

И. О. Тибец, Я. И. Валюженич

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ СИНДРОМНЫХ
АНЕВРИЗМ ГРУДНОЙ АОРТЫ – ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПУТЬ К
КАРДИОХИРУРГУ**

Научный руководитель д-р мед. наук, проф., п-к м/с А. С. Рудой

Кафедра военно-полевой терапии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

*Государственное учреждение «432 ордена Красной Звезды главный военный
клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Минск*

I. O. Tibets, Y. I. Valyuzhenich

**MOLECULAR GENETIC SCREENING OF SYNDROMIC THORACIC AORTIC
ANEURYSMS - A THERAPEUTIC PATHWAY TO A CARDIAC
SURGEON**

Tutor professor A. S. Rudoy

Department of Military Field Therapy,

Belarusian State Medical University, Minsk

*State institution “432 Orders of the Red Star, the main military clinical medical center of
the Armed Forces of the Republic of Belarus”, Minsk*

Резюме. 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.

Ключевые слова: аневризма аорты, синдром Марфана, синдром Луиса-Дитца.

Resume. The expansion of the field of application of medical genetics provides an opportunity to look at the problem of aneurysm of the thoracic aorta, and its treatment tactics in a new way. Thoracic aortic aneurysms are divided into two broad categories: syndromic, which are associated with hereditary connective tissue disorders and non-syndromic, in which the aorta is affected in isolation, without clearly defined clinical characteristics.

Key words: aortic aneurysm, Marfan syndrome, Louis-Dietz syndrome.

Актуальность. Отмечается рост общей смертности по причинам аневризмы грудного отдела аорты (АГОА) и ее расслоения с 2,49 до 2,78 на 100 000 человек. Своевременное проведение профилактико-ориентированного оперативного лечения АГОА затруднено из-за практически бессимптомного течения заболевания вплоть до диссекции или разрыва. Основные решения, относительно лечебной тактик при АГОА принимаются в зависимости от их размера. Учитывая, что при синдромных (генетических) формах АГОА (синдром Марфана (СМ) и пр.) не существует безопасного размера аорты, указывается на целесообразность проведения молекулярно-генетические исследования для оптимизации сроков превентивной хирургической коррекции аорты.

Цель: на основе собственных примеров клинических случаев синдромных АГОА и обзора литературных данных обосновать внедрение и активное использование мер первичной – с использованием молекулярно-генетического

скрининга и вторичной – с назначением лекарственной терапии соответственно, профилактики прогрессирования заболевания (в т. ч. острого аортального синдрома (ОАС)).

Задачи:

1. На клинических примерах с использованием молекулярно-генетического тестирования определить своевременность направления на оперативное лечение пациентов с аневризмами грудного отдела аорты.)

2. Оценить темпы прогрессирования размеров аорты на основании ТТ-ЭхоКГ при синдромальных формах АГОА.

3. Провести обзор литературных данных и сравнить эффективность альтернативных вариантов профилактико-ориентированных терапевтических вмешательств.

Материал и методы. Методом простого одномоментного наблюдательного исследования совместно с РНПЦ «Кардиология» и Институтом Генетики и Цитологии НАН Беларуси было проведено обследование 6 пациентов с синдромными АГОА.

Проводился сбор семейного анамнеза, анализ клинических проявлений с учетом рекомендованной карты транспонирования признаков наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани (ННСТ) и Гентских критериев синдрома Марфана 2010 года (таблица 1).

Табл. 1. Критерии диагностики Синдрома Марфана

Отсутствие семейного анамнеза синдрома Марфана	
1.	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и Подвывих хрусталика
2.	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и Подтвержденная мутация FBN1
3.	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и Системное вовлечение соединительной ткани (≥ 7 баллов)
4.	Подвывих хрусталика и Подтвержденная мутация FBN1 с увеличением размера аорты
Положительный семейный анамнез синдрома Марфана	
5.	Подвывих хрусталика и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана
6.	Системное вовлечение соединительной ткани (≥ 7 баллов) и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана
7.	Расширение аорты ($Z \geq 2$ при возрасте старше 20 лет, $Z \geq 3$ младше 20 лет) и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана

ДНК-диагностика: выполнено таргетное секвенирование 174 генов (ассоциированных с развитием 17 наследственных заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, включая целевой молекулярно-генетический анализ целевых генов-кандидатов – отвечающих за развитие АГОА), с помощью панели TruSight® CardioSequencingKit. Все патологические варианты нуклеотидной последовательности в кодирующем гене были верифицированы прямым секвенированием по Сэнгеру. Генетический скрининг родственников пробанда не проводился в виду ограничений технических возможностей. Размер диаметра корня и восходящего отдела аорты (АГОА) оценивался с помощью ТТЭхоКГ по разработанной методике.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов составил $33 \pm 6,3$ лет; средний размер диаметра корня аорты составил $43,67 \pm 6,4$ мм ($M \pm \sigma$). В 5

случаях подтверждено наличие нарушение нуклеотидной последовательности в гене FBN1, в 1 случае – в гене TGFBR1, характерном для синдрома Луиса-Дитца, по своим клиническим проявлениям трудно отличимым от СМ, но имеющим более агрессивное течение (таблица 2).

Табл. 2. Сравнительная характеристика группы пациентов

Пациент (возраст/размер аневризмы/тактика лечения)	Ген (нарушение нуклеотидной последовательности) Замена АК	Патогенность	Диагноз
1 (36 лет/51мм/под наблюдением)	TGFBR1 (с.722C>T) р.Ser241Leu SCN5A (с.3908C>T) р.Thr1303Met	+ +	ННСТ: СМ. Расширение корня аорты (43 мм, Z критерий 4,9).
2 (39 лет/47.2мм/под наблюдением)	FBN1 (с.А3848Т) р.Е1283V	Неизвестна +	ННСТ: СМ. Расширение корня аорты (до 43,8 мм, Z критерий>2), восходящего отдела (44,2 мм). ВПС: ДАК, аортальная недостаточность 2 ст.
3 (31 год/ 46мм/ прооперирован)	FBN1(с.3464-1G>A) нарушение сплайсинга	+	ННСТ: СМ, (СВСТ 10 баллов). Состояние после протезирования восходящего отдела аорты, дуги аорты (2010г) H2A, NYHA2.
4 (38 лет/47.5мм/ прооперирован)	FBN1 (с.G8021A) р.C2674Y	Неизвестна +	ННСТ: СМ. Состояние после протезирования восходящего отдела аорты, аортального клапан, пластики митрального клапана (2004г.)
5 (38 лет/46.7мм/ прооперирован)	FBN1 (с.G7694C) р.C2565S	Неизвестна	ННСТ: синдром Марфана (СВСТ 12 баллов). Состояние после протезирования восходящего отдела аорты.
6 (16 лет/34мм/под наблюдением)	FBN1 (с.G7664Т) р.G2555V	+	ННСТ: синдром Марфана. Пограничное расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы.

В 5 из 6 наблюдений отмечено увеличение диаметра КА – в среднем $47,2 \pm 1,2$ мм, что превышает требуемый порог раннего хирургического вмешательства – 45 мм при доказанной мутации TGFBR1 (II а С) и подтвержденном диагнозе СМ (II а С) (рисунок 1).

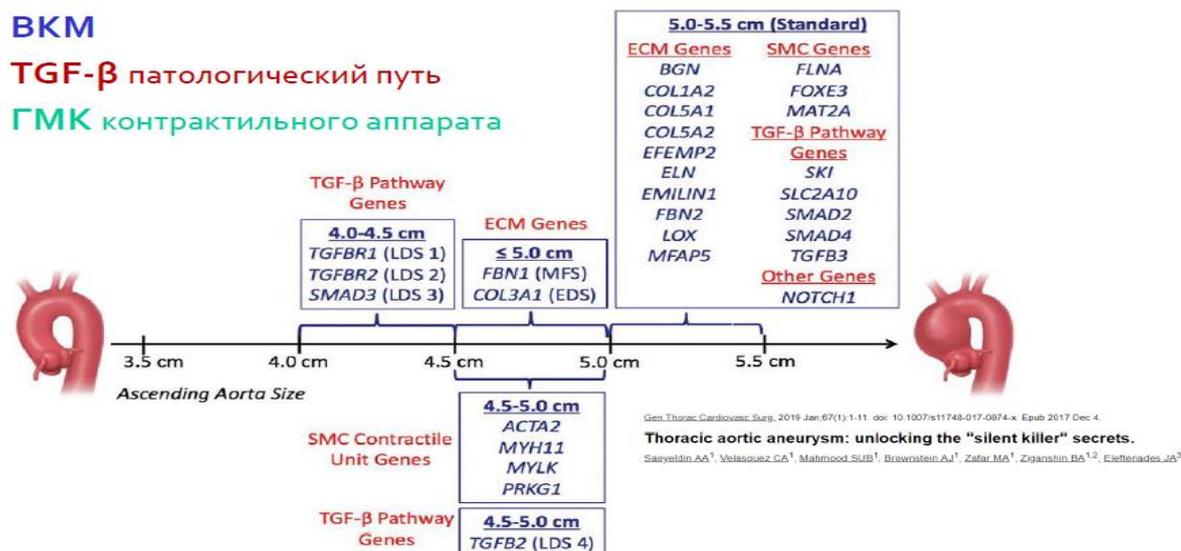


Рис. 1 - Генотипическая стратификация риска расслоения аорты

Анализ данных PubMed указывает на наличие 5 РКИ (COMPARE, 2013; Lacro R.V. с соавторами, 2014; Fortza A. с соавторами, 2015; Milleron O. С соавторами, 2015; Franken R. с соавторами, 2015; AIMS, 2018), указывающих на перспективы терапевтических стратегий превентивного лечения (расширения) АГОА с использованием лозаратна и ирбесартана (II а С).

Выводы:

- 1 Диагностировать классифицировать наследственно обусловленную патологию только по клиническим проявлениям зачастую практически невозможно
- 2 Пациенты с синдромными формами АГОА нуждаются в индивидуально спланированном обследовании сердца и аорты с проведением ТТЭхоКГ
- 3 Пациенты с синдромными формами АГОА нуждаются в проведении молекулярно-генетического обследования с целью стратификации риска развития ОАС и определения оптимальных сроков хирургического вмешательства
- 4 Существует конкретизация доказательств лечения АГОА с использованием сартанов за счет предотвращения АТ1R-индуцированной экспрессии TGF-β-лигандов, рецепторов и их активаторов, т.е. с помощью блокады рецепторов 1 типа ангиотензина и, соответственно, АТ II сигнализации.

Литература

1. Рудой, А. С. Синдромные и «семейные» аневризмы грудной аорты (наследственные аортопатии) / А. С. Рудой. – Минск: «Тирас-Н», 2016. – 140 с.
2. Рудой, А. С. Генетические аортопатии и структурные аномалии сердца / А. С. Рудой, А. А. Бова, Т. А. Нехайчик. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 261 с.
3. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the “silent killer” secrets [Текст]* / Saeyeldin, A.A., Velasquez, C.A., Mahmood, S.U.B. et al // General Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – № 1. – С. 1-13.