. 176, no 9, pp. 1838–1844. doi: 10.1002/ajmg.a.40364
28. Tosi L.L., Warman M.L. (2015) Mechanistic and therapeutic insights gained from studying rare skeletal diseases. *Bone*, no 76, pp. 67–75. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.016
29. Lindahl K., Åström E., Rubin C.-J. (2015) Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Gene*, vol. 23, no 8, pp. 1042–1050. doi: 10.1038/ejhg.2015.81
30. Etich J., Le Leßmeier L., Rehberg M. (2020) Osteogenesis imperfect – pathophysiology and therapeutic options. *Mol Cell Pediatr*, no 7, p. 9. doi: 10.1186/s40348-020-00101-9
31. Botor M., Fus-Kujawa A., Uroczynska M. (2021) Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies. *Biomolecules*, no 11, p. 1493. doi: 10.3390/biom11101493
32. Folkestad L., Hald J.D., Gram J. (2016) Cardiovascular disease in patients with osteogenesis imperfect – a nationwide, register-based cohort study. *Int J Cardiol*, no 225, pp. 250–257. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.107
33. Marconi B., Bobyr I., Campanati A. (2015) Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res*, vol. 4, no 3, pp. 113–122. doi: 10.5582/irdr.2015.01014
34. Uitto J., Varadi A., Bercovitch L. (2013) Pseudoxanthoma elasticum: progress in research toward treatment: summary of the 2012 PXE international research meeting. *J Invest Dermatol*, vol. 133, no 6, pp. 1444–1449. doi: 10.1038/jid.2013.20
35. Lebowitz M.G., Distefano D., Prieoleau P.G. (1982) Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, vol. 307, no 4, pp. 228–231. doi: 10.1056/NEJM198207223070406
36. Chassaing N., Martin L., Calvas P. (2005) Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCCC6 mutations. *J Med Genet*, vol. 42, no 12, pp. 881–892. doi: 10.1136/jmg.2004.030171
37. Piqueras-Flores J., Trujillo-Quintero J.P., Frias-Garcia R. (2019) Incomplete Mass Phenotype: Description of a New Pathogenic Variant of the Fibrillin-1 Gene. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, vol. 72, no 10, pp. 868–870. doi: 10.1016/j.rec.2019.01.014
38. Rippe M., De Backer J., Kutsche K. (2016) Mitral valve prolapse syndrome and MASS phenotype: Stability of aortic dilatation but progression of mitral valve prolapse. *Int J Cardiol Heart Vasc*, no 10, pp. 39–46. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.01.002
39. Tocchioni F., Ghionzoli M., Pepe G., Messineo A. (2012) Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, no 22, pp. 508–513. doi: 10.1089/lap.2012.0009
40. Andrabi S., Bekheirnia M.R., Robbins-Furman P. (2011) SMAD4 mutation segregating in a family with juvenile polyposis, aortopathy, and mitral valve dysfunction. *Am J Genet*, vol. 55A, no 5, pp. 1165–1169. doi: 10.1002/ajmg.a.33968
41. Haidle J.L., Howe J.R. *Juvenile Polyposis Syndrome*. 2003 May 13 [Updated 2017 Mar 9]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
42. Snead M.P., Martin H., Bale P. (2020) Therapeutic and diagnostic advances in stickler syndrome. *Ther Adv Rare Dis*, no 1, pp. 1–13. doi: 10.1177/2633004020978661
43. Boothe M., Morris R., Robin N. (2020) Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J Pers Med*, vol. 10, no 3, p. 105. doi: 10.3390/jpm10030105
44. Yasunaga M., Ishikawa H., Yanagita K., Tamaoki S. (2021) An orthodontic perspective on Larsen syndrome. *BMC Oral Health*, vol. 21, no 1, p. 111. doi: 10.1186/s12903-021-01454-x
45. Baasanjav S., Al-Gasali L., Hashiguchi T. (2011) Faulty Initiation of Proteoglycan Synthesis Causes Cardiac and Joint Defects. *Am J Gen Genet*, vol. 89, no 1, pp. 15–27. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.05.021
46. Seppala J., Bernardi R., Haataja T.J.K. (2017) Skeletal Dysplasia Mutations Effect on Human Filamins' Structure and Mechanosensing. *Sci Rep*, no 7, p. 4218. doi: 10.1038/s41598-017-04441-x
47. Cornec-Le Gall E., Alam A., Perrone R.D. (2019) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, vol. 393, no 10174, pp. 919–935. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32782-X
48. Wu G., Tian X., Nishimura S. (2002) Trans-heterozygous Pkd1 and Pkd2 mutation modify expression of polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet*, vol. 11, no 16, pp. 1845–1854.
49. Kobayashi K., Kuroda Y., Nakai S., Uchida T. (2022) Repeated aortic dissection in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. doi: 10.1007/s11748-021-01756-5
50. Lumiacho A., Ikacheimo R., Miettinen S. (2001) Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney*, vol. 38, no 6, pp. 1208–1216. doi: 10.1053/ajkd.2001.29216
51. Pazour G.J. (2004) Intraflagellar Transport and Cilia-Dependent Renal Disease: The Ciliary Hypothesis of Polycystic Kidney Disease. *JASN*, vol. 15, no 10, pp. 2528–2536. doi: 10.1097/01.ASN.0000141055.57643
52. Towbin J.A. (2014) Ion channel dysfunction associated with arrhythmia, ventricular noncompaction, and mitral valve prolapse: a new overlapping phenotype. *J Am Coll Cardiol*, no 64, pp. 768–771. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1154
53. Schweizer P.A., Schroter J., Greiner S. (2014) The Symptom Complex of Familial Sinus Node Dysfunction and Myocardial Noncompaction Is Associated With Mutations in the HCN4 Channel. *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, no 8, pp. 757–767. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1155
54. Morningstar J.E., Chem B.S., Nieman A. (2021) Mitral Valve Prolapse and Its Motley Crew-Syndromic Prevalence, Pathophysiology, and Progression of a Common Heart Condition. *J Am Heart Assoc*, vol. 10, no 13:e020919. doi: 10.1161/JAHA.121.020919