

СИНДРОМ АНЕВРИЗМЫ-ОСТЕОАРТРИТА

Е.Л.Трисветова

Белорусский государственный медицинский университет

Аневризмы аорты встречаются у 1-2% населения, медико-социальное значение их велико, поскольку расширение любой части грудной аорты (восходящей, дуги, нисходящей) сопряжено с высокой смертностью, заболеваемостью и хирургическими процедурами [1, 2]. К причинам развития аневризмы аорты относят широкий спектр заболеваний, в числе которых дегенеративные, структурные, воспалительные, приобретенные и наследственные, травматические [2]. Аневризму/диссекцию аорты диагностируют в различные возрастные периоды, причиной развития заболевания в молодом и среднем возрасте часто являются генетические заболевания.

Наследственные заболевания соединительной ткани (ННСТ) встречаются у 20% пациентов с аневризмой/диссекцией грудной аорты, часто симптомокомплекс соответствует синдрому Марфана, бicuspidальному аортальному клапану, синдрому Loeys-Dietz, сосудистому типу синдрома Элерса-Данло [3]. 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* генов [4, 5]. Однако в большинстве случаев генетические нарушения не изучены. Синдромные формы аневризмы/диссекции грудной аорты вызваны мутациями в гене *FBN1* (синдром Марфана), в гене *TGFBR1* или *TGFBR2* (синдром Loeys-Dietz), в гене *SLC2A10* (синдром артериальной извитости), в гене *FBLN4* (синдром cutis laxa) [3, 6, 7]. Для всех синдромов характерным является повышение активности сигнальных путей *TGF β* , по-видимому, занимающих центральное место в развитии артериальных аневризм [4, 5]. Скорость роста аневризмы грудной аорты варьирует в пределах 0,03–0,22 см в год, при генетических заболеваниях наблюдают более быстрый рост аневризмы и высокий риск развития диссекции.

Van de Laar I.M. et al. (2011 г.) дополнили группу ННСТ описанием нового синдрома – аневризмы-остеоартрита (АОС), характерными признаками которого являются патологическая извитость и аневризмы артерий (расширение более 50% от нормального значения), аневризма/диссекция аорты ($Z > 2$), легкие черепно-лицевые особенности, скелетные и кожные аномалии, а также остеоартрит в молодом возрасте [8].

Авторы установили, что раннее совместное начало аневризмы аорты и суставной патологии, включающей остеоартрит, дегенерацию межпозвоночных дисков, рассекающий остеохондрит и патологию мениска встречаются у

большинства пациентов с AOS, в то время как они являются редкостью при синдроме Марфана, синдроме Loeys-Dietz и синдроме артериальной извитости.

Синдром AOS 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 β [8, 9, 10].

Исследователи описали клинические и молекулярные данные 45 пациентов из 8 неродственных семей (голландских, бельгийских, испанских, американских) с AOS, отметив значительную внутрисемейную изменчивость признаков. Клинические признаки варьировали от мягких проявлений системного вовлечения соединительной ткани – раздвоенный язычок (у 9-летней девочки), до тяжелых – множественные аневризмы артерий (у женщины 50 лет). Отмечено возраст зависимое прогрессирование основных признаков синдрома (аневризмы, остеоартрит) в 40-50 лет, не тяжелые сердечнососудистые изменения (пролапс митрального клапана, врожденные пороки сердца) в детском возрасте. Самому молодому пациенту с аневризмой аорты было 14 лет. Средний возраст в случаях аутопсии составил 34 года.

У подавляющего большинства пациентов (89%) выявлены изменения сердечнососудистой системы. Инструментальными методами (компьютерная томография с ангиографией, магнитно-резонансная томография) диагностированы аневризмы и патологическая извитость больших и среднего калибра артерий на всем протяжении артериального русла. Несмотря на наличие внутричерепных сосудистых аневризм, инсульты развивались редко. Разрывы и диссекция происходили в коронарных артериях, аорте, независимо от величины расширения сосуда [11].

Помимо артериальных аневризм и патологической извитости определяли другие сердечные аномалии: пролапс митрального клапана, врожденные пороки сердца, гипертрофию желудочков, фибрилляцию предсердий. Врожденные пороки сердца встречались достоверно часто по сравнению с общей популяцией. Авторы высказали предположение о том, что мутации в *SMAD3* приводят к патологической активности сигнальных путей TGF β и вызывают развитие аномалий сердечнососудистой системы, гипертрофии миокарда и фибрилляции предсердий.

Расширение грудной аорты происходило на уровне синусов Вальсальвы и составляло 36-63 мм ($Z=2,9$), средний возраст пациентов на момент диагностики аномалии – 39 лет. Основной причиной смерти пациентов в возрасте 15-54 лет послужила диссекция аневризмы грудной аорты при относительно небольшом расширении сосуда (40-63 мм). Скорость распространения пульсовой волны отличало высокое нормальное значение, вместе с тем увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида указывало на повышенную жесткость аорты [12].

Аневризму и патологическую извитость брюшной аорты диагностировали редко. Помимо изменений аорты выявляли расширение легочного ствола (до 50 мм), аневризмы и патологическую извитость селезеночной артерии, внутри- и внечерепных артерий, чревного ствола, подвздошных артерий, артерий надпочечников, позвоночных, сонных, глазничных [10, 13].

Концентрическая гипертрофия левого желудочка легкая и умеренная встречалась у пациентов с нормальным артериальным давлением. Проплап митрального клапана с регургитацией от легкой до значительной степени, требующей хирургической коррекции, диагностировали в 50% случаев. Врожденные пороки сердца включали двустворчатый аортальный клапан, стеноз легочной артерии, открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки [12].

У женщин с AOS беременность и роды протекали без тяжелых осложнений, не отмечали послеродовых кровотечений, разрывов сосудов или матки.

У 96% пациентов с AOS рентгенологическими методами исследования доказано наличие остеоартрита. Средний возраст на момент диагностики остеоартрита составил 42 года, самый молодой пациент с остеоартритом – 12 лет. Значительные изменения выявили в суставах позвоночника (поясничный и шейный отдел), кисти (дистальные межфаланговые, запястья) и коленных, менее выраженные – в голеностопных, тазобедренных, плечевых. Нередко диагностировали аномалии тел позвонков, их положения. Нетравматический рассекающий остеохондрит и аномалия мениска коленного сустава, редко голеностопного или тазобедренного сустава, выявлена у 56% пациентов, многие из которых перенесли оперативное лечение в разном возрасте (самый младший пациент 13 лет). Гипермобильность суставов (≥ 5 баллов по Бейтону) определили в 10% случаев [7, 8].

Системные нарушения соединительной ткани включали скелетные аномалии. У 40% пациентов – тонкие пальцы рук и ног, вместе с тем симптомы арахнодактилии выявляли редко. Долихостеномелия присутствовала у 21% пациентов. У трети пациентов определили *Pectus carinatum* или *excavatum* и/или асимметрию реберно-грудинных сочленений. У 61% выявили сколиоз, тяжелая форма сколиоза с хирургической коррекцией – у троих. *Protrusio acetabulae*, как правило, незначительная, диагностирована у трети (35%) больных, камптодактилия у 13%. Более 90% пациентов имели красный плоский лишай [9].

Лицевые дизморфии включали высокий лоб, длинное лицо, гипертелоризм, плоские надбровные дуги, гипоплазию скул, высокое небо. Аномалии мягкого неба выявляли легко при осмотре – широкий либо раздвоенный или со швом язычок, представляющий характерный признак синдрома, поскольку такая аномалия не встречается при других синдромных и не синдромных формах аневризмы/диссекции, кроме синдрома Loeys-Dietz [14, 15].

Системные нарушения соединительной ткани встречались в виде пупочных и паховых грыж, пролапса тазовых органов (матки, мочевого пузыря прямой кишки). Наблюдала варикозное расширение вен нижних конечно-

стей в молодом возрасте, бархатистую кожу, атрофические рубцы или стрии у большинства пациентов. В половине случаев пациентов беспокоили головные боли или мигрень.

Среди редких клинических находок у пациентов с AOS отметили следующие: дивертикулез кишечника, дуральную эктазию, тяжелую эмфизему легких (пациенты 54 и 63 лет), периорбитальные ксантелазмы без признаков дислипидемии, повышенную утомляемость. При офтальмологическом осмотре не выявили эктопию хрусталика ни в одном случае. Не отмечено задержки умственного развития.

Таким образом, при новом наследственном синдроме с аневризмой аорты и поражением суставов фенотип частично совпадает с синдромом Марфана и Loeys-Dietz: марфаноподобный габитус, черепно-лицевые аномалии у одних, гипертелоризм и широкий раздвоенный язычок у других. Сердечнососудистые изменения – аневризма аорты на уровне синусов Вальсальвы, напоминают аномалии при синдроме Марфана, патологическая извитость артерий – синдром Loeys-Dietz. Вместе с тем, вовлечение всего артериального русла при синдроме Марфана встречается редко, диссекция аорты при небольшом расширении характерна для синдрома Loeys-Dietz [16, 17].

Гипертрофия левого желудочка и фибрилляция предсердий не описаны у пациентов с синдромом Loeys-Dietz и очень редко встречаются при синдроме Марфана. В то же время пролапс митрального клапана в равной степени распространен у пациентов с AOS и синдромом Марфана, реже встречается при синдроме Loeys-Dietz. Врожденные пороки сердца часто встречаются при синдроме Loeys-Dietz и редко при AOS и синдроме Марфана.

Основными особенностями при AOS, не характерными для синдрома Марфана и синдрома Loeys-Dietz, являются раннее развитие остеоартрита, поражение мениска, определяемое наряду с аневризмой аорты у большинства пациентов.

Несмотря на сходство фенотипа и некоторых клинических признаков наследственные синдромы при аневризме/диссекции грудной аорты полезно диагностировать. Изучение семейного анамнеза, состояния здоровья близких родственников, тщательно собранный анамнез болезни, оценка фенотипа и выполнение достаточных инструментальных методов исследования позволят получить и обобщить необходимые для диагностики данные, определить прогноз и выбрать фармакологическую и хирургическую коррекцию. Молекулярная диагностика при наследственных синдромах позволит в ранние сроки идентифицировать заболевание.

Литература

1. Liliensfeld, D.E. Epidemiology of aortic aneurysms: I. mortality trends in the United States, 1951 to 1981 / D.E.Liliensfeld [et al.] // *Arteriosclerosis*. – 1987. – Vol. 7. P. 637-643.
2. Lindsay, M.E. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions / M.E.Lindsay, H.C.Dietz // *Nature*. – 2011. Vol. 473. – P. 308-316.
3. Jondeau, G. Genetics of thoracic aortic aneurysms / G.Jondeau, C.Boileau // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 219-226.

4. Loeys, B.L. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor / B.L.Loeys [et al.] // *N.Engl. J.Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 788-798.
5. Pannu, H. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections / H.Pannu [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 513-520.
6. Gomez., D. Syndromic and non-syndromic aneurysms of the human ascending aorta share activation of the Smad2 pathway / D.Gomez [et al.] // *J.Pathol.* – 2009. – Vol. 218. – P. 131-142.
7. Van de Laar, I.M. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis / I.M. Van de Laar [et al.] // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43. – P. 121-126.
8. Yao, J.Y. Mutation analysis of the Smad3 gene in human osteoarthritis / J.Y.Yao [et al.] // *Eur. J.Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 11. – P. 714-717.
9. Van de Laar, I.M. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome / I. M. Van de Laar [et al.] // *J.Med. Genet.* – 2012. – Vol. 49. – P. 47-57.
10. Van der Linde, D. Aneurysm-osteoarthritis syndrome with visceral and iliac artery aneurysms / D. Van der Linde [et al.] // *J.Vasc. Surg.* – 2013. – Vol. 57, № 1. – P. 96-102.
11. Van der Kraan, P.M. Age-dependent alteration of TGF-beta signalling in osteoarthritis / P.M. Van der Kraan [et al.] // *Cell. Tissue Res.* – 2011. – Vol 4. – P. 4.
12. Van der Linde, D. Aggressive Cardiovascular Phenotype of Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome Caused by Pathogenic SMAD3 Variants / D. Van der Linde [et al.] // *J. Am. College of Card.* – 2012. – Vol. 5, № 60. – P. 397-403.
13. Martens, T. Multiple aneurysms in a patient with aneurysms-osteoarthritis syndrome / T.Martens [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 95, № 1. – P. 332-335.
14. Erkula, G. Musculoskeletal findings of Loeys-Dietz syndrome / G.Erkula [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2010. – Vol. 92. – P. 1876-1883.
15. Van Hemelrijk, C. Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician / C. Van Hemelrijk, M.Renard, B.Loeys // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 25, № 6. – P. 546-551.
16. Van der Linde, D. Patients with aneurysms and osteoarthritis: Marfan syndrome ruled out, so what is it? / D. Van der Linde [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2013. – Vol. 157, № 21. – P. A5588.
17. Attias, D. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders / D.Attias [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 2541-2549.