

Сердце и гипермобильный синдром: клиничко-инструментальные сопоставления с учетом полиморфизма гена *MMP-3*

Н.А.Шостак¹, Н.Г.Правдюк¹, Д.Н.Магомедова¹, Е.Ю.Захарова²

¹Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак);

²Медико-генетический научный центр РАМН, лаборатория наследственных болезней обмена веществ, Москва (директор – акад. РАМН Е.К.Гентарь)

Изучалось состояние клапанного аппарата сердца у пациентов с гипермобильным синдромом с учетом полиморфизма гена *MMP-3*. Обследованы 28 пациентов с гипермобильным синдромом (ГС) (мужчин – 9, женщин – 19, средний возраст – 24,5 ± 1,7 года). ГС диагностировался на основании критериев Брайтона (1998 г.), гипермобильность суставов (ГМС) оценивалась с помощью шкалы Бейтона (1973 г.). Всем пациентам проводилась 2ДЭхоКГ с оценкой состояния клапанного аппарата сердца. Генетическое исследование проведено 16 больным с ГС и включало изучение полиморфизма (5A/6A -1612) в регионе промотора гена *MMP-3*. Выявлена высокая частота ассоциации пролапса митрального и трикуспидального клапанов, а также генетической детерминанты соединительнотканной дисплазии – полиморфизма гена *MMP-3* (5A/6A) у пациентов с гипермобильным синдромом.

Ключевые слова: гипермобильный синдром, пролапс митрального клапана, пролапс трикуспидального клапана, полиморфизм гена *MMP-3*

Heart and hypermobility syndrome: clinic-tool comparisons taking into account polymorphism of *MMP-3* gene

N.A.Shostak¹, N.G.Pravdyuk¹, D.N.Magomedova¹, E.Yu.Zakharova²

¹Russian State Medical University, Department of Facultative Therapy named after Acad. A.I.Nesterov of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. N.A.Shostak);

²Medical Genetic Research Centre of RAMN, Laboratory of Hereditary Diseases Metabolism, Moscow (Director – Acad. of RAMS E.K.Gentar)

The aim of the investigation was to study the condition of valve device of heart in patients with a hypermobility syndrome taking into account polymorphism of *MMP-3* gene. 28 patients with a hypermobility syndrome (BHS) were under study (men – 9, women – 19, middle age – 24,5 ± 1,7). BHS was diagnosed by the Brighton criterias (1998), the presence of BJHMS was evaluated according to the Beighton scale (1973). Echocardiographic examination was done at all aspects. Genetic research was performed in 16 patients with BHS and included polymorphism studying (5A/6A-1612) in the region of the promotor of *MMP-3* gene. High frequency of MVP and TVP association as well as genetic determinants of connective tissue dysplasia – of polymorphism of *MMP-3* gene (5A/6A) was revealed in patients with BHS.

Key words: hypermobility syndrome, mitral valve prolapse, tricuspidal valve prolapse, polymorphism of *MMP-3* gene

Гипермобильный синдром (ГС) – системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся гипермобильностью суставов (ГМС), сочетающееся с жалобами на поражение опорно-двигательного аппарата и/или внутренними и внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани, при отсутствии какого-либо другого рев-

матического заболевания. Эпидемиологические показатели ГС варьируют от 0,6 до 31,5% и зависят от возраста, этнических характеристик обследуемых и степени оценки ГМС. Особенности ГС – склонность к семейной агрегации и наследование по женской линии, частота встречаемости данного синдрома уменьшается с возрастом [1, 2].

Научный и практический интерес к ГМС возник еще в конце 19 века, когда были описаны наследственные синдромы, в клинической картине которых ГМС являлась одним из ведущих симптомов (синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, несовершенный остеогенез). В настоящее время эти заболевания выделены в группу дифференцированных дисплазий с известными генетическими маркерами. Изучение собственно ГМС показало, что встречаемость этого состояния значитель-

Для корреспонденции:

Правдюк Наталья Григорьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр., 10

Телефон: (495) 236-9920

E-mail: pravda547@yandex.ru

Статья поступила 04.05.2009 г., принята к печати 10.06.2009 г.

но шире, чем распространенность упомянутых наследственных заболеваний, и влияние ГМС на состояние здоровья имеет самые разнообразные аспекты. Первое описание гипермобильности суставов принадлежит Kirk, Ansell и Bywaters (1967) [3]. Авторами был предложен термин «гипермобильный синдром» (ГС), отражающий феномен гипермобильности суставов и сочетающийся с дисфункцией опорно-двигательного аппарата (подвывихи, артралгии). В последующем внимание исследователей привлекла проблема гипермобильности позвоночника, являющейся причиной различных патологических состояний, варьируемых в своих клинических проявлениях. Так, была выявлена ассоциация ГС с люмбагией продолжительностью свыше 3 мес, а также со спондилолизом и спондилолистезом. Таким образом, были предложены диагностические критерии ГС, который рассматривается в настоящее время в рамках нозологической формы [4].

Диагностические критерии гипермобильного синдрома (Brighton, 1998)

Большие критерии:

- Счет по шкале Бейтона 4 из 9 или более (на момент осмотра или в прошлом)
- Артралгия более 3 мес в 4 суставах и более

Малые критерии:

- Счет по шкале Бейтона 1–3 из 9 (0–2 для людей старше 50 лет)
- Артралгия в 1–3 суставах или люмбагия более 3 мес, наличие спондилолиза, спондилолистеза
- Вывихи/подвывихи более чем в 1 суставе или повторный вывих в одном суставе
- Периакулярные поражения более 2 локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит и т.д.)
- Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение «размах рук/рост» более 1,03, соотношение «верхний/нижний сегмент тела» менее 0,83, арахнодактилия)
- Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофические рубцы
- Глазные признаки: нависающие веки или миопия
- Варикозные вены или грыжи, опущение матки или прямой кишки.

Необходимо отметить, что боль в спине – одно из наиболее частых проявлений патологии опорно-двигательного аппарата в популяции в целом и в настоящее время является медико-социальной проблемой. Известно, что дегенеративные изменения в межпозвоночном диске (МПД) и ассоциированный с ними болевой синдром в спине в молодом возрасте могут быть прямым следствием нарушения развития соединительной ткани.

По результатам исследования, проведенного на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета РГМУ, у 22% больных с дебютом болей в спине во второй и третьей декадах жизни была диагностирована ГМС. Кроме того, описан хронический «интермиттирующий» вариант течения болей в спине у пациентов молодого возраста, среди которых выявлена высокая частота встречаемости гипермобильных лиц, составившая 45%.

Показано, что поражение опорно-двигательного аппарата при недифференцированных дисплазиях соединительной тка-

ни в 55–69% случаев ассоциируется с поражением сердца, в связи с чем еще в 1989 г. Глэсби и Пиртцем был предложен термин MASS-синдрома для обозначения диспластического фенотипа, сочетающего поражение сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. До настоящего времени нет единого взгляда на проблему ГС и сочетанного поражения сердца. Ряд популяционных исследований показал, в одних случаях, высокую частоту встречаемости пролапса митрального клапана при ГС [5, 6], в других – отсутствие сочетанного поражения [7]. А.Г.Беленький предложил внести в перечень малых диагностических критериев ГС пролапс митрального клапана [6].

Генетическая основа ГС до настоящего времени остается неизвестной. В основе развития недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ), к которым и принадлежит ГМС, лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Сегодня известна большая группа моногенных НДСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенасцин), генов рецепторов ростовых факторов, в частности TGF- β , и матричных металлопротеиназ (MMP). Известно, что функциональный повторяемый по длине полиморфизм (5A/6A -1612) в регионе промотора гена металлопротеиназы-3 (MMP-3, стромелизин) точно регулирует энзиматическую активность стромелизина, деградирующего коллагены III, IV, IX, X типов, а также фибронектин, ламинины и протеогликаны. По данным некоторых исследований, промоторный полиморфизм 5A/6A ассоциируется со сколиозом [8] и пролапсом митрального клапана [9]. Кроме того, коллагены IX и X типов являются компонентами соединительной ткани хряща, в том числе межпозвоночного диска, ранние дегенеративные изменения в которых служат источником появления дорсалгий (люмбагий) [10].

Вышеперечисленные аспекты послужили основой проведения клинко-инструментальных сопоставлений поражения сердца при ГС с учетом генетического маркера соединительнотканной дисплазии.

Целью настоящей работы было изучение состояния клапанного аппарата сердца у пациентов с гипермобильным синдромом с учетом полиморфизма гена MMP-3.

Пациенты и методы

В соответствии с целью работы обследованы 28 пациентов с гипермобильным синдромом (ГС) (мужчин – 9, женщин – 19, средний возраст – $24,5 \pm 1,7$ года), обратившихся за медицинской помощью в Московский городской ревматологический центр на базе ГКБ №1 и лечебно-реабилитационный Медицинский центр кинезитерапии. ГМС оценивалась с помощью шкалы Бейтона (1973), ГС диагностировался на основании критериев Брайтона (Brighton) (1998). Всем пациентам, включенным в исследование, проведено 2ДЭхоКГ с оценкой состояния клапанного аппарата сердца, учитывая степень пролабирования створок клапанов (Devereux R.B. et al., 1987), степень миксоматозной дегенерации (Сторожаков Г.И. и соавт., 2001), степень регургитации (Bonow R. et al., ACC, 2006). Генетическое исследование проведено 16 больным с ГС и включало изучение полиморфизма (5A/6A -1612) в регионе промотора гена MMP-3.

Результаты исследования и их обсуждение**Выводы**

Средний балл ГМС по шкале Бейтона составил $5,5 \pm 0,6$.

Дорсалгии диагностированы у 26 (92%). В рамках ГС у 17 (60%) обследованных диагностирована изолированная люмбагия продолжительностью свыше 3 мес, сочетанная локализация БС с вовлечением грудного отдела позвоночника – у 11 (40%) пациентов. Характерными клиническими особенностями болевого синдрома в спине у гипермобильных лиц с сочетанной локализацией дорсалгий явились преимущественная локализация боли в грудном отделе позвоночника у 10 (90,9%) – больных, связь болевого синдрома со статической нагрузкой у 10 (90,9%), уменьшение болевого синдрома в горизонтальном положении – у 8 (72,7%) пациентов. Артралгии коленных суставов диагностированы у 14 (50%) пациентов, подвывихи в коленных суставах – у 2 (7,1%). Частота встречаемости фенотипических маркеров ГС у обследованных пациентов представлена в табл. 1.

При оценке жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы кардиалгии диагностированы у 7 (25%) пациентов, жалобы на учащенное сердцебиение – у 6 (21%). При физикальном обследовании аускультативная картина пролапса митрального клапана в виде среднесистолического щелчка выявлена у 10 (35,7%) пациентов. По результатам 2ДЭхоКГ у 22 (78%) пациентов с ГС диагностирован пролапс митрального клапана, при этом пролабирование передней створки отмечено у 20 (91%), задней – у 1 (4,5%), обеих створок – у 1 (4,5%) пациента. Митральная регургитация I степени выявлена у 15 (68%) обследованных, миксоматозная дегенерация I степени – у 5 (22%) больных. Пролапс трикуспидального клапана диагностирован у 14 (50%) пациентов; у всех пациентов отмечена I степень пролабирования септальной створки (табл. 2). Сочетание пролапсов митрального и трикуспидального клапанов выявлено у 13 (46%) пациентов с ГС.

Генетическое исследование, проведенное у 16 пациентов, выявило полиморфизм гена *MMP-3* – гетерозиготный генотип (5A/6A) – у 8 (50%) пациентов с ГС, что требует дальнейшего накопления фактов.

Выявлена высокая частота ассоциации пролапса митрального и трикуспидального клапанов, а также генетической детерминанты соединительнотканной дисплазии – полиморфизма гена *MMP-3* (5A/6A) у пациентов с ГС.

Необходимо отметить, что дисплазия соединительной ткани представляет собой уникальную онтогенетическую аномалию развития организма, которая относится к числу сложных вопросов современной медицины. Фенотипические маркеры дисплазии носят, как правило, прогрессирующий характер и лежат в основе формирования соматической патологии, что возводит изучаемую проблему в ранг актуальной.

Литература

1. Beighton P., Solomon L., Soskolne C.L. Articular mobility in an African population // Ann. Rheum. Dis. – 1973. – V.32. – P.413–418.
2. Al-Rawi Z.S., Al-Aszawi A.J., Al-Chalabi T. Joint mobility among university students in Iraq // J. Rheumatol. – 1985. – V.24. – P.326–331.
3. Kirk J.A., Ansell B.M., Bywaters E.G. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility // Ann. Rheum. Dis. – 1967. – V.26. – P.419–25.
4. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // J. Rheumatol. – 2000. – V.27. – P.1777–1779.
5. Handler C.E., Child A., Light N.D., Dorrance D.E. Mitral valve prolapse, aortic compliance and skin collagen in joint hypermobility syndrome. // Br. Heart J. – 1985, Nov. – V.54(5). – P.501–508.
6. Бельский А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинко-инструментальная характеристика: Автореф. дис. ... д. м.н. – М. – 2004.
7. Pitcher D., Grahame R. Mitral valve prolapse and joint hypermobility: evidence for a systemic connective tissue abnormality? // Ann. Rheum. Dis. – 1982, Aug. – V.41 (4). – P.352–354.
8. Aulisa L., Papaleo P., Pola E. et al. Association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study // Spine. – 2007. – V.32. – P.2700–2702.
9. Oceandy D., Yusoff R., Baudoin F.M., Neyses L., Ray S.G. Promoter polymorphism of the matrix metalloproteinase 3 gene is associated with regurgitation and left ventricular remodelling in mitral valve prolapse patients // Eur. J. Heart Fail. – 2007. – V.9(10). – P.1010–1017.
10. Goupille P., Jayson M.I., Valat J.P., Freemont A.J. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration? // Spine. – 1998. – V.23. – P.1612–1626.

Информация об авторах:

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 10
Телефон: (495) 236-9905
E-mail: shostakkaf@yandex.ru

Магомедова Джамия Назирхановна, аспирант кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр., 10
Телефон: (495) 236-9905

Захарова Екатерина Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН
Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1
Телефон: (495) 324-2004

Таблица 1. Частота встречаемости фенотипических маркеров ГС у обследованных пациентов

Признак	Число больных (n = 28)
Средний балл ГМС по шкале Бейтона	$5,5 \pm 0,6$
Люмбагия > 3 мес	17 (60%)
Артралгии коленных суставов	14 (50%)
Подвывихи в суставах	2 (7,1%)
Спондилолистез	2 (7,1%)
Стрии на коже	2 (7,1%)
Марфаноидность	2 (7,1%)
Миопия	8 (28%)
Варикозное расширение вен н/конечностей	4 (14%)
Нефроптоз	3 (10%)
Грыжи (пупочные, паховые, белой линии живота)	3 (10%)

Таблица 2. Варианты поражения сердца у пациентов с ГС по результатам 2ДЭхоКГ

Клапаны сердца	Варианты поражения	Число больных (n = 28)
Митральный клапан	• пролабирование передней створки	20 (91%)
	• пролабирование задней створки	1 (4,5%)
	• пролабирование обеих створок	1 (4,5%)
Трикуспидальный клапан	• пролабирование септальной створки	14 (50%)