

<https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.3905/028069-074>  
УДК 616.132-056.7:618.3-06

Сіромаха С. О., канд. мед. наук, головний лікар, доцент кафедри хірургії № 2, <https://orcid.org/0000-0002-7031-5732>

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Орфанні спадкові захворювання грудної аорти та вагітність. Сучасні уявлення та рекомендації

**Резюме.** Вагітність – період високого ризику для всіх пацієнок з патологією аорти. Спадкові захворювання грудної аорти (СЗГА) належать до аортопатій з високим ризиком формування та розшарування аневризми грудної аорти та зумовлені мутацією певного гена. У цій роботі проведено огляд сучасних уявлень про прояви рідкісних спадкових захворювань грудної аорти при вагітності, а також загальних рекомендацій щодо медичного супроводу таких пацієнок. На сьогодні відомо 16 генів (або локусів неідентифікованих генів), що пов'язані з розвитком аневризми грудної аорти (АНГА), а оскільки багато родин із сімейною історією АНГА (близько 70 %) не мають патогенних змін у жодному з цих 16 генів, додаткові гени, пов'язані із СЗГА, ще не визначені.

У роботі розглянуті СЗГА, що трапляються досить рідко, але становлять значний ризик для пацієнок, що значно збільшується під час вагітності (синдром мультисистемної дисфункції гладких м'язів, синдром Меестер – Лоїса, LOX – та PRKG1 – генні мутації, судинний синдром Елерса – Данлоса, мутації в локусах TGFB2, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, синдром Лойса – Дітца). У статті проаналізовано частоту виникнення найзагрозливішого ускладнення СЗГА – гострої дисекції аорти – при різних синдромах, визначені загальні рекомендації щодо обстеження пацієнтів із СЗГА, рекомендації щодо консервативного та хірургічного лікування, принципів передгравідарної підготовки та медичного супроводу вагітності.

**Ключові слова:** спадкові захворювання аорти, вагітність, кардіохірургія.

**Вступ.** Вагітність – період високого ризику для всіх пацієнок з патологією аорти. Гостра патологія аорти зазвичай виникає в III триместрі або на початку післяпологового періоду, відповідно близько 50 % гострих розшарувань аорти у молодих жінок пов'язані саме з вагітністю [1]. Патологія грудної аорти у вагітних може розвинути внаслідок мутації певного гена (спадкові захворювання грудної аорти), за наявності деяких вроджених вад серця (двостулковий аортальний клапан, тетрада Фалло та коарктація аорти), а також внаслідок впливу набутих етіологічних чинників (гіпертонічна хвороба, атеросклеротичні зміни в стінці аорти, специфічні захворювання тощо) [1]. Спадкові захворювання грудної аорти (СЗГА) належать до аортопатій з високим ризиком формування й розшарування аневризми грудної аорти та зумовлені мутацією певного гена [2].

**Мета роботи** – провести огляд сучасних уявлень про прояви рідкісних спадкових захворювань грудної аорти при вагітності та загальних рекомендацій щодо медичного супроводу таких пацієнок.

**Причини виникнення спадкових захворювань грудної аорти.** До 20 % пацієнтів з аневризмою грудної аорти (АНГА) не мають діагностованого синдрому

(наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса – Данлоса або синдром Лойса – Дітца), проте мають сімейний анамнез АНГА [2]. Водночас у близько 30 % родин із СЗГА, в яких не встановлено клінічного діагнозу синдрому Марфана чи іншого синдрому, виявлено патогенні зміни в одному з відомих генів, пов'язаних із СЗГА. На сьогодні відомо 16 генів (або локусів неідентифікованих генів), що пов'язані з АНГА. Потрібно зауважити, що оскільки багато родин із сімейною історією АНГА (близько 70 %) не мають патогенних змін у жодному із цих 16 генів, додаткові гени, пов'язані із СЗГА, ще не визначені. Відомі такі коморбідні стани у цих родинах: близько 9 % мають внутрішньочерепну аневризму, її розрив або інсульт, двостулковий аортальний клапан часто поєднується з АНГА, у деяких випадках АНГА поєднується з іншими патологіями, такими як оклюзійні захворювання артерій і/або вроджені вади серця, включаючи відкриту аортальну протоку, коарктацію аорти та дефект міжпередсердної перегородки [2].

У роботі розглянуто СЗГА, які трапляються досить рідко, але становлять значний ризик для пацієнта, що значно збільшується під час вагітності. Синдром Марфана (мутація гена FBN1) виявляється значно часті-

ше, отже, до орфанних захворювань не належить.

*Синдром мультисистемної дисфункції гладких м'язів пов'язаний з дефектом гена ACTA2.* Хоча патоморфологія аорти в пацієнтів із мутацією генів ACTA2 або MYH11 представлена дегенерацією середнього шару судини, знаходять також і локальні ділянки збільшеної кількості гладком'язових клітин та їх дізаррей (непорядкованість), що нагадує дізаррей міоцитів при гіпертрофічній кардіоміопатії [3]. Мутація цих генів також супроводжується медіальним потовщенням артеріальних *vasa vasorum* (судини судин) в адвентиціальному шарі аорти, що призводить до стенозу або оклюзії цих артерій.

Аневризми грудної аорти, як правило, веретеноподібні аневризми, що поширюються на корінь аорти та висхідну аорту і можуть поширюватися на дугу аорти. Значно рідше спостерігаються аневризми низхідної грудної та черевної аорти. Частота виникнення гострого розшарування аневризми аорти типу А більша, ніж типу В (26 % проти 10 %). Середній розмір висхідної аорти на момент дисекції становить 57,5 мм. Є повідомлення про розшарування типу А при діаметрі аорти < 5 см (Regalado et al., 2014). Середній вік початку розшарувань типу В (29 років) значно молодший від розшарувань типу А (36 років). Ризик виникнення дисекції аорти під час вагітності становить 5,8 % [2]. При цій патології може виявлятися відкрита артеріальна протока великого діаметра, коарктація аорти, цереброваскулярні захворювання на ранній стадії з характерною картиною дилатації проксимальних внутрішніх сонних артерій з оклюзією мозкових артерій (переважно дистальних відділів внутрішніх сонних артерій) та аномально прямий хід внутрішньочерепних артерій, легенева артеріальна гіпертензія, оклюзія плечової артерії з ішемією кінцівок, звивистість артеріол сітківки, вроджений мідріаз [2].

*Синдром Меестер – Лоїса (мутація *BGN* гена).* Аневризма та розшарування грудної аорти, як правило, успадковуються аутосомно-домінантно, але описані рідкісні Х-кон'юговані випадки [4]. Синдром Меестер – Лоїса – це Х-кон'югований синдром аневризми грудної аорти, що характеризується раннім початком, тяжкою формою аневризми аорти та її розшаруванням. Інші непостійні ознаки включають макроцефалію, випинання лобової частини черепа, проптоз, гіпертелоризм, а також кісткову гіпоплазію. Зміни в опорно-руховому апараті включають нестабільність шийного відділу хребта, деформації груднини, гіпермобільність суглобів або контрактури, вивих суглобів, короткі шпательні пальці та плоскостопість [5].

*LOX.* Уражені особи мають аневризми аорти та розшарування типу А. У деяких осіб спостерігали аневризму черевної аорти, аневризму печінкової артерії та двостулковий аортальний клапан. Крім того, прояви синдрому Марфана з боку опорно-рухового апарату

(наприклад, *pectus excavatum*, сколіоз, арахнодактилія, високоаркове піднебіння) та шкірні стрії наявні варіативно у пацієнтів з патогенним варіантом дефекту гена *LOX* [6].

*PRKG1.* Мутація гена *PRKG1* змінює функцію білка і змушує міюцити в стінці аорти неправильно реагувати на пульсуючий кровотік із серця, зміна цього білка зрештою спричинює аневризму грудної аорти та гостре її розшарування [7].

*Судинний синдром Елерса – Данлоса (COL3A1).* Синоніми: ЕДС IV типу; синдром Елерса – Данлоса, судинний тип; сЕДС.

Синдром характеризується артеріальною, кишковою та/або матковою крихкістю. Пацієнти мають тонку, напівпрозору шкіру, на якій часто виникають синці, характерний зовнішній вигляд обличчя (тонкий контур губ, мікрогнатія, вузький ніс, екзофтальм). Дисекція або розрив судин, перфорація шлунково-кишкового тракту або розрив органів є проявами сЕДС у більшості дорослих пацієнтів. Розриву артерії може передувати аневризма, артеріовенозні фістули або розшарування, але також можуть відбуватися спонтанно. На основі біохімічних і генетичних тестувань та аналізу сімейних родоводів [5] мінімальна оцінка поширеності становить 1 : 200 000.

Синдром діагностують за комплексом клінічних та патоморфологічних проявів, а також шляхом ідентифікації гетерозиготного патогенетичного варіанта *COL3A1*.

Судинний синдром Елерса – Данлоса слід підозрювати в осіб, які мають будь-який із наведених нижче основних діагностичних критеріїв або кілька допоміжних діагностичних критеріїв, особливо в осіб віком до 40 років (таблиця 1).

Розрив або розшарування судин та перфорація шлунково-кишкового тракту чи розрив органів спостерігаються у 70 % дорослих з патогенетичним варіантом *COL3A1*. Місцями розриву артерій є грудна клітка та черевна порожнина (66 %), голова та шия (17 %), кінцівки (17 %). Незважаючи на те що сЕДС зазвичай проявляється у дорослому віці, 12–24 % пацієнтів мають серйозні ускладнення вже у віці до 20 років. Тому має сенс проведення тестування безсимптомних осіб віком до 18 років з певними критеріями сЕДС [5].

При встановленні діагнозу сЕДС важливим моментом медичного супроводу є вчасна діагностика та лікування ускладнень синдрому. Найважливішим аспектом супроводу вагітної із сЕДС є створення мультидисциплінарної групи, яка включає лікаря первинної медичної допомоги, серцево-судинного хірурга та загальногосподарського хірурга, акушера-гінеколога та генетика. Крім того, пацієнти із сЕДС повинні мати при собі документацію свого генетичного діагнозу або «паспорт» сЕДС.

Пацієнти із сЕДС повинні негайно звернутися до лікаря при раптовому, незрозумілому болю. Хірургічне

Таблиця 1

Клінічні діагностичні критерії сЕДС [2], що вказують на необхідність проведення генетичного тестування

Основні критерії	Допоміжні критерії
<ul style="list-style-type: none"> <li>• артеріальні аневризми, розшарування або розриви</li> <li>• розриви кишківника</li> <li>• розриви матки під час вагітності</li> <li>• сімейний анамнез сЕДС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тонка напівпрозора шкіра (особливо помітна на грудях/животі)</li> <li>• характерний зовнішній вигляд обличчя (тонкий контур губ, мікрогнатія, вузький ніс, екзофтальм)</li> <li>• акрогерія (передчасне старіння шкіри на кінцівках)</li> <li>• артеріовенозна фістула каротидно-кавернозного синуса</li> <li>• гіпермобільність дрібних суглобів</li> <li>• розрив сухожилків/м'язів</li> <li>• раннє варикозне розширення вен</li> <li>• пневмоторакс/гемопневмоторакс</li> <li>• спонтанні синці або пов'язані з мінімальними травмами</li> <li>• хронічні підвивихи/вивихи суглобів</li> <li>• вроджений вивих стегон</li> <li>• клишоногість</li> </ul>

втручання може бути екстремим при розриві кишківника, розривах артерій або органів (наприклад, матки під час вагітності). Коли для лікування необхідна операція, доцільно орієнтуватися на мініінвазивний доступ через ризик ненавмисного пошкодження інших тканин унаслідок їх крихкості. У пацієнтів із сЕДС важливо уникати травмування, колоноскопії, великих хірургічних втручань, ангиографії.

Не розроблено клінічних настанов та рекомендацій щодо виконання планової корекції аневризм у пацієнтів із сЕДС. Рішення про терміни та способи планової судинної процедури або про використання ендovasкулярних методів ґрунтується на персоналізованому оцінюванні ризику/користі. Кількість повідомлень про успішні ендovasкулярні втручання зростає, але жодне дослідження не порівнює результати ендovasкулярних і відкритих втручань.

Клінічні настанови Європейського товариства кардіологів [8] містять пораду утримуватися від вагітності всім пацієнтам із сЕДС. Питання медичного супроводу вагітності у жінок із сЕДС ускладнюється тим, що і лікар, і пацієнтка дізнаються про діагноз під час пологів та в разі виникнення ускладнень. За наявності діагнозу на передгравідарному етапі ці жінки повинні брати участь у спільному процесі прийняття рішень при плануванні вагітності [8, 9].

У близько 50 % осіб з діагнозом сЕДС відзначають захворювання у батьків. Тому до планування вагітності важливо провести визначення генетичного ризику та обговорення можливості пренатального тестування у майбутньої дитини. Доцільно запропо-

нувати генетичне консультування молодим дорослим людям із сЕДС або спадковими ризиками (включаючи обговорення потенційних ризиків для нащадків та репродуктивні варіанти). Після виявлення патогенного варіанта сЕДС у члена сім'ї доречно провести пренатальне тестування або преімплантаційну генетичну діагностику сЕДС. Особливо ефективне молекулярно-генетичне тестування патогенетичного варіанта COL3A1 [5]. У рідкісних сім'ях, де відома лише біохімічна аномалія колагену типу III, аналіз культивованих клітин CVS може бути використаний як альтернатива молекулярно-генетичному пренатальному тестуванню. Біохімічне тестування для пренатальної діагностики сЕДС слід проводити лише в тому випадку, якщо неможливо визначити молекулярну етіологію.

Усе частіше у пацієток із сЕДС практикується планування пологів шляхом кесаревого розтину на 36–38-му тижні, щоб спробувати уникнути великої травми тканини, яка може супроводжувати вагінальне розродження. Але і ця процедура може бути пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі та ятрогенного пошкодження сусідніх органів черевної порожнини [5, 9].

Наймасштабніше дослідження, яке включало оцінювання понад 500 вагітностей у 253 жінок із сЕДС, виявило рівень материнської смертності близько 6,5 %. У половини жінок із сЕДС під час вагітності не відзначали ускладнень. В інших 50 % спостерігалися такі ускладнення, як невиношуваність, кровотечі. Найпоширенішими ускладненнями, пов'язаними з вагітністю, були розриви III–IV ступеня (20 %) та передчасні пологи (19 %). Спонтанні аборти в жінок із сЕДС спостерігалися у 23 % випадків вагітності. Загрозливі для життя ускладнення – у 14,5 % пологів і включали дисекцію/розрив артеріальних судин (9,2 %), розрив матки (2,6 %) і хірургічні ускладнення (2,6 %) [9].

*TGFB2, TGFB1, TGFB2, SMAD3.* Аневризма грудної аорти, при якій уражений і корінь аорти [2]. Патологічні варіанти мутацій цих генів також проявляються аневризмами та розшаруваннями в інших артеріях, включаючи черевну аорту, артеріальні гілки аорти та внутрішньочерепні артерії.

Фенотипи, що виникають унаслідок будь-якого із цих генів, можуть варіюватися від відсутності фенотипічних проявів до мінімальних ознак синдрому Марфана, синдрому Лойса – Дітца або судинного синдрому Елерса – Данлоса.

Синдром Лойса – Дітца характеризується судинними знахідками ранньої агресивної патології грудної аорти, внутрішньочерепними аневризмами та розшаруваннями, аневризмами та розшаруваннями інших артерій, а також судинною звивистістю. Варіабельні форми можуть включати системні особливості синдрому Марфана (*pectus excavatum* або *carinatum*, сколіоз, арахнодактилія, остеоартрит, гіпермобільність суглобів, стрії, грижі), особливості судинного син-

дрому Елерса – Данлоса (судинна крихкість, тонка та напівпрозора шкіра, атрофічні шрами, розрив матки при вагітності) та особливості, характерні для синдрому Лойса – Дітца, зокрема краніофациальні прояви (очний гіпертелоризм, краніосиностоз, нестабільність шийного відділу хребта, клишоногість, ретрогнатія).

У Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів [8] міститься порада жінкам із синдромом Лойса – Дітца утриматись від вагітності в разі, якщо висхідна аорта > 45 мм (або > 40 мм при сімейному анамнезі розшарування чи раптової смерті).

Гостре розшарування аневризми аорти – найзагрозливіше ускладнення СЗГА і може розвинути при будь-якому додатковому навантаженні на серцево-судинну систему, зокрема при вагітності. Основні показники частоти виникнення гострого розшарування аневризми аорти, типу розшарування, середній вік на момент розшарування, розміри аорти на момент розшарування, а також частота розшарування аорти під час вагітності представлено в таблиці 2.

Встановлення конкретної генетичної причини СЗГА може допомогти в побудові стратегії профілактичного хірургічного або медичного супроводу жінки на передгравідарному етапі, а також у родичів, які перебувають у групі ризику.

Сімейний анамнез має включати анамнез трьох поколінь з акцентуванням уваги на аортальну чи іншу серцево-судинну патологію, зокрема раптову серцеву смерть у родичів, а також вивчення документації даних обстеження або огляду попередніх медичних записів, у тому числі результати молекулярно-генетичного тестування, дані аутопсії та гістологічних досліджень.

Діагноз СЗГА встановлюють у пробанда шляхом ідентифікації гетерозиготного патогенного варіанта в одному із 16 відомих генів, які пов'язані із СЗГА (таблиця 3).

**Таблиця 2**

СЗГА. Ризики розвитку патології аорти залежно від мутації певного гена [2]

Показник	Мутація гена		
	ACTA2	TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, SMAD3	PRKG1
Назва синдрому	Синдром мультисистемної дисфункції гладких м'язів	Синдром Лойса – Дітца, синдром Рієнхофа	
ГРАА тип А	Частота виникнення, %	13–25 %	30 %
	Середній вік, роки	34–45	34
ГРАА тип В	Частота виникнення, %	2–6 %	16 %
	Середній вік, роки	38–46	26
Діаметр аорти, при якому трапляється ГРАА типу А	57,5 мм	52–68 мм	50 мм
Частота ГРАА або раптової серцевої смерті при вагітності, %	5,8 %	2–3 %	5 %

Примітка. ГРАА – гостре розшарування аневризми аорти.

**Таблиця 3**

Рекомендації щодо обстеження пацієнтів із СЗГА [10]

Рекомендація	Клас	Рівень
Рекомендується обстежити родичів першої лінії (братів і сестер, батьків) пацієнта з АДГА, щоб виявити сімейну форму, при якій у всіх родичів відзначають 50 % шансів мати сімейну мутацію/хворобу	I	C
За підозри на СЗГА рекомендується направити пацієнта до генетика для обстеження та молекулярного тестування родини	I	C
Варіативність віку маніфестації патології вимагає обстеження кожні 5 років «здорових» родичів з групи ризику до встановлення або виключення діагнозу (клінічного або молекулярного)	I	C
При сімейній несиндромній формі АДГА слід проводити скринінг на аневризму не тільки грудної аорти, а й усього артеріального русла (включаючи мозкові артерії)	Ila	C

Примітка. АДГА – аневризма/дисекція грудної аорти.

Під час діагностики СЗГА слід проводити відповідні візуалізуючі дослідження для отримання вимірювальних показників діаметра аорти у стандартних анатомічних місцях [3] для оцінювання супутніх ризиків. Ехокардіографію виконують для виявлення аневризми кореня аорти. Вимірювання слід проводити в доступних для візуалізації анатомічних місцях: 1) кільце аортального клапана; 2) синуси Вальсальви; 3) синотубулярне з'єднання; 4) висхідна аорта [3]. Комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію можна використовувати для виявлення зони дилатації над коренем аорти, якщо ехокардіографія не може правильно оцінити ці місця. Вимірюван-

ня слід проводити в аортальних синусах Вальсальви, синотубулярному з'єднанні, середньому відділі висхідної аорти, проксимальній дузі аорти, середньому відділі дуги аорти, проксимальній низхідній грудній аорті (приблизно на 2 см від відстані від лівої підключичної артерії), середній нисхідній грудній аорті, у діафрагмальній частині аорти та черевній аорті в місці відходження черевного стовбура.

**Загальні рекомендації щодо лікування пацієнтів із СЗГА.** Для зменшення гемодинамічного навантаження на висхідну аорту пацієнтам із СЗГА рекомендовано постійне приймання  $\beta$ -адреноблокаторів (наприклад, атенолол) [6, 7]. Як альтернатива  $\beta$ -адреноблокаторам у 2014 році був доданий лозартан після того, як дослідження показали його ефективність у дітей та молодих людей із синдромом Марфана.

Настанови рекомендують починати медикаментозне лікування пацієнтів із СЗГА після початку формування аневризми аорти. Але в осіб з відомим варіантом мутації гена, який пов'язаний з розшаруванням аорти без її значного аневризматичного розширення, таку терапію слід розпочинати раніше.

Методи первинної профілактики виникнення ускладнень у пацієнтів із СЗГА включають ретельний контроль над артеріальним тиском, причому не тільки у пацієнтів, а також у членів їх родини, виключення загальних факторів ризику серцево-судинних захворювань (куріння, гіперліпідемія тощо), уникнення ізометричних вправ та контактних видів спорту [2].

**Профілактична хірургія.** Хоча  $\beta$ -адреноблокатори можуть уповільнити швидкість збільшення аневризми грудної аорти, основою профілактики передчасної смерті від розшарування аневризми грудної аорти типу А є хірургічна корекція.

Зазвичай рекомендується хірургічне втручання, коли діаметр аорти приблизно вдвічі перевищує нормальні показники. Ця рекомендація заснована на спостереженні, що при діаметрах аорти понад 5,5–6,0 см ризик виникнення несприятливих подій (розшарування, розрив, смерть) перевищує ризик, пов'язаний із плановою хірургією. Однак інші дослідження показали, що у 60 % пацієнтів з гострою дисекцією типу А діаметр аорти становив менше 5,5 см, а в деяких спостерігалось розшарування без збільшення розмірів аорти [2].

Чинні настанови щодо лікування патології грудної аорти містять специфічні рекомендації щодо хірургічної корекції вроджених аортопатій, спричинених генною мутацією.

Існують генно-специфічні рекомендації лише для чотирьох наступних генів; дані щодо інших генів обмежені.

АСТА2: планове хірургічне втручання слід проводити, коли корінь аорти або висхідна аорта досягає максимального діаметра 4,5 см [2].

TGFBR1, або TGFBR2, або синдром Лойса – Дітца: хірургічна тактика є більш агресивною, і операцію слід проводити при досягненні розміру кореня аорти 4,0 см [9]. Більш пізні дані свідчать, що таке агресивне лікування може не знадобитися для всіх пацієнтів із TGFBR1 та TGFBR2 [2].

Варто розглянути доцільність корекції в пацієнта із СЗГА при діаметрі аорти < 5,0 см та за наявності будь-якої з таких ознак [3]: швидке збільшення (> 0,5 см на рік), сімейний анамнез розшарування аорти діаметром < 5,0 см, значна аортальна регургітація.

Якщо конкретна причина СЗГА не була встановлена, хірургічна корекція ґрунтується на діаметрі аорти на момент розшарування аорти у родичів (що визначалося або за допомогою візуалізації безпосередньо під час, перед розшаруванням, або за даними аутопсії) [3].

Преконцепційне консультування жінки фертильного віку із СЗГА, що планує вагітність, потребує підвищеної уваги з боку лікаря загальної практики. Така пацієнтка має бути ретельно обстежена та проконсультована мультидисциплінарною командою фахівців. Після стратифікації всіх кардіоваскулярних і перинатальних ризиків, які мають бути доведені до пацієнтки, та досягнення з нею певного консенсусу, персоніфікований план передгравідарної підготовки, ведення вагітності та пологів має бути сформований.

#### Висновки

1. Група спадкових генетично-детермінованих захворювань аорти – це маловивчена патологія, що призводить до таких загрозливих ускладнень, як розшарування та розрив аорти. Майбутні генетичні дослідження розширять наші знання про таких пацієнтів, дозволять проводити профілактичне лікування та мультидисциплінарний супровід їх під час вагітності більш ефективно та безпечно. З урахуванням частішої комбінації відомих СЗГА із вродженими вадами серця (двостулковий аортальний клапан, коарктація аорти, відкрита аортальна протока), варто розглядати материнські ризики в жінок із зазначеною вродженою патологією як ризик при невстановленій генетичній патології, ретельно проводити сімейний анамнез та візуалізуючі методи дослідження.
2. Якість проведеної діагностики та медикаментозної або хірургічної профілактики великих серцевих подій – основа якісної передгравідарної підготовки жінки із СЗГА до вагітності.
3. Важливою складовою первинної профілактики великих кардіальних подій у вагітних із СЗГА є тісна співпраця з лікарями загальної практики та генетиками.
4. Медичний супровід вагітних із СЗГА (або підозрою на наявність СЗГА) має відбуватися силами мультидисциплінарної команди фахівців із залученням акушера-гінеколога, кардіолога та кардіохірурга.

## Список використаних джерел

## References

1. Immer FF, Bansal AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(1):309–14. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00169-3](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00169-3)
2. Milewicz DM, Regalado E. Heritable Thoracic Aortic Disease Overview. 2003 Feb 13 [Updated 2017 Dec 14; cited 2020 Feb 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/>
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, 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. *Circulation*. 2010;121(13):e266–369. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e>
4. Meester JA, Vandeweyer G, Pintelon I, Lammens M, Van Hoorick L, De Belder S, et al. Loss-of-function mutations in the X-linked biglycan gene cause a severe syndromic form of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Genet Med*. 2017 Apr;19(4):386–95. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.126>
5. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. 1999 Sep 2 [Updated 2019 Feb 21; cited 2020 March 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/>
6. Guo DC, Regalado ES, Gong L, Duan X, Santos-Cortez RL, Arnaud P, et al. LOX Mutations Predispose to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections Novelty and Significance. *Circ Res*. 2016 Mar 18;118(6):928–34. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.307130>
7. Guo DC, Regalado E, Casteel DE, Santos-Cortez RL, Gong L, Kim JJ, et al. Recurrent Gain-of-Function Mutation in *PRKG1* Causes Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections. *Am J Hum Genet*. 2013 Aug 8;93(2):398–404. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.06.019>
8. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018 Sep 7;39(34):3165–241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
9. Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med*. 2014;16(12):874–80. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.53>
10. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873–926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>

## Orphan Heritable Thoracic Aortic Diseases and Pregnancy. Modern Outlooks and Guidance

Siromakha S. O.

National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Pregnancy is a period of high risk for all patients with aortic pathology. Heritable thoracic aortic diseases (HTAD) refer to aortopathies with a high risk of formation and dissection of thoracic aortic aneurysm (TAA). HTAD are caused by a mutation of a certain gene. This paper reviews current perceptions of manifestations of rare hereditary diseases of the thoracic aorta during pregnancy and general recommendations for the medical care of these patients. To date, 16 genes (or loci of unidentified genes) are known to be associated with the development of thoracic aortic aneurysm, and since many families with a history of TAA (about 70%) have no pathogenic changes in any of these 16 genes, additional genes associated with HTAD have not yet been identified.

In this paper, HTAD are considered which occur (or are identified) quite rare but provide a significant risk for patients, which is significantly increased during pregnancy (multisystemic smooth muscle dysfunction syndrome, Meester Lois syndrome, LOX and *PRKG1* genes mutations, vascular Ehlers-Danlos syndrome, mutations in *TGFB2*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* loci, Loeys-Dietz syndrome). The article analyzes the frequency of occurrence of the most threatening complication of HTAD – acute aortic dissection – in various syndromes, defines general recommendations for the examination of patients with HTAD, recommendations for conservative treatment of these patients. Recommendations for the patients (especially fertility women) concerning the preventive cardiac surgery are also summarized in the paper. These principles of pregravidary preparation and multidisciplinary medical support during pregnancy are the most effective prophylactic measures for major cardiac events and maternal death. Pregnancy heart team that has been working in Ukraine since 2013 does all its best to organize medical support for every pregnant woman with suspected HTAD. In this context, it is very important to collaborate with general practitioners and genetics to “catch” such patients before they become pregnant or in very early terms. Individualized plan of pregravidary preparation and medical care during pregnancy and delivery should be developed by a multidisciplinary team.

**Keywords:** heritable thoracic aortic disease, pregnancy, cardiac surgery.

Стаття надійшла в редакцію 14.04.2020 р.