

Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Trisvetova E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Сердечно-сосудистые проявления и осложнения при синдромах Марфана, Лойеса – Дитца, Элерса – Данло

Cardiovascular Manifestations and Complications in Marfan, Loyes – Dietz, Ehlers – Danlos Syndromes

Резюме

Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани основывается на оценке фенотипа, клинических признаках и результатах молекулярно-генетического исследования. Для синдромов Марфана, Лойеса – Дитца и Элерса – Данло характерными являются поражения сердечно-сосудистой системы, влияющие на качество и прогноз жизни. Один из основных клинических признаков при синдроме Марфана – расширение/аневризма грудной аорты, который постепенно прогрессирует и без хирургического лечения приводит к осложнениям в виде разрыва или диссекции сосуда. Поражение артериальных сосудов и аорты при синдроме Лойеса – Дитца протекает агрессивнее по сравнению с синдромом Марфана, и незначительное расширение или патологическая извитость являются показанием для раннего оперативного лечения, поскольку быстро приводят к разрыву сосуда и серьезным осложнениям. При синдроме Элерса – Данло, преимущественно при сосудистом типе, появляются аневризмы и диссекция артериальных сосудов среднего калибра и/или расширение/аневризма грудной аорты, оперативное лечение которых без учета характера изменения соединительной ткани часто неэффективно. Своевременное распознавание синдромов, инструментальная диагностика сердечно-сосудистых проявлений позволяют определить оптимальную тактику лечения и предупредить осложнения.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, сердечно-сосудистые проявления, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, синдром Лойеса – Дитца.

Abstract

Diagnosis of hereditary disorders of connective tissue is based on the assessment of the phenotype, clinical signs, and results of molecular genetic research. For the syndrome of Marfan, Loyes – Dietz, and Ehlers – Danlos, the lesions of the cardiovascular system are typical, affecting the quality and prognosis of life. One of the main clinical signs in Marfan syndrome is the expansion/aneurysm of the thoracic aorta, which gradually progresses and without surgical treatment leads to complications in the form of rupture or dissection of the vessel. The lesion of the arterial vessels and aorta in Loyes-Dietz syndrome is more aggressive than in Marfan syndrome, and slight dilatation or pathological tortuosity is an indication for early surgical treatment, because it quickly leads to rupture of the vessel and serious complications. In Ehlers-Danlos syndrome, mainly in the vascular



type, the aneurysms and dissection of medium-sized arterial vessels and/or expansion/aneurysm of the thoracic aorta appear, the surgical treatment of which without taking into account the nature of changes in the connective tissue is often ineffective. Timely recognition of syndromes, instrumental diagnostics of cardiovascular manifestations will help to determine the optimal treatment tactics and prevent complications.

Keywords: hereditary connective tissue disorders, cardiovascular manifestations, Marfan syndrome, Ehlers – Danlos syndrome, Lories – Dietz syndrome.

■ ВВЕДЕНИЕ

При наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ), представляющих более 250 генетических заболеваний, часто протекающих с проявлениями в виде поражения аорты и ее ветвей, миокарда, врожденных пороков сердца, предупреждение серьезных сердечно-сосудистых осложнений возможно в случае раннего распознавания заболевания и своевременного медикаментозного и хирургического лечения. Диагностику ННСТ проводят на основании оценки фенотипа, определения системных проявлений, возникших в результате структурной перестройки и функциональных изменений соединительной ткани, и молекулярно-генетического тестирования.

ННСТ представляют гетерогенную группу заболеваний, обусловленную нарушениями строения внеклеточного матрикса соединительной ткани, вследствие генетических дефектов синтеза и/или распада белков либо нарушений морфогенеза соединительной ткани, возникающих в результате мутаций и под влиянием эндо- и экзогенных факторов [1]. Распространенность соединительной ткани в организме человека и генетической гетерогенностью объясняется плейотропность патологических изменений во многих тканях и органах при ННСТ. К моногенным относят следующие синдромы: Марфана, Лойеса – Дитца, Элерса – Данло.

Мутации генов и фенотипические проявления находятся в сложных отношениях, вследствие чего мутации в разных генах приводят к подобным фенотипам, выявляемым при разных синдромах [2]. Так, при синдромах Марфана, Лойеса – Дитца и Элерса – Данло определяют некоторое клиническое сходство сердечно-сосудистых, скелетных, черепно-лицевых, глазных и кожных проявлений. Структурные и функциональные изменения основной системы, влияющей на качество и прогноз жизни, сердечно-сосудистой, обнаруживаются при всех ННСТ, вместе с тем существенная разница в проявлениях, скорости прогрессирования и исходах обуславливает разную тактику медикаментозного и хирургического лечения [2]. Совокупность и характер системных признаков поражения соединительной ткани позволяют распознавать определенное заболевание. Диагностическим признакам и особенностям поражения сердца и сосудов при синдромах Марфана, Элерса – Данло и Лойеса – Дитца посвящен настоящий обзор.

СИНДРОМ МАРФАНА

Распространенность и диагностические критерии

Синдром Марфана (OMIM – каталог Online Mendelian Inheritance in Man #154700) относится к ННСТ с основными проявлениями в сердечно-сосудистой и скелетно-мышечной системах, в органах зрения.

Данные о распространенности синдрома Марфана варьируют от 1 : 3000 – 5000 до 6,5/100 000 населения независимо от пола, этнической принадлежности, географической местности [3, 4]. Возраст установления диагноза – от 0 до 74 лет (средний возраст 19,0 года) [4]. Диагностика синдрома Марфана проводится на основании пересмотренных Гентских критериев, основывающихся на семейном анамнезе, клинических признаках заболевания – расширении аорты на уровне синусов Вальсальвы (z -показатель ≥ 2) и/или эктопии хрусталика, системных проявлениях заболевания, оцениваемых в баллах (≥ 7), и вовлечении в патологический процесс других систем и органов, генетического исследования с подтверждением мутаций в гене FBN1 и одном из двух генов (TGF β R1 и TGF β R2), которые кодируют рецепторы цитокина TGF β [5].

Дилатацию восходящей аорты диагностируют при эхокардиографическом исследовании, измеряя ширину аорты на уровне синусов Вальсальвы и рассчитывая z -показатель относительно площади поверхности тела по nomogramme [6]. В клинической практике z рассчитывают как разницу между полученным результатом и должной величиной у пациентов в возрасте до 15 лет, разделив на 0,18; 20–40 лет – на 0,24; в возрасте > 40 лет – на 0,37. Van Kimmenade R. et al. (2013) предложили два новых уравнения для коррекции формулы расчета z -показателя в зависимости от возраста и наличия ожирения [7].

В случае отсутствия семейного анамнеза обнаружение клинических признаков – дилатации корня аорты и эктопии хрусталика – достаточно для диагностики синдрома Марфана. Вместе с тем при выявлении одного из клинических признаков для установления диагноза необходимо обнаружение мутации в гене FBN1 или признаков системных проявлений, насчитывающих ≥ 7 баллов. При указании на семейный анамнез для диагноза синдрома Марфана достаточно эктопии хрусталика, системных признаков ≥ 7 баллов или расширения корня аорты [5].

Пересмотренные Гентские критерии предусматривают максимальное использование признаков, которые отличают синдром Марфана от других ННСТ.

Системные изменения, характерные для синдрома Марфана, и их балльная оценка представлены в табл. 1.

Генетика и патогенез

Патогенез синдрома связан с мутациями в нескольких генах: в 95% случаев в гене фибрillin-1 на хромосоме 15q21.1, гене TGF β R1 или TGF β R2 на 9-й и 3р24.2-P25 хромосоме, что обуславливает клиническую вариабельность заболевания. В 5% случаев при синдроме Марфана описывают мутации в $\alpha 2$ -цепи коллагена типа I [8]. Мутации гена фибрillin-1 повышают восприимчивость структурного белка фибрillin-1 к протеолизу и вызывают фрагментацию микрофибрилл. Фрагментация и дезорганизация эластических волокон в стенках аорты приводят к появлению дегенерации меди, одному из основных гистологических

**Таблица 1****Системные изменения при синдроме Марфана и их балльная оценка**

| Признаки | Баллы |
|--|-------|
| Положительный тест запястья и тест большого пальца | 3 |
| Положительный тест запястья или тест большого пальца | 1 |
| Килевидная грудная клетка | 2 |
| Воронкообразная или асимметричная грудная клетка | 1 |
| Вальгусная деформация стопы (медиальная ротация лодыжки) | 2 |
| Плоскостопие | 1 |
| Спонтанный пневмоторакс | 2 |
| Дуральная эктазия | 2 |
| Протрузия тазобедренного сустава | 2 |
| Отношение верхнего сегмента туловища к нижнему и размах рук / рост | 1 |
| Сколиоз или тораколюмбальный кифоз | 1 |
| Ограничение разгибания локтевого сустава (<180°) | 1 |
| 3 из 5 лицевых признака | 1 |
| Кожные стрии | 1 |
| Миопия ≥3 диоптрий | 1 |
| Пролапс митрального клапана | 1 |

Table 1**Systemic changes in Marfan syndrome and their scoring**

| Signs | Points |
|---|--------|
| Wrist and thumb sign | 3 |
| Wrist or thumb sign | 1 |
| Pectus carinatum deformity | 2 |
| Pectus excavatum or chest asymmetry | 1 |
| Hindfoot deformity | 2 |
| Plain flat foot | 1 |
| Spontaneous pneumothorax | 2 |
| Dural ectasia | 2 |
| Protrusio acetabuli | 2 |
| Reduced upper segment / lower segment and increased arm span/height | 1 |
| Scoliosis or thoracolumbar kyphosis | 1 |
| Reduced elbow extension (<180°) | 1 |
| 3 of 5 facial features | 1 |
| Skin striae | 1 |
| Severe myopia (≥ 3 diopters) | 1 |
| Mitral valve prolapse | 1 |

признаков синдрома Марфана, фиброзу с накоплением коллагена, компонентов аморфного матрикса и потере клеточных ядер [9]. Протеолиз фибриллина повышает биодоступность TGFβ, в результате происходит избыточная передача сигналов, изменяющих свойства стенок аорты – повышается жесткость и снижается растяжимость тканей сосуда.

В настоящее время идентифицировано более 1800 мутаций с участием гена FBN1 и высокой пенетрантностью [10]. Примерно у трети пациентов причиной заболевания является мутация *de novo*. В большинстве случаев заболевание является аутосомно-домinantным и обусловлено гетерозиготными мутациями в гене FBN1, в редких случаях выявлены гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации [5].

Сердечно-сосудистые проявления

Наиболее распространенным проявлением и одним из двух основных клинических признаков синдрома Марфана является расширение корня аорты на уровне синусов Вальсальвы, выявляемое у 95% пациентов [5]. К причинам расширения восходящей аорты относят структурные изменения стенок сосуда и гемодинамические факторы.

Характер изменений аорты, скорость ее расширения отличаются изменчивостью у разных пациентов. Вследствие расширения корня или восходящей аорты появляется аортальная недостаточность, аневризма аорты, осложняющаяся диссекцией типа А (по Стенфорду) или разрывом [11]. Значительно реже наблюдают расширение нисходящей и брюшной аорты (10–20% случаев), осложняющейся диссекцией типа В (по Стенфорду), развивающейся нередко после операции на корне аорты [11, 12]. Диссекция или критическое расширение восходящей аорты у большинства людей с синдромом Марфана происходит на 3–4-м десятилетии, вместе с тем подобные осложнения не исключают и в подростковом возрасте. Структурные изменения внеклеточного матрикса стенки аорты, приводящие к повышенной жесткости, являются ранним маркером заболевания, который обнаруживают до расширения сосуда [13].

В Европейских рекомендациях по хирургическому лечению аневризмы восходящей аорты при синдроме Марфана отмечено, что операция показана при максимальном диаметре аневризмы корня аорты $>5,0$ см (Класс I, уровень доказательности С). Хирургическое лечение необходимо рассмотреть у пациентов с аневризмой корня аорты и максимальным диаметром восходящей аорты $\geq 4,5$ см и факторами риска (семейный анамнез разрыва аорты и/или расширения диаметра аорты >3 мм/год по данным повторных исследований с использованием одинаковых методов визуализации на том же уровне аорты, с пошаговым сравнением и подтверждением другим методом, тяжелая аортальная или митральная регургитация, или планируемая беременность) (Класс IIa, уровень доказательности С) [14].

По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) расширение ствола легочной артерии более 28 мм выявляют в 74% случаев [15]. Расширение ствола легочной артерии, как правило, не сопровождается диссекцией или разрывом сосуда [2]. Brouwer C. et al. (2019) отметили, что прогрессирование расширения ствола легочной артерии ассоциируется с диссекцией аорты типа В (по Стенфорду) [16].

Пролапс митрального клапана (ПМК) определяют у большинства пациентов с синдромом Марфана в отличие от первичного синдрома ПМК; редко возникает необходимость в его оперативном лечении [17]. Осложнения при ПМК, появляющиеся преимущественно у подростков и женщин молодого возраста с синдромом Марфана, включают регургитацию на митральном клапане, вызывающую дилатацию левого желудочка и предсердия, сердечную недостаточность, развитие легочной гипертензии [11]. Кальцификация митрального кольца встречается в молодом возрасте, в том числе у подростков [18].

К функциональным изменениям других клапанов сердца относятся регургитация на трехстворчатом и аортальном клапане [2]. Врожденные пороки сердца, двустворчатый аортальный клапан встречаются реже по сравнению с синдромом Лойеса – Дитца.



Извитость артериальных сосудов, часто определяемая при синдроме Лойеса – Дитца, не характерна для пациентов с синдромом Марфана, вместе с тем в случае выявления патологической извитости артериальных сосудов повышается риск сердечно-сосудистых осложнений [11].

Признаки поражения миокарда, обусловленные клапанным поражением и без такового, при синдроме Марфана варьируют по результатам исследований различными методами и составляют 7–68% [11, 20, 21]. Незначительные изменения (дилатация) полости левого желудочка и снижение фракции выброса исследователи отмечали у пациентов с легкой клапанной дисфункцией. В случаях значительных гемодинамических клапанных нарушений, предшествующей оперативной коррекции порока митрального клапана или протезирования восходящей аорты отметили существенное поражение миокарда и высокую частоту желудочковой тахикардии и экстрасистолии [21].

СИНДРОМ ЛОЙЕСА – ДИТЦА

Распространенность и прогноз жизни

Синдром Лойеса – Дитца (OMIM – тип 1 #609192, тип 2 #610168, тип 3 #613795, тип 4 #614816, тип 5 #615582, тип 6 #603109) описан в 2005 г., у большинства пациентов с подобным фенотипом смерть наступает в связи с расслоением аорты, развивающимся в возрасте немногим более 30 лет.

Распространенность синдрома Лойеса – Дитца неизвестна. О преобладании заболевания в гендерной принадлежности или в какой-нибудь этнической или расовой группе, географической местности не сообщалось [22]. Предполагают, что синдром Лойеса – Дитца относится к редким ННСТ и встречается менее чем в 1 случае на 100 000 населения.

Прогноз жизни пациентов с синдромом Лойеса – Дитца неблагоприятный. Средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 37 лет, что значительно меньше по сравнению с леченным синдромом Марфана (72 года) и сосудистым типом синдрома Элерса – Данло (48 лет) [23, 24]. Смерть наступает вследствие расслоения или разрыва аневризмы аорты (нередко без предшествующего значительного расширения сосуда), других артерий среднего и крупного калибра с развитием внутричерепных кровоизлияний.

Генетика

Синдром Лойеса – Дитца относится к заболеваниям с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленным мутациями с вариабельной экспрессией в генах TGF β рецепторов I (TGFBR2) и II (TGFBR2), гена лиганда TGFB2, TGFB3, гена декапентаплегического гомолога 2 и 3 (SMAD2, SMAD3). Мутации в указанных генах (для генов TGFBR1 и TGFBR2 описано более 200 мутаций, большинство из которых представлены миссенс-мутациями) обусловливают изменения сигнальных путей TGF β , вызывающих появление патологических нарушений сердечно-сосудистой системы, черепно-лицевые аномалии, скелетные и кожные изменения [24]. В 25% случаев обнаруживают заболевание у одного из родителей, в 75% у пациентов с синдромом Лойеса – Дитца наблюдают наследование de novo [22].

Таблица 2**Мутации в генах и доля встречаемости типов синдрома Лойеса – Дитца**

| Тип синдрома Лойеса – Дитца | Ген | Доля среди всех типов синдрома |
|------------------------------------|------------|---------------------------------------|
| 1 | TGFBR1 | 20–25% |
| 2 | TGFBR2 | 55–60% |
| 3 | SMAD3 | 5–10% |
| 4 | TGFB2 | 5–10% |
| 5 | TGFB3 | 1–5% |
| 6 | SMAD2 | 1–5% |

Table 2**Mutations in genes and the proportion of the occurrence of the types of Loeys-Dietz syndrome**

| Loeys – Dietz syndrome type | Gene | Proportion |
|-----------------------------|--------|------------|
| 1 | TGFBR1 | 20–25% |
| 2 | TGFBR2 | 55–60% |
| 3 | SMAD3 | 5–10% |
| 4 | TGFB2 | 5–10% |
| 5 | TGFB3 | 1–5% |
| 6 | SMAD2 | 1–5% |

В настоящее время на основании клинических и генетических особенностей описано 6 типов синдрома Лойеса – Дитца, подробное описание шестого типа не опубликовано (табл. 2) [2].

Результаты исследований Schepers D. et al. (2018) свидетельствуют о более низкой пенетрантности и более благоприятном течении сердечно-сосудистых аномалий у пациентов с синдромом Лойеса – Дитца, обусловленным мутациями генов TGFB2, TGFB3, SMAD2, SMAD3 (3, 4, 5, 6-й типы) по сравнению с пациентами с мутациями генов TGFBR1 и TGFBR2 (1-й и 2-й типы) [25].

Патоморфология

Генетические изменения способствуют повышению активности сигнальных путей TGF-β и нарушению морфогенеза внеклеточного матрикса. В стенке аорты и артериальных сосудов отмечают избыточный синтез коллагена, хаотичное расположение эластиновых волокон и потерю эластина [26]. При морфологических исследованиях в случае мутации гена TGFBR2 обнаруживают дефицит эластина, нарушения структуры эластиновых волокон в стенках аорты, артериальных сосудов, накопление компонентов аморфного матрикса, подобные, но более выраженные изменениям при синдроме Марфана [2]. При анализе отмечено отсутствие тесной пространственной связи между отложениями эластина и гладкомышечными клетками сосудов и избыток коллагена в стенке аорты. Дефекты эластогенеза наблюдают с раннего возраста при отсутствии признаков воспаления, что подтверждает первичное разрушение эластических волокон [25, 27].

Клинические проявления

До настоящего времени не разработаны диагностические критерии синдрома Лойеса – Дитца. Исследователи отмечают различные комбинации клинических признаков у членов одной семьи с синдромом Лойеса – Дитца от тяжелых сосудистых проявлений, начиная с



детского возраста, до незначительных сосудистых аномалий в среднем возрасте [28]. В диагностике синдрома учитывают семейный анамнез, системные нарушения, обусловленные изменением морфогенеза соединительной ткани, и результаты молекулярно-генетического анализа.

К основным клиническим признакам относятся аномалии лицевого черепа – ретрогнатия, микрогнатия, гипоплазия скуловой кости; глаз – гипертelorизм, голубые склеры, расходящееся косоглазие; расщелина твердого неба и/или раздвоенный небный язычок; аномалии скелета и грудной клетки – сколиоз, арахнодактилия, камптодактилия, врожденная косолапость, контрактуры суставов, килевидная или воронкообразная грудная клетка, краниосиностоз, нестабильность в шейном отделе позвоночника; нервной системы – аномальное соединение головного и спинного мозга, гидроцефалия, умственная отсталость (изредка); кожи – повышенная прозрачность или бархатистая текстура, плохое заживление ран, атрофические стрии, паховая, пупочная грыжа, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [2, 11, 22]. Характерными для пациентов с синдромом Лойеса – Дитца являются аллергические состояния (бронхиальная астма, пищевая аллергия, экзема, аллергический ринит), воспалительные (эозинофильные) заболевания желудочно-кишечного тракта, язвенный колит, болезнь Крона, встречающиеся редко при синдроме Марфана [29].

К признакам, которые определяют при синдроме Марфана и синдроме Лойеса – Дитца, относятся сколиоз грудного или поясничного отдела позвоночника, плоскостопие, деформация грудной клетки (*pectus excavatum* или *carinatum*), апикальная буллезная эмфизема и спонтанный пневмоторакс, дуральная эктазия.

Сердечно-сосудистые проявления

Основными сердечно-сосудистыми нарушениями при синдроме Лойеса – Дитца являются расширение (или аневризма) корня аорты на уровне синусов Вальсальвы, распространяющееся на восходящую аорту, и извитость артериальных сосудов (преимущественно головы и шеи) с образованием аневризм. По сравнению с синдромом Марфана сердечно-сосудистые нарушения протекают тяжелее, диссекция или разрыв аневризмы аорты происходят при незначительном расширении сосуда в более молодом возрасте [30].

Расширение корня аорты на уровне синусов Вальсальвы при разных типах синдрома Лойеса – Дитца обнаруживают в 95–98% случаев, поражение нисходящей и брюшной аорты встречается значительно реже [30, 31]. Исследователи отмечают, что диссекция или разрыв аорты происходят в любом возрасте, в случае непродолжительного (от трех месяцев) периода расширения, что способствует возрастанию риска смерти при синдроме Лойеса – Дитца [23, 32]. Диссекцию и разрыв аорты обнаруживали в детском возрасте, что указывает на необходимость тщательного наблюдения за пациентами с фенотипом синдрома Лойеса – Дитца [33]. Повышение жесткости стенки аорты, подобное изменениям, характерным для синдрома Марфана, ухудшает прогноз пациентов. Расширение корня аорты сопровождается развитием аортальной недостаточности, дилатацией левого желудочка.

Расширение/аневризма ствола легочной артерии, распространенные при типе 1 и 2 синдрома Лойеса – Дитца, вызывают осложнения в детском возрасте со стороны респираторной системы из-за сдавления бронхов [34]. С ростом ребенка расширение ствола легочной артерии становится менее значительным.

Помимо поражения восходящей аорты, отмечают патологическую извитость артерий головы, шеи, легких (проксимальных артерий), коронарных, мезентериальных, нижних конечностей [2, 23, 35]. У пациентов с синдромом Лойеса – Дитца описаны образования аневризм, разрывы сосудов без предшествующего расширения с развитием кровоизлияний в жизненно важные органы [33, 36].

Врожденные пороки сердца (двусторчатый аортальный клапан, открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки), приобретенный стеноз клапана легочной артерии встречаются чаще у пациентов с синдромом Лойеса – Дитца по сравнению с пациентами с синдромом Марфана [2, 23]. ПМК встречается реже по сравнению с пациентами с синдромом Марфана, но чаще, чем в популяции [22].

Концентрическая гипертрофия (при отсутствии стеноза аорты и артериальной гипертензии) и дисфункция левого желудочка, обусловленная в том числе и поражением сосудов микроциркуляторного русла, аритмии сердца (фибрилляция предсердий в 25% случаев) развиваются часто преимущественно при типе 3, при синдроме Марфана они встречаются редко [36].

Из-за агрессивного течения патологии аорты при синдроме Лойеса – Дитца хирургическое лечение расширения/аневризмы восходящей аорты проводят в ранние сроки: в случае размера корня аорты $>4,2$ см или его быстрого ($>0,5$ см/год) увеличения; нисходящей грудной аорты – $>5,0$ см или быстрого расширения ($>0,5$ см/год); брюшной аорты – $>4,0$ см или быстрого расширения ($>0,5$ см/год) [14, 37, 38].

У взрослых людей с синдромом Лойеса – Дитца высокий риск диссекции аорты типа В со склонностью к быстрому развитию аневризмы наблюдали при типе I, II, III при нормальном или незначительно расширенном корне аорты (3,7–4,2 см) [39]. Указанные данные свидетельствуют о том, что за пациентами необходим контроль с визуализацией аорты (МРТ) через 1, 3, 6, 12 месяцев после диссекции, далее 1 раз в 12 месяцев.

СИНДРОМ ЭЛЕРСА – ДАНЛО

Синдром Элерса – Данло – это гетерогенная группа системных наследственных заболеваний, обусловленная мутациями в генах коллагена, с клиническими проявлениями в виде гиперрастяжимости кожи, гипермобильности суставов, хрупкости тканей, изменениями сердечно-сосудистой и других систем организма [40]. Синдром Элерса – Данло относится к моногенным заболеваниям с разными типами наследования, включающими аутосомно-домinantный, аутосомно-рецессивный. Согласно международной классификации, предложенной в 2017 г., выделяют 13 типов синдрома Элерса – Данло (табл. 3), для каждого из которых разработаны большие и малые критерии (табл. 4) [41].

**Таблица 3****Типы синдрома Элерса – Данло, характер наследования, основные гены и локусы, номер в OMIM**

| № | Клинический тип СЭД | Наследование | Основные гены | Локусы | OMIM |
|----|--------------------------|--------------|--|------------------------------|------------------|
| 1 | Классический | АД | Главные: COL5A1, COL5A2, редко: COL1A1 | 9q34.3 2q32.2 17q21.33 | 130000 130010 |
| 2 | Подобный классическому | АР | TNXB | 6p21.33- p21.32 | 606408 |
| 3 | Сердечно-клапанный | АР | COL1A2 | 7q21.3 | 225320 |
| 4 | Сосудистый | АД | Главные: COL3A1, редко: COL1A1 | 2q32.2 17q21.33 | 130050 |
| 5 | Гипермобильный | АД | Неизвестно | | 130020 |
| 6 | Артрокалазия | АД | COL1A1, COL1A2 | 17q21.33 17q21.3 | 130060 |
| 7 | Дерматоспараксис | АР | ADAMTS2 | 5q35.3 | 225410 |
| 8 | Кифосколиотический | АР | PLOD1 FKBP14 | 1p36.22 7p14.3 | 614557 225400 |
| 9 | Синдром хрупкой роговицы | АР | ZNF469 PRDM5 | 16q24 | 229200 614170 |
| 10 | Сpondilo-dysplastic | АР | B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13 | 5q35.3 1p36.33 11p11.2 | 130070 615349 |
| 11 | Мышечно-контрактурный | АР | CHST14 DSE | 15q15.1 5q22.1 | 601776 615339 |
| 12 | Миопатический | АД или АР | COL12A1 | 6q13-q14 | 616471 |
| 13 | Периодонтальный | АД | C1R C1S | 12p13.31 | 130080 |

Примечания: АД – аутосомно-домinantный, АР – аутосомно-рецессивный.

Table 3**Types of Ehlers-Danlos syndrome, inheritance pattern, major genes and loci, OMIM number**

| № | Types of Ehlers-Danlos syndrome | Inheritance | Genes | Locus | OMIM |
|----|---------------------------------|-------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|
| 1 | Classical | AD | COL5A1, COL5A2 COL1A1 | 9q34.3 2q32.2 17q21.33 | 130000 130010 |
| 2 | Classical-like | AR | TNXB | 6p21.33- p21.32 | 606408 |
| 3 | Cardiac-valvular | AR | COL1A2 | 7q21.3 | 225320 |
| 4 | Vascular | AD | COL3A1, COL1A1 | 2q32.2 17q21.33 | 130050 |
| 5 | Hypermobile | AD | unknown | | 130020 |
| 6 | Arthrochalasia | AD | COL1A1, COL1A2 | 17q21.33 17q21.3 | 130060 |
| 7 | Dermatosparaxis | AR | ADAMTS2 | 5q35.3 | 225410 |
| 8 | Kyphoscoliotic | AR | PLOD1 FKBP14 | 1p36.22 7p14.3 | 614557 225400 |
| 9 | Brittle Cornea Syndrome | AR | ZNF469 PRDM5 | 16q24 | 229200 614170 |
| 10 | Spondylodysplastic | AR | B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13 | 5q35.3 1p36.33 11p11.2 | 130070 615349 |
| 11 | Musculocontractural | AR | CHST14 DSE | 15q15.1 5q22.1 | 601776 615339 |
| 12 | Myopathic | AD or AR | COL12A1 | 6q13-q14 | 616471 |
| 13 | Periodontal | AD | C1R C1S | 12p13.31 | 130080 |

Notes: AD – autosomal dominant, AR – autosomal recessive.

При определении разных типов синдрома Элерса – Данло отмечают «перекрытие» клинических признаков, что обуславливает сложности клинической диагностики и необходимость молекулярно-генетического подтверждения диагноза.

Генетика и большие клинические признаки типов синдрома Элерса – Данло

При всех типах синдрома Элерса – Данло, за исключением гипермобильного, обнаружены мутации в генах, кодирующих фибрillinярные коллагены или гены, участвующие в модификации коллагена (табл. 3). На основании генетических и патогенетических механизмов типы синдрома Элерса – Данло подразделяют на следующие группы: группа А – нарушения первичной структуры коллагена и обработки коллагена; группа В – дефект сворачивания коллагена и сшивания коллагена; группа С – изменения структуры и функции внеклеточного матрикса, нарушения взаимосвязи между гладкомышечными клетками и внеклеточным матриксом; группа D – нарушения биосинтеза гликозаминонгликана; группа Е – изменения пути комплемента; группа F – нарушения внутриклеточных процессов (табл. 4) [41].

Таблица 4
Группировка типов синдрома Элерса – Данло в зависимости от генетических и патогенетических механизмов и большие клинические критерии

| Тип синдрома Элерса – Данло | Большие критерии |
|--|---|
| Группа А – дефекты первичной структуры и обработки коллагена | |
| Классический (cEDS) | Гиперрастяжимость кожи и атрофические рубцы, генерализованная гиперподвижность суставов |
| Сосудистый (vEDS) | Семейная история сосудистого типа синдрома Элерса – Данло с документированным вариантом мутации гена коллагена типа III; разрыв артерий в молодом возрасте; спонтанная перфорация сигмовидной кишки; разрыв матки в третьем триместре беременности; каротидно-кавернозный свищ |
| Артохалазия (aEDS) | Врожденная двусторонняя дислокация тазобедренных суставов; тяжелый гипермобильный синдром с множественными дислокациями/подвыихами; гиперрастяжимость кожи |
| Дерматоспараксис (dEDS) | Чрезвычайная хрупкость кожи; характерные черепно-лицевые признаки; излишняя кожа со складками в области запястий и лодыжек; морщинистая кожа ладоней; обширные кровоизлияния с образованием гематом; пупочная грыжа; задержка постнатального роста; короткие конечности; перинатальные осложнения, вызванные хрупкостью нервной ткани |
| Сердечно-клапанный (cvEDS) | Серьезные пороки клапанов сердца, генерализованная или ограниченная мелкими суставами гипермобильность; повышенная растяжимость, атрофические рубцы, тонкая кожа, легко появляющиеся кровоизлияния |
| Группа В – дефекты сворачивания нитей коллагена и сшивания коллагена | |
| Кифосколиотический (kEDS – PLOD; FKBP14) | Врожденная мышечная гипотония; врожденный или с ранним началом кифосколиоз; генерализованная гипермобильность суставов с дислокациями/подвыихами (плечевой, тазобедренный, коленный) |
| Группа С – дефекты в структуре и функции миоматрикса, нарушения взаимосвязи между гладкомышечными клетками и внеклеточным матриксом | |
| Подобный классическому (clEDS) | Повышенная эластичность и бархатистая текстура кожи без атрофических рубцов; генерализованная гипермобильность суставов; легкое появление кровоизлияний на коже |

Окончание таблицы 4

| | |
|--|---|
| Миопатический (mEDS) | Врожденная мышечная гипотония и/или мышечная атрофия, которая уменьшается с возрастом; проксимальные контрактуры суставов (коленный тазобедренный, локтевой); гипермобильность дистальных суставов |
| Группа D – нарушения биосинтеза гликозаминогликанов | |
| Сpondyloidosplasticus (spEDS – B4GALT7; B3GALT6) | Низкий рост; мышечная гипотония (от тяжелой при рождении до мягкой); искривление конечностей |
| Мышечно-контрактурный (mcEDS – CHST14; DSE) | Врожденные множественные контрактуры (аддукционные) и/или косолапость; черепно-лицевые дисморфии, проявляющиеся при рождении или в детстве; гиперрастяжимость, хрупкость кожи, склонность к легкому появлению кровоизлияний |
| Группа E – дефекты путей комплемента | |
| Периодонтальный (pEDS) | Тяжелый и трудноразрешимый периодонтит с раннего детства; отстоящая десна; претибиональные бляшки; семейная история, отвечающая клиническим критериям |
| Группа F – нарушения внутриклеточных процессов | |
| Спондилодиспластический (cpEDS – CLK39A13) | Низкий рост; мышечная гипотония (от тяжелой при рождении до мягкой); искривление конечностей |
| Синдром хрупкой роговицы (BCS) | Тонкая роговица с/без разрывов; раннее начало прогрессирующего кератоконуса; раннее начало прогрессирующего кератоглобуза; голубые склеры |
| Неуточненные формы | |
| Гипермобильный (hEDS) | Гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи, «вельветовая» текстура кожи |

Table 4
Grouping of the types of Ehlers-Danlos syndrome depending on genetic and pathogenetic mechanisms and large clinical criteria

| Types of Ehlers-Danlos syndrome | Major criteria |
|---|--|
| GROUP A – Disorders of collagen primary structure and collagen processing | |
| Classical (cEDS) | Skin hyperextensibility and atrophic scarring, generalized joint hypermobility |
| Vascular (vEDS) | Family history of vEDS with documented causative variant in COL3A1, arterial rupture at a young age, spontaneous sigmoid colon perforation in the absence of known diverticular disease or other bowel pathology, uterine rupture during the third trimester in the absence of previous C-section and/or severe peripartum perineum tears, carotid-cavernous sinus fistula formation in the absence of trauma |
| Arthrochalasia (aEDS) | Congenital bilateral hip dislocation, severe generalized joint hypermobility, with multiple dislocations/subluxations, skin hyperextensibility |
| Dermatosparaxis (dEDS) | Extreme skin fragility with congenital or postnatal skin tears, characteristic craniofacial features, which are evident at birth or early infancy, or evolve later in childhood, redundant, almost lax skin, with excessive skin folds at the wrists and ankles, increased palmar wrinkling, severe bruising with a risk of subcutaneous hematomas and haemorrhage, umbilical hernia, postnatal growth retardation, short limbs, hand and feet, perinatal complications due to connective tissue fragility |
| Cardiac-valvular (cvEDS) | Severe progressive cardiac-valvular problems (aortic valve, mitral valve), skin involvement: skin hyperextensibility, atrophic scars, thin skin, easy bruising, joint hypermobility (generalized or restricted to small joints) |
| GROUP B – Disorders of collagen folding and collagen cross-linking | |
| Kyphoscoliotic (kEDS – PLOD; FKB14) | Congenital muscle hypotonia, congenital or early onset kypho-scoliosis (progressive or non-progressive), generalized joint hypermobility with dislocations/subluxations (shoulders, hips, and knees in particular) |
| GROUP C – Disorders of structure and function of myomatrix, the interface between muscle and ECM | |
| Classical-like (clEDS) | Skin hyperextensibility, with velvety skin texture and absence of atrophic scarring, generalized joint hypermobility with or without recurrent dislocations (most commonly shoulder and ankle), easy bruising skin/spontaneous ecchymoses |
| Myopathic (mEDS) | Congenital muscle hypotonia, and/ or muscle atrophy that improves with age, proximal joint contractures (knee, hip, and elbow), hypermobility of distal joints |
| GROUP D – Disorders of glycosaminoglycan biosynthesis | |
| Spondylodysplastic (spEDS – B4GALT7; B3GALT6) | Short stature (progressive in childhood), muscle hypotonia (ranging from severe congenital to mild later-onset), bowing of limbs |
| Musculocontractural (mcEDS – CHST14; DSE) | Congenital multiple contractures, characteristically adduction-flexion contractures and/or talipes equinovarus (clubfoot), typical craniofacial features that are evident at birth or in early infancy, typical cutaneous features including skin hyperextensibility, easy bruising, skin fragility with atrophic scars, increased palmar wrinkling |

Table 4 end

| GROUP E – Disorders of complement pathway | |
|--|--|
| Periodontal (pEDS) | Severe and intractable periodontitis of early onset (childhood or adolescence), lack of attached gingiva, pretibial plaques, family history of a first-degree relative who meets clinical criteria |
| GROUP F – Disorders of intracellular processes | |
| Spondylodysplastic (cpEDS – CLK39A13) | Short stature (progressive in childhood), muscle hypotonia (ranging from severe congenital to mild later-onset), bowing of limbs |
| Brittle Cornea Syndrome (BCS) | Thin cornea, with or without rupture (central corneal thickness often <400 mm), early onset progressive keratoconus, early onset progressive keratoglobus, blue sclerae |
| Unresolved forms of EDS | |
| Hypermobile (hEDS) | Joint hypermobility, skin hyperextensibility, unusually soft or velvety skin |

Распространенность

Распространенность синдрома Элерса – Данло составляет около 1 : 5000 популяции для всех типов, при этом классический и гипермобильный типы встречаются в 90% всех зарегистрированных случаев [41, 42].

Клинические признаки

Для большинства типов синдрома Элерса – Данло характерными признаками являются изменения кожи и суставов [41]. Вместе с тем нарушения соединительной ткани присутствуют во многих органах и изменяют функциональное состояние многих систем организма.

Следующие клинические особенности характерны для всех типов синдрома Элерса – Данло в различных комбинациях [40, 41]:

- кожа: повышенная растяжимость и хрупкость, легкое появление синяков, разрывов кожи;
- суставы: генерализованная гипермобильность, pes planus; спонтанные дислокации и подвывихи;
- сердечно-сосудистые: вегетативные нарушения; пороки клапанов сердца, расширение/аневризма аорты, при сосудистом типе – разрывы артериальных сосудов;
- желудочно-кишечный тракт: абдоминальги, синдром раздраженного кишечника, запоры, при некоторых подтипа – дивертикулы и разрывы кишечника, пролапс прямой кишки;
- скелетно-мышечная система: грыжи, снижение тонуса мышц, замедленное моторное развитие, при некоторых типах кифосколиоз, аномалии зубов;
- органы зрения: при некоторых типах аномалии глазного яблока и роговицы;
- органы слуха: шум в ушах (слабость крепления слуховых косточек);
- урогенитальные органы: пролапс влагалища и матки, акушерские осложнения – ранний разрыв оболочки плода, стремительные роды, травмы промежности и влагалища; при сосудистом типе (редко) – разрыв матки во время беременности.

Сердечно-сосудистые нарушения в виде расширения, аневризмы, патологической извитости, разрывов артериальных сосудов, расширения/аневризмы грудной или брюшной аорты встречаются преимущественно при сосудистом типе синдрома Элерса – Данло вследствие уменьшения содержания нормального коллагена типа III в стенке сосуда [41, 43].



При классическом типе изредка обнаруживают аневризмы и диссекцию артерий среднего калибра. В случае сосудистого типа, встречающегося редко (1 : 90 000 населения, 5–10% среди всех типов), являющегося самым тяжелым типом синдрома Элерса – Данло, катастрофический исход обусловлен внезапным разрывом любой артерии человека [44, 45]. В исследованиях пациентов с синдромом Элерса – Данло сосудистого типа отмечены аневризмы и спонтанные разрывы сонных, плечевых, подключичных, локтевых артерий; артериальных сосудов среднего калибра органов брюшной полости – почечной, печеночной, селезеночной; подвздошных и бедренных; диссекция коронарной артерии [44–46].

При сосудистом типе диссекция или разрыв аорты либо ее ветвей происходят без предварительного расширения/аневризмы, что приводит к высокой смертности [41].

Патология клапанов сердца представлена двусторчатым аортальным клапаном, пролабированием створок трехстворчатого и митрального клапана, часто при сердечно-клапанном, сосудистом и реже при других типах [11, 41, 46]. Врожденные пороки сердца встречаются редко в виде стеноза легочной артерии, дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки [47].

Гипоплазию артериальных сосудов, ломкость капилляров, кровоточивость десен, носовые кровотечения, варикозную болезнь вен нижних конечностей, феномен Рейно и ретикулярное ливедо обнаруживают редко у взрослых людей с синдромом Элерса – Данло [48].

Средняя продолжительность жизни у пациентов с сосудистым типом синдрома Элерса – Данло составляет 48 лет, при этом в большинстве случаев (79%) смерть наступает от разрыва/диссекции аорты или артериальных сосудов (мозговых, ветвей грудной аорты, сердца, печени, селезенки) или органов – матки (во время беременности), желудка, кишечника. Средний возраст пациента с первым сосудистым осложнением составил 30 лет [49].

Диагностика сосудистого типа синдрома Элерса – Данло основывается на больших (табл. 4) и малых клинических признаках: кровоизлияния на коже в необычных участках (щеки, спина), не связанные с травмами; тонкая полупрозрачная кожа с видимой венозной сетью; характерное лицо: «лицо мадонны», мягкие ушиные раковины, узкие красные губы, тонкий нос, выпуклые глаза; спонтанный пневмоторакс; акрогерия; косолапость эквиноварусная; врожденная дислокация тазобедренного сустава; гипермобильность мелких суставов; разрывы мышц или сухожилий; кератоконус; рецессия и хрупкость десен; раннее развитие варикозных вен [41].

Молекулярно-генетические исследования с определением аномального проколлагена III типа в культуре кожных фибробластов или выявлением мутации в гене проколлагена III типа (COL3A1) подтверждают диагноз сосудистого типа [49].

С целью профилактики сосудистых осложнений при синдроме Элерса – Данло, так же как при синдроме Лойеса – Дитца, проводят КТ или МРТ-ангиографию от головы до таза через 6 месяцев от установления диагноза, далее через 1–2 года. Смертность после хирургического вмешательства на сосудах при синдроме Лойеса – Дитца составляет 1,7% против 45% при синдроме Элерса – Данло [24, 38].

Таблица 5

Показания к хирургическому лечению грудной аорты в зависимости от диаметра при синдромах Марфана, Лойеса – Дитца, Элерса – Данло

| Синдромы | Диаметр грудной аорты |
|------------------------|---|
| В популяции | ≥5,0 см. Расширение >0,5 см/год |
| Синдром Марфана | ≥5,0 см без факторов риска; ≥4,5 см с факторами риска: семейная история диссекции, расширение >3–5 мм/год, тяжелая аортальная регургитация, планирование беременности |
| Синдром Лойеса – Дитца | ≥4,2 см при чреспищеводной эхокардиографии, ≥4,4–4,6 см при КТ или МРТ-ангиографии |
| Синдром Элерса – Данло | Роль профилактического оперативного лечения не установлена из-за высокой смертности после хирургического вмешательства и диссекции/разрыва аорты без предшествующего расширения/аневризмы |

Table 5

Indications for surgical treatment of the thoracic aorta depending on the diameter in Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, Ehlers-Danlos syndrome

| Syndromes | Thoracic aorta diameter |
|------------------------|--|
| In the population | ≥5,0 cm. Extension >0,5 cm /year |
| Marfan syndrome | ≥5,0 cm without risk factors ≥4,5 cm with risk factors: family history of dissection, extension >3-5 mm/year, severe aortic regurgitation, pregnancy planning |
| Loeys-Dietz syndrome | ≥4,2 cm with transesophageal echocardiography, ≥4,4–4,6 cm with computed tomography or magnetic resonance imaging – angiography |
| Ehlers-Danlos syndrome | The role of prophylactic surgery has not been revealed due to high mortality after surgery and aortic dissection/rupture without prior enlargement/aneurysm |

В отличие от синдромов Марфана и Лойеса – Дитца предупредить развитие сосудистых осложнений у пациентов с синдромом Элерса – Данло практически невозможно (табл. 5).

Показания к профилактическому хирургическому лечению расширения/аневризмы аорты не разработаны при синдроме Элерса – Данло [38].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на невысокую распространенность синдромов Марфана, Лойеса – Дитца и Элерса – Данло, осложнения, возникающие в молодом трудоспособном возрасте человека, обусловливают целенаправленный поиск патологии сердца и сосудов. Диагностика заболеваний по клиническим признакам, фенотипу позволяет в большинстве случаев своевременно выполнить инструментальные исследования (эхокардиографическое, КТ и МРТ с ангиографией) для морфометрической оценки состояния сердечно-сосудистой системы. При типичных для ННСТ синдромах Марфана, Лойеса – Дитца и Элерса – Данло выявляют определенную степень фенотипического «перекрытия» сердечно-сосудистых, скелетных и кожных признаков. Вместе с тем течение клапанного и сосудистого поражения зависит от структурных особенностей соединительной ткани, сформировавшихся в результате генетических нарушений, различных при каждом из описанных синдромов. Оценка совокупных



признаков заболевания, включающих результаты клинических и молекулярно-генетических исследований, является важной для выбора правильной тактики лечения и наблюдения за пациентом.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Paepe A, Nuytinck L. (2001) Heritable collagen disorders: from genotype to phenotype. *Acta Clin Belg*, vol. 56, no 1, pp. 10–6. doi: 10.1179/acb.2001.003
2. Meester J.A.N., Verstraeten A, Schepers D. et al. (2017) Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*, vol. 6, no 6, pp. 582–94. doi: 10.21037/acs.2017.11.03.
3. Gillis E, Kempers M., Salemiens S. et al. (2014) An FBN1 deep intronic mutation in a familial case of Marfan syndrome: an explanation for genetically unsolved cases? *Hum Mutat*, vol. 35, no 5, pp. 571–4. doi:10.1002/humu.22540
4. Groh K.A., Hove H., Kyhl K. et al. (2015) Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, vol. 10, p. 153. doi:10.1186/s13023-015-0369-8.
5. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, vol. 47, no 7, pp. 476–85. doi:10.1136/jmg.2009.072785
6. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R. et al. (1989) Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, vol. 64, no 8, pp. 507–12. doi:10.1016/0002-9149(89)90430-x
7. Van Kimmenade RRJ., Kempers M., De Boer M.J. et al. (2013) A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genet Med*, vol. 15, no 7, pp. 528–32. doi:10.1038/gim.2012.172
8. Byers P.H. (2004) Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry. *J Clin Invest*, vol. 114, no 2, pp. 161–3. doi:10.1172/JCI22399
9. Bunton T.E., Biery N.J., Myers L. et al. (2001) Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res*, vol. 88, no 1, pp. 37–43. doi:10.1161/01.res.88.1.37
10. Judge D.P., Dietz H.C. (2005) Marfan's syndrome. *Lancet*, vol. 366, no 9501, pp. 1965–76. doi:10.1016/S0140-6736(05)67789-6
11. Bradley T.J., Bowdlin S.C., Morel C.F. et al. (2016) The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Can J Cardiol*, vol. 32, no 1, pp. 86–99. doi:10.1016/j.cjca.2015.11.007
12. Verstraeten A., Alaerts M., Van Laer L. et al. (2016) Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat*, vol. 37, no 6, pp. 524–31. doi:10.1002/humu.22977
13. Roman M.J., Devereux R.B., Preisser L.R. et al. (2017) Associations of age and sex with Marfan Phenotype. The NHLBI GenTAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) Registry. *Circ Cardiovasc Gene*, vol. 10:e001647. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001647
14. Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*, vol. 35, no 41, pp. 2873–926. doi:10.1093/euroheart/ehu281
15. Nollen G.J., van Schijndel K.E., Timmermans J. et al. (2002) Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome: quantitative assessment of an unknown criterion. *Heart*, vol. 87, no 5, pp. 470–1. doi:10.1136/heart.87.5.470
16. Brouwer C., Bulut H., van Gemert W. et al. (2019) Progressive Pulmonary Artery Dilatation is Associated with Type B Aortic Dissection in Patients with Marfan Syndrome. *J Clin Med*, vol. 8, no 11, pp. 1848. doi:10.3390/jcm8111848.
17. Aalberts J.J., van Tintelen J.P., Meijboom L. et al. (2014) Relation between genotype and left-ventricular dilatation in patients with Marfan syndrome. *Gene*, vol. 534, no 1, pp. 40–3. doi:10.1016/j.gene.2013.10.033.
18. Judge D.P., Dietz H.C. (2005) Marfan's syndrome. *Lancet*, vol. 366, no 9501, pp. 1965–1976. doi:10.1016/S0140-6736(05)67789-6
19. Braverman A.C., Roman M.J. (2019) Bicuspid Aortic Valve in Marfan Syndrome. The Root of the Problem. *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 12, no 3: e008860. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.008860
20. De Backer J.F., Devos D., Segers P. et al. (2006) Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*, vol. 112, no 3, pp. 353–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.10.010.
21. Muñoz-Mosquera L., De Wilde H., Devos D. et al. (2020) Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis*, vol. 15, no 1, p. 300. doi:10.1186/s13023-020-01581-8
22. Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R. et al. (2005) A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*, vol. 37, no 3, pp. 275–81. doi:10.1038/ng1511
23. Van Hemelrijck C., Renard M., Loeys B. (2010) The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Curr Opin Cardiol*, vol. 25, no 6, pp. 546–51. doi:10.1097/HCO.0b013e32833f0220
24. Loeys B.L., Schwarze U., Holm T. et al. (2006) Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*, vol. 355, no 8, pp. 788–98. doi:10.1056/NEJMoa055695
25. Schepers D., Tortora G., Morisaki H. et al. (2018) A mutation update on the LDS-associated genes TGFBR2/3 and SMAD2/3. *Hum Mutat*, vol. 396, no 5, pp. 621–634. doi:10.1002/humu.23407
26. Pannu H., Fadulu V.T., Chang J. et al. (2005) Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*, vol.112, no 4, pp. 513–20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537340
27. Maleszewski J.J., Miller D.V., Lu J. et al. (2009) Histopathologic findings in ascending aortas from individuals with Loeys-Dietz syndrome (LDS). *Am J Surg Pathol*, vol. 33, no 2, pp. 194–201. doi:10.1097/PAS.0b013e31817f3661

28. Emmanuel Y., Gordon-Smith J., McKillop G. et al. (2015) Late Peripheral Thoracic Aneurysms following Aortic Root Surgery in Patients with Loeys-Dietz Syndrome. *J Vasc Interv Radiol*, vol. 26, no 10, pp. 1539–43. doi:10.1016/j.jvir.2015.04.014
29. Frischmeyer-Guerrero P.A., Guerrero A.L., Oswald G. et al. (2013) TGFbeta receptor mutations impose a strong predisposition for human allergic disease. *Sci Transl Med*, vol. 5, no 195, p. 195ra94. doi:10.1126/scitranslmed.3006448
30. Van der Linde D. van de Laar IMBH., Bertoli-Avella A.M. et al. (2012) Aggressive Cardiovascular Phenotype of Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome Caused by Pathogenic SMAD3 Variants. *J Am Coll Cardiol*, vol. 60, no 5, pp. 397–403. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.052
31. Fideler F., Magunia H., Grasshoff C. (2020) Cardiovascular Risks in Patients with Loeys-Dietz Syndrome. *Anesthesiology*, vol. 132, no 6, p. 1554. doi:10.1097/ALN.00000000000003190.
32. Williams J.A., Loeys B.L., Nwakanma L.U. et al. (2007) Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg*, vol. 83, no 2, S757–63; discussion S785–90. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.10.091.
33. Jacques F., Grosse-Wortmann L., Hickey E.J. et al. (2012) Unexpected contained rupture of a ductus arteriosus aneurysm found at surgical repair in an infant with Loeys-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg*, vol. 95, no 2, pp. 710–1. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.06.047
34. Kuppler K.M., Kirse D.J., Thompson J.T. et al. (2012) Loeys-Dietz syndrome presenting as respiratory distress due to pulmonary artery dilation. *Am J Med Genet A*, vol. 158A, no 5, pp. 1212–5. doi:10.1002/ajmg.a.35274
35. Zenteno M., Lee A., Alvis-Miranda H.R. et al. (2014) Cerebral aneurysm in a patient with Loeys-Dietz syndrome. *J Neurosci Rural Pract*, vol. 5, no 2, pp. 198–9. doi:10.4103/0976-3147.131687.
36. Eckman P.M., Hsich E., Rodriguez E.R. et al. (2009) Impaired systolic function in Loeys-Dietz syndrome: a novel cardiomyopathy? *Circ Heart Fail*, vol. 2, no 6, pp. 707–8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.888636
37. Krogh-Sørensen K., Lingaa P.S., Lundblad R. et al. (2017) Cardiovascular surgery in Loeys-Dietz syndrome types 1–4. *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 52, no 6, pp. 1125–1131. doi:10.1093/ejcts/ezx147
38. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A. et al. (2010) ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, vol. 121, no 13, e266–e369. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e
39. MacCarrick G., Black J.H., Bowdin S. et al. (2014) Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*, vol. 16, no 8, pp. 576–87. doi:10.1038/gim.2014.11
40. Byers P.H., Murray M.L. (2012) Heritable collagen disorders: the paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol*, vol. 132 Suppl 3, E6–E11. doi:10.1038/skinbio.2012.3
41. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. (2017) The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, vol. 175, no 1, pp. 8–26. doi:10.1002/ajmg.c.31552
42. Bowen J.M., Sobey G.J., Burrows N.P. et al. (2017) Ehlers–Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, vol. 175, no 1, pp. 27–39. doi:10.1002/ajmg.c.31548
43. Monroe G.R., Harakalova M., van der Crabben S.N. et al. (2015) Familial Ehlers–Danlos syndrome with lethal arterial events caused by a mutation in COL5A1. *Am J Med Genet A*, vol. 167, no 6, pp. 1196–203. doi:10.1002/ajmg.a.36997.
44. Pepin M.G., Schwarze U., Rice K.M. et al. (2014) Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers–Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet Med*, vol. 16, no 12, pp. 881–8. doi:10.1038/gim.2014.72.
45. Brady A.F., Demirdas S., Fournel-Gigleux S. et al. (2017) The Ehlers–Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, vol. 175, no 1, pp. 70–115. doi:10.1002/ajmg.c.31550
46. Pereira F., Cardoso T., Sá P. (2015) Spontaneous dissection of the renal artery in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Case Rep Crit Care*, 2015:804252. doi:10.1155/2015/804252
47. Verstraeten A., Alaerts M., van Laer L. et al. (2016) Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat*, vol. 37, no 6, pp. 524–31. doi:10.1002/humu.22977.
48. Ritelli M., Venturini M., Cinquina V. et al. (2020) Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers–Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *Orphanet J Rare Dis*, vol. 15, no 1, p. 197. doi:10.1186/s13023-020-01470-0
49. 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*, vol. 342, no 10, pp. 673–80. doi: 10.1056/NEJM200003093421001.

Подана/Submitted: 02.03.2021

Принята/Accepted: 16.08.2021

Контакты/Contacts: trisvet-47@mail.ru