

DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-2.43

Р.К. Жураєв, Г.В. Чнґрян, С.Ю. Головач

ДНП «Львівський національний
медичний університет імені Данила
Галицького»

УДК 616-018.2-007.17-008.6

СПАДКОВІ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ СИНДРОМИ

Резюме. У статті подано проблему спадкових дисплазій сполучної тканини з позиції лікаря-кардіолога. Наведено основні проблеми діагностики спадкових дисплазій, клінічні синдроми і гени, які відповідають за їх виникнення. Подано ураження аорти у хворих на спадкові дисплазії сполучної тканини, представлено класифікацію аневризми та розшарування аорти в цих хворих. Обґрунтовано доцільність призначення генетичного тестування в пацієнтів і членів їхніх родин при спадкових дисплазіях сполучної тканини.

Ключові слова: спадкові дисплазії сполучної тканини, аневризма аорти, генетичні мутації, генетичне тестування.

Спадкові дисплазії сполучної тканини (СДСТ) — це різноманітна група спадкових генетичних захворювань і синдромів, які характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини, що призводять до порушення формування утворення органів та систем [1]. Через ключову роль сполучної тканини в підтримці багатьох органів і поширеність її по всьому тілу не дивно, що існує понад 200 розладів — як спадкових, так і неспадкових (включаючи деякі автоімунні розлади), які впливають на її структуру, функцію та цілісність сполучної тканини [7].

Порушення, пов'язані зі СДСТ, проявляються в багатьох органах і системах організму, але особливо небезпечним є ураження серцево-судинної системи, зокрема аорти [4].

Рання діагностика СДСТ є важливою для профілактики ускладнень, пов'язаних із перебігом захворювання, зменшення психологічної шкоди пацієнту та членам родини, а також для запобігання ризикам, що виникають у разі неналежної або некваліфікованої медичної допомоги [3].

Діагностика СДСТ в Україні часто є утрудненою, а встановлення правильного клінічного діагнозу зумовлене низкою причин:

- Мультисистемний, комплексний і фенотипово мінливий характер проявів.
- Відсутність знань про СДСТ серед лікарів, особливо первинної ланки, пацієнтів і членів їхніх родин та інших зацікавлених осіб.
- Відсутність досвіду використання комплексного підходу до діагностики відповідних синдромів, який базується на характерних фенотипових проявах, групах симптомів і ознак.

- Відсутність доступу до мультидисциплінарних команд лікарів із досвідом роботи зі СДСТ (через брак клініцистів, особливо медичних генетиків).
- Сформоване стереотипне упередження в лікарів, пацієнтів та членів їхніх родин щодо серйозності впливу СДСТ на реальні клінічні прояви, прогноз і розлади якості життя пацієнта.
- Нерозуміння доцільності проведення генетичного тестування за відсутності виражених клінічних проявів СДСТ та їх інтерпретування.

Аневризми, ектазія та розшарування аорти є основними проявами СДСТ, які, як правило, є безсимптомними і часто не діагностуються до серйозних ускладнень, таких як гостре розшарування або розрив аорти. Ці ускладнення мають високу частоту і смертність, потребують значних витрат закладів охорони здоров'я та пацієнтів на лікування. Профілактична операція на аорті застосовується для запобігання цим катастрофічним ускладненням. Дуже важливо правильно ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком шляхом створення періодичного моніторингу та контролю з використанням ехокардіографії, комп'ютерної томографії, МРТ серця, щоб визначити розмір аорти і швидкість аортального росту та генетичних методів обстеження [2, 5].

Виділяють дві форми аневризми аорти при СДСТ. Перша — аневризма черевної аорти (АЧА), як правило, пов'язана з похилим віком, атеросклерозом, супутніми факторами ризику (гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет). Для цих аневризм характерні атероми, інвазія запальних клітин, деструктивне ремоделювання позаклітинного матриксу, виснаження

і дисфункція гладком'язових клітин судин. Зрозуміло, що генетичні детермінанти впливають на розвиток АЧА, але не було описано жодного великого гена або локус-ефекту, який є достатнім, щоб викликати ізольовані АЧА (це характерно для більшості системних васкулопатій). Отже, АЧА — це комплекс розладів, який об'єднує наявність генів схильності з факторами ризику, що пов'язані зі способом життя, аналогічно до ішемічної хвороби серця [2, 6].

Інша форма аневризм аорти — це аневризма грудного відділу висхідної аорти (АГА). На відміну від АЧА, АГА трапляються у всіх вікових групах, пов'язані зі спадковими впливами і не мають прямого зв'язку із серцево-судинними факторами ризику. Для спадкових форми АГА зазвичай характерне деструктивне матриксне ремоделювання з фрагментацією еластину, проліферацією гладком'язових клітин судин і менш вираженим запальним компонентом без атером. Встановлено, що для АГА характерне класичне менделівське успадкування з високою або повною пенетрантністю, за якого основну роль у формуванні фенотипових змін відіграє один провідний ген [2, 8].

Сімейні аневризми грудної аорти можна розподілити на дві групи. Перша група — специфічні генетичні синдроми, які мають характерні особливості СДСТ (наприклад, синдром Марфана, синдром Loeys-Dietz тощо). Друга група — це окремі нозології несиндромального характеру (наприклад, двостулковий аортальний клапан, ізольовані сімейні АГА). Як перша, так і друга група включає багато порушень, з яких переважають зміни в проксимальному відділі висхідної аорти.

Є синдроми, за яких уражений не тільки висхідний відділ аорти, а й черевна аорта, наприклад синдром Елерса — Данло [5].

Найбільш небезпечним ускладненням СДСТ є розшарування аорти — це розрив у стінці аорти, що змушує кров текти між шарами стінки, відділяючи його один від одного. Розшарування аорти є невідкладним станом, який може швидко призвести до смерті навіть при оптимальному лікуванні. На рисунку наведено класифікацію розшарування аорти.

Класифікація РА, запропонована видатним кардіохірургом Michael Ellis DeBakey, ґрунтується на анатомічних особливостях розшарування. Він розділяє розшарування залежно від місця початку і ступеня розшарування (локалізовані — висхідна чи низхідна аорти або включає як висхідну, так і низхідну частини аорти (рис.)): тип I — початок розшарування у висхідній частині аорти, далі поширюється на дугу і часто дистально за її межі; тип II — обмежується висхідною аортою; тип III — початок у низхідній аорті, але поширюється дистально, рідко — проксимально.

Згідно зі Стенфордською класифікацією (1970), усі випадки розривів аорти можуть бути розподілені на дві групи: А і В залежно від того, який відділ аорти бере участь. Група А включає висхідну аорту та/або дугу аорти і, можливо, низхідну аорту. Розшарування може відбуватися по висхідній аорті, дузі аорти або рідше в низхідній аорті. Вона включає в себе DeBakey типу I, II і III ретроградної (розшарування, що виникають у низхідній аорті або дузі аорти, але поширюються на висхідну аорту). Група В включає низхідну аорту (дистальне відходження лівої підключичної

			
Частота	60 %	10-15%	25-30%
Тип	DeBakey I	DeBakey II	DeBakey III
	Stanford A		Stanford B
	Проксимальна		Дистальна

Рисунок. Типи розшарування аорти за DeBakey (1965)

артерії) без участі висхідної аорти або дуги аорти. Вона включає в себе DeBaake типу III без ретроградного продовження у висхідний відділ аорти.

Стенфордська класифікація більш важлива для клініцистів із практичної точки зору, тому що тип А зазвичай потребує ургентного хірургічного втручання. Тип В, як правило, потребує медикаментозної терапії з наступним хірургічним втручанням у разі ускладнень [2, 5].

Таблиця (назва?)

Ген	Клінічний синдром	Патогенез
<i>FBN1</i> (fibrillin-1)	Синдром Марфана — висока пенетрантність аневризми висхідної аорти	TGF- β
<i>EFEMP2</i> (fibulin-4)	Еластолізис з аневризмою (Cutis laxa); аневризми висхідної аорти і звивистість судин	TGF- β
<i>ELN</i> (elastin)	Еластолізис з аневризмою (Cutis laxa); низька пенетрантність аневризми висхідної аорти і розшарування	Невідомий
<i>COL1A1</i> (collagen α -1(I))	Недосконалий остеогенез або хвороба крихких кісток; аневризма аорти трапляється рідко; 7A тип синдрому Елерса — Данло; розшарування артерій середнього калібру	Метаболізм колагену
<i>COL1A2</i> (collagen α -2(I))	Недосконалий остеогенез або хвороба крихких кісток; аневризма аорти трапляється рідко; синдром Елерса — Данло, дисплазія клапанів серця 7B типу; межове розширення кореня аорти з аортальною регургітацією	Метаболізм колагену
<i>COL3A1</i> (collagen α -1(III))	4-й тип синдрому Елерса — Данло; часто розшарування артерій без попередньої аневризми	Метаболізм колагену
<i>COL4A1</i> (collagen α -1(IV))	Спадкова ангіопатія, нефропатія, аневризми і м'язові судоми; аневризми периферичних артерій	Метаболізм колагену
<i>COL4A5</i> (collagen α -5(IV))	Зв'язаний з X-хромосомою синдром Альпорта; аневризма та розшарування низхідної грудної аорти і черевної аорти	Метаболізм колагену
<i>COL5A1</i> (collagen pro- α 1(V))	Синдром Елерса — Данло, кератоконус; синдром карпального каналу	Метаболізм колагену
<i>COL5A2</i> (collagen pro- α 2-(V))	Синдром Елерса — Данло	Метаболізм колагену
<i>LOX</i> (lysyl oxidase)	Не описаний фенотип у людей	Метаболізм колагену; TGF- β
<i>PLOD1</i> (lysyl hydroxylase 1)	Синдром Елерса — Данло 6-го типу; рідко — аневризми	Метаболізм колагену
<i>PLOD3</i> (lysyl hydroxylase 3)	Крихкість кісток із контрактурами, розривом артерій і глухотою; часті артеріальні аневризми середнього розміру	Метаболізм колагену
<i>TGFBR1</i> (TGF- β receptor type 1)	Синдром Луєтца — Дітца; висока пенетрантність розшарування висхідної аорти та дифузні аневризми великих і середніх артерій	TGF- β
<i>TGFBR2</i> (TGF- β receptor type 2)	Синдром Луєтца — Дітца; висока пенетрантність розшарування висхідної аорти та дифузні аневризми великих і середніх артерій; сімейні аневризми та розшарування грудної аорти; висока пенетрантність аневризми аорти і середніх артерій	TGF- β
<i>ENG</i> (endoglin)	Спадкова геморагічна телеангіектазія; не повністю пенетрантні аневризми аорти та артерій середнього калібру	TGF- β
<i>ACVRL1</i> (activin receptor-like kinase I)	Спадкова геморагічна телеангіектазія; легенева гіпертензія	TGF- β
<i>SLC2A10</i> (glucose transporter type 10)	Синдром аномально звивистих артерій; дифузні аномально звивисті артерії, стенози, аневризми	TGF- β
<i>NOTCH1</i> (NOTCH1)	Двостулковий аортальний клапан з аневризмою висхідної аорти; критичні спадкові захворювання серця (аорти, легеневої артерії)	NOTCH1— JAGGED1

Виявлено багато генетичних синдромів, які можуть призвести до формування аневризми та розшарування грудної аорти [3, 4, 6, 8].

Основні синдроми наведено в таблиці, де зазначено ген, відповідальний за розвиток синдрому, а також аневризматичний синдром і його патогенетичний механізм.

Дослідження молекулярної фізіології мутантних генів при СДСТ, а також патофізіологічних механізмів цих синдромів продемонстрували взаємозв'язок

Ген	Клінічний синдром	Патогенез
JAG1 (JAGGED1)	Синдром Алажілля – Вотсона; інтракраніальні аневризми, коарктація аорти, аневризма аорти	NOTCH1– JAGGED1
GJA1 (connexin-43)	Гіпопластичний синдром лівих відділів серця (Eart syndrome, HLHS); критичні спадкові захворювання серця	Невідомий
PKD1 (polycystin-1)	Синдром полікістозу нирок з інтракраніальними аневризмами	mTOR
FLNA (filamin A)	Зв'язана з X-хромосомою дисплазія клапанів серця — стан, що характеризується аномально товстими серцевими клапанами	Метаболізм цитоскелета та актину
MYLK (myosin light chain kinase)	Сімейні аневризми та розшарування грудної аорти	
MYH11 (smooth muscle myosin heavy chain 11)	Сімейні аневризми та розшарування грудної аорти	Гладкі м'язи судин, міозин
ACTA2 (smooth muscle alpha (α)-2 actin)	Сімейні аневризми та розшарування грудної аорти; синдром мультисистемної дисфункції гладкої мускулатури	Метаболізм актину
ADAMTS10 (zinc-containing enzymes)	Синдром Вейля – Марчезані	Невідомий
BGN (biglycan)	Атеросклероз; стеноз аортального клапана; кальцинуюча хвороба клапанів серця	Small leucine-rich proteoglycan
CBS (cystathionine beta-synthase)	Гомоцистеїнурія; тромбози	Гомоцистеїн
PRKG1 (protein kinase cGMP-dependent 1)	Сімейні аневризми та розшарування грудної аорти	Nitric oxide/cGMP
SKI (SMAD)	Синдром Шпрінгценна – Гольдберга	TGF-β
SMAD2, SMAD3, SMAD4	Синдром Луєтца – Дітца; сімейні аневризми та розшарування грудної аорти	TGF-β
DCHS1 (dachsous cadherin-related 1)	Ізольований пролапс мітрального клапана	

сполучнотканинних порушень зі змінами передачі сигналів факторами росту та порушенням міжклітинної взаємодії в основній речовині.

Сьогодні в Україні завдяки лабораторіям молекулярної діагностики є можливість провести широке генетичне дослідження на предмет виявлення мутації при СДСТ і правильно встановити клінічний діагноз.

Наприклад, у Медичному центрі «Салютас» пацієнти можуть здати аналіз крові на генетичне дослідження всіх СДСП, зокрема за панеллю aortopathy comprehensive panel, яка включає аналіз 29 генів, а саме: ACTA2, ADAMTS10, BGN, CBS, COL3A1, COL5A1, COL5A2, EFEMP2, FBN1, FBN2, FLNA, FOXE3, LOX, MED12, MFAP5, MYH11, MYLK,

NOTCH1, PLOD1, PRKG1, SKI, SLC2A10, SMAD2, SMAD3, SMAD4, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2.

Цей тест є комплексним аналізом генів, пов'язаних зі СДСТ, аортопатією та суміжними патологіями. Враховуючи подібний клінічний перебіг і часто схожі фенотипові прояви між різними СДСТ, комплексне тестування дає змогу ефективніше оцінити численні захворювання на підставі одного показника.

Аналізуючи наведену вище інформацію, можна зробити висновок, що лікарі повинні бути обізнані з проблеми СДСТ, розуміти причини їх виникнення, вчасно провести клінічну діагностику й призначити генетичне тестування.

Список використаної літератури

1. Бенца ТМ. Дисплазія сполучної тканини: особливості клінічних проявів, діагностики та лікування / ТМ Бенца. Ліки України. 2021;7:28-31.
2. Жураєв РК. Розшарування аневризми аорти: визначення, етіологія, патоморфологія, класифікація, клініка, діагностика та лікування. Серце і судини. 2012;3:102-107.
3. Harris SL, Lindsay ME. Role of Clinical Genetic Testing in the Management of Aortopathies. Curr Cardiol Rep. 2021 Jan 21;23(2):10. doi: 10.1007/s11886-020-01435-6. PMID: 33475873.
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on Selected Heritable Disorders of Connective Tissue and Disability. Selected Heritable Disorders of Connective Tissue and Disability. Wedge RA, Cartaxo T, Spicer CM, Volberding PA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2022 Jul 8. PMID: 36223440.

5. Odofin X, Houbby N, Hagana A, Nasser I, Ahmed A, Harky A. Thoracic aortic aneurysms in patients with heritable connective tissue disease. *J Card Surg.* 2021 Mar;36(3):1083-1090. doi: 10.1111/jocs.15340. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33476431.
6. Steinle J, Hossain WA, Veatch OJ, Strom SP, Butler MG. Next-generation sequencing and analysis of consecutive patients referred for connective tissue disorders. *Am J Med Genet A.* 2022 Oct;188(10):3016-3023. doi: 10.1002/ajmg.a.62905. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35903967; PMCID: PMC9484002.
7. Wheeler JB, Ikonomidis JS, Jones JA. Connective Tissue Disorders and Cardiovascular Complications: The Indomitable Role of Transforming Growth Factor- β Signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:161-184.
8. Veatch OJ, Steinle J, Hossain WA, Butler MG. Clinical genetics evaluation and testing of connective tissue disorders: a cross-sectional study. *BMC Med Genomics.* 2022 Aug 2;15(1):169. doi: 10.1186/s12920-022-01321-w. PMID: 35918752; PMCID: PMC9344629.

HERITABLE DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE: MAIN CLINICAL SYNDROME

R.K. Zhurayev, G.V. Tshngryan, S.Y. Holovach

Abstract. The article presents the problem of heritable disorders of connective tissue from the position of a cardiologist. The main problems of diagnosing hereditary dysplasias, clinical syndromes and genes responsible for their occurrence are given. The lesion of the aorta in patients with hereditary connective tissue disorder is presented, the classification of aneurysm and dissection of the aorta in these patients is given. Reasonable expediency of prescribing genetic testing in patients and their family members with heritable disorders of connective tissue.

Keywords: heritable disorders of connective tissue, aortic aneurysms, genetic mutation, genetic testing.

Для цитування: Жураєв РК, Чнгрян ГВ, Головач СЮ. Спадкові дисплазії сполучної тканини: основні клінічні синдроми. Практикуючий лікар, 2025, № 2, с. 43-47. DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-2.43.

Адреса для листування: Жураєв Рустам Курбанович, rustam.zhuraev@gmail.com; кафедра сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна, 79010. Чнгрян Гаяне Вачиківна, chngryan77@gmail.com; кафедра сімейної медицини, кардіології, медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна, 79010.

Відомості про авторів: Жураєв Рустам Курбанович, доктор медичних наук, асистент кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2610-1933>. Чнгрян Гаяне Вачиківна, асистентка, асистентка кафедри сімейної медицини, кардіології, медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-3723>. Головач Соломія Юріївна, лікарка-інтерн кафедри дерматології, венерології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», solomiya.holovach00@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6637-1858>.

Особистий внесок: Жураєв Рустам Курбанович — генератор ідей, написання статті, інтерпретація результатів, аналіз проблеми, проведення пошуку літератури, підбір випадку. Чнгрян Гаяне Вачиківна — аналіз літератури, інтерпретація результатів. Головач Соломія Юріївна — аналіз проблеми, проведення пошуку літератури, оформлення статті відповідно до вимог.

Фінансування: Стаття підготовлена за власні кошти.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 21.05.2025 р., прийнята на друкування 30.05.2025 р., надрукована 30.06.2025 р.

For citation: Zhurayev RK, Tshngryan GV, Holovach SY. Heritable disorders of connective tissue: main clinical syndrome. The Practitioner, 2025, № 2, p. 43-47. DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-2.43.

Correspondence address: Zhurayev Rustam, rustam.zhuraev@gmail.com; Department of Family medicine, cardiology and emergency medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 69 Pekarska Str., Ukraine, 79010. Tshngryan Gayane Vachikivna, chngryan77@gmail.com; Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, faculty of postgraduate education SNPE «Danylo Halytsky National Medical University in Lviv», Pekarska Str., 69, Ukraine, 79010.

Information about the authors: Zhurayev Rustam, assistant professor, Doctor of medical sciences of the Department of Family medicine, cardiology and emergency medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2610-1933>. Tshngryan Gayane Vachikivna, Assistant Professor, Assistant Professor the Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, faculty of postgraduate education State non — profit «Danylo Halytsky Lviv National Medical University». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-3723>. Holovach Solomiia Yuriivna, Intern of the Department of Dermatology and Venerology State non — profit «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», solomiya.holovach00@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6637-1858>.

Personal contribution: Zhurayev RK — idea generator, writing an article, interpretation of results, problem analysis, literature search, selection of clinical case. Tshngryan GV — literature search, interpretation of results. Holovach SY — problem analysis, interpretation of results, literature search, design of the article according to requirements.

Funding: The article has been prepared with own funds.

Declaration of Ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias.

Article: Received 21.05.2025, accepted 30.05.2025, published 30.06.2025.