

**АНЕВРИЗМА И РАССЛОЕНИЕ ГРУДНОЙ АОРТЫ:
ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИСЕКЦИИ. Сообщение 1.**

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»

Расширение области применения медицинской генетики дает возможность взглянуть на проблему аневризмы грудного отдела аорты, и тактики ее лечения по-новому. Аневризмы грудного отдела аорты подразделяется на две большие категории: синдромальные, которые ассоциированы с наследственными нарушениями соединительной ткани и несиндромальные, при которых аорта поражается изолированно, не имея четко обозначенных клинических характеристик. В данном обзоре собрана актуальная информация по синдромальной и несиндромальной наследственной аневризме и диссекции грудного отдела аорты. Приведены современные представления по диагностике, лечению и профилактике данной патологии.

Ключевые слова: аневризма грудного отдела аорты; расщипывающая аневризма аорты; наследственные нарушения соединительной ткани; несиндромальные аневризмы аорты; синдром Марфана; синдром Луиса-Дитца, генетический анализ, факторы риска, прогноз, дифференциальная диагностика; фибриллин (FBN1); трансформирующий ростовой фактор бета (TGFβ).

A. S. Rudoy, A. M. Uryvaev

**ANEURYSM AND THORACIC AORTA DISSECTION:
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS THROUGH GENETIC DISCREPANCY. Article 1.**

Increased use of medical genetics makes it possible to look at the problem of the thoracic aortic aneurysm, and tactics to treat it in a new way. Aneurysm of the thoracic aorta is divided into two categories: syndromic, which are associated with hereditary disorders of connective tissue and nonsyndromic in which the aorta is affected in isolation, without clearly defined clinical features. In this overview collected information on syndromic and non-syndromic hereditary aneurysm and dissection of the thoracic aorta. Given modern concepts for diagnosis, treatment and prevention of this disease.

Key words: thoracic aorta aneurysm; aortic dissection; hereditary connective tissue disorders, non-syndromic aortic aneurysm; Marfan syndrome; Loeys-Dietz syndrome; genetics; risk factors, differential diagnosis; fibrillin (FBN1); transforming growth factor beta (TGFβ).

Аневризма грудной аорты заболевание – медленно прогрессирующее, но потенциально летальное, которое в конечном итоге приводит к разрыву или расслоению. В РФ ежегодное количество прооперированных аневризм аорты составляет 180–200. Это только приблизительные цифры, так как по результатам аутопсий 15% пациентов с аневризмами погибает без диагноза. В США аневризма (диссекция) грудной аорты (А(Д)ГА) является основным заболеванием, поражающим аорту, являясь причиной смерти у 15 тысяч человек ежегодно [4]. Основным прогностическим фактором неблагоприятного исхода является размер аневризмы: у пациента с максимальным размером аорты 6 см существует риск наступления разрыва, диссекции или смерти в течение года – 14%. Скорость роста аневризмы не является линейной и ускоряется в зависимости от увеличения размера аневризмы. Аневризмы быстрее увеличиваются у курящих пациентов, у гипертоников, в грудном отделе в большей степени, чем в брюшном. Однако помимо традиционно оцениваемых факторов риска АДГА, в клинической практике зачастую упускается или, что бывает чаще, недооценивается, момент этиологической принадлежности аневризмы, в частности к наследственным формам. В случае наличия генетической предрасположенности наблюдается ранний дебют заболевания, более тяжелое течение и более часты осложнения.

Наряду с дегенеративными и спорадическими формами, протекающими на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии и пр., около четверти аневризм (более 20–25%) генетически детерминированы [3, 5, 6]. Генетическая предрасположенность к АДГА в ряде случаев выступает как часть генетического синдрома или плейотропное проявление при наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ), в частности при синдроме Марфана (МФС), Луиса-Дитца (ЛДС) – т. н. «синдромальные» формы АДГА. При указанных синдромальных наследственных формах АДГА отмечается преимущественное вовлечение восходящего сегмента грудного отдела аорты у молодых людей на фоне множественных аномалий строения других органов и систем, на основе которых сформированы их диагностические критерии. Однако зачастую АДГА проявляется изолированно и, что очень важно, на фоне «немного» течения и отсутствии распознаваемых этиологических, в т. ч. генетических факторов риска, т. е. в отсутствие синдромных особенностей. В последнем случае выделяют «несиндромные» семейные (наследственные) формы АДГА / *Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections*, *FTAAD* (OMIM # 607086, 608967), при которых особенности ведения и лечения значительно отличаются в силу своего специфического прогноза.

Отсутствие генетической диагностики приводит к несвоевременному выявлению начального проявления аневризмы – дилатации, которая начинается в более ранние сроки, чем в популяции. В частности, при генетических формах АДГА не существует безопасного размера аорты, расслоение

или разрыв которой могут происходить уже при диаметре 40–55 мм, что гораздо меньше предельно допустимых размеров аорты – 55 мм и более, по достижении которых обычно принято приглашать кардиохирургов для консультации [21]. Кроме того, при АДГА с известными мутациями в гладкомышечных клетках существует риск диссекции аорты даже без формирования первичной аневризмы [27].

Профилактические мероприятия в виде хирургического протезирования приводят к хорошим клиническим результатам, однако, при своевременном проведении оперативного вмешательства. Поэтому на первое место выходит своевременность диагностики данных жизнеугрожающих состояний, а также точное формирование показаний для оперативного вмешательства, что зачастую является не простой задачей из-за практически бессимптомного течения, вплоть до диссекции или разрыва. На рисунке 1 продемонстрирована актуальная летальность у пациентов с осложненным течением АГА.

Распространенность. Статистика в отношении распространенности АДГА демонстрирует ей неоднородность. Согласно ежегодным национальным статистическим отчетам в США аневризма аорты с 1991 г. ежегодно находится на 13–15 месте в списке ведущих 113 причин смерти [1, 13].

Ежегодное число вновь выявленных аневризм составляет 5,9 случаев на 100 000 населения с преобладанием в грудном отделе аорты – 60% [12]. В Европе максимальная частота расслоений аорты наблюдается в Италии – 4,04 случая на 100 000 человек по данным (Shenap T., 1984).

Сердечно-сосудистый риск расслоения и разрыва аорты составляет 1–2% от всех смертельных исходов в промышленно развитых странах, являясь в США причиной ~ 15 000–50 000 смертей в год в разрезе 2001–2010 гг. [11, 4, 19]. Следует отметить положительный тренд за последние десятилетия в снижении смертности на 52% и 28% (соотношением смертности ~ 60% : 40%) у мужчин и женщин соответственно [13, 19].

По данным секционных исследований АДГА определяют в 0,1–4,3% случаях всех аутопсий. 5-летняя выживаемость при АГА составляет 64%, а брюшного отдела – 75%. [6, 2]. Гендерных и расовых различий к предрасположенности АДГА не установлено.

Определение. Аневризма аорты определяется как расширение аорты до диаметра, по меньшей мере, на 50% превышающее должный нормальный диаметр аорты.

Факторы риска и структура заболеваний как причина АДГА. Этиология АДГА является неоднородной. Выделяют следующие формы и характер развития АДГА:

– дегенеративные, – структурные, – воспалительные, – приобретенные, – наследственные, – травматические.

Классической и частой причиной возникновения аневризмы аорты считается атеросклероз. Фоновыми заболеваниями и/или факторами риска при АДГА являются артериальная гипертензия и гиперлипидемия, курение, травмы аорты, употребление кокаина, воспалительные аутоиммунные (синдром Такаясу и/или неспецифический аортоартериит и пр.) и инфекционные (сифилис, тбс. и пр.) заболевания, беременность. Однако перечисленные факторы риска характерны для более старших возрастных групп, тогда как у молодых пациентов без факторов риска, должны рассматриваться в первую очередь причины, обусловленные наследственным компонентом.

Патоморфогенез ДГА, особенности семейных форм. В основе лежит разрушение/фрагментация эластических волокон (разрушение эластического каркаса, некроз), расположенных в средней оболочке, с накоплением мукоидного материала и растяжением оставшейся фиброзной ткани. Отмечается нарушение ориентации и расщепление коллагеновых волокон. При классических синдромальных формах АДГА наблюдается медиальная/кистозная дегенерация в средней оболочке аорты (т. н. кистозный медиальный некроз Эрдхайма), что свидетельствует о врожденных или, реже, приобретенных нарушениях соединительной ткани. Подобные изменения возникают и при *FTAAD*. При гистологическом исследовании

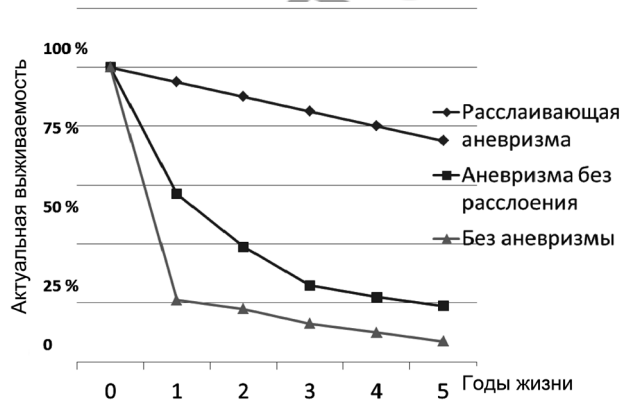


Рис. 1. Актуальная выживаемость пациентов с АДГА

стенки аорты также выявляют эластолиз и уменьшение количества эластических волокон, отложения мукополисахаридоподобных веществ и кистозное перерождение меди. Однако при этом на культурах фибробластов отсутствуют аномалии коллагена I и III типов или какая-либо другая специфическая фибриллопатия. При *FTAAD* активно обсуждается роль локального беспорядочного увеличения числа гладкомышечных клеток с их дезорганизацией. В частности, мутации в *ACTA2* и *MUN11* связаны с наличием медиальной дегенерации, накоплением и дезорганизацией гладких миоцитов, напоминающую беспорядочность миоцитов при гипертрофической кардиомиопатии [9]. Дополнительно мутации в этих генах связаны с медиальным утолщением артерий в *vasa vasorum* в адвентициальном слое аорты.

Диссекция аорты наступает в результате разрыва (отрыва) интимы от стенки аорты с последующей деляминацией стенки. Кровь под давлением отрывает интиму от адвентиции, создавая пространство внутри аортальной стенки заполненное кровью (ложный просвет), а также проявляться прорывом в полости перикарда или плевры, окклюзией боковых ветвей аорты, вызывая ишемию различных органов, или вовлечением комиссур аортального клапана с развитием его недостаточности.

Классификация. В МКБ X пересмотра АДГА классифицируется под шифром I71 (Аневризма и расслоение аорты). I71.1 Аневризма грудной части аорты разорванная; I71.2 Аневризма грудной части аорты без упоминания о разрыве.

Классификация Stanford

- Стэнфордский тип А: Расслоение включает восходящую аорту (восходящее рассечение);
- Стэнфордский тип В: Расслоение включает нисходящую аорту (дистальнее отхождения левой подключичной артерии (нисходящее рассечение))

Классификация DeBaakey

- Тип I: Разрыв интимы локализуется в восходящей аорте и распространяется через дугу на нисходящую аорту и всю брюшную аорту
- Тип II: Расслоение захватывает только восходящую аорту
- Тип III: Расслоение захватывает только нисходящую аорту
- Тип IIIa: ограничена нисходящей аортой.
- Тип IIIb: ограничена нисходящей и брюшной аортой и распространяется дистальнее

Классификация в зависимости от патофизиологии:

- Истинные (стенка аневризмы – стенка аорты)
- Ложные (стенка аневризмы – окружающие ткани).

Классификация по времени:

- Острая стадия расслоения – первые 2 недели, подострая – 15–60 дней, хроническая диссекция – более 2 месяцев

Дефиниции АДГА. В литературе используется следующая терминология:

- грудная аортальная аневризма/аневризма грудной аорты;
- аннулоаортальная эктазия и семейная (грудная) расслаивающая аневризма аорты;
- синдром семейного расслоения аорты;
- кистозный медиальный некроз (медионекроз) аорты Эрдхайма.

Условно, *генетические «аневризматические» болезни*, представляющие клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, общей характеристикой которых является системная патология соединительной ткани, предрасполагающая к преимущественному поражению грудной аорты, классифицируют на 3 основные группы:

1. Наследственные синдромы, предрасполагающие к раннему дебюту АДГА (синдром Марфана (МФС), Луис-Дитца (ЛДС), аневризма-остеоартрит синдром (АОС) и пр.). Составляют < 5% от всех форм АДГА.

2. Семейные формы АДГА (*FTAAD*), в том числе пациенты с подтвержденным заболеванием первой степени родства и доказательством аутосомно-доминантного типа наследования; у этих пациентов иногда отмечаются ассоциированные сердечно-сосудистые поражения, такие как дувотворчатый/бикуспидальный аортальный клапан (БКА), открытый артериальный проток (ОАП) или цереброваскулярные заболевания. Составляют 20% от всех форм АДГА [3, 5, 6].

3. Изолированные и/или спорадические формы АДГА, в том числе у молодых лиц, не имеющих семейного анамнеза или особенностей синдромальных форм. Частота распространенности не известна.

В отличие от «синдромных» форм первой группы последние две категории относят к т. н. «несиндромальным» формам/фенотипам АДГА.

В таблице 1 представлен перечень генетически обусловленных форм АДГА с их соответствующими «генами кандидатами» и краткими отличительными клиническими особенностями.

Таблица 1. Основные формы АДГА с соответствующими им генами и клиническими проявлениями

Заболевания	Ген, (экзоны), белки (специфические домены)	Наиболее значимые сердечно-сосудистые проявления	Дополнительные клинические проявления
Синдромальные АДГА			
Синдром Марфана	FBN 1 (фибриллин-1), в 5% – α2 цепь коллагена I типа	Аневризма корня аорты, расслоение аорты, ПМК, расширение легочного ствола, дисфункция левого желудочка	Смещение и подвывих хрусталика (60%), скелетные особенности (арахнодактилия, ДКГ, сколиоз, плоскостопие, долихоцефалия, долихостеномиелия)
Синдром Элерса–Данло, IV (сосудистый) тип	COL3A1 (коллаген -1 (III)); COL1A2	Разрыв и расслоение артерий без предварительного расширения / аневризмы, тяжелая клапанная недостаточность	Тонкость кожи, дистрофические рубцы, лицевые дизморфии (лицо Мадонны, тонкие губы, глубоко посаженные глаза)
Синдромальные TGFβ-зависимые васкулопатии			
Синдром Луис-Дитца	TGFBR1, TGFBR2, (TGF-β рецептор типа 1, 2 – TGFβ-R 1, 2)	Аневризма корня аорты, расслоение аорты, аневризмы и диссекции артерий, артериальная извитость, ПМК, врожденные пороки сердца	Раздвоение языка/волчья пасть, гипертелоризм, ДГК, сколиоз, косолопость, контрактуры
Аневризма-остеоартрит синдром (синдром Луиса–Дитца с остеоартритом)	SMAD3, белок предшественник против гомолога Decapentaplegic 3 (MADG)	Аневризма корня аорты (90%), расслоение аорты, аневризмы и диссекции артерий, множественная артериальная извитость, ПМК, врожденные пороки сердца	Артроз, ранний остеоартрит и рассекающий остеохондрит, мягкая кожа, плоскостопие, сколиоз, рецидивирующий грыжи, мягкий профиль черепно-лицевых аномалии (гипертелоризм, широкий/раздвоенный язычок мягкого неба)
TGFβ2	TGFβ2	Аневризма корня аорты, расслоение аорты, аневризмы и диссекции артерий, артериальная извитость, ПМК, врожденные пороки сердца	Гипертелоризм, аномалии грудной клетки, косолопость, мягкая полупрозрачная кожа

Заболевания	Ген, (экзоны), белки (специфические домены)	Наиболее значимые сердечно-сосудистые проявления	Дополнительные клинические проявления
Синдром артериальной извилистости	SLC2A10, (транспортер глюкозы, тип 10)	Артериальная извитость, артериальные стенозы и аневризмы	Гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов
Синдром атрофии (вялости) кожи	FBLN4 (фибулин)	Аневризма корня аорты, артериальная извитость	Гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов, эмфизема
<i>Несиндромальные АДГА</i>			
Семейная аневризма аорты (fTAAD)	TGFBR 1, TGFBR 2 (3–5%)	Аневризма / рассечение грудной аорты	Отсутствие синдромальных признаков
	ACTA2, α-актин гладких мышц (10–14%)	Аневризма / рассечение грудной аорты, цереброваскулярные заболевания, заболевания коронарных артерий	Отсутствие марфаноподобных скелетных особенностей Сетчатое ливедо, флоккулы радужки, заболевания коронарных и цереброваскулярных артерий
	MYLK 1, (MLCK – киназа легких цепей миозина)	Рассечение грудной аорты, часто без предшествующего формирования аневризмы	Желудочно-кишечные аномалии
	SMAD3, (2%)	Аневризмы внутричерепных и других артерий	-
	TGFβ ₂	Пролапс митрального клапана	-
fTAAD с двустворчатым аортальным клапаном	ACTA2	-	Отсутствие марфаноподобных скелетных особенностей, сетчатое ливедо, флоккулы радужки
	NOTCH1	Двустворчатый аортальный клапан без кальцификации	-
fTAAD с ОАП	MYH 11, β-МНС – миозин гладких мышц	ОАП	-

С о к р а щ е н и я: БКА – бicuspidальный клапан аорты; ПМК – пролапс митрального клапана, ДГК – деформация грудной клетки; ОАП – открытый артериальный проток; АДГА (fTAAD / Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissection) – семейная аневризма / диссекция грудного отдела аорты; ACTA2 – ген, кодирующий α-актин гладких мышц; MYLK 1 – ген, кодирующий MLCK (myosin light chain kinase) – киназу, контролирующую контрактильную функцию гладкомышечных клеток (ГМК) легких цепей миозина; MYH11 – ген, кодирующий белок тяжелых цепей миозина 11 (β-МНС); MADG (mothers against decapentaplegi homolog 3) – белок предшественник против 3 гомолога Decapentaplegic; NOTCH1 – трансмембранный рецептор белка человека, типа 1; SMADs – внутриклеточные белки, которые служат для трансдукции внеклеточных сигналов от лигандов (TGFB) в ядро, где они активируют транскрипцию гена (канонический каскад Smad белков); TGFB – трансформирующий ростовой фактор-β.

Семейная АДГА (fTAAD) представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, предрасполагающих к преимущественному поражению грудной аорты при позитивном семейном анамнезе, но в отсутствие признаков системной патологии соединительной ткани. Рассматриваются как вариант генетического синдрома с исключением клинических признаков МФС, ЛДС или ЭДС сосудистого типа и пр., наследуются по аутосомно-доминантному типу с пониженной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью.

Молекулярно-генетические основы fTAAD. В рубрику fTAAD включают ряд заболеваний, для которых картированы ряд генных локусов (3q21.1, 9q33-34, 3p24-25, 10q23-24, 15q22.33, в т. ч. локусы 16p12-13 и связанные с открытым артериальным протоком (ОАП). Соответственно, к fTAAD в настоящее время относят 5 заболеваний с известными целевыми генами, классифицируемые под рубриками **TAAD 2** (*Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections*), **TAAD PDA** / *Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections Patent Ductus Arteriosus*), **TAAD 4**, **TAAD 5**. Дополнительно описываются два локуса на других хромосомах 5q13-14 и 11q23.3-24 (соответственно ААТ 1 (**FAA1**) и ААТ 2 (**TAAD1**)), однако целевые гены не установлены [26, 8, 16]. Наиболее часто среди пациентов с fTAAD отмечаются мутации в гене ACTA2 – 14% и TGFβR2 – в 4–9% случаев [9, 15]. Мутации в других известных заинтересованных генах (MYH 11, TGFBR1, MYLK, SMAD 3) встречаются не чаще 1–2%. Спорными остаются моменты о причастности к fTAAD мутаций в гене FBN 1, частота которых до настоящего времени неизвестна [7]. Остаётся открытым вопрос соотношения SMAD 3-ассоциированного ОАП в рубрику несиндромных форм при его низкой пенетрантности.

Таким образом, неоднородность генетических локусов очевидна: на сегодняшний день, лишь около 20% fTAAD приходится на мутации в известных генах, что подчеркивает довольно широкий спектр генетических аномалий, входящих в fTAAD.

Диагностика fTAAD. Клиническая картина. Протекает бессимптомно и случайно выявляется на рентгенограмме грудной клетки или другом исследовании. Симптоматика может быть обусловлена сопутствующей патологией: стенозом и/или недостаточностью аортального клапана, сердечной недостаточностью, коронарной патологией. 25–75% пациентов, жалуются на боль в груди. Боль может быть острой и стать признаком, надвигающегося разрыва, или хронической вследствие постоянного давления на органы грудной клетки. Иногда имеются признаки сдавления верхней полой вены или трахеи. Хрипота, как следствие сдавления левого возвратного гортанного нерва, предполагает формирование аневризмы дуги аорты. У пациентов без разрыва аневризмы при осмотре нет никаких характерных признаков, за исключением наличия диастолического шума при формировании аортальной недостаточности. Аневризмы брюшной аорты встречаются у 10–20% пациентов с атеросклеротической природой аневризмы аорты.

В отличие от аневризм аорты, которые в классических случаях прогрессируют медленно и часто асимптоматичны, расслоение аорты обычно имеет внезапное начало, сопровождается острым болевым синдромом и при отсутствии лечения может быстро привести к смерти. До 40% пациентов, переносящих острое расслоение аорты умирают немедленно.

Боль при диссекции восходящей аорты локализуется в середине грудины и при поражении нисходящей аорты – в межлопаточной области. Боль может мигрировать соответственно

анте- или ретроградному распространению расслоения аорты. Характер боли часто описывается как «разрыв» или имеет максимальную интенсивность в начале.

Реже, аневризмы восходящей аорты могут прорваться в правое предсердие или верхнюю полую вену, приводя к отеку легких. До 30% больных с расслоением поступают с другим диагнозом. Пациенты могут также иметь клинические признаки, связанные с нарушением перфузии мозга, конечностей или внутренних органов, которые могут доминировать над первичным болевым синдромом.

Основные сердечно-сосудистые проявления АДГА включают в себя:

1. дилатация восходящей грудной аорты на уровне синусов Вальсальвы или восходящей аорты или обеих;
2. диссекция с вовлечением восходящей (Стэнфордский тип А) или нисходящей (Стэнфордский тип В) грудной аорты.

Редко наблюдается аневризмы с вовлечением только нисходящей грудной аорты, при этом указанные сосудистые проявления могут быть единственной находкой плановых обследований. Для fTAAD патогномоничен и наиболее неблагоприятен в отношении прогноза Стэнфордский тип А диссекции.

Другие проявления fTAAD:

1. **Аневризмы с вовлечением других артерий.** Аневризмы брюшной аорты (АБА) встречаются ~ в 12%, головного мозга в 9% – 14% и периферических артерий (подвздошных или подколенных) в 5% случаев [16]. Риск аневризм и расслоений других судов, включая мозговые артерии, увеличивается при наличии TGFB1/TGFB2, SMAD3 – мутаций.

2. **Открытый артериальный проток.** Часто наблюдается при мутациях в гене, MYH 11, ACTA2 [18].

3. **Двусторчатый аортальный клапан.** Сообщается о внутрисемейных взаимосвязях БАК с АДГА [14].

4. **Сетчатое ливедо** – патологическое состояние кожи, характеризующееся ее неравномерной пурпурно-синюшной окраской за счет сетчатого рисунка глубоких кожных капилляров, затромбированных и/или находящихся в состоянии пассивной гиперемии. Наблюдается у некоторых, но не у всех лиц с ACTA2-мутациями. В семьях с АДГА с доказанной ACTA2 мутацией, при отмечаемом стойким сетчатым ливедо, кожная сыпь может быть использована в качестве клинического маркера членов семьи, которые также будут иметь мутацию [9].

5. **Флокулы, радужки** – глазная патология, связь которой с fTAAD указывает на вероятность наличия ACTA2-мутаций [9].

6. **Раннее начало окклюзивных сосудистых заболеваний.** ACTA2 мутации могут вызвать раннее начало облитерирующего эндартериита, в т.ч. ИБС и инсульта, а также Мойя-Мойя-связанных цереброваскулярных заболеваний с двусторонней окклюзией дистальной внутренней сонной артерии, которое, как правило, сопровождается двусторонней веретенообразной дилатацией/окклюзией проксимальной сонной артерии [9, 18].

Частные клинические проявления fTAAD.

1. **Мутации в рецепторах TGFB-R 1/TGFB-R 2 (OMIM # 190182).** Описаны случаи мутаций в рецепторах TGFB1/R2 без синдромальных особенностей ЛДС с оговоркой, что в данных исследованиях не выполнялась трехмерная реконструкция сосудистой извилистости артерий [24].

2. **Мутации AAT1 локуса** показывают полную пенетрантность (частота, с которой клинический признак контролируется тем или иным геном) аневризм и/или диссекции аорты при fTAAD. Пенетрантность уменьшается, в первую очередь у женщин в семьях с мутациями AAT2 локуса [23].

3. **Мутации в гене FBN1** могут иметь причастность к развитию fTAAD без классических признаков МФС [17]. Следует подчеркнуть, что авторы следовали строгим принципам соответствия ранее существующих критериев диагностики МФС, и больные в этих семьях не имели глазных осложнений и достаточных скелетных проявлений для соответствия диагностическим критериям МФС.

Наибольший интерес представляют совсем недавно открытые мутации в генах, ответственных за компоненты сократительного аппарата гладкомышечных клеток (ГМК) аорты.

4. При мутациях в α -актине ГМК (ACTA2, OMIM # 102620) на хромосоме 10q22-Q24, на которые приходится до 14% всех случаев fTAAD, аневризма аорты сочетается с открытым артериальным протоком (ОАП) и дополнительно проявляется такими симптомами, как сетчатое ливедо/*livedo reticularis*, флокулы радужки [9]. Помимо угрозы диссекции аорты, у пациентов с мутациями ACTA2 повышен риск других ранних сердечно-сосудистых событий на фоне заболеваний сосудов в цереброваскулярной системе (ранние ишемические инсульты, болезнь Мойя-Мойя, аневризмы сосудов головного мозга), раннее поражение коронарных артерий [10, 9, 18]. Установлены подмножество ACTA2 мутаций, детерминирующие определенные генотип-фенотип корреляции. Изменение Arg258 предрасполагает к АДГА и преждевременному инсульту, в то время как другие мутации (Arg149 и Arg118) предрасполагают к АДГА и ИБС [9].

5. **Мутации в гене, кодирующем белок тяжелых цепей миозина 11 (MYH11)** на хромосоме 16p13 связаны с аневризмой корня аорты у пациентов, также имеющих ОАП [28, 20]. Специфического фенотипа не описано.

6. **Мутации в гене, кодирующем киназу, контролирующую контрактильную функцию ГМК легких цепей миозина / myosin light chain kinase, MYLK** на хромосоме 3q21 сразу могут вызывать диссекцию аорты без формирования первичной аневризмы [27].

7. **Мутации в гене SMAD3, кодирующим белок предшественник против гомолога Decapentaplegic 3**, часто ассоциированы с сердечно-сосудистыми стигмами дизэмбриогенеза, включая диссекцию и развитие аневризмы аорты. Аневризмы при этом, чаще классифицируются как несиндромальные. В ряде случаев аневризма аорты может перекрываться с синдромальными АДГА [22]. В частности, отмечаются характерные фенотипические особенности: марфаноподобный габитус как при МФС; черепно-лицевые аномалии (дисморфии) – гипертелоризм, аномалии увулы (широкий/раздвоенный язычок), напоминающий таковой при ЛДС. В дебюте заболевания часто отмечается раннее начало остеоартрита и рассекающего остеохондрита. В связи с вышеуказанными клиническими параллелями SMAD3-ассоциированный аневризма-остеоартрит синдром/а SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome (OAS) в литературе иногда обозначают как ЛДС с остеоартритом [25].

Литература

1. Arias, E. et al. Deaths : Preliminary Data for 2001 // National Vital Statistics Reports. – 2003. – N. 5, Vol. 51. – P. 1–45.
2. Bickerstaff, L. K., Pairolero P. C., Hollier L. H. et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*; 92: 1103–9, 1982.
3. Biddinger, A., Rocklin, M., Coselli, J. and Milewicz, D. M. (1997) Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J. Vasc. Surg.*, 25, 506–511.
4. Clouse, W. D., Hallett J. W. Jr., Schaff H. V. et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 176–80.
5. Coady, MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin*; 17(4): 615–35, 1999.
6. Elefteriades, J. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74(5): 1877–80.
7. Francke, U., Berg M. A., Tynan K., Brenn T., Liu W., Aoyama T., Gasner C., Miller D. C., Furthmayr H. A. Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 1287–96.
8. Guo, D., Hasham S., Kuang S. Q. et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14 // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2461–2468.
9. Guo, D. C., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections // *Nat. Genet*. – 2007. – Vol. 39. – P. 1488–1493.
10. Guo, D. C., Papke C. L., 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. – Vol. 84. – P. 617–627.

11. *Hoyert, D., Arias E., Smith B. et al.* Deaths: final data for 1999. *Natl Vital Stat Rep.* 2001; 49: 1-113.
12. *Hoyert, D. et al.* Deaths : Preliminary Data for 2009 / National Vital Statistics Reports. 2011; 59(4): 1-69.
13. *Hoyert, D. et al.* Deaths : Preliminary Data for 2011. *National Vital Statistics Reports.* 2012; 61(6): 1-52.
14. *Loscalzo, M. L., Goh D. L. M., Loeys B., Kent K. C., Spevak P. J., Dietz H. C.* 2007. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: A prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet Part A* 143A: 1960-1967.
15. *Mátyás, G., Arnold E., Carrel T., Baumgartner D., Boileau C., Berger W., Steinmann B.* Identification and in silico analyses of novel TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Marfan syndrome-related disorders. *Hum Mutat.* 2006; 27: 760-9.
16. *Milewicz, D., Regalado E.* Thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. In *Gene Reviews at Gene Tests.* 2012; [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120) (26 May 2014).
17. *Milewicz, D. M., Chen H., Park E. S., Petty E. M., Zaghi H., Shashidhar G., Willing M., Patel V.* Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 474-9.
18. *Milewicz, D. M., Østergaard J. R., Ala-Kokko L. M. et al.* De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A: 2437-43.
19. *Murphy, S. L. et al.* Deaths: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep.* 2013; 61: 4-118.
20. *Pannu, H., Tran-Fadulu V., Papke C. L., Scherer S., Liu Y. et al.* MYH11 mutations result in a distinct vascular pathology driven by insulin-like growth factor 1 and angiotensin II. *Hum Mol. Genet.* 2007; 16: 2453-62.
21. *Pape, L. A., Tsai T. T., Isselbacher E. M., Oh J. K.* Aortic diameter > or = 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2007; 116: 1120-7.
22. *Regalado, E. S., Guo D. C., Villamizar C. et al.* Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms. *Circ Res.* 2011;109:680-6.
23. *Sun, Guo D., Hasham S., Kuang S. Q., Vaughan C. J., Boerwinkle E., Chen H., Abuelo D., Dietz H. C., Basson C. T., Shete S. S., Milewicz D. M.* Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14. *Circulation.* 2001;103: 2461-8.
24. *Tran-Fadulu, V., Pannu H., Kim D. H., Vick G. W., Lonsford C. M., Lafont A. L., Boccalandro C., Smart S., Peterson K. L., Hain J. Z., Willing M. C., Coselli J. S., LeMaire S. A., Ahn C., Byers P. H., Milewicz D. M.* Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations. *J Med Genet.* 2009; 46: 607-13.
25. *Van de Laar IM, van der Linde D, Oei EH, Bos PK, Bessens JH, et al.* / Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome // *J Med Genet.* 2012 Jan; 49(1): 47-57. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100382.
26. *Vaughan, C. J., 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. - Vol. 103. - P. 2469-2475.
27. *Wang, L., Guo D. C., Cao J., Gong L., Kamm K. E. et al.* Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. *Am J Hum Genet.* 2010; 87: 701-7.
28. *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. - Vol. 38. - P. 343-349.