



Библиотека  
врача-специалиста

Кардиология  
Терапия  
Функциональная  
и лучевая диагностика

А.С. Рудой, А.А. Бова,  
Т.А. Нехайчик

# Генетические аортопатии и структурные аномалии сердца



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2017

# Глава 1

---

## Общие подходы и принципы

При подборе и изложении материалов мы стремились руководствоваться принципами, предъявляемыми к клиническим руководствам экспертами различных кардиологических обществ, общей конечной целью которых является совершенствование клинической практики и повышение качества медицинской помощи пациентам кардиологического профиля. Выработанные мнения призваны служить ориентиром для практических врачей в вопросах профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с принятием оптимальных клинических решений, основанных на принципах доказательной медицины (табл. 1.1 и 1.2)<sup>1</sup>.

### 1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

ННСТ — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушениями морфогенеза соединительной ткани (СТ). В настоящее время описано более 250 синдромов ННСТ [1].

---

<sup>1</sup> [http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko/polozhenie\\_o\\_nacionalnyh\\_klinicheskikh\\_rekomendaciyah](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/polozhenie_o_nacionalnyh_klinicheskikh_rekomendaciyah).

Таблица 1.1. Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс IIa	Большинство данных/мнений свидетельствует о пользе/ эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно свидетельствуют о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендуется

Таблица 1.2. Уровни доказательности

Уровень доказательности	Характеристика
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Выделяют синдромные моногенные формы с согласованными критериями и несиндромные формы мультифакториальной природы (рис. 1.1).

Помимо традиционно сложившихся подходов с выделением трех классических фенотипов [марфаноподобный, элерсоподобный и неклассифицируемый] (см. рис. 1.1), некоторые авторы рассматривают марфаноидную внешность [2, 3]. Гипермобильный фенотип в настоящее время не выделяется и соотносится с моногенным синдромом.



**Рис. 1.1.** Современные представления о структуре наследственных нарушений соединительной ткани

**Наследственные моногенные синдромы** — устойчивые симптомокомплексы, развивающиеся в результате генетических изменений (мутаций) в определенном гене и передающиеся в соответствии с законами менделевского наследования.

**Дисплазии, или многофакторные нарушения СТ** — это клинически гетерогенная группа заболеваний, обусловленных первичными (генетическими) или вторичными (негенетическими) нарушениями синтеза и/или распада белков соединительной ткани и компонентов внеклеточного матрикса, полигенной многофакторной природы, объединенная в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков.

Порок развития — отклонение органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям функции. Пороки развития наблюдают как самостоятельные нозологические формы и в сочетании с другими признаками системного во-

влечения соединительной ткани (СВСТ) при моногенных синдромах ННСТ.

Малые аномалии развития — наследуемые или врожденные отклонения от нормального анатомического строения органов, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, при определенных условиях приводящие к нарушению функции. К внешним малым аномалиям развития относят аномалии развития — костно-скелетные, мышечные, эктодермальные; к висцеральным — изменения строения органа зрения, сердечно-сосудистой и респираторной системы, органов брюшной полости, мочевыделительной и репродуктивной систем.

Малые (структурные) аномалии сердца являются проявлением малых аномалий развития со стороны сердечно-сосудистой системы [2].

## 1.2. ПРОБЛЕМНЫЕ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

За последние 10 лет существенно увеличилось количество данных о новых терапевтических, эндоваскулярных и хирургических подходах к лечению аневризм грудной аорты (АГА) [3]. Успехи генетических исследований, достигнутые за последние годы в области кардиологии, помогли лучше выяснить геномику и наследование заболеваний грудной аорты, привели к новому пониманию классической модели ННСТ — синдрома Марфана (МС) и связанных с ним марфаноподобных (*Mafan-like, overlap*) фенотипов/состояний, сместив акцент с гемодинамики на молекулярную биологию [4]. Расширение области применения медицинской генетики дало возможность взглянуть на проблему АГА и тактики ее лечения по-новому. Особого внимания требуют аневризмы грудного, и в частности восходящего, отдела аорты, которые у лиц молодого возраста почти в абсолютном случае являются генетически обусловленными.

Наследственные аневризмы подразделяются на две большие категории: синдромные, которые ассоциированы с синдромными формами ННСТ, и несиндромные, при которых аорта поражается изолированно, не имея четко обозначенных клинических характеристик.

Представляется актуальным рассмотрение вопроса о том, как генетические мутации в компартменте экстрацеллюлярного матрикса или изменения его гомеостаза приводят к аневризме/расслоению грудной аорты (АРГА). К примеру, на современном этапе продемонстрировано

вовлечение трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в патогенез наследственных АГА, что предопределяет потенциал новых терапевтических стратегий. Широко внедряется в терапевтическую тактику использование  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), например сартанов. В частности, рассматривается возможная польза от дополнительного назначения антагонистов рецепторов I типа ангиотензина II (АРА) — лозартана, вовлеченных в общие пути трансдукции внеклеточных сигналов от таких лигандов, как TGF- $\beta$  и ангиотензин II — медиатор прогрессирования аневризмы аорты [5–7].

До настоящего времени расширение восходящего отдела аорты, как и ее стеноз, при двустворчатом аортальном клапане (ДАК) многими кардиологами, врачами функциональной диагностики не рассматриваются с позиций сочетанной врожденной патологии, а рассцениваются как изолированный порок сердца. Как следствие — на практике отсутствует определенная настороженность в отношении вероятного расширения грудной аорты при выявлении ДАК. Кроме того, ассоциированное расширение восходящей аорты при ДАК в настоящее время принято рассматривать как отдельное заболевание, имеющее генетическую детерминированность и свой индивидуальный прогноз [3, 8]. Не случайно критерии, рекомендуемые в настоящее время к применению для определения показаний к хирургическому лечению данной категории пациентов, более жесткие, чем при аневризмах восходящей аорты с трехстворчатым аортальным клапаном. Проблема ассоциированного с ДАК расширения аорты рассмотрена с различных точек зрения, отраженных в европейских, американских и отечественных руководствах, с вынесением обобщенных ключевых положений, направленных на улучшение оказания помощи данной категории пациентов с позиции кардиолога и кардиохирурга.

Наиболее широко принятое определение «малые аномалии сердца» (МАС) — *наследственно обусловленные или врожденные структурные изменения клапанного аппарата сердца и (или) его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающиеся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями* [9].

Одни исследователи к МАС причисляют любые аномалии, выявляемые при морфологическом исследовании, другие рассматривают МАС как клинико-эхокардиографическое понятие, включающее именно те аномалии, которые удается выявить прижизненно в процессе полипо-

зиционного исследования на ЭхоКГ (Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., 1997).

Не отрицая актуальности термина и определения МАС, нельзя не отметить дискуссионности отдельных положений — «клинически значимое нарушение», «грубые нарушения гемодинамики», которые не вполне соответствуют современной международной терминологии. В англоязычной литературе термин МАС не используется как единое понятие, позволяющее объединить все гемодинамически малозначимые аномалии соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца. Наиболее часто применяются термины *cardiac abnormalities*, *structural heart anomalies*, *cardiac anomalies*, *morphological abnormalities* и *structural cardiac abnormalities*. Нозологически это в большинстве случаев аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), ООО, удлинненный евстахиев клапан (ЕК), сеть Киари, вторичный ДМПП и пролапс митрального клапана (ПМК).

Мы посчитали возможным использовать термин САС как более общий, позволяющий избежать ограничений, имеющихся в определении МАС, акцентируя основное внимание на доказанной клинической значимости той или иной аномальной внутрисердечной структуры, что определило перечень обсуждаемых САС.

Примером может служить ПМК, который обоснованно может быть отнесен к САС. Вместе с тем в качестве МАС ПМК рассматривается как диагноз при исключении классифицируемых ННСТ и первичного семейного миксоматозного/немиксоматозного ПМК при определенных эхокардиографических параметрах (пограничное пролабирование створок без их утолщения и значимой МР). В то же время ПМК в качестве МАС нередко сопровождает другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы.

Дополнительный нюанс — это возможность прогрессирования с возрастом исходно незначимого ПМК. Исходя из вышесказанного, рассмотрение ПМК в соответствующем разделе издания во всех возможных проявлениях не противоречит поставленным целям.

Еще один открытый вопрос — это классификация САС. Следует констатировать, что современный уровень знаний не позволяет полностью структурировать классификацию САС. Первые описания принадлежат патологоанатомам. Однако толчок к изучению клинической значимости морфологических отклонений в развитии сердца и аорты связан с широким внедрением в клиническую практику эхокардиографии и активным изучением проблемы ННСТ. Сегодняшние накопленные знания — это результат научных исследований

клиницистов, специалистов по сонографии, патоморфологов и генетиков.

Первая классификация МАС, основанная на данных ЭхоКГ, была предложена С.Ф. Гнусаевым и Ю.М. Белозеровым в 1997 г. Она включала 29 аномалий, которые были распределены преимущественно по анатомическому принципу. В последующем такой анатомический подход подвергся критике, но и иные дополнения к классификации, к примеру градация МАС по этиологии, не прижились в клинической практике.

Вместе с тем, работая над материалом и ставя во главу угла клиническое значение той или иной САС, мы пришли к выводу, что в ряде случаев объединение ограниченного числа САС возможно по анатомическому, этиологическому принципу и однотипности клинических осложнений. Поэтому были выделены *предсердные САС — АМПП, ООО, ЕК, сеть Киари, отдельно — пролапсы клапанов и асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК)*. Несомненно, что в процессе дальнейших научных исследований и накопления данных этот перечень будет расширяться и дополняться, особенно с учетом прогресса визуализационных технологий.

Совершенствование эхокардиографической диагностики, а также проведение многоцентровых исследований должны способствовать выработке единого мнения по эхокардиографическим критериям той или иной САС. Примером САС, имевшей самые различные количественные параметры, является АМПП. Аналогичная ситуация касается разноречий в стратификации риска при САС. Так, кардиотромбоэмболические осложнения характерны для ООО, АМПП, сети Киари. Однако частота этих осложнений и доказательная база существенно различаются.

Обоснованный интерес представляет разработка проблемы АТАК, который уже достаточно обоснованно можно рассматривать как предиктор раннего склеротического поражения АоК, что открывает новое направление в решении этой сложной проблемы.

Анализ имеющихся данных указывает на необходимость разграничения перечня (классификации) МАС у детей и взрослых, так как некоторые из них (например, ООО, ЕК) расцениваются до определенного возраста как вариант нормы детского организма, но, сохраняясь в зрелом возрасте, могут иметь значимые клинические проявления.

Учитывая имеющиеся национальные рекомендации, вопросы общей диагностики ННСТ в данном издании не обсуждались. Вместе с

тем, рассматривая частные вопросы кардиологических и сосудистых проблем, мы исходили из системности поражения СТ и общих патогенетических механизмов развития этой патологии.

На сегодняшний день не представляется возможным однозначно ответить в каждой клинической ситуации, имеем мы дело с изолированной САС или следствием системного дефекта СТ (наследуемые моногенные заболевания или заболевания мультифакториальной природы). Нет возможности генетического типирования каждой нозологической единицы. Вместе с тем накопившаяся информация о самостоятельном клиническом значении ряда САС требует к себе пристального внимания со стороны практикующих врачей вне зависимости от того, выражена или нет системность поражения. С другой стороны, выявление определенных САС не должно рассматриваться как эхокардиографическая находка; оно требует оценки пациента с позиций имеющихся фенотипических критериев ННСТ для своевременной диагностики определенных ННСТ, при некоторых из которых течение САС имеет более неблагоприятный прогноз.

Таким образом, опираясь на опыт российских коллег, мы постарались обобщить анализ зарубежной литературы последних 5 лет, приблизить и интегрировать данные исследований зарубежных центров в отечественную практическую деятельность.

### 1.3. ОСНОВНЫЕ ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

Для написания руководства использовались следующие основные публикации.

1. Руководство по диагностике и лечению заболеваний аорты Европейского общества кардиологов 2014 г. [3].

2. Руководящие принципы ЭхоКГ-оценки ДМПП и овального окна Американского общества эхокардиографии и общества сердечной ангиографии и интервенций 2015 г. [10].

3. Руководство по ведению пациентов с клапанными заболеваниями сердца Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2014 г. [8].

4. Руководство по лечению клапанных заболеваний сердца Европейского общества кардиологов / Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии 2012 г. [11].

5. Рекомендации по эхокардиографической оценке структур сердца у взрослых: обновленная информация Американского общества по эхо-

кардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации 2015 г. [12].

6. Руководство по кардиальной сонографии при выполнении контрастного исследования, сфокусированное на обновления Американского общества по эхокардиографии 2014 г. [13].

7. Руководство по диагностике и лечению больных с заболеваниями грудной аорты 2010 г. [14]

8. Международные рекомендации диагностики синдрома Марфана — Гентские критерии (в ревизии 2010 г.) [15].

9. Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани 1988 г. [16].

10. Международные рекомендации диагностики синдрома Элерса—Данлоса — Вильфраншские критерии 1998 г. [17].

11. Международные рекомендации диагностики синдрома гипермобильности суставов — Брайтонские критерии 1998 г. с последующей их ревизией R. Graham (2000) [18].

12. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) 2012 г. Разработаны комитетом экспертов секции «Дисплазии соединительной ткани сердца» ФГБУ ФЦСКЭ им. академика В.А. Алмазова при Российском кардиологическом обществе [19].

13. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани 2016 г. Разработаны группой специалистов секции «Дисплазии соединительной ткани» при РНМОТ [20].

14. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при РНОТ, 2015 г. [21].

15. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики и стандарты ведения. Часть 2. Разработаны комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при РНОТ, 2015 г. [22].

16. Белорусские национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани» 2014 г. Разработаны комитетом экспертов секции «Наследственные и мультифакториальные нарушения соединительной ткани» при БНОК [9].

17. Руководство для врачей по дисплазии соединительной ткани 2009 г. / Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. [23].

18. Национальное руководство по наследственным болезням 2012 г. / под ред. Н.П. Бочкова [24].

19. Болезни клапанов сердца, монография 2012 г. / Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Миллер О.А. [25].

20. Земцовский Э.В. и соавт. Цикл работ по наследственным нарушениям соединительной ткани.

21. Мартынов А.И., Яковлев В.М., Нечаева Г.И. и соавт. Цикл работ по дисплазиям соединительной ткани.

## Список рекомендуемой литературы

1. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 704 с.
2. *Земцовский Э.В., Малев Э.Г.* Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: монография. — СПб.: ИВЭСЭП, 2012. — 160 с.
3. *Erbel R. et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases // *European heart journal*. — 2014. — Vol. 35. — N 41. — С. 2873–2926.
4. *Milewicz D.M.* Genes Predisposing to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Associated Phenotypes, Gene-Specific Management, and Genetic Testing / *Milewicz D.M., Alicia A., Carlson M.S.* // *Cardiol. Clin.* — 2010. — Vol. 28. — N 2. — P. 191–197.
5. *Рудоу А.С.* TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани // *Артериальная гипертензия*. — 2009 — № 15. — С. 23–26.
6. *Rudoy A.S.* Marfan-like syndrome, arterial aneurysms and their genotypephenotype association with TGFβ-dependent molecular defects // *Eurasian Journal of Internal Medicine*. — 2015. — Vol. 2.
7. *Rudoy A.S.* Herebital aneurysm of the thoracic aorta: molecular mechanisms and anti-TGF-β therapeutic paradigm // *Eurasian Journal Of Internal Medicine*. — 2016. — Vol. 1.
8. *Nishimura, Rick A. et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Journal of the American College of Cardiology* 63.22. — 2014. — P. 2438–2488.
9. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации. — Минск: Профессиональные издания, 2015. — 47 с.
10. *Silvestry F.E. et al.* Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of

- Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions // Journal of the American Society of Echocardiography. — 2015. — Vol. 28. — N 8. — P. 910–958.
11. *Vahanian A.* et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (ESC/EACTS) // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 2451–2496.
  12. *Lang R.M.* et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Journal of the American Society of Echocardiography. — 2015. — Vol. 28. — N 1. — P. 1–39.
  13. *Porter T.R.* et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography // Journal of the American Society of Echocardiography. — 2014. — Vol. 27. — N 8. — P. 797–810.
  14. *Hiratzka L.F.* et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/ SIR/ STS/ SVM // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55. — N 4. — P. 27–129.
  15. *Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C.* et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J. Med. Genet. — 2010. — Vol. 47. — P. 476–485.
  16. *Beighton P.* et al. International nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 // Am. J. Med. Genet. — 1988, Mar. — Vol. 29 (3). — P. 581–594.
  17. *Beighton P., Paeppe A. De, Steinmann B.* Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 77. — N 1. — P. 31–37.
  18. *Grahame R.* The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 1777–1779.
  19. *Земцовский Э.В.* Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (1 пересмотр) // Рос. кардиолог. общ-во; ком. экспертов. Рос. кард. журнал. — 2013. — № 99. — 32 с.
  20. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / Члены оргкомитета Мартынов А.И., Нечаева Г.И. // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11. — № 1. — С. 2–76.
  21. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций / Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф. // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2015. — Т. 10. — № 1. — С. 5–35.
  22. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. — Ч. 2. / Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11. — № 2. — С. 239–263.

23. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 704 с.
24. Наследственные болезни: нац. руководство / Под ред. акад. РАМН Н.П. Бочкова, акад. РАМН Е.К. Гинтера, акад. РАМН В.Л. Пузырева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 936 с.
25. *Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Миллер О.А.* Болезни клапанов сердца. — М.: Практика, 2012. — 200 с.