

УДК 616.33-002.44:616.12/.2

*А.Г. Горустович, Е.А. Кухта, Ю.В. Савчук, В.А. Дулевский*  
**АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА  
ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МАРФАНА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Синдром Марфана (СМ) – наиболее актуальное аутосомно-доминантное заболевание из группы наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) с классическим менделевским наследованием (ОММ 154700 [3]), характеризующийся вариабельной пенетрантностью (около 30%) и экспрессивностью [1]. Риск расслоения и разрыва аорты при СМ и близких ему состояний (Marfan-like синдромах) - 1–2 % от всех смертельных исходов в промышленно развитых странах (50 тыс. случаев в год) [11].

Проблема СМ представляется чрезвычайно актуальной и в Республике Беларусь, поскольку только в одном г. Минске пациентов с такой патологией может насчитываться порядка полутысячи человек ( $\approx 1855000/5000$ ), а с учетом 30%-пенетрантности и / или т.н. Marfan-like синдромов цифра уже приближается к нескольким тысяч. Проблема СМ обсуждается на многих международных форумах, в связи с чем, освещение вопросов патогенеза и диагностики теряет прямой смысл. Достаточно обратиться ко многим проблемным публикациям последних лет, чтобы подробно ознакомиться с современными представлениями о патогенезе, морфологических особенностях, исходах и возможностях терапии СМ [4]. В течение 20-го века были описаны наиболее частые фенотипические проявления СМ: эктопия хрусталика с аутосомно-доминантным наследованием, синдром дилатации и/или расслоения аорты, пролапс митрального клапана (ПМК) как вариант плейотропного проявления, эктазия твердой мозговой оболочки и пр. В 1955 году V.A. McKusick г. при изучении СМ предложил новую нозологическую группу – ННСТ (*heritable disorders of connective tissue*) [10]. Годом позднее в своей монографии он уже подробно описывает семь наследственных синдромов, которые могли быть объединены в одну группу на основании дефекта экстрацеллюлярного матрикса [12]. Таким образом, американский генетик V.A. McKusick открыл новую нозологическую страницу ННСТ. В последующие годы накапливался клинический и научный опыт изучения СМ, на основании которого в 1986 г. был разработан и представлен международной группой экспертов основной документ диагностики «классического» СМ, так называемая "Берлинская нозология" (Berlin Nosology) [5]. Среди критериев Берлинской Нозологии превыше всего ставились достижения молекулярной генетики [7]. Однако установленная локализация гена СМ в аутосоме 15q21 [8], кодирующего микрофибриллярный белок фибриллин–1 (*FBN-1*), не является

единственной и характерной исключительно для СМ [4]. Мутация в гене родственного протеина – фибриллина–2 также ведет к клиническим проявлениям марфаноидного габитуса [6, 7]. Нозологические формы с марфаноподобным фенотипом, такие как контрактурная арахнодактилия, семейный ПМК, MASS–фенотип, имели мутации в тех же генах [13]. Как оказалось, большинство ошибочных диагнозов у родственников больных с СМ связаны с переоценкой значимости молекулярно-генетических исследований, так как в случае их позитивности в семейной истории болезни приводили к предвзятости диагноза у других членов семьи [12]. Только совместные молекулярно–генетические [6] и клинические исследования [12] имеют достаточные основания для создания полноценных диагностических критериев. Десять лет спустя, в 1996 году эти критерии были пересмотрены и представлены "Гентской нозологией" / "Ghent nosology" [5], которые были повторно пересмотрены совместными усилиями генетиков и клиницистов в 2010 году – The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome [9] – и впервые официально переведены на русский язык сотрудниками лаборатории соединительнотканых дисплазий сердца ФЦ СКиЭ им. В.А. Алмазова, возглавляемой профессором Э.В.Земцовским [2] для широкого использования врачами всех специальностей. Последний пересмотр вводит в клинический оборот новое, но принципиально, важное понятие – *системное вовлечение соединительной ткани (СВСТ)* и четкий алгоритм их распознавания. Новые молекулярно-генетические технологии позволяют определять мутации *FBN-1* примерно у 97% пациентов с СМ, удовлетворяющим Гентским критериям (!). Это позволяет предположить, что современные клинические критерии обладают крайне высокой специфичностью выявления пациентов с СМ.

На основании подсчета признаков дизэмбриогенеза (СВСТ), конечно с условием их знания, практикующий врач, используя предложенную бальную оценку может легко справиться со скринингом СМ. Однако, собственный опыт, показывает, что далеко не всякий практикующий врач достаточно осведомлен о признаках (фенотипических проявлениях) СВСТ и в силу их полисистемного вовлечения сталкивается с трудностями их оценки. С другой стороны, пациенты с СМ и подобными состояниями часто посещают практикующих врачей различных специальностей: кардиологов и кардиохирургов, травматологов и ортопедов, пульмонологов и торакальных хирургов, офтальмологов, врачей общей практики.

**С целью** облегчения диагностики СМ практикующими врачами на основе алгоритма Пересмотренных Гентских критериев диагностики СМ нами была разработана автоматизированная информационная система (АИС) (программа). С помощью простых и доступных пошаговых приемов, с элементами комментариев и визуализационных характеристик СВСТ, врач любой специальности, сможет оценить признаки СВСТ.

**Материалы и методы.** Алгоритм диагностики СМ, лежащий в основе электронной программы представлен на рисунке 1. Таким образом, на основании набора признаков формируется определенная сумма баллов СВСТ,

которая в дальнейшем учитывается и помогает выставить правильный диагноз согласно алгоритму на рисунке 2.

<p align="center"><b>Фенотипические признаки, позволяющие предположить синдром Марфана и марфаноподобное состояние:</b></p> <p><b>1. Долгостеномелия:</b> отношение верхний сегмент тела / нижний сегмент тела <math>\leq 0.86</math> и размах рук / рост <math>\geq 1.05 - 1</math>.</p> <p><b>2. Арахнодактилия:</b> ✓ симптомы большого пальца и запястья – 3; ✓ симптом большого пальца или запястья – 1;</p> <p><b>3. Лицевые дисморфии [3 из 5] – 1:</b> ✓ долихоцефалия; ✓ энофтальм; ✓ антимонголоидный разрез глаз; ✓ гипоплазия скуловых костей;</p>
<p align="center"><b>Сбор анамнеза и анализ медицинской документации:</b></p> <p>✓ Миопия <math>&gt;3 D - 1</math>; ✓ Проплапс митрального клапана – 1; ✓ Спонтанный пневмоторакс – 2; ✓ Плоскостопие – 1.</p>
<p align="center"><b>Общий осмотр:</b></p> <p>✓ Килевидная деформация грудной клетки – 2; ✓ Воронкообразная / асимметричная деформация грудной клетки – 1; ✓ Недоразгибание локтя <math>&lt;170^\circ - 1</math>; ✓ Сколиоз / кифоз – 1; ✓ Вальгусная деформация стоп – 2; ✓ Кожные стрии (не связанные с ожирением или беременностью) – 1.</p>
<p align="center"><b>Дополнительные методы исследования:</b></p> <p>✓ Протрузия тазобедренного сустава – 2; ✓ Дуральная эктазия – 2.</p>

Примечание: миопия – больше 3 D; плоскостопие – продольное и/или поперечное; недоразгибание локтя -  $< 170^\circ$ ; стрии – не вызванные ожирением или беременностью

**Рисунок 1 – Адаптированный алгоритм выявления СВСТ**



Примечание: за увеличение размера аорты принято значение Z критерия  $\geq 2$  для пациентов в возрасте старше 20 лет и  $Z \geq 3$  для пациентов моложе 20 лет; при дифференциальной диагностике необходимо исключить синдромы Шпринцена-Гольдберга, Луиса-Дитца и Элерса — Данло сосудистого типа, а также провести генетическое тестирование рецепторов *TGFBR1/2*, генов коллагенов *COL1A1*, *COL3A2*, *COL3A1* и др

**Рисунок 2 – Алгоритм, лежащий в основе АИС диагностики СМ**

В отсутствие семейного анамнеза диагноз синдрома Марфана может быть установлен в следующих случаях [2]:

1. При наличии подтвержденного расширения корня аорты и эктопии хрусталика, независимо от числа признаков СВСТ (рисунок 2).
2. При наличии расширения аорты и подтвержденной мутации гена *FBN-1* (рисунок 2).
3. При сочетании расширения аорты и признаков СВСТ (7 и более баллов) (рисунок 2).
4. Сочетание эктопии хрусталика и доказанной мутации *FBN-1* позволяет говорить о СМ лишь при наличии расширения аорты. При отсутствии расширения аорты диагностируется синдром эктопии хрусталика (рисунок 2).

При наличии эктопии хрусталика, но в отсутствие дилатации/расслоения корня аорты, прежде чем будет поставлен диагноз СМ, необходимо выполнить идентификацию мутации в гене *FBN-1*, которая связана с ННСТ, сопровождающимся расширением или расслоением аорты.

В случае отягощенного по СМ семейного анамнеза этот диагноз может быть установлен, если дополнительно к данным анамнеза выявляется эктопия хрусталика (рисунок 2).или расширение аорты (рисунок 2).или СВСТ на 7 или более баллов (рисунок 2). [2].

Дифференциальная диагностика СМ должна проводится с синдромосходными заболеваниями на основании отличительных признаков [2].

Программное обеспечение системы разработано с использованием языка Delphi версии 7 и базы данных Microsoft SQL Server 2008 Express.

**Результаты и их обсуждение.** АИС диагностики СМ предназначена для автоматизации рабочего места, как врача общей практики, так и врача-специалиста посредством сбора и обработки данных на основе компьютерного ведения базы обследованных пациентов или медицинской карты амбулаторного больного.

Необходимо помнить, что отсутствие полного набора «Гентских критериев» СМ, не снижает опасности развития осложнений, связанных с расслоением и разрывом аорты, хотя такие осложнения появляются у больных с не полным набором критериев в более позднем возрасте [8]. Следовательно, все пациенты с марфаноидным габитусом имеют одинаковый риск развития вышеперечисленных осложнений.

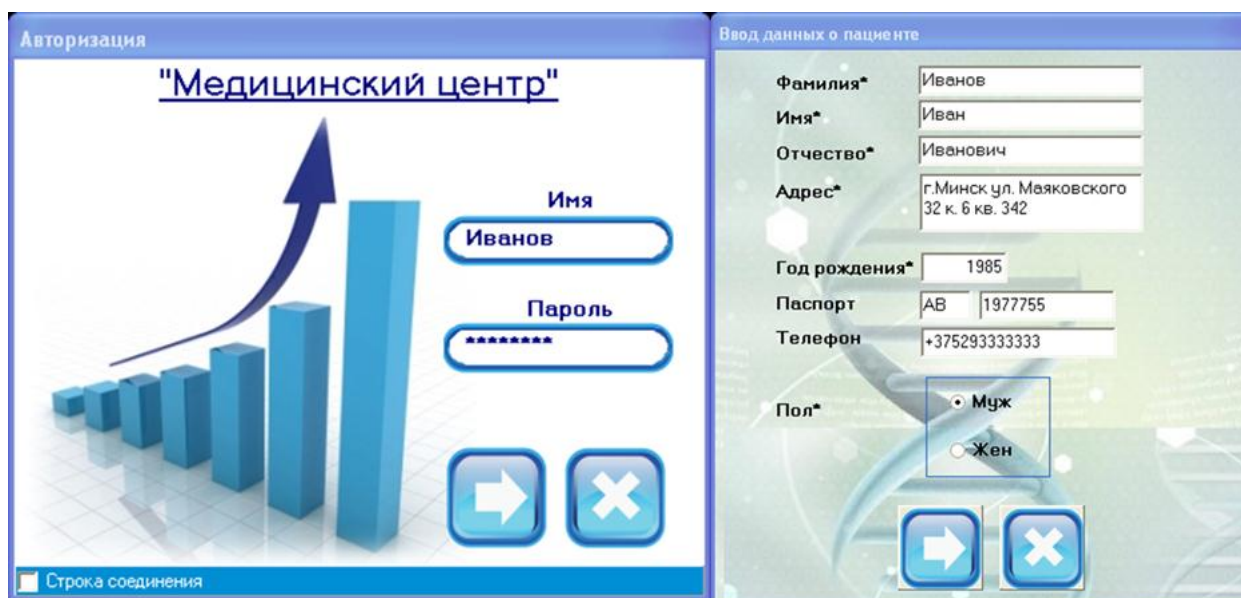


Рисунок 3 - Диалоговое окно «Авторизация».

Рисунок 4 - Диалоговое окно для ввода паспортных данных

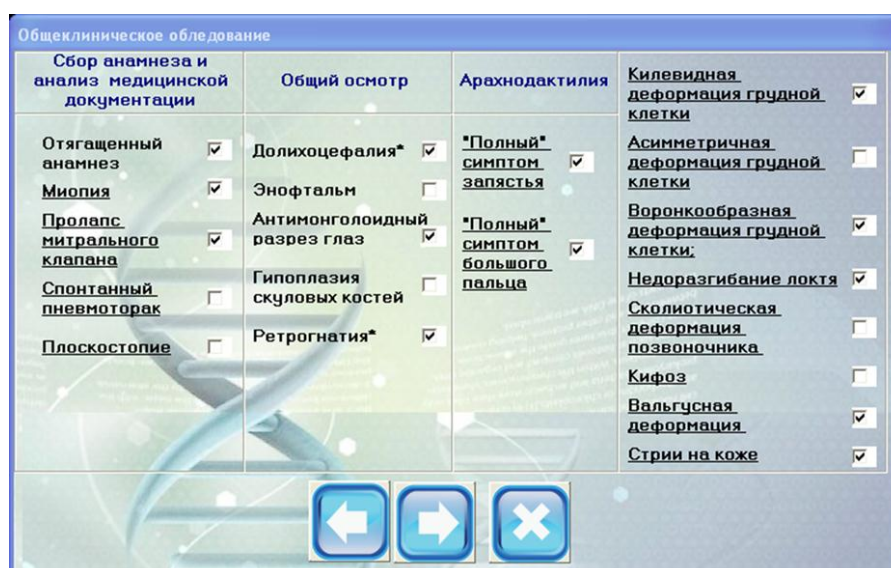


Рисунок 5 – Диалоговое окно «Общеклиническое обследование»

Считаем должным прокомментировать, что в отсутствии семейного анамнеза при наличии подтвержденного расширения корня аорты ( $A_0 = Z > 2$ ) и эктопии хрусталика и/или  $A_0$  ( $Z > 2$ ) и наличии числа признаков СВСТ  $> 7$ , молекулярно-генетическое исследование гена *FBN-1* и других ревалентных генов (например *TGFβ1-2*) не требуется (что создало бы финансовые трудности в ряде стран, включая абсолютную невозможность выполнения молекулярного скрининга в Республике Беларусь).

Режим «Пациенты» предоставляет возможность вносить и корректировать «Данные о пациенте» (рисунок 4), данные «Общеклинического обследования» (рисунок 5) и «Дополнительных методов исследования» пациентов (рисунок 6).

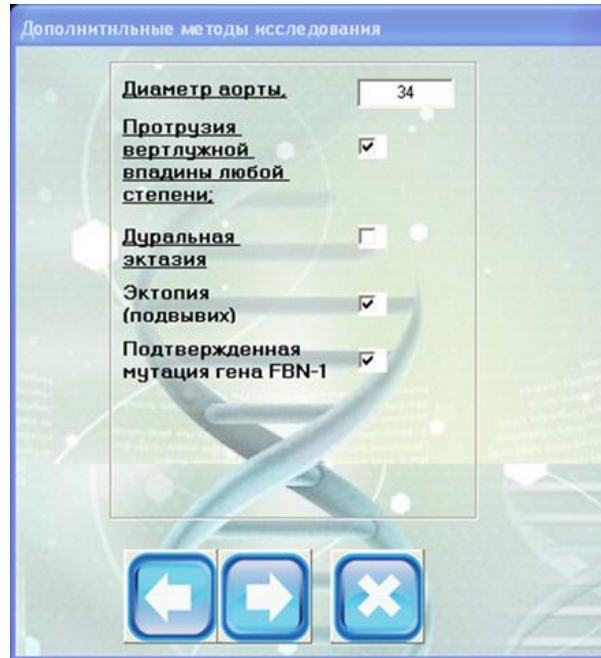


Рисунок 6 – Диалоговое окно «Дополнительные методы исследования»

При первой загрузке режима высвечивается сообщение, что база данных пуста, а после нажатия кнопки «ОК» появляется экранная форма «Ввод данных о пациенте».

Если в базе данных внесены пациенты, то при помещении курсора с поисковую строку становится активной форма «Поиск пациента в базе данных» (рисунок 7).

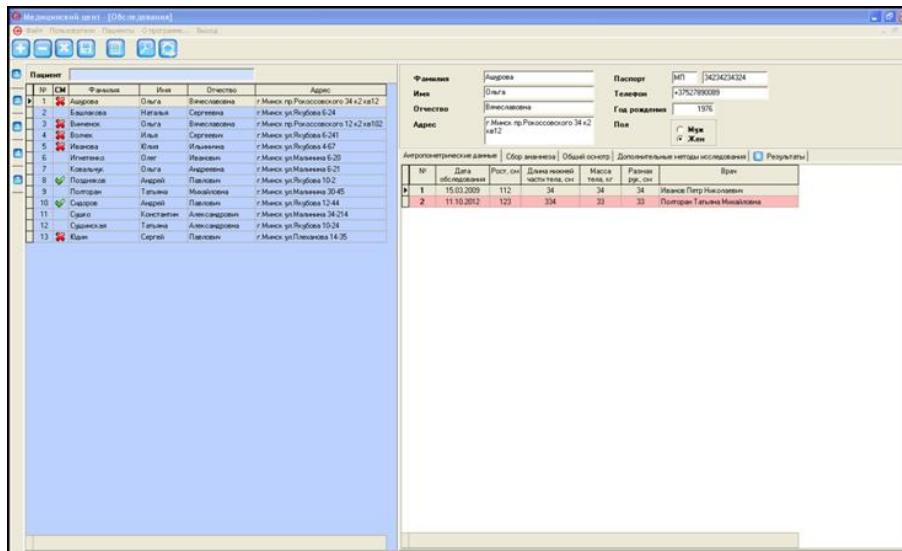


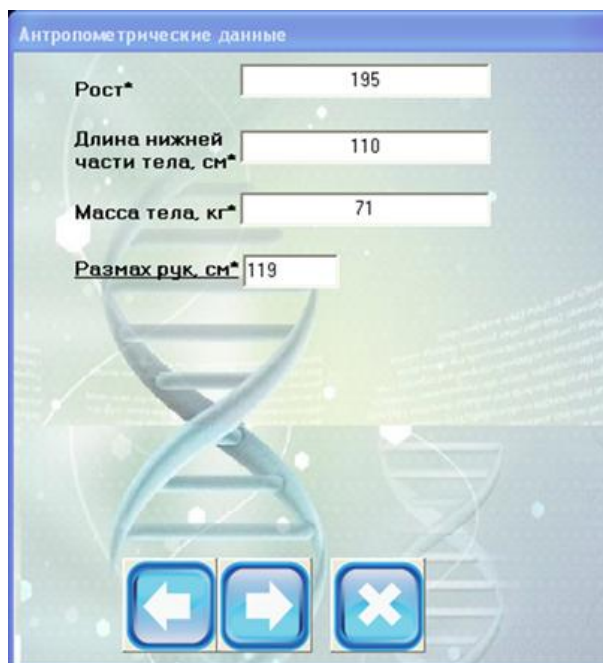
Рисунок 7 – Общий вид базы обследованных пациентов

Поиск пациента можно выполнять либо по адресу, либо по фамилии, либо по № паспорта. После выполнения поиска на экране появляется форма с полным списком пациентов для задания критерия поиска. Перемещаясь по

списку с помощью клавиш со стрелками или полосы прокрутки, отыскивается нужный пациент. Выделяют запись, с фамилией найденного пациента, щелкнув по ней мышкой, и активируется форма с информацией о пациенте, в том числе в динамике (рисунки 7).

Если необходимо ввести нового пациента, то нажимают на кнопку «Плюс» и появляется экранная форма «Ввод данных о пациенте» (рисунок 4).

При нажатии кнопки «Вперед» становится активной форма «Антропометрические данные» (рисунок 8).



**Рисунок 8 - Диалоговое окно для ввода результатов атропометрии**

При нажатии кнопки «Вперед» становится активной форма «Общеклиническое обследование» (рисунок 5). К признакам, вызывающим затруднение при клиническое и инструментальной диагностике приведены комментарии, которые вызываются посредством активации соответствующих ссылок (рисунки 9, 10, 11).

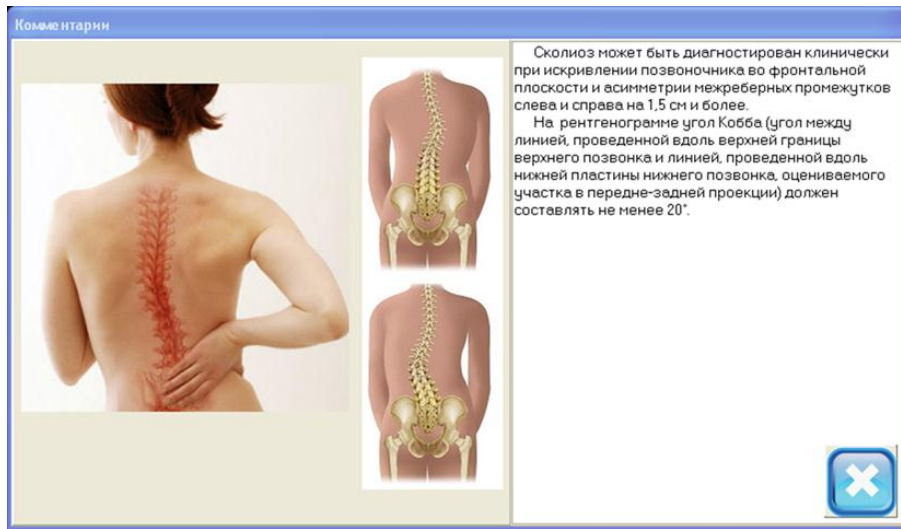


Рисунок 9 - Комментарии к признаку «Сколиотическая деформация позвоночника»



Рисунок 10 - Комментарии к признаку «Полный» симптом большого пальца»

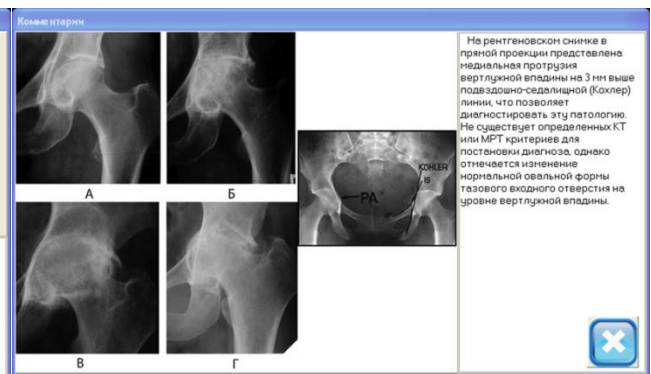


Рисунок 11 – Комментарии к признаку «Протрузия тазобедренного сустава»

При нажатии кнопки «Вперед» становится активной форма «Дополнительные методы исследования» (рисунок 6).

При нажатии кнопки «Вперед» становится активной форма «Заключения и рекомендации» (рисунок 12).

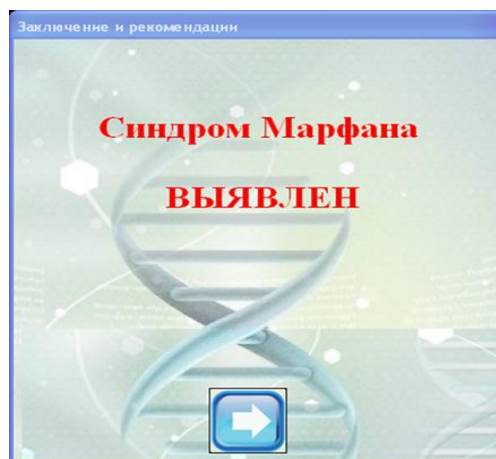


Рисунок 12 - Диалоговое окно «Заключения и рекомендации»



**Выводы.** Внедрение АИС диагностики СМ как и разрабатываемой единой АИС диагностики ДСиФ при электронным ведении медицинской документации (например, в рамках АИС «Врач общей практики») на рабочих местах как врачей общей практики, так и врачей-специалистов во всех учреждениях здравоохранения Республики Беларусь позволит не только улучшить диагностику фоновой патологии СТ, в частности СМ, а, следовательно, ведение указанных пациентов (согласно международным рекомендациям), но и с использованием ресурсов удаленного доступа (сеть Интернет) создать базу пациентов с моногенными ННСТ и ДСиФ (классифицированными и неклассифицированными) с целью динамического наблюдения и обобщения полученных данных.

*Литературные источники:*

1. Генетика человека [Электронный ресурс] / Методы изучения генетики человека. Генеалогический метод. – Режим доступа: <http://www.renosconnection.com/genetics/1/page19.html> . – Дата доступа : 30.08.2012.
2. Гентские критерии диагностики синдрома Марфана / Лаборатория соединительнотканых дисплазий ФЦ СКиЭ им. В.А.Алмазова; редкол.: Э.В. Земцовский [и др.]. – Санкт-Петербург, 2011. – 27 с.
3. Национальный Центр по вопросам биотехнологической информации [Электронный ресурс] / Online Mendelian Inheritance in Man. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. – Дата доступа : 30.08.2012.
4. Рудой, А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани / А.С. Рудой // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2 – С. 23 - 26.
5. Beighton P. et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988; 29: 581–594.
6. Dietz H.C. et al. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. Genomics 1993; 17: 468–475.
7. Dietz H.C. et al. Mutations in the human gene for fibrillin–1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. Hum Molec Genet 1995; 4: 1799–1809.
8. Faivre L. et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. J Med Genet 2008; 45: 384–390.
9. Loeys, B.L. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Journal of Medical Genetics 2010. 47, 77: 476–485.
10. Pearson G., Devereux R., Loeys B. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 785–791.
11. Pereira L. et al. A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan syndrome. N Engl J Med 1994; 331: 148–153.
12. Putnam E.A. et al. Fibrillin–2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly. Nature Genet 1995; 11: 456–458.
13. Shores J. et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan’s syndrome. N Engl J Med 1994; 330: 1335–1341.

*A.G. Gorustovich, K.A. Kukhta, Y.V. Sauchuk, V.A. Duleuski*

**THE AUTOMATED INFORMATION DIAGNOSTIC SYSTEM OF MARFAN  
SYNDROME**

*EI « Belarusian State Medical University»*

**Summary**

Marfan syndrome is one of the most common autosomal dominant heritable disorder of the connective tissue. The earliest recognition of Marfan syndrome is very important to prevent dilatation and dissection aorta. We worked out the automated information diagnostic system of Marfan syndrome and Marfan-like syndrome on based the revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. These programme was established to help on practice adapted the score and screening the patients with heritable disorders of connective tissue.