

СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ НАСЛЕДУЕМЫХ НАРУШЕНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИПерекальская М. А.¹, Волкова И. И.², Останина Ю. О.¹, Лукша Е. Б.³

Группа наследуемых нарушений соединительной ткани включает несколько сотен генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся системными повреждениями соединительно-тканых структур, клинический набор которых зависит от характера мутации. Среди них есть как давно описанные и широко известные состояния – такие, как синдромы Марфана и Элерса-Данло, так и заболевания, описанные сравнительно недавно и, в силу этого, известные в меньшей степени. В клиническую картину многих из этих синдромов входят сосудистые повреждения, прежде всего аорты и артериального русла, которым и посвящен данный обзор.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 83-88

Ключевые слова: соединительная ткань, наследуемые нарушения, патология сосудов.

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ; ² ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ и СР РФ; ³ ГБУЗ НСО ГНОКДЦ, Новосибирск, Россия.

Перекальская М. А.* – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, Волкова И. И. – к. м. н., зав. научно-организационным отделом, Останина Ю. О. – аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, Лукша Е. Б. – к. м. н., зав. отделением кардиологических и сосудистых методов исследования.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mariansk@yandex.ru

СМ – синдром Марфана, СЭД – синдром Элерса-Данло, Ао – аорта, СЛД – синдром Льюиса-Дитца, СШГ – синдром Шпринтзена-Гольдберга, ННСТ – наследуемые нарушения соединительной ткани, БА – бicuspidальный клапан аорты, САГА – семейная аневризма грудной аорты, САБА – семейная аневризма брюшной аорты.

Рукопись получена 08.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Концепция наследуемых нарушений соединительной ткани (ННСТ) Виктора МакКьюсика основана на том, что единственный генный дефект, кодирующий какой-либо элемент соединительной ткани, вызывает генерализованные клинические проявления [1]. В настоящее время в эту группу включены несколько сотен заболеваний с полиорганными и полисистемными нарушениями, при этом для многих из них характерны сосудистые, особенно артериальные, поражения (табл. 1).

Генетические аспекты, диагностические критерии и сосудистая патология при некоторых ННСТ

Синдром Марфана (СМ). Диссекции и разрывы аневризмы аорты (Ао) ежегодно становятся причиной от 1% до 2% всех случаев смерти в промышленно развитых странах и до 50000 смертей в США [3]. Часть из них связана с различными вариантами ННСТ, среди которых наиболее известным является синдром Марфана и группа сходных с ним заболеваний. СМ – аутомно-доминантно наследуемая патология соединительной ткани, диагноз которой выставляется согласно Гентским критериям, пересмотренным в 2010 году [4]. Гентская нозология выделяет ряд изменений в различных органах, включая лицевые признаки, скелет, глаза, кожу, легкие, сердечно-сосудистую систему, твердую мозговую оболочку в качестве критериев СМ. Количество признаков, необходимых для диагноза, зависит от наличия наследственной отягощенности по СМ, выявления мутации гена фибриллина – FBN1 – и связано с возрастом.

Наиболее характерным васкулярным поражением при СМ является патология корня Ао, представленная дилатацией с формированием аневризмы, аортальной

регургитацией, диссекцией и разрывом, возможно вовлечение восходящей и даже нисходящей Ао [4]. De Backer et al. [5], проводя ультразвуковое исследование взрослых (старше 14 лет) обнаружил, что дилатация главной легочной артерии является частым признаком СМ во всех возрастных группах и, поскольку она легко определяется при УЗИ, ее оценка должна проводиться у всех пациентов. Для определения дилатации легочной артерии было предложено значение более 23 мм. Нисходящая Ао также была расширена, но показатели ее диаметра у больных с СМ частично перекрывались с показателями контрольной группы, что не дало возможности разделить значения нормы и патологии. К синдромам, клинически близким к СМ и имеющим изменения сосудистого русла и, прежде всего, корня Ао, относятся MASS фенотип, синдром Льюиса-Дитца, синдром Шпринтзена-Гольдберга. Их своевременная диагностика важна, поскольку каждое из этих состояний имеет свой профиль риска и протокол ведения [4].

MASS фенотип (М – митральный клапан, А – аорта, S – скелет, S – кожа) диагностируется у лиц старше 20 лет при пограничном ($Z < 2$) расширении корня аорты, отсутствии семейной отягощенности по СМ, наличии не менее 5 системных диагностических признаков СМ, по крайней мере один из которых – скелетный, в отсутствие эктопии хрусталика. Исследователями отмечается непрогрессирующая природа дилатации корня аорты [4]. У некоторых больных обнаружены мутации гена FBN1 [6], однако риск развития аневризмы аорты и ее прогрессирования отдельно для этой подгруппы не изучен [4].

Синдром Льюиса-Дитца (СЛД) наследуется аутомно-доминантно, вызывается мутациями генов, кодирующих первый или второй типы субъединиц

Таблица 1

Основные нарушения артериального русла при наследуемых нарушениях соединительной ткани

ННСТ	изменения артериального русла
Синдром Марфана	аневризма, расслоение, разрыв корня и восходящего отдела аорты, расширение легочной артерии
Синдром Элерса-Данло	аневризма, расслоение, разрыв аорты, аневризмы сосудов, расслоения, разрывы сосудов, артериовенозные фистулы
MASS фенотип	умеренное расширение корня аорты ($Z < 2$)*
Синдром Льюиса-Дитца	аневризма, расслоение, разрыв аорты, извитость, аневризмы, расслоение, разрывы сосудов
Семейная аневризма торакальной аорты	аневризма, расслоение, разрыв торакальной аорты, врожденный бicuspidальный клапан аорты
Семейная аневризма брюшной аорты	аневризма абдоминальной аорты
Семейная извитость артерий	извитость, стенозы, аневризмы, аорты и артерий среднего диаметра
Спонтанная диссекция внутренней сонной артерии	диссекция экстракраниальной части внутренней сонной артерии, вертебральной артерии
Фибромускулярная дисплазия артерий	сужение артерий среднего диаметра, чаще ренальных и каротидных
Эластическая псевдоксантома	прогрессирующая окклюзия артерий конечностей, коронарных артерий

Примечание: *Z – показатель, характеризующий соотношение диаметра корня аорты, определенного эхокардиографически и площади поверхности тела, определяемый по номограммам [2], либо рассчитываемый в режиме онлайн (например, <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/aortic-root-z-scores.html>).

рецептора трансформирующего фактора роста бета (TGFBRI/2). Это состояние с аневризмой (диссекцией) восходящей Ао, извитостью артерий, высоким риском развития аневризм и диссекций на протяжении всего артериального дерева [7]. Оно характеризуется триадой симптомов, включающих гипертелоризм, раздвоенный небный язычок/расщепленное небо, извитость артерий. Другие, более вариабельные клинические признаки, которые отличают СЛД от СМ, включают краниосиностоз, мальформации Киари, косолапость, врожденные пороки сердца, нестабильность шейного отдела позвоночника, дистрофические рубцы, легкое образование синяков, тонкую просвечивающую кожу, при этом эктопии хрусталика не возникает. Пациенты с СЛД обычно не имеют высокого роста и длинных конечностей, хотя наблюдается арахнодактилия [4]. В ряде случаев определяются дуральная эктазия, открытый артериальный проток. Важно отметить, что у некоторых больных с СЛД краниофациальные признаки отсутствуют при сохранении агрессивного течения сосудистой патологии [4, 7]. Естественное течение СЛД имеет тенденцию к более агрессивному течению, чем СМ или васкулярный СЭД [4]. При СЛД фатальная диссекция артериальных и аортальных аневризм может

Таблица 2

Основные типы синдрома Элерса-Данло, их наследование и генетические основы

Тип СЭД:	наследование, генетическое картирование
классический (I, II)	а/д, мутации генов COL5A2, COL5A1, COL1A1
гипермобильный (III)	а/д, у большинства ген и биохимический дефект неизвестны, мутации гена COL3A1 и гена TNXB, кодирующего тенасцин XB
сосудистый (IV)	а/д, мутации гена COL3A1
кифосколиотический (VI)	а/р, мутация гена PLOD1, кодирующего лизил-гидроксилазу
артрохалазия (VII A, VII B)	а/д, мутации генов COL1A2, COL1A1
дерматоспараксис (VII C)	а/р, дефицит активности проколлаген-N-протеиназы, участвующей в синтезе проколлагена I, II, III типов

Примечание: а/д, а/р – аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование.

наступать в более молодом возрасте и при меньших размерах диаметра Ао (<40 мм) по сравнению с СМ, особенно высока частота осложнений беременности [7].

Синдром Шпрингзена-Гольдберга (СШГ) – состояние, связанное с мутацией гена FBN1 и проявляющееся краниосиностозом, марфаноидным фенотипом, арахнодактилией, абдоминальными грыжами, деформациями грудной клетки, задержкой интеллектуального развития [4, 8, 9] и возможным формированием аневризмы корня аорты [10].

Следующие состояния – семейная аневризма (диссекция) грудной Ао и бicuspidальный клапан Ао тесно связаны генетически и клинически.

Семейная аневризма (диссекция) грудной Ао (САГА) – генетически гетерогенная группа; описано аутосомно-доминантное наследование [11], пять генов и два дополнительных локуса [11, 12], ассоциированных с данным состоянием. Мутации идентифицированы в генах FBN1, TGFBRI/2, а также MYH11 и ACTA2, кодирующих компоненты контрактильного аппарата гладкомышечной клетки. Мутации гена тяжелой цепи миозина MYH11 приводят к развитию аневризмы корня Ао в сочетании с незарощенным артериальным протоком [13]. Мутации ACTA2, отвечающие за не менее чем 16% всех случаев САГА, приводят к аортальным аневризмам в ассоциации с такими признаками как iris flocculi (одиночные образования радужки, содержащие пигментный эпителий), ливедо, церебральные аневризмы, БА и открытый артериальный проток [14]. У пациентов с данной мутацией могут развиваться цереброваскулярные повреждения – ранние ишемические инсульты, болезнь моямая (moayoma disease), церебральные аневризмы или ранняя ИБС [15]. Возраст начала и скорость прогрессии аортальной дилатации широко варьируют [4].

Бicuspidальный клапан Ао (БА) – самый частый порок сердца, встречающийся у 1% населения [16].

Мутации идентифицированы в NOTCH1 и KCNJ2 генах, но это касается небольшого количества больных с БА с выраженной кальцификацией клапана или ассоциированными вариантами врожденных пороков сердца [4]. Многие из пациентов с БА имеют аневризмы восходящего отдела Ао, известна ассоциация диссекции восходящей Ао с БА и коарктацией [17]. Чаще всего у пациентов с БА нет признаков, характерных для СМ, хотя в семьях могут встречаться деформации грудной клетки и сколиоз. У некоторых членов таких семей БА и аневризма Ао возникают вместе, у других диагностируют либо БА, либо патологию Ао [18], в связи с чем пациенты с БА или коарктацией должны быть обследованы для выявления возможной дилатации корня Ао, а их родственники первой степени родства должны быть обследованы на оба состояния [17]. В отличие от СМ при БА максимальная или эксклюзивная дилатация восходящей аорты развивается выше синотубулярного соединения [19]. Показано, что в присутствии кардиоваскулярных дефектов, особенно БА и коарктации Ао, увеличивается частота цервикальных диссекций и интракраниальных кровоизлияний [20].

Семейная аневризма брюшной аорты (САБА) — заболевание мультифакториальной природы с рядом генетических и средовых факторов риска, таких как пол, возраст, повышение АД, гиперлипидемия [21]. Нарушение может возникать как часть наследственных синдромов, либо изолированно, наследуясь либо аутосомно-доминантно, либо аутосомно-рецессивно [22]. Гистологически САБА характеризуется признаками хронического воспаления, деструктивным ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса [21]. Один из механизмов деградации матрикса Ао, вероятно, обусловлен активацией металлопротеиназ матрикса, участвующих в разрушении коллагена и других молекул экстрацеллюлярного матрикса. Активация металлопротеиназ может быть связана с мутацией, приводящей к повышению активности тканевого плазминогенного активатора, превращающего плазминоген в активный плазмин, влияющий на активность металлопротеиназ матрикса [23]. САБА в 3 раза чаще встречается у мужчин, по сравнению с женщинами, преимущественно после 50 лет [24]. По данным УЗИ, у мужчин в возрасте 65–74 лет САБА встречается в 5,4% случаев, при этом 2,3% из них имеют аневризму, равную 4 см и более [25]. Родственники первой степени родства с САБА есть у 15,1% больных, прооперированных по поводу аневризмы в сравнении с контрольной группой (1,8%), составленной из лиц того же пола и возраста без аневризмы [26]. Семейные случаи САБА наблюдаются у 11–20% больных [27], в связи с чем близким родственникам больных необходим ультрасонографический скрининг. A. Ward (1992) [28] изучил связь дилатации периферических артерий с САБА, определяя диаметры общей бедренной, подколенной, плечевой, общей сонной, внутренней и наружной сонной артерий

Таблица 3

Изменения артериального русла при различных типах СЭД

Изменения артериального русла	Тип СЭД:
Недостаточность аортального клапана, дилатация синусов Вальсальвы, дилатация восходящей Ао, разрыв/расслоение восходящей Ао	классический, гипермобильный, кифосколиотический
Дилатация нисходящей Ао, разрыв/расслоение нисходящей Ао	сосудистый, кифосколиотический
Разрыв/расслоение артерий среднего диаметра	сосудистый, кифосколиотический
Аневризмы артерий среднего диаметра, Артериальные, артериовенозные (каротидно-венозные) фистулы	сосудистый, редко тяжелый классический

Примечание: по материалам литературных источников [33–36].

с помощью цветного дуплексного сканирования у 36 пациентов и 30 лиц контрольной группы. Средний диаметр периферических артерий был достоверно больше у пациентов с САБА, чем в контроле. При этом дилатация периферических артерий была обнаружена в тех областях, которые редко, если вообще когда-либо, поражаются атеросклерозом. Связи САБА и атеросклероза изучаются, высказываются предположения, что это разные заболевания [27].

Семейная артериальная извитость — редкое аутосомно-рецессивное ННСТ, характеризующееся выраженной извитостью, стенозами и аневризмами аорты, артерий среднего диаметра (часто экстра- и интрацеребральных), периферическим легочным стенозом с вовлечением скелета и кожи [29]. Генетический дефект — гомозиготная либо сложная гетерозиготность по мутации SLC2A10 — гена, кодирующего ядерный мембранный транспортер глюкозы GLUT10 [30]. Заболевание чаще диагностируется у новорожденных после эпизодов нарушений мозгового кровообращения, приводя к летальному исходу в младенческом возрасте, однако выраженную извитость различных эластических и мышечных артерий, часто с минимальными симптомами, находят и у взрослых [31].

Спонтанная диссекция внутренней сонной артерии — состояние с неизвестными генетическими механизмами. Описано несколько семей со спонтанной диссекцией экстракраниальной внутренней сонной артерии и/или вертебральной артерии, в отсутствие фибромускулярной дисплазии и признаков других артериопатий. При биопсии височной артерии выявляются структурные изменения вдоль границы медиа-адвентиция [32].

Синдромы Элерса-Данло (СЭД) — следующая группа нарушений с разнообразным вовлечением сосудистой системы является генетически, клинически и биохимически разнообразной и достаточно распространенной патологией соединительной ткани. Она объединена вовлечением двух областей — суставов с развитием

гипермобильности и кожи, изменения которой включают повышенную растяжимость, истончение, хрупкость с нарушением заживления и формированием атрофических рубцов, а также мягкость (бархатистость) [33]. Классифицируется СЭД в соответствии с Виллефраншской нозологией 1996 г, выделяющей шесть основных и ряд дополнительных типов СЭД [34], основные из которых представлены в таблице 2.

Основные сосудистые изменения при СЭД представлены в таблице 3.

Васкулярный тип СЭД характеризуется особенностями черт лица, тонкой, просвечивающей кожей, хрупкостью сосудов и тканей. Кардинальные признаки, отличающие васкулярный СЭД от СМ – тонкая кожа, легкое образование синяков, образование дистрофических рубцов, артериальные и висцеральные разрывы и разрывы матки во время беременности [33]. Сосудистые осложнения – основная причина смерти больных васкулярным СЭД. Васкулярная патология включает аневризмы артерий от малого до среднего диаметра, таких как ренальные, селезеночные, подмышечные, плечевые, бедренные, подколенные, внутренние сонные. Наиболее частые места разрывов – грудная клетка и живот (50%), реже страдают голова и шея (25%) и конечности (25%) [37]. Церебральные васкулярные осложнения составляют интракраниальные аневризмы, спонтанные фистулы каротидных кавернозных синусов, диссекции церебральных артерий [38]. Частыми сосудистыми осложнениями васкулярного СЭД является формирование артериовенозных фистул, кровотечения (внутренние, с образованием гематом, субхорионические), инсульты, инфаркты [33]. После разрыва, если больной выжил, образуются ложные аневризмы и фистулы. Большое количество сосудистых осложнений возникает во время беременности [33]. В ряде случаев при сосудистом типе расслаивается/разрывается нисходящая Ао, ее большие ветви и крупные артерии. Разрывы Ао и артерий могут происходить без предшествующей дилатации (в отличие от классического и гипермобильного типов), хотя и могут предваряться аневризмами, артериовенозными фистулами, диссекциями [33].

Для классического, гипермобильного, кифосколиотического типов характерна дилатация восходящей Ао, предшествующая последующему ее расслоению/разрыву, поэтому в отсутствие выраженной дилатации аорты риск диссекции у этих пациентов не увеличен [33, 35]. Прогноз изучен недостаточно, однако в целом тяжесть дилатации значительно менее выражена по сравнению с СМ [33]. Ожидаемая продолжительность жизни зависит от типа, за исключением сосудистого типа, при котором продолжительность жизни практически не изменяется.

Фибромускулярная дисплазия артерий (ФМД) – неатеросклеротическое невоспалительное артериальное повреждение, вовлекающее, главным образом, реналь-

ные и каротидные артерии. Среди пациентов с идентифицированной ФМД вовлечение сосудов почек обнаружено у 60–75%, цереброваскулярное поражение – у 25–30% (с точки зрения неврологических перспектив ФМД – важная причина инсульта у молодых), висцеральные сосуды вовлекаются у 9%, артерии конечностей – у 5% [39]. Описаны семьи с аутосомно-доминантным наследованием ФМД [40]. Чаще болеют женщины, известно, что ФМД почечной артерии, ведущая к АГ, возникает, главным образом, у женщин, манифестируя в раннем возрасте. Кроме АГ при ФМД возможны инсульты, инфаркты, перемежающаяся хромота [41]. Бусообразные дилатации, наблюдающиеся при ФМД, сходны по своим размерам и гистологическим характеристикам с аневризмами. Связь между ФМД и аневризмами неясна, но, возможно, что она основана на лежащей в их основе соединительно-тканной проблеме, приводящей к утрате прочности артериальной стенки. Эта слабость может приводить к дилатации сосуда (с формированием аневризмы и нитки бус при ФМД а также повреждения, которое затем вызывает компенсаторную фиброплазию). ФМД лежит в основе 15% спонтанных цервикальных диссекций, диссекции при ФМД нередко бывают множественными [42, 43].

Эластическая псевдоксантома – врожденное мульти-системное заболевание, проявляющееся аккумуляцией кальцифицированных и фрагментированных эластических волокон в коже, сосудистой стенке, мембране Бруха [44]. В основе лежит мутация гена АВСС6, кодирующего мембранный протеин с неясной функцией. Наиболее тяжело поражаются кожа, глаза, желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистая система. Вовлекаются артерии эластического и мышечного типов, включая коронарные, с развитием повреждения по типу артериосклероза Менкеберга [20]. Возникают периферические и коронарные артериальные окклюзии, характерны желудочно-кишечные кровотечения [44]. Сужение просвета артерий прогрессирует вплоть до полной окклюзии, что проявляется отсутствием периферического пульса. Сужение прогрессирует медленно, успевают развиваться коллатерали, ишемия развивается поздно. Часто повреждаются коронарные сосуды с возникновением ишемической болезни, инфарктов. При артериографии обнаруживаются сужение или окклюзия периферических артерий с выраженной коллатеральной циркуляцией, особенно в верхних конечностях [20, 44].

Некоторые принципы ведения пациентов с сосудистой патологией при СМ и васкулярном СЭД.

Учитывая возможность ранних осложнений (расслоение аорты, разрыв сосудистых аневризм, инсульт, инфаркт миокарда, гемоперикард, внутренние кровотечения) и внезапной смерти от сердечно-сосудистой патологии, ранняя диагностика ННСТ является жизненно-важной для пациента.

За последние десятилетия средняя продолжительность жизни при СМ возросла приблизительно на одну треть [45]. Это стало возможным, благодаря совершенствованию диагностической техники и успехам кардиохирургии, однако важнейшим направлением в лечении СМ остается профилактика осложнений — прежде всего, расслоения и разрыва Ао. Ультразвуковая оценка Ао проводится ежегодно, если ее диаметр на уровне синусов Вальсальвы менее 4,5 см. При диаметре 4,5 см и более, во время беременности, при быстром темпе увеличения размеров Ао эхокардиоскопия проводится чаще [46, 47]. При дилатации Ао ($Z > 2$) больным с СМ показан постоянный контроль за уровнем АД, обязательный прием бета-адреноблокаторов независимо от возраста [46]. Согласно американским рекомендациям 2010 г, выполнение хирургической реконструкции целесообразно, если показатель, полученный при делении максимальной площади поперечного сечения восходящей Ао или корня Ао (выраженной в квадратных сантиметрах), на рост больного (в метрах) превышает 10. У больных с менее высоким ростом расслоение развивается при меньших размерах Ао, а у 15% больных с СМ Ао расслаивается при размере менее 5,0 см [47].

Хотя большинство пациентов с васкулярным СЭД выживают и после первого, и после второго эпизодов сосудистых осложнений, в результате они все равно умирают рано [33, 48]. При постановке диагноза СЭД рекомендуется обязательное проведение ЭхоКГ с измерением диаметра Ао. Дальнейшая тактика зависит в основном от размеров Ао [33]. Медикаментозная терапия сосудистого СЭД включает агрессивное лечение АГ и контроль АД, эмпирическое применение бета-адреноблокаторов, хотя достоверных данных об их эффективности при СЭД нет [33]. Пациентам с васкулярным СЭД так же, как и при СМ, рекомендуют избегать физических нагрузок, таких как контактные виды спорта, футбол, хоккей и т. п., тяжелая атлетика и силовые виды.

Осложнения васкулярного СЭД требуют госпитализации, консультирования различными специали-

стами (хирургами, терапевтами, радиологами, акушерками и клиническими генетиками), наблюдения в отделении интенсивной терапии, а иногда и срочного хирургического вмешательства. [36]. Там, где возможно, рекомендуется выжидательная тактика, считающаяся более предпочтительной в сравнении с хирургическим вмешательством [48]. Хирургические вмешательства при васкулярном СЭД несут риск осложнений и смерти из-за разрыва сосудов среднего диаметра и Ао как спонтанных, так и в результате небольшой травмы. Изначальное повреждение может спонтанно увеличиваться, швы могут “проваливаться” во внутренние ткани. Также вероятны тяжелые, часто смертельные, кровотечения, а перевязка сосуда может оказаться сложной или невозможной, в связи с чем для обеспечения внутриоперационного гемостаза лучше всего использовать электрокоагуляцию [33]. При оперативных вмешательствах, проводящихся с целью контроля кровотечения при разрыве артерии, рекомендуется применение простых хирургических техник, поскольку более сложные могут привести к дальнейшим травмам и кровоизлияниям [48]. Операционная летальность у пациентов с сосудистыми осложнениями васкулярного СЭД не является чрезмерно высокой, однако частота послеоперационных кровотечений и отсроченные проблемы, связанные с трансплантатом, встречаются очень часто, что уменьшает выживаемость больных [49]. В этой связи послеоперационное наблюдение должно быть более длительным и тщательным с контрольными КТ — исследованиями [48].

Формат настоящего обзора литературы в сопоставлении с практической необъятностью освещаемой темы не позволяет раскрыть ее менее схематично, нежели это было сделано. В связи с этим авторы надеются, что данная работа, вызвав интерес глубокоуважаемых читателей, послужит поводом для дальнейшего поиска и накопления информации и проведения исследований сердечно-сосудистой патологии, обусловленной ННСТ.

Литература

- McKusick V. Heritable disorders of connective tissue: a personal account of the origins, evolution, validation, and expansion of a concept. In: Royce P, Steinmann B., eds Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects. 2nd ed. New York: Wiley-Liss; 2002:13–18.
- Roman M., Devereux R., Kramer-Fox R. et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64 (8):507–12.
- 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; 785–91.
- Loeys B., Dietz H., Braverman A. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476–85.
- De Backer J., Loeys B., Devos D. et al. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genet Med* 2006; 8:401–8.
- Rybczynski M., Bernhardt A., Rehder U. et al. The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 3157–66.
- Loeys B., Schwarze U., Holm T. et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355:788–98.
- Shprintzen R., Goldberg R. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982; 2:65–74.
- Stoll C. Shprintzen-Goldberg marfanoid syndrome: a case followed up for 24 years. *Clin Dysmorph* 2002; 11:1–7.
- Greally M., Carey J., Milewicz D. et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: a clinical analysis. *Am J Med Genet* 1998; 76:202–12.
- Vaughan C., Casey M., He J. et al. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation* 2001; 103:2469–75.
- Guo D., Hasham S., Kuang S. et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13–14. *Circulation* 2001; 103:2461–8.
- Zhu L., Vranckx R., Khau Van Kien P. et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet* 2006; 38:343–9.
- Guo D., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007; 39:1488–93.
- Guo D., Papke C., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet* 2009; 84:617–27.
- Movahed M., Hepner A., Ahmadi-Kashani M. Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population. *Heart Lung Circ* 2006; 15:297–9.

17. Loscalzo M., Goh D., Loeys B. et al. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet* 2007; 143A:1960–67.
18. Nkomo V., Enriquez-Sarano M., Ammash N. et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:351–6.
19. Hahn R., Roman M., Mogtader A. et al. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:283–8.
20. Pyeritz R., Seidman C. General Principles of Genetic Factors in Cardiovascular Disease. In: Libby P., Bonow R., Mann D. et al., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Saunders, Elsevier; 2008:85–100.
21. Isselbacher E. Diseases of the Aorta In: Libby P., Bonow R., Mann D. et al., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Saunders, Elsevier; 2008:1457–1489.
22. Kuivaniemi H., Shibamura H., Arthur C. et al. Familial abdominal aortic aneurysms: collection of 233 multiplex families. *J Vasc Surg* 2003; 37:340–45.
23. Newman K., Malon A., Shin R. et al. Matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysm: characterization, purification, and their possible sources. *Connect Tissue Res* 1994; 30:265–76.
24. Johnson G., Jr., Avery A., McDougal E. Aneurysms of the abdominal aorta: incidence in blacks and whites in North Carolina. *Arch Surg* 1985; 120:1138–40.
25. Collin J., Araujo L., Walton J. et al. Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65 to 74 years. *Lancet* 1988; 332:613–5.
26. Darling R., III, Brewster D., Darling R. et al. Are familial abdominal aortic aneurysms different? *J Vasc Surg* 1989; 10:39–43.
27. Rossaak J., van Rij A., Jones G. et al. Association of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of plasminogen activator inhibitor-1 with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000; 31:1026–32.
28. Ward A. Aortic aneurysmal disease: a generalized dilating diathesis? *Arch Surg* 1992; 127:990–91.
29. Wessels M., Catsman-Berrevoets C., Mancini G. et al. Three new families with arterial tortuosity syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 131:134–43.
30. Callewaert B., Willaert A., Kerstjens-Frederikse W. et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat* 2008; 29:150–8.
31. Coucke P., Willaert A., Wessels M. et al. A. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 2006; 38:452–7.
32. Volker W., Kuhlbaumer G., Dittrich R. et al. Two sets of identical twins with cervical artery dissection concordant for temporal artery pathology. *Neurology* 2008; 71:1035–37.
33. Wenstrup R., Hoehstetter L. Ehlers-Danlos Syndromes In: Cassidy S., Allanson J., eds. *Management of genetic Syndromes* 2nd ed. Wiley-Liss; 2005:211–224.
34. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1998; 77: 31–7.
35. Tiller G., Cassidy S., Wensel C. et al. Aortic root dilatation in Ehlers-Danlos syndrome types I, II and III A report of five case. *Clin Genet* 1998; 53:460–5.
36. Watanabe A., Shimada T. The vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *J Nippon Med Sch* 2008; 75: 254–61.
37. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A. et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673–80.
38. North K., Whiteman D., Pepin M. et al. Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Ann Neurol* 1995; 38:960–64.
39. Gray G., Young J., Olin J. Miscellaneous arterial diseases. In: Young J., Olin J., Bartholomew J., eds. *Peripheral Vascular Diseases*. 2nd ed. St Louis: Mosby-Yearbook; 1996: 425–40.
40. Gladstein K., Rushton A., Kidd K. Penetrance estimates and recurrence risks for fibromuscular dysplasia. *Clin Genet* 1980; 17:115–6.
41. Rushton A. The genetics of fibromuscular dysplasia. *Arch Intern Med* 1980; 140:233–6.
42. Arunodaya G., Vani S., Shankar S. et al. Fibromuscular dysplasia with dissection of basilar artery presenting as "locked-in-syndrome". *Neurology* 1997; 48:1605–8.
43. Eachempati S., Sebastian M., Reed R. 2nd. Posttraumatic bilateral carotid artery and right vertebral artery dissections in a patient with fibromuscular dysplasia: case report and review of the literature. *J Trauma* 1998; 44:406–9.
44. Finger R., Issa P., Ladewig M. et al. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:272–85.
45. Keane M., Pyeritz R. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008; 117:2802–13.
46. Firth H., Hurst J. Oxford Desk Reference: Clinical Genetics. Oxford: Oxford University Press; 2005.
47. Shores J., Berger K., Murphy E. et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *New Eng J Med* 1994; 330:1335–41.
48. Brooke B., Habashi J., Judge D. et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *New Eng J Med* 2008; 358:2787–95.
49. Oderich G., Panneton J., Bower T. et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *Am Surg* 1996; 62:869–73.
50. Freeman R., Swegle J., Sise M. The surgical complications of Ehlers-Danlos Syndrom. *Am Surg* 1996; 62:869–73.

Vascular pathology in hereditary connective tissue disorders

Perekalskaya M. A.¹, Volkova I. I.², Ostanina Yu. O.¹, Luksha E. B.³

The large group of hereditary connective tissue disorders includes several hundreds of genetically heterogeneous diseases with systemic connective tissue pathology. The clinical manifestations of the latter are determined by mutation types. Some syndromes are well-known and extensively described (such as Marfan syndrome and Ehlers-Danlos syndrome), while the others have been described only recently and are less known. The clinical presentation of these syndromes typically includes vascular pathology, particularly aortic and arterial disorders, which are the focus of the present review.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 83-88

Key words: connective tissue, hereditary disorders, vascular pathology.

¹Novosibirsk State Medical University; ²Academician E. N. Meshalkin Research Institute of Circulation Pathology; ³State Novosibirsk Region Clinical and Diagnostic Centre, Novosibirsk, Russia.