

# Аномалии артериальных сосудов при наследственных нарушениях соединительной ткани

Трисветова Е.Л.<sup>1</sup>, Дарчия О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

Trisvetova E.L.<sup>1</sup>, Darchia O.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Belarus

## Anomalies of arterial vessels with hereditary connective tissue disorders

**Резюме.** Сосудистые аномалии, формирующиеся в результате морфологической перестройки соединительной ткани при наследственных нарушениях соединительной ткани, проявляются постепенным расширением, развитием аневризмы, диссекции или спонтанно возникающим разрывом стенки сосуда. Нередко патологические изменения отмечают в стенке аорты, коронарных и мозговых артериях. Своевременная диагностика синдромов, основанная на выявлении признаков дисморфогенеза и результатах инструментальных методов исследования, позволит предупредить серьезные осложнения.

**Ключевые слова:** наследственные нарушения соединительной ткани, моногенные синдромы, сосудистые аномалии.

Медицинские новости. – 2019. – №7. – С. 13–19.

**Summary.** Vascular anomalies that are formed as a result of the morphological reorganization of the connective tissue in hereditary disorders of the connective tissue are manifested by a gradual expansion, development of aneurysm, dissection, or spontaneously arising rupture of the vessel wall. Often, pathological changes are noted in the wall of the aorta, coronary and cerebral arteries. Timely diagnosis of syndromes, based on identifying signs of dysmorphogenesis and the results of instrumental methods of research, will prevent serious complications.

**Keywords:** hereditary disorders of connective tissue, monogenic syndromes, vascular anomalies.

Meditsinskie novosti. – 2019. – N7. – P. 13–19.

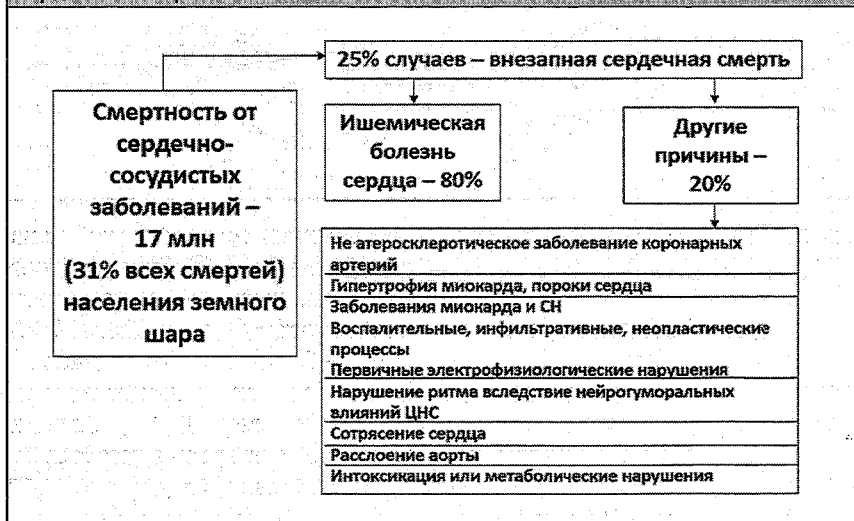
Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения во всех странах мира. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,9 млн человек, что составило 31% от всех случаев смерти в странах мира. К заболеваниям с высокой смертностью относят ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт, факторами риска которых являются артериальная гипертензия и атеросклеротическое поражение сосудов сердца и головного мозга [1]. Вместе с тем результаты исследования причин внезапной сердечной смерти (ВСС), возникающей в 25% случаев всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, указывают не только на атеросклеротическую природу поражения сердца и сосудов [2]. Среди заболеваний и состояний, приводящих к ВСС, отмечены сосудистые изменения не атеросклеротической природы, а обусловленные спазмом, аномалиями развития, воспалением, диссекцией артерий, фибромускулярной дисплазией (рис. 1).

Многие из перечисленных состояний встречаются при наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ).

Соединительная ткань является основным типом ткани, обеспечивающей структурную и метаболическую поддержку всех органов человека. Уникальность соединительной ткани по сравнению с другими тканями заключается в том, что она состоит из разных компонентов – клеток, волокон, кровеносных сосудов, рассеянных во внеклеточном матриксе, объем которого значительно

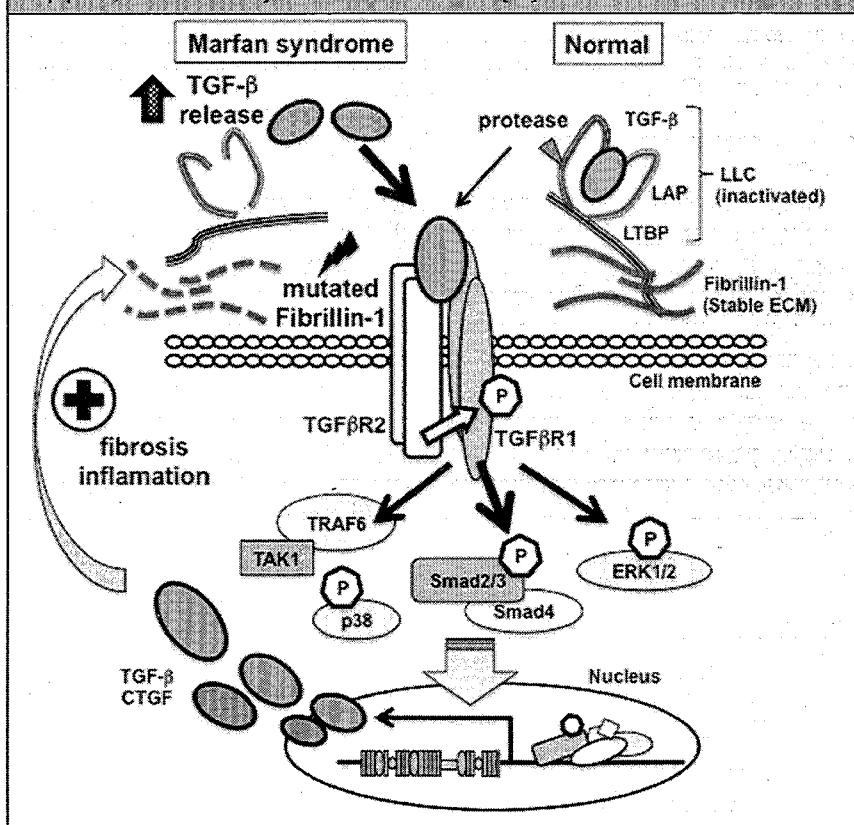
больше по сравнению с числом клеток [3]. Изменения регуляции синтеза или катаболизма, соотношения компонентов соединительной ткани в результате генетических нарушений, влияния многих неблагоприятных факторов во время внутриутробного развития плода приводят к системным проявлениям, характерным для ННСТ. При многих ННСТ изменения сердечно-сосудистой системы являются

**Рисунок 1** Внезапная сердечная смерть в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, доля ишемической болезни сердца и не атеросклеротических заболеваний и состояний в структуре внезапной сердечной смерти



**Таблица 1** Основные синдромы, клиническим проявлением которых является аневризма или диссекция аорты

Синдром	Гены
<i>Синдромные аневризмы/диссекции аорты</i>	
Синдром Марфана	Мутации в гене FBN1, TGFβR1 или TGFβR2
Синдром Элерса – Данло IV типа – сосудистый тип	Мутации в генах COL3A1, COL1A2
Синдром Лойеса – Дитца	Мутации в генах TGFβR1 или TGFβR2
Синдром Шпрингцена – Гольдберга	Спорадические мутации de novo в гене SKI
Синдром аневризмы – остеоартрита	Мутации в гене SMAD3
Синдром Cutis laxa с аневризмой	Мутации в генах ELN, EFEMP2, FBLN4
<i>Не синдромные аневризмы/диссекции аорты</i>	
Семейная аневризма/диссекция аорты	Мутации в генах TGFβR1/2, ACTA2, MYLK, SMAD3, TGFβ2, MYH1
Двустворчатый аортальный клапан	Мутации в гене NOTCH1

**Рисунок 2** Нарушение регуляции биодоступности TGF-β при синдроме Марфана, вызванное мутациями в гене FBN1 [16]

основной причиной снижения качества или продолжительности жизни человека [4].

Согласно рекомендациям, разработанным в России и Республике Беларусь (несколько отличающихся вариантов, но вместе с тем с единой основной концепцией), ННСТ представлены двумя группами заболеваний и состояний: моногенными синдромами и многофакторными

нарушениями соединительной ткани или дисплазии [5–7]. При моногенных синдромах, включенных в каталог генов и генетических болезней McKusick V.A. (OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man), в большинстве случаев известны генетические дефекты, обусловившие изменения синтеза или катаболизма белков внеклеточного матрикса либо нарушение морфогенеза. Для много-

факторных ННСТ или дисплазий характерны внешние и/или органические признаки дисморфогенеза, совокупность которых, подобная признакам моногенных синдромов, позволяет объединить их в фенотипы [6]. Распространенность моногенных синдромов невелика, а фенотипы многофакторных нарушений соединительной ткани встречаются в популяции часто. Морфологические особенности сосудистой стенки встречаются в обеих группах ННСТ и сопровождаются изменением геометрии сосуда, нарушениями гемодинамики функционального характера, вызывающими уменьшение кровоснабжения органа.

Наиболее частыми сердечно-сосудистыми аномалиями являются изменения крупных сосудов – расширение восходящей аорты, аневризмы, разрыв и диссекция, реже расширение/диссекция или стеноз легочной артерии, которые встречаются при моногенных синдромах (более 30), обусловленных нарушениями строения и метаболизма соединительной ткани [8] (табл. 1). В патологический процесс при ННСТ вовлекаются сосуды среднего и мелкого калибра, в результате извитости, гипоплазии, разрыва аневризм, диссекции которых развивают региональные нарушения кровообращения в головном мозге, сердце, паренхиматозных органах, желудке и кишечнике.

Характер наследования аномалий аорты позволяет выделить две группы заболеваний: в случае наследования по аутосомно-доминантному типу аневризма/диссекция грудной аорты является семейной, в остальных случаях – спорадической, не семейной. В свою очередь, семейная аневризма/диссекция грудной аорты включает не синдромные формы (бicuspidальный аортальный клапан, открытый артериальный проток) и синдромные формы с признаками системного вовлечения соединительной ткани (синдром Марфана и др.). Не синдромную семейную аневризму/диссекцию грудной аорты вызывают мутации в генах, кодирующих сократительные белки гладкомышечных клеток, такие как ACTA2, MYH11 и MYLK [9]. Синдромные формы аневризмы/диссекции грудной аорты вызваны мутациями в гене FBN1 (синдром Марфана), в гене TGFβR1 или TGFβR2 (синдром Лойеса – Дитца), в гене SLC2A10 (синдром извитости

артерий), в гене FBLN4 (синдром Cutis laxa) [10, 11].

Для всех синдромов характерным является повышение активности сигнальных путей TGF-β, по-видимому, занимающих центральное место в развитии артериальных аневризм. Скорость роста аневризмы грудной аорты варьирует в пределах 0,03–0,22 см в год, при моногенных генетических заболеваниях наблюдается более быстрый рост аневризмы и высокий риск развития диссекции [11].

Нередко наследственные синдромы проявляются частично совпадающими системными признаками, и лишь тщательная клиническая оценка позволяет диагностировать конкретное заболевание, которое подтверждается генетическим тестированием.

Синдром Марфана (Marfan, OMIM#154700) является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутацией в гене фибриллина-1 (FBN1) на хромосоме 15q21.1, кодирующего белок внеклеточного матрикса фибриллина-1, и гене TGFβR1 или TGFβR2 на 9-й и 3p24.2-P25 хромосоме. Распространенность синдрома Марфана составляет 1:5000 населения [13].

Диагностика основывается на пересмотренных Гентских критериях 2010 года, рассматривающих расширение восходящей аорты как основной клинический признак [13]. Прогрессирующее расширение корня аорты, вовлечение восходящей и в редких случаях нисходящей аорты, приводящие к диссекции и разрыву, относятся к основной причине смертности при заболевании [14]. Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического стеноза в возрасте после 40 лет встречается редко по сравнению с изменениями аорты.

Патологические изменения, приводящие к расширению атриовентрикулярного кольца, образованию аневризмы и развитию диссекции, происходят во внеклеточном матриксе меди и адвентиции сосуда и обусловлены потерей гладкомышечных клеток, разрушением эластина и накоплением кистоподобных структур, содержащих мукополисахариды. Эластические волокна утрачивают свои основные свойства, располагаются хаотично, разрывается сеть микрофибрилл, соединяющих волокна

с интерстициальными клетками. К тому же нарушение функции фибриллина-1 вызывает секвестрацию латентных комплексов TGF-β, и в виду большей доступности комплексов повышается активность сигнальных путей TGF-β [14, 15]. Взаимодействия TGF-β и измененного фибриллина-1 при синдроме Марфана показаны на рисунке 2.

Синдром Лойеса – Дитца (Loeys – Dietz), описанный недавно, является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным наследованием и клиническими признаками, подобными синдрому Марфана. Гетерозиготные мутации в генах, кодирующих TGFβR1 на хромосоме 9q22.33, выявляют при I типе (OMIM#609192), кодирующих TGFβR2 на хромосоме 3p24.1 – при II типе синдрома Лойеса – Дитца (OMIM#610168); мутации гена SMAD3 на хромосоме 15q22.33 вызывают тип III или синдром аневризмы – остеоартрита (OMIM#613795); мутации гена TGFβ2 на хромосоме 1q41 вызывают тип IV (OMIM#614816); а мутации гена TGFβ3 на хромосоме 14q24.3 вызывают тип V (OMIM#615582) [17, 18]. Таким образом, мутации в шести генах приводят к нарушению образования внеклеточного матрикса,

взаимодействия белков и других молекул, необходимых для создания прочности и регенерации соединительной ткани.

В отличие от синдрома Марфана, при котором происходит постепенное (1–2 мм в год) расширение корня аорты, при синдроме Лойеса – Дитца разрыв или диссекция аорты встречается при нормальных размерах без предварительного расширения или быстром формировании аневризмы (расширение аорты на 10–11 мм в год) [18]. Помимо изменений стенок аорты, отмечают извитость артерий среднего калибра, формирование аневризм и диссекций, спонтанные разрывы на протяжении всего кровеносного русла [19]. Диагноз синдрома Лойеса – Дитца, несмотря на наличие клинических признаков (гипертелоризм, раздвоенный язычок мягкого неба, краниосиностоз, черепнолицевые признаки, кожные и скелетные особенности), базируется на результатах молекулярно-генетического исследования.

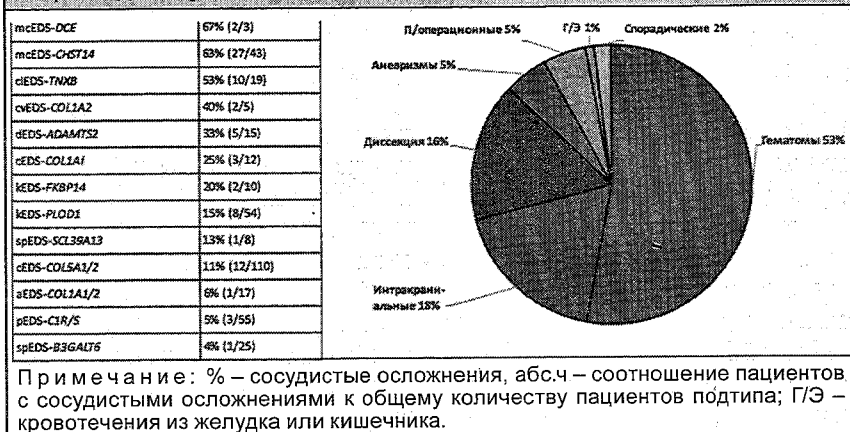
Синдром Элерса – Данло (Ehlers – Danlos) – гетерогенная группа системных наследственных заболеваний, обусловленная мутациями в генах коллагена, с клиническими проявлениями в виде гиперрастяжимости кожи, гипермобиль-

**Таблица 2** Подтипы синдрома Элерса – Данло, характер наследования и генетические нарушения (2017)

Клинический подтип СЭД		Наследование	Основной ген	Протеин
1	Классический	АД	Главные: COL5A1, COL5A1 редко: COL1A1	Тип V коллагена
2	Подобный классическому	АР	TNXB	Тенасцин XB
3	Сердечно-клапанный	АР	COL1A2	Тип I коллагена
4	Сосудистый	АД	Главные: COL3A1 редко: COL1A1	Тип III коллагена Тип I коллагена
5	Гипермобильный	АД	Неизвестно	Неизвестно
6	Артрохалазия	АД	COL1A1, COL1A2	Тип I коллагена
7	Дерматоспараксис	АР	ADAMTS2	ADAMTS2
8	Кифосколиотический	АР	PLOD1	LH1
9	Синдром хрупкой роговицы	АР	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
10	Спондилодиспластический	АР	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	b4GalT7 b3GalT6 ZIP13
11	Мышечно-контрактурный	АР	CHST14 DSE	D4ST1 DSE
12	Миопатический	АД или АР	COL12A1	Тип XII коллагена
13	Периодонтальный	АД	C1R C1S	C1r C1s

Примечание: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный.

**Рисунок 3. Сосудистые осложнения при не сосудистых подтипах синдрома Элерса – Данло [из 23 с изменениями]**



ности суставов, хрупкости тканей, изменениями сердечно-сосудистой и других систем организма.

Синдром Элерса – Данло является генетически и клинически разнообразной группой заболеваний, включающей 13 подтипов с разными типами наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный (табл. 2) [19, 20]. Распространенность, рассчитанная на все подтипы, составляет 1:5000 населения, IV подтип – сосудистый, связанный с высоким риском осложнений, встречается редко – 1:250000 населения. Сосудистый подтип синдрома Элерса – Данло (OMIM#130050) вызван мутациями в гене COL3A1 ( $\alpha$ -цепь 1 коллагена типа III) на хромосоме 2q32.2, редко COL1A1 [21]. Эти мутации состоят в основном из миссенс-мутаций, которые приводят к замене остатков глицина в тройном спиральном домене цепи коллагена типа III. У трети исследованных пациентов определяют мутации TGF $\beta$ R1/2, вместе с тем не отмечают усиления сигнального пути TGF- $\beta$ , характерного для синдрома Марфана или синдрома Лойеса – Дитца [19].

Диагностика синдрома Элерса – Данло проводится на основании совокупности признаков, указывающих на гипермобильность суставов, аномальные рубцы, и тестирования кожи (мягкость, хрупкость, растяжимость), наличия осложнений – разрывы артерий в молодом возрасте, разрыв матки в третьем триместре беременности, спонтанная перфорация сигмовидной или другой кишки, каротидно-кавернозный свищ и др. [19]. Изменения сосудов (аорта без предварительного расширения, артерии среднего

и мелкого калибра) в виде диссекции, разрыва, формирования аневризм или артериовенозных фистул развиваются спонтанно, нередко у женщин во время беременности [21, 22]. Для каждого подтипа синдрома Элерса – Данло разработаны клинические критерии.

Сосудистые осложнения встречаются при всех, в том числе не сосудистых, подтипах синдрома Элерса – Данло (рис. 3) [23].

В исследовании S. D'hondt и соавт. при анализе осложнений у пациентов с не сосудистыми подтипами синдрома Элерса – Данло часто выявляли гематомы (53%) в разных сосудистых регионах, интракраниальные аневризмы (18%), аневризмы периферических артерий (5%), диссекцию артерий (16%), послеоперационные кровотечения (5%), желудочные или кишечные кровотечения (1%) (рис. 3) [23].

Синдром Шпринтцена – Гольдберга (Shprintzen – Goldberg, OMIM#182212) относится к редким (в мире описано около 60 случаев) генетическим заболеваниям с аутосомно-доминантным наследованием, развивающемся в результате мутации гена SKI, расположенной на хромосоме 1p36.33–p36.32. Ген кодирует онкопротейн SKI, участвующий в активации TGF- $\beta$  сигнального пути [24]. Синдром практически всегда возникает в результате мутаций *de novo* и встречается у людей, в семьях которых не выявлены родственники с подобными нарушениями.

Фенотип синдрома Шпринтцена – Гольдберга отличает полиморфность с признаками черепно-лицевых, неврологических, скелетных и сердечно-

сосудистых аномалий. Клинические признаки включают марфаноидные черты (арахнодактилия, деформация грудины, плоскостопие; сколиоз, гипермобильность суставов), краниосиностоз, умственную отсталость, скелетные аномалии, болезнь Гиршпрунга, дилатацию корня аорты [24, 25]. Поскольку общие признаки отмечают при синдроме Марфана, синдроме Лойеса – Дитца и других моногенных синдромах ННСТ, трудности распознавания объясняют редкое выявление синдрома Шпринтцена – Гольдберга.

Сердечно-сосудистые осложнения – прогрессирующее расширение корня аорты с разрывом, пролапс митрального клапана и значительная митральная регургитация – являются наиболее частой причиной смерти пациентов [12].

Синдром аневризмы – остеоартрита (OMIM#613795, или синдром Лойеса – Дитца 3) описан недавно (2011 год), распространенность среди населения неизвестна. Синдром аневризмы – остеоартрита наследуется по аутосомно-доминантному типу, относится к синдромным формам семейной аневризмы/диссекции и обусловлен гетерозиготными мутациями с высокой (100%) пенетрантностью в гене SMAD3, кодирующего SMAD3, который является одним из ключевых белков сигнального пути TGF- $\beta$  [26, 27]. Характерными клиническими признаками синдрома являются агрессивное поражение сосудов в виде патологической извитости и аневризмы/диссекции артерий, аневризмы/диссекции аорты, легких черепно-лицевых дисморфий, скелетных и кожных аномалий, а также остеоартрита, дегенерации межпозвоночных дисков, рассекающего остеохондрита и патологии мениска в молодом возрасте [26].

Сосудистые изменения выявлены у большинства описанных пациентов: аневризмы и патологическая извитость больших и среднего калибра артерий на всем протяжении артериального русла с редким развитием внутричерепных кровоизлияний [28]. Вместе с тем в коронарных артериях, аорте разрывы и диссекция происходят независимо от величины расширения сосуда. Помимо изменений аорты, выявляют расширение ствола легочной артерии (до 50 мм), аневризмы и патологическую извитость селезеночной артерии, внутри- и внечерепных артерий,

чревного ствола, подвздошных артерий, артерий надпочечников, позвоночных, глазничных [26, 29].

К синдрому Cutis laxa (эластолизис) относятся четыре редких формы заболевания (описано 200 семей в мире) с аутосомно-доминантным (OMIM#123700, мутации в гене ELN, ALDH18A1 или FBLN5), X-сцепленным рецессивным (OMIM#304150, синдром затылочного рога, мутаций в гене ATP7A) и две с аутосомно-рецессивным наследованием (OMIM#219100 или #219200; описано шесть подтипов; мутации в генах ATP6V1A, FBLN5, EFEMP2, ATP6V0A2, PYCR1, LTBP4, ATP6V1E1); характеризующиеся рыхлой, дряблой, свисающей складками кожей и системными проявлениями [30]. Симптомы болезни появляются с рождения ребенка или в пубертатный период (аутосомно-доминантное наследование), могут сопровождаться дистрофическим поражением костей, умственной отсталостью, эмфиземой легких, аневризмой аорты, стенозом клапана или ствола легочной артерии, аномалиями мочевыводящих путей и кишечника (аутосомно-рецессивное наследование) [29].

Основными причинами заболевания являются нарушение метаболизма эластина (синтез, сборка и функция) в связи

с мутацией в генах ELN, FBLN4, FBLN5, EFEMP2, ATP6V0A2 или ATP7A и влияние дополнительных факторов (дефицит меди, количество и строение эластических волокон, эластаза, ингибиторы эластазы), участвующих в деградации эластина [31].

При гистологическом исследовании кожи отмечают уменьшение количества эластических волокон во всех слоях дермы, изменение формы волокон, фрагментацию и деформацию, эктазию сосудов [32].

При аутосомно-доминантной форме характерные сосудистые аномалии (надклапанный аортальный стеноз; расширение, аневризма и диссекция корня аорты; аневризмы, извитость артерий) приводят к серьезным осложнениям. Для одной из аутосомно-рецессивных форм описаны периферические стенозы артерий, в том числе легочной, фибромускулярная дисплазия, артериальные аневризмы [14, 30].

Не синдромные аневризмы/расслоения грудной аорты и другие сосудистые аномалии появляются у пациентов, не имеющих определенных признаков, соответствующих критериям диагностики моногенных генетических заболеваний.

Семейная аневризма/диссекция грудной аорты (OMIM#607086) является

генетически гетерогенным заболеванием, обусловленным мутациями в нескольких генах, вызывающих нарушение функции гладкомышечных клеток и сигнального пути TGF [33]. В настоящее время описано аутосомно-доминантное наследование заболевания с низкой пенетрантностью, переменной экспрессивностью и мутациями в генах TGFβR1/2 (3–5%), ACTA2 (10–14%), MYLK, SMAD3 (2%), TGFβ2, MYH1 [34].

Генетическая гетерогенность вызывает разнообразие клинических проявлений. В случае мутации в генах TGFβ2 выявляют признаки дисморфогенеза подобные синдрому Марфана, пролапс митрального клапана и митральную регургитацию, в генах MYH11 – развитие аневризмы корня аорты в сочетании с открытым артериальным протоком [35]. Марфаноидный габитус, livedo reticularis, флоккулы радужной оболочки глаза, поражение коронарных артерий с ранним развитием ишемической болезни сердца и/или церебральных артерий с инсультами отмечают в случае мутации в гене ACTA2. Для пациентов с мутацией в гене SMAD3 характерно формирование аневризм артерий интракраниальных и среднего калибра [36]. Мутации в гене MYLK приводят к разрыву аорты с незначительным предварительным рас-

Таблица 3. Сосудистые аномалии при моногенных синдромах ННСТ	
Синдром	Патология сосудов
Синдром Марфана	Расширение, аневризма, разрыв, диссекция аорты на уровне синусов Вальсальвы (или на протяжении грудной аорты, редко брюшной аорты), расширение легочной артерии, спонтанная диссекция коронарных артерий, фибромускулярная дисплазия, аневризмы интракраниальных, периферических артерий, артерий спинного мозга
Синдром Элерса – Данло	Расширение, аневризма, диссекция, разрыв восходящей аорты, аневризмы, диссекции, разрывы интракраниальных, прецеребральных, позвоночных артерий, спонтанная диссекция коронарных артерий, артериовенозные фистулы, фибромускулярная дисплазия
Синдром Лойеса – Дитца	Аневризма, диссекция аорты на уровне синусов Вальсальвы, диффузная извитость, аневризмы, разрывы сосудов, спонтанная диссекция коронарных артерий
Синдром Шпрингцена – Гольдберга	Расширение, диссекция корня аорты
Синдром аневризмы – остеоартрита	Аневризма и диссекция грудной аорты, расширение ствола легочной артерии, аневризмы и извитость артерий большого и среднего калибра: коронарных, интракраниальных и прецеребральных, глазничной, селезеночной, чревного ствола, надпочечниковой, подвздошной
Синдром Cutis laxa с аневризмой	Расширение, аневризма аорты, стеноз периферических ветвей легочной артерии, аневризмы, извитость артерий
Семейная аневризма/ диссекция аорты	Расширение, аневризма, диссекция, разрыв корня аорты, аневризмы артерий среднего калибра, коронарных, интракраниальных
Двустворчатый аортальный клапан	Расширение, аневризма, диссекция, разрыв корня аорты, диссекция сонных, позвоночных, интракраниальных артерий

**Таблица 4** Перечень наиболее характерных признаков дисморфогенеза, диагностируемых при синдромах с сосудистыми аномалиями

Орган или система	Признак
Черепно-лицевые дисморфии	Краниосиностоз Гипертелоризм Высокое небо и раздвоенный язычок
Органы зрения	Эктопия хрусталика Высокая степень миопии (-6,0 диоптрий и выше) Отслоение сетчатки Гипоплазия и флоккулы радужной оболочки
Сердце	Пролапс митрального клапана Открытый артериальный проток Врожденные пороки левого сердца
Мышечно-скелетные изменения	Деформация грудины ( <i>Pectus excavatum</i> или <i>carinatum</i> ) Гипермобильность или контрактуры суставов Рецидивирующие подвывихи/вывихи суставов Тяжелый остеоартрит с началом в молодом или детском возрасте Тяжелый кифоз или сколиоз
Кожа	Тонкая, полупрозрачная кожа с хорошо видимыми венами Гиперэластичная кожа <i>Livedo reticularis</i> Стрии на необычных участках / не связанные с набором веса Атрофические или широкие рубцы
Другие изменения	Низкий или высокий рост Непропорционально длинные конечности (долихостеномелия) Длинные и тонкие пальцы (арахнодактилия) Спонтанный пневмоторакс Периодически возникающие грыжи брюшной стенки Самопроизвольный разрыв внутренних органов

ширением или без такового. У молодых пациентов острый аортальный синдром (разрыв, диссекция) появляется при мутации в гене PRKG1 [25].

При анализе семейного анамнеза обнаруживают указания на смерть родственника в молодом возрасте по причине внезапной сердечной смерти или признаки дисморфогенеза. В 20% случаев пациенты сообщают о родственниках первой линии с аортопатиями [37]. Клиническую манифестацию заболевания наблюдают в молодом возрасте в виде расширения аорты, диссекции или разрыва с внезапной сердечной смертью. Исследователи отмечают большую скорость расширения аорты при семейной аневризме/диссекции аорты по сравнению с синдромом Марфана и спорадическими случаями, что обуславливает высокий риск осложнений.

Двустворчатый аортальный клапан с аортопатией (OMIM#109730) относится к наследственным аутосомно-доминантным заболеваниям с низкой пенетрантностью и переменной экспрессивностью. Предполагается генетическая гетерогенность заболевания, однако

в настоящее время идентифицирован один ген NOTCH1 на хромосоме 9q34.3, являющийся сигнальным и транскрипционным регулятором, вызывающим развитие аномалий аортального клапана и тяжелую кальцификацию [38].

Распространенность двустворчатого аортального клапана составляет 1–2% среди населения, у детей при стенозе аорты он встречается в 70–85%, у взрослых – в 50% случаев. Двустворчатый аортальный клапан определяют при коарктации аорты (50–80%), изолированном дефекте межжелудочковой перегородки (20%), разрыве аорты (36%) [25].

Гистологические исследования аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном показали изменения внеклеточного матрикса, подобные возникающим при синдроме Марфана: дегенерация меди с фрагментацией эластиновых волокон, их хаотичным расположением, избыточным накоплением протеогликанов и полями, обедненными гладкомышечными клетками, вследствие ускоренного апоптоза клеток и выделения патологических видов матриксных металлопротеиназ [39].

Иммуногистохимическими методами исследования стенки аневризмы аорты выявляют нарушения внутриклеточного транспорта белка, дефицит фибриллина-1, накопление фибронектина, тенасцина и повышенную экспрессию уровня металлопротеиназы-2 при усиленном апоптозе гладкомышечных клеток [37].

Двустворчатый аортальный клапан часто считают доброкачественным заболеванием в раннем возрасте, вместе с тем осложнения, которые развиваются в течение жизни – аортальный стеноз, аортальная регургитация, инфекционный эндокардит, дилатация и расслоение аорты, приводят к значительной заболеваемости и смертности в более позднем возрасте.

Распространенность аортопатии при двустворчатом аортальном клапане составляет 50%, различные подвиды порока (истинный двустворчатый клапан, результат слияния левой и правой коронарной створки или правой коронарной створки с некоронарной створкой) связаны с вариантами расширения аорты. При слиянии левой и правой коронарных створок отмечают расширение восходящей, реже корня аорты, при слиянии правой коронарной и некоронарной створок – расширение восходящей аорты [25, 39]. Редко встречается поражение дуги аорты. Скорость расширения аорты отличается: у некоторых пациентов прогрессирует в течение 2–3 лет, достигая критических размеров на уровне тубулярного отдела, в других случаях не наблюдают быстрого течения заболевания, что свидетельствует о неоднородности исследуемых контингентов пациентов с двустворчатым аортальным клапаном [33, 40].

Аортопатия, по-видимому, – не единственная сосудистая патология при двустворчатом аортальном клапане, поскольку исследователи сообщали о спонтанной диссекции шейных и внутричерепных артерий, аневризмах сонных и церебральных артерий [39]. Ишемический инсульт встречается редко, предполагают, что тромбоз развивается в результате повреждения эндотелия или диссекции артериального сосуда [41].

В большинстве случаев манифестация сосудистых осложнений (диссекция, разрыв, кровотечение) возникает без предшествующих симптомов расширения сосуда.

Таким образом, для людей с ННСТ характерными являются сосудистые изменения в виде морфологической пере-



стройки стенки артерии, изменяющей анатомические характеристики и вызывающей нарушения кровотока, нередко внезапно. При моногенных синдромах встречается поражение сосудов одного или нескольких регионов (табл. 3).

Раннее выявление сосудистых аномалий проводят в случае своевременной диагностики моногенного или многофакторного синдрома ННСТ. Известные признаки дисморфогенеза, выявляемые при физикальном или инструментальном обследовании пациента, указывают на соединительнотканые нарушения (табл. 4). Ориентируясь на диагностические критерии, разработанные для многих основных моногенных синдромов, выполняют молекулярно-генетическое исследование для подтверждения диагноза. У людей с многофакторными ННСТ (дисплазиями) не выявляют полную клиническую картину моногенного заболевания, вместе с тем многие признаки соответствуют определенному фенотипу. Учитывая прогрессивное течение ННСТ, необходимо клиническое наблюдение и инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время идентифицированы гены *FBN1*, *TGF $\beta$ 1*, *TGF $\beta$ 2*, *SMAD3*, *TGF $\beta$ 3*, *SKI*, *EFEMP2*, *COL3A1*, *FLNA*, *ACTA2*, *MUN11*, *MYLK* и *SLC2A10* и другие, дисфункция которых нарушает трансформацию сигнальных путей TGF- $\beta$ , а также функцию внеклеточного матрикса и сократительного аппарата гладких мышц, что приводит к прогрессированию структурного повреждения крупных сосудов, включая аневризмы и расслоения аорты.

Исследования по выявлению молекулярно-генетических нарушений при ННСТ продолжаются, вместе с тем диагностика заболеваний остается сложной и предполагает на первом этапе клиническое обоснование с конкретными характеристиками синдрома. Большое значение в диагностике отводят анамнестическим данным, в том числе выявлению признаков ННСТ у родственников первой линии. Оценка дисморфогенетического статуса пациента является шагом к определению признаков, включенных в диагностические критерии моногенных синдромов.

#### Заключение

Важность исследования сердечно-сосудистой системы при ННСТ обусловлена распространенностью аномалий и влиянием на прогноз жизни, в связи с этим

второй этап обследования пациентов с предполагаемым синдромом или фенотипом ННСТ включает инструментальное исследование сердечно-сосудистой системы. При эхокардиографии оценивают структурные изменения и наличие аномалий сердца, начальных отделов крупных сосудов с обязательным динамическим наблюдением. Пороки левого сердца, пролапс митрального клапана, двустворчатый аортальный клапан, открытый артериальный проток часто ассоциированы с сосудистыми аномалиями у людей с моногенными синдромами ННСТ. При подозрении на синдром Марфана или Лойеса – Дитца рекомендуют исследование аорты на всем протяжении (магнитно-резонансная томография), поскольку аневризма или диссекция аорты может формироваться в нескольких участках сосуда.

Своевременная диагностика сосудистых аномалий, изменение образа жизни, медикаментозное и хирургическое лечение позволяют снизить риск развития осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol.37. – P.2315–2381. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). – М., 2018. – 247 с.
- Омельяненко Н.П., Стуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). – М., 2009. – 378 с.
- Murphy-Ryan M., Psychogios A., Lindor N.M. // *Genet Med.* – 2010. – Vol.12. – P.344–354.
- Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр) // *Рос кард.* – 2013. – №1 (Прил. 1). – С.1–32.
- Диагностика и лечение наследственных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации. – Минск, 2015. – 48 с.
- Дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов // *Терапия.* – 2018. – №6 (24). – С.10–58. – x.doi.org/10.18565
- Paterick T.E., Humphries J.A., Ammar K.A., et al. // *Am J Med.* – 2013. – Vol.126, N8. – P.670–678. – doi: 10.1016/j.amjmed.2013.01.029
- Loeys B.L., Schwarze U., Holm T., et al. // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol.355. – P.788–798.
- Gomez D., Al Haj Zen A., Borges L.F., et al. // *J Pathol.* – 2009. – Vol.218. – P.131–142.
- Van de Laer I.M., Oldenburg R.A., Pals G., et al. // *Nat Genet.* – 2011. – Vol.43. – P.121–126.
- Isselbacher E.M., Lino Cardenas C.L., Lindsay M.E. // *Circulation.* – 2016. – Vol.133, N24. – P.2516–2528. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.009762
- Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. // *J Med Genet.* – 2010. – Vol.47. – P.476–485.
- Guo D.C., Regalado E.S., Gong L., et al. // *Circulation research.* – 2016. – Vol.118. – P.928–934. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307130

- Judge D.P., Dietz H.C. // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P.1965–1976. – doi: 10.1016/S0140-6736(05)67789-6
- Takeda N., Yagi H., Hara H., et al. // *Int Heart J.* – 2016. – Vol.57, N3. – P.271–277. – doi: 10.1536/ihj.16-094
- Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R., et al. // *Nat Genet.* – 2005. – Vol.37. – P.275–281.
- Meester J.A.N., Verstraeten A., Schepers D., Alaerts M., Van Laer L., Loeys B.L. // *Ann Cardiothorac Surg.* – 2017. – Vol.6. – P.582–594.
- Malfait F., Francomano C., Byers P., et al. // *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 175C. – P.8–26.
- Shalhub S., Black J.H., Cecchi A.C., et al. // *J Vasc Surg.* – 2014. – Vol.60. – P.160–169.
- Pearman C.M. // *J Acute Med.* – 2012. – Vol.2. – P.128–130. – doi: org/10.1016/j.jacme.2012.08.003
- Jindal R., Choonng A., Arul D., Dhanjil S., Chataway J., Cheshire N.J.W. // *EJVES Extra.* – 2005. – Vol.9, N6. – P.135–138. – doi: org/10.1016/j.ejvsextra.2005.04.005
- D'hondt S., Van Damme T., Malfait F. // *Genetics in Medicine.* – 2018. – Vol.20. – P.562–573. – doi: 10.1038/gim.2017.138
- Yadav S., Rawal G. // *Pan Afr Med J.* – 2016. – Vol.23. – P.227. – doi: 10.11604/pamj.2016.23.227.7482
- Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol.35, N41. – P.2873–2926. – doi: 10.1093/eurheartj/ehu281
- Van de Laer I., van der Linde D., Oei E.H.G., et al. // *J Med Genet.* – 2012. – Vol.49, N1. – P.47–57. – doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100382
- Courtois A., Coppieters W., Bours V., Defraigne J.O., Colige A., Sakalihan N. // *Eur J Med Genet.* – 2017. – Vol.60, N4. – P.228–231. – doi: 10.1016/j.ejmg.2017.02.001
- Martens T., Van Herzele I., De Ryck E., et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol.95, N1. – P.332–335. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.085
- Jondeau G., Boileau C. // *Curr Atheroscler Rep.* – 2012. – Vol.14, N3. – P.219–226. – doi: 10.1007/s11883-012-0241-4
- Berk D.R., Bentley D.D., Bayliss S.J., Lind A., Urban Z. // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – Vol.66, N5. – e1-17. – doi: 10.1016/j.jaad.2011.01.004
- Mohamed M., Voet M., Gardeitchik T., Morava E. // *Adv Exp Med Biol.* – 2014. – Vol.802. – P.161–184. – doi:10.1007/978-94-007-7893-1\_11
- Urban Z., Davis E.C. // *Matrix Biol.* – 2014. – Vol.33. – P.16–22. – doi: 10.1016/j.matbio.2013.07.006
- Pinard A., Jones G.T., Milewicz D.M. // *CircRes.* – 2019. – Vol.124. – P.588–606. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312436
- Elefteriades J.A., Pomianowski P. // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2013. – Vol.56, N1. – P.57–67. – doi: 10.1016/j.pcad.2013.06.002
- Tan L., Li Z., Zhou C., et al. // *Hum Mol Genet.* – 2017. – Vol.26, N24. – P.4814–4822. – doi: 10.1093/hmg/ddx360
- Cao Y., Tan H., Li Z., Linpeng S., Long X., Liang D., Wu L. // *Int Heart J.* – 2018. – Vol.59, N5. – P.1059–1068. – doi: 10.1536/ihj.18-046
- D'Souza R.S., Slavov D., Graw S., et al. // *Int Angiol.* – 2017. – Vol.36, N5. – P.417–427. – doi: 10.23736/S0392-9590.17.03757-9
- Garg V., Muth A.N., Ransom J.F., et al. // *Nature.* – 2005. – Vol.437, N7056. – P.270–274.
- Wolf M., Basson C.T. // *Current Opinion in Cardiology.* – 2010. – Vol.25, N3. – P.192–197. – doi: 10.1097/HCO.0b013e328337b4ce
- Schievink W.I., Raissi S.S., Maya M.M., Velebir A. // *Neurology.* – 2010. – Vol.74, N18. – P.1430–1433.

Поступила 25.03.2019 г.