

<http://mbiomorph67.ru/>
<http://mbiomorph67.ru/N-78-html/cont.htm>
<http://mbiomorph67.ru/N-78-html/TITL-78.htm>

<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/TITL.HTM>
<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-78-html/TITL-78.htm>
<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-78-html/cont.htm>

УДК: 616.12-007.2-053.1:575.24/.25

ГЕНЕТИКА ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА

© 2023 г. Степанян К. Ю.

В настоящее время раннее обнаружение и возможное предотвращение развития ВПС является одним из главных приоритетов пренатальной диагностики, но это возможно лишь в том случае, когда причина заболевания точно выявлена.

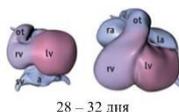
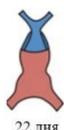
Ключевые слова: врожденные пороки сердца, морфогенез, генетические факторы, детерминанты формирования, причинные гены.

Врожденные пороки сердца (ВПС) – аномалии развития сердца, при которых имеются сообщения между камерами или препятствия кровотоку, отсутствующие в норме во внеутробной жизни. Распространенность врожденных дефектов сердца высока – 20-30% от числа всех врожденных пороков развития, а общепринятый минимальный расчетный показатель частоты встречаемости заболеваний, по данным статистики, составляет 8 случаев на 1 тыс. живорожденных [3].

Молекулярно-генетические аспекты развития врожденных пороков сердца являются интересной и быстро развивающейся областью медицинской науки. Актуальность данной проблемы объясняется тем, что в настоящее время точное выявление этиологии – один из главных приоритетов пренатальной диагностики, следовательно, очевидна детерминированность возможности оказания помощи при ВПС их выявляемостью в первые два триместра беременности. Однако это может стать затруднительным при отсутствии упорядоченной классификации генетических факторов, действие которых приводит к генезу наиболее распространенных врожденных аномалий сердца. В норме развитие сердца начинается на очень ранних этапах эмбриогенеза (15-16 день гестации) и складывается из нескольких стадий (рисунок 1) [5].

Любые нарушения нормального эмбриогенеза сердца вследствие генетических и средовых влияний или их комбинации ведут к развитию ВПС. Врожденные аномалии формируются вследствие нарушений морфогенеза на 2-ой – 8-ой неделях беременности и являются обширной нозологически разнообразной группой врожденных дефектов (таблица 1) [4].

**Эмбриогенез сердца
 (в норме)**



1) на этапе начала поздней гаструляции (16-17 день) кардиогенные клетки мезодермального происхождения формируются по обе стороны от средней линии и образуют 1-е и 2-е сердечные поля;

2) поля первичных сердечных клеток сходятся по средней линии в центре вентральной части эмбриона, образуя сердечный гребень в виде полумесяца. Клетки 1-го сердечного поля дают начало развитию левого желудочка, левого и правого предсердий, а клетки 2-го сердечного поля – правого желудочка, части предсердий и выносящего тракта;

3) клетки сердечного гребня на 24-й день внутриутробного развития вытягиваются в пульсирующую сердечную трубку, состоящую из эндотелия (окружен одним слоем клеток миокарда) и имеющую сосудистый синус;

4) постепенно трубка удлиняется, образуя правостороннюю петлю. Далее следует серия сложных этапов, посредством которых происходит реконструкция сердца из трубчатой в четырехкамерную структуру, а выносящий тракт оказывается на одной линии с формирующимися перегородками камер и атриовентрикулярным каналом;

5) к концу 9-й недели основные этапы формирования камер, клапанов и магистральных сосудов завершаются, однако полное созревание сердца происходит к концу гестационного периода.

Рис. 1. Основные этапы эмбриогенеза сердца

Таблица 1.

Классификация ВПС (патофизиологическая, Моргана-Мардера) с примерами, где ОАП – открытый артериальный проток, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ТМС – транспозиция магистральных сосудов, ИСЛА – изолированный стеноз легочной артерии

С обогащением малого круга кровообращения		С обеднением малого круга кровообращения		С обеднением большого круга кровообращения	Без нарушений гемодинамики
Без цианоза	С цианозом	Без цианоза	С цианозом	Без цианоза	
ОАП; ДМПП; ДМЖП; Атриовентрикулярная коммуникация.	- общий артериальный ствол; - ТМС; - С-м Эйзенменгера	ИСЛА.	- болезнь Фалло (триада, тетрада, пентада); - ТМС (со стенозом легочной артерии); - С-м Эбштейна.	- изолированный аортальный стеноз; - коарктация аорты.	- декстропозиция сердца; - аномалии положения аорты; - болезнь Толочинова-Роже.

В 80% случаев врожденный порок сердца является единственной аномалией новорожденного ребенка, и такой дефект называют изолированным вне зависимости от сложности изменений анатомии и выраженности гемодинамических нарушений. Около 20% детей с ВПС имеют различные внесердечные аномалии развития, что рассматривается в качестве синдромных форм.

Спектр причин, вызывающих патологические процессы формирования сердца и магистральных сосудов, весьма широк. В прошлые годы были выявлены тератогенные и средовые детерминанты многих врожденных сердечных аномалий, но генетические основы большинства ВПС до сих пор оставались неизвестными [2]. По результатам современных исследований установлено, что нередко они связаны с хромосомными aberrациями, и в общей сложности синдромальная патология обнаружена у 6-12% больных, наиболее распространенные хромосомные дефекты, которые ассоциированы с врожденными аномалиями сердца, перечислены в таблице 2.

Таблица 2.

Хромосомные aberrации, ведущие к генезу врожденных пороков сердца

<i>Хромосомное заболевание</i>	<i>Палитра наблюдаемых врожденных пороков сердца</i>
<i>Трисомии / частичные моносомии</i>	
<i>Терминальная делеция 11q (синдром Якобсена)</i>	ДМЖП, ДМПП, тетрада Фалло, аномалия Эбштейна, аномалии клапанов
<i>Делеция 1р36</i>	Аномалии восходящей аорты (дилатация, коарктация), транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, открытый артериальный проток, общий артериальный ствол, аномальное отхождение правой коронарной артерии
<i>Микродупликация / микроделеция</i>	
<i>Микродупликация 1q21.1</i>	Транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, стеноз клапана легочной артерии
<i>Микроделеция 22q11 (велокардио-фациальный синдром, СATCH22)</i>	Тетрада Фалло, коарктация аорты, изолированные аномалии дуги аорты, двойное отхождение артерий от правого желудочка, общий артериальный ствол
<i>Микроделеция 7q11.23 (синдром Вильямса)</i>	Мембранозный ДМЖП, гипоплазия аорты, синдром гипоплазии левого сердца, стеноз легочной артерии, надклапанный стеноз аорты, стеноз аортального клапана, гипоплазия/обструкция митрального клапана
<i>Анеуплоидии</i>	
<i>Синдром Дауна (трисомия 21)</i>	ДМЖП, ДМПП, открытый артериальный проток, тетрада Фалло
<i>Синдром Эдвардса (трисомия 18)</i>	ДМЖП, клапанная дисплазия, тетрада Фалло,
<i>Синдром Патау (трисомия 13)</i>	ДМПП, ДМЖП, тетрада Фалло, конотрункальные пороки, клапанная дисплазия
<i>Синдром Клайнфельтера (трисомия X, 47 XXY)</i>	Клапанная дисплазия, аномальное отхождение коронарных артерий от легочной артерии
<i>Синдром Шерешевского–Тернера (моносомия X, 45 XO)</i>	Коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, синдром гипоплазии левого сердца, стеноз аортального клапана
<i>Синдром X-полисомии (47 XXX)</i>	ДМПП, ДМЖП, стеноз легочной артерии, коарктация аорты

Доказано, что отдельные врожденные пороки сердца являются результатом дефектов в различных единичных генах (~10% наблюдений), причем существенное количество мутаций возникает de novo. На данный момент установлено, что гены, мутации которых определяют формирование ВПС, достаточно часто кодируют транскрипционные факторы, регуляторы метилирования и протеины сигнальных путей, ответственные за рост и дифференцировку клеток и тканей. Ведущие генные детерминанты

развития часто встречающихся врожденных дефектов сердца, известные в настоящее время, представлены на рисунке 2 [1, 5, 6].

Фенотипически ВПС варьируются от небольших септальных дефектов, которые могут облитерироваться без хирургического вмешательства, до проявляющихся значительной симптоматикой, однако не во всех случаях удается дифференцировать истинные причины их развития. Это обусловлено тем, что современные методы пренатальной диагностики не всегда позволяют вовремя выявить патологию, а на момент рождения аномалии, связанные с наличием генетических нарушений, практически не отличаются от тех, что детерминированы действием средовых факторов.

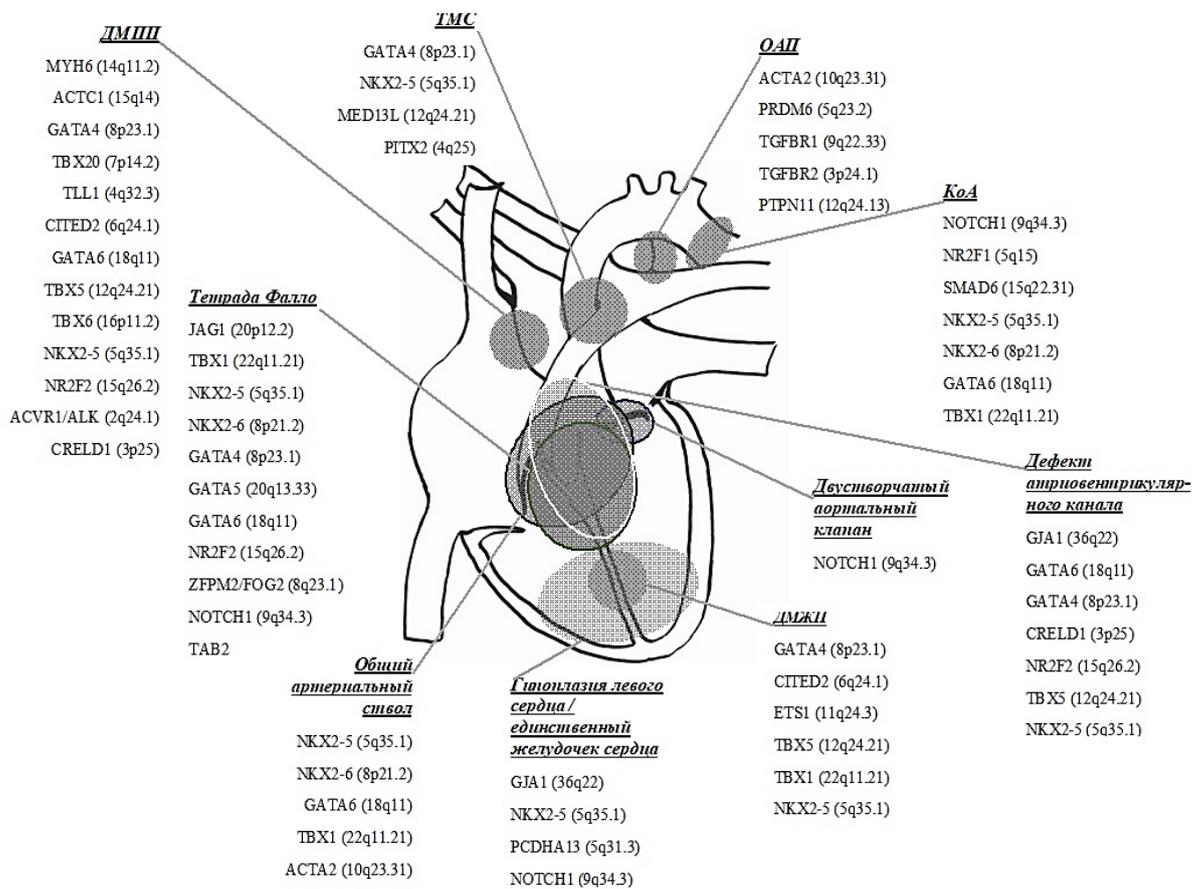


Рис. 2. Моногенные врожденные пороки сердца, их детерминанты (ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ТМС – транспозиция магистральных сосудов; ОАП – открытый артериальный проток; КоА – коарктация аорты)

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что различить генетические причины развития ВПС и мультифакториальные влияния не самая простая задача. Подобный вопрос, помимо научного, имеет и практическое значение, потому как установление точной причины развития

порока сердца необходимо для уточнения диагноза и анализа риска наследования заболевания.

Несмотря на сложность диагностики и раннего лечения врожденных пороков сердца, на сегодняшний день известны способы хирургического вмешательства, позволяющие предотвращать развитие критических форм дефектов и проводимые пренатально, – методы фетальной хирургии. На данный момент фетальная хирургия предлагает несколько вариантов вмешательств, один из них – метод чрескожного пункционного введения баллона для патологий, связанных с атрезией или обструкцией физиологических коммуникаций сердца.

Таким образом, эффективное применение методов пренатальной ДНК-диагностики и результативная оценка повторных случаев развития сердечных аномалий в процессе морфогенеза возможны лишь в случае, когда причина заболевания точно выявлена. Для исчерпывающего решения этой проблемы требуются дальнейшие более детальные исследования, однако имеющиеся генетические технологии уже способны оказать диагностическую помощь в предотвращении формирования различных форм ВПС.

Литература

1. Калмин, О.В. Аномалии развития органов и частей тела человека: [учеб. пособие] / О.В. Калмин, О.А. Калмина. – Ростов н/Д: Феникс, 2016. – 591 с.: ил. – (Высшее медицинское образование). – ISBN 978-5-222-26322-8.
2. Чепурных, Е.Е. Врожденные пороки сердца / Е.Е. Чепурных, Е.Г. Григорьев. – Текст: электронный // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 121-127. – URL: https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/457b7fef_2014-3.pdf (дата обращения: 29.12.2022).
3. КиберЛенинка: научная электронная библиотека (НЭБ) : [сайт]. – Москва, 2012- . – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perinatalnaya-kardiologiya-nastoyashee-i-budushee-chast-i-vrozhdennye-poroki-serdtsa> (дата обращения: 29.12.2022). – Режим доступа: свободный. – Текст: электронный.
4. Белорусский государственный медицинский университет: [сайт] / Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет». – Минск, 1921- . – 2023. – URL: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_1_child/2022-1/2-22/14-2/4k-1p-ped/1.pdf (дата обращения: 03.01.2023).
5. Заклязьминская, Е.В. Генетика и ДНК-диагностика врожденных пороков сердца / Е.В. Заклязьминская. – Текст: электронный // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 3. – Приложение. С. 14-20. – URL: https://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/521.html?SSr=070134893019ffffff27c__07e6020813071f-7aa2 (дата обращения: 04.01.2023).

6. National Center for Biotechnology Information: National Library of Medicine. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 05.01.2023). – Яз. англ. – Режим доступа: свободный. – Текст: электронный.

Автор

Степанян К. Ю. E-mail: stepanyan.kseniya@mail.ru

Научный руководитель – к.м.н., доц. Копьёва В.М. Смоленский государственный медицинский университет Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.

Stepanyan K.Y. E-mail: stepanyan.kseniya@mail.ru

Scientific adviser – Kopyova V.M, Assoc. Prof., Cand. Sc. (Medicine).

Smolensk State Medical University. 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю особую благодарность научному руководителю Копьёвой Валентине Михайловне, кандидату медицинских наук, доценту кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Глотову Владимиру Александровичу, доктору медицинских наук, заведующему кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Шантурову Алексею Александровичу и Силкину Максиму Сергеевичу, препараторам кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» за ценные советы и рекомендации при написании настоящей статьи.

GENETICS OF CONGENITAL HEART ABNORMALITIES

Stepanyan K. Y.

Early detection and possible prevention of CHD is now a top priority in prenatal diagnosis, but this is only possible if the cause of the disease is accurately identified.

Key words: congenital heart disease, morphogenesis, genetic factors, determinants of formation, causative genes.

Кафедра анатомии человека
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России.
г. Смоленск

Поступила в редакцию 19.04.2023.