

Распространенность и факторы риска дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта

М.Е. Аксенова, К.М. Тутельман, Л.Л. Аникальчук

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Prevalence and risk factors for dilatation of sinus of Valsalva in boys with X-linked Alport syndrome

M.E. Aksenova, K.M. Tutelman, L.L. Anikalchuk

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

X-сцепленный синдром Альпорта — моногенное мультисистемное заболевание, обусловленное нарушением синтеза $\alpha 5$ -цепи коллагена IV типа. Считается, что дилатация аорты может быть одним из проявлений синдрома.

Цель исследования. Определить распространенность и факторы риска дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта.

Методы исследования. В одноцентровое ретроспективное исследование вошли 67 мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта (возраст $10,2 \pm 4,6$ года), группу сравнения составили 20 мальчиков с аномалиями развития органов мочевой системы (возраст $12,2 \pm 4,8$ года). Всем пациентам проводили общее клинико-лабораторное и эхокардиографическое обследование. Аорту измеряли парастернально на уровне синуса Вальсальвы, ее диаметр более 2 z-критериев по поверхности тела ребенка расценивали как дилатацию синуса Вальсальвы.

Результаты. Дилатацию синуса Вальсальвы имели 10% детей с X-сцепленным синдромом Альпорта и 15% детей группы сравнения ($p=0,47$). Показана ассоциация дилатации синуса Вальсальвы с индексом массы тела ($p=0,019$), дилатацией ($p=0,01$) и гипертрофией левого желудочка ($p=0,01$) у детей с аномалиями развития органов мочевой системы, с низким индексом массы тела ($p=0,02$) и дилатацией левого желудочка ($p=0,03$) в группе детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. Не выявлено связи между диаметром синуса Вальсальвы и уровнем артериального давления, скоростью клубочковой фильтрации, степенью протеинурии и характером мутации в гене COL4A5.

Заключение. Распространенность дилатации синуса Вальсальвы у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта выше, чем в популяции в целом, но не отличается от таковой среди пациентов с хроническими болезнями почек другой этиологии. Факторами риска дилатации синуса Вальсальвы служат низкий индекс массы тела и дилатация левого желудочка. Ограничения исследования: малый объем выборки, превалирование пациентов младшего возраста с хронической болезнью почек I–II стадии и миссенс-мутациями в гене COL4A5.

Ключевые слова: мальчики, X-сцепленный синдром Альпорта, COL4A5, сердечно-сосудистые болезни, дилатация корня аорты, синус Вальсальвы.

Для цитирования: Аксенова М.Е., Тутельман К.М., Аникальчук Л.Л. Распространенность и факторы риска дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 45–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-45-50

X-linked Alport syndrome is multisystem disease caused by mutation in COL4A5. Aortic dilatation described in X-linked Alport syndrome is considered a specific manifestation of the disease.

Purpose. To define prevalence and risk factors for aortic dilatation in boys with X-linked Alport syndrome.

Methods. Retrospective cross-section single center study included boys with X-linked Alport syndrome ($n=67$, age 10.2 ± 4.6), comparison group consisted of boys with congenital urinary tract abnormalities ($n=20$, age 12.2 ± 4.8). All patients underwent on clinical-laboratory examination and echocardiography. Aorta was measured in the parasternal long-axis view at level of the sinus of Valsalva, aortic dilatation was determined by z-score >2 for BSA.

Results. The prevalence of sinus of Valsalva dilatation did not differ between two groups (0.1 vs 0.15 ; $p=0.47$). The sinus of Valsalva dilatation was associated with body mass index ($p=0.019$), left ventricular diastolic diameter ($p=0.01$) and left ventricular mass ($p=0.01$) in children with congenital urinary tract abnormalities, with body mass index ($p=0.02$) and left ventricular diastolic diameter ($p=0.03$) in boys with Alport syndrome. No statistically significant effect of blood pressure level, proteinuria, eGFR and type of COL4A5 mutation on aortic dilatation has been demonstrated.

Conclusion. The prevalence of aortic dilatation in boys with X-linked Alport syndrome is higher than in general population, but comparable to children with congenital urinary tract abnormalities. The body mass index and left ventricular diastolic diameter were associated with aortic dilatation in Alport syndrome males. We did not show the relationship between blood pressure load, proteinuria, eGFR and aortic dilatation. Study limitations: small sample size, prevalence of young patients with chronic kidney diseases stage 1–2 and missense mutations in the COL4A5 gene.

Key words: boys, X-linked Alport syndrome, COL4A5, cardiovascular diseases, root of aorta, aortic root dilatation, sinus of Valsalva.

For citation: Aksenova M.E., Tutelman K.M., Anikalchuk L.L. Prevalence and risk factors for dilatation of sinus of Valsalva in boys with X-linked Alport syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(3): 45–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-45-50

Х-сцепленный синдром Альпорта — моногенное заболевание, связанное с мутациями в гене COL4A5, кодирующем цепь $\alpha 5$ коллагена IV типа. Основными проявлениями синдрома служат прогрессирующая нефропатия, двусторонняя сенсоневральная тугоухость и заболевания глаз. Учитывая клинические описания развития угрожающих жизни диссекции аорты, разрывов аневризм аорты, артерий головного мозга и коронарных сосудов, расширения аорты у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, а также участие цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа в формировании мембраны гладкомышечных клеток аорты и артерий, многие исследователи рассматривают сосудистые заболевания как одно из проявлений синдрома [1–13].

Цель исследования: определить распространенность и факторы риска формирования дилатации корня аорты у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта.

Характеристика детей и методы исследования

В одноцентровое пилотное ретроспективное исследование были включены 67 мальчиков с генетически-подтвержденным X-сцепленным синдромом Альпорта в возрасте 5–18 лет (средний возраст $10,2 \pm 4,6$ года), хронической болезнью почек I–III стадии, не имеющие сопутствующих заболеваний сердца и легких. Группу сравнения составили 20 мальчиков (средний возраст $12,2 \pm 4,8$ года) с врожденными пороками развития органов мочевой системы, хронической болезнью почек I–III стадии.

Всем детям проводили клиничко-лабораторное обследование: определение уровня физического развития с расчетом индекса массы тела, разовое измерение артериального давления (АД), суточное мониторирование АД с определением средних уровней (выражены в z-критериях) суточного систолического (zСАД), диастолического (zДАД), среднего АД (zСрАД), пульсового АД (zПАД), определение степени протеинурии (протеинурию ≥ 1000 мг/м²/сут расценивали как нефротического уровня), скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца 2009 г. (pСКФ; норма 90–140 мл/мин/1,73 м²). Критерием

артериальной гипертензии считали уровень АД $>95\%$ в соответствии с полом, возрастом и ростом пациента. Мутации в гене COL4A5 классифицировали как миссенс и немиссенс. Эхокардиографию проводили по стандартной методике на аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия). Диаметр аорты измеряли на уровне синуса Вальсальвы в В-режиме, у всех пациентов определяли конечный диастолический объем левого желудочка (zКДОЛЖ), фракцию выброса по Симпсону (ФВ, %), массу миокарда левого желудочка (zММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (zИММЛЖ), выраженные в z-критериях, нормированных по площади поверхности тела ребенка (значения >2 z расценивали как увеличение), относительную толщину стенки левого желудочка (ОТЛЖ).

Исследование проводилось в соответствии с нормами Хельсинской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (№13 от 11.02.2023 г). Статистический анализ данных осуществляли в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные выражали в медианных (Me [Q1; Q3]) и средних ($M \pm m$) значениях; качественные признаки — в абсолютных значениях и долях (q). Сравнение независимых групп количественных данных проводили с использованием парного параметрического критерия Стьюдента при нормальном распределении и непараметрического критерия U Манна–Уитни–Вилкоксона при распределении признака, отличным от нормального. Для сравнения групп количественных данных использовали параметрический дисперсионный анализ и дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса, качественных данных — с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Влияния на исход отдельных факторов исследовали с применением одно и многофакторного регрессионного анализа. Критерием статистической значимости различий был принят уровень $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по клиничко-лабораторным характеристикам, за исключением скорости клубочковой фильтрации, уровень которой был ниже у пациентов группы сравнения (см. таблицу). Дилатация синуса Вальсальвы выявлена у 7 мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта и 3 детей группы сравнения ($q_1=0,1$ и $q_2=0,15$ соответственно; $p=0,47$). В отличие от детей с нормальными размерами синуса Вальсальвы пациенты с расширением корня аорты имели более низкий индекс массы тела ($16,1 \pm 2,1$ и $19,2 \pm 4,2$ кг/м² соответственно; $p=0,019$), более высокие zКДОЛЖ ($0,2$ [–0,1; 1,8] и $-1,2$ [–2,1; 0,6] соответственно; $p=0,008$), zММЛЖ ($1,8$ [1,6; 3,2] и $1,02$ [0,6; 1,6] соответственно; $p=0,01$) и тенденцию к более низ-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–3699–1884
e-mail: maksyonova@pedklin.ru

Тутельман Константин Моисеевич — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, детский кардиолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0003–4418–0269

Аникальчук Лилия Леонидовна — врач функциональной диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица. Сравнительная характеристика групп пациентов
Table. Characteristics of patient groups

Параметр	Синдром Альпорта (n=67)	Группа сравнения (n=20)	p
Возраст, годы ($M \pm m$)	10,2 $\pm$ 4,6	12,2 $\pm$ 4,8	0,18
ИМТ, кг/м ² ($M \pm m$)	18,2 $\pm$ 4,3	20,2 $\pm$ 5,5	0,16
САД, z (Me [Q1; Q3])	-0,15 [-0,98; 0,49]	-0,12 [-0,49; 0,12]	0,90
ДАД, z (Me [Q1; Q3])	-0,31 [-0,86; 0,44]	0,56 [-0,34; 1,11]	0,19
СрАД, z (Me [Q1; Q3])	-0,09 [-0,81; 0,58]	0,17 [-0,34; 0,61]	0,55
Протеинурия, мг/м ² (Me [Q1; Q3])	209 [75; 1062]	9 [0; 265]	0,14
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² ($M \pm m$)	99,27 $\pm$ 20,92	73,27 $\pm$ 18,81	<0,001
Диаметр СВ, z ($M \pm m$)	0,51 $\pm$ 0,13	0,46 $\pm$ 0,07	0,43
КДЛЖ, z (Me [Q1; Q3])	-0,85 [-2,63; 0,71]	-1,61 [-3,18; 0,4]	0,50
ММЛЖ, z (Me [Q1; Q3])	1,02 [0,69; 3,2]	1,14 [-0,67; 3,18]	0,52
ОТЛЖ ($M \pm m$)	0,29 $\pm$ 0,04	0,31 $\pm$ 0,06	0,12

кой рСКФ (92 $\pm$ 25 и 106 $\pm$ 20 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p=0,06$). Возраст (11,3 $\pm$ 3,5 и 11,5 $\pm$ 3,2 года соответственно; $p=0,92$), уровень zСрАД (-0,43 [-1,3; 0,6] и -0,02 [-1,1; 0,8] соответственно; $p=0,29$), zПАД (-0,23 [-1,2; 0,8] и -0,22 [-0,8; 0,6] соответственно; $p=0,32$), протеинурия (1290 [200; 2730] и 848 [180; 1020] мг/м² соответственно; $p=0,22$), частота артериальной гипертензии (0,05 и 0 соответственно; $p=0,08$), снижения рСКФ (0,28 и 0,29 соответственно; $p=0,95$), протеинурии нефротического уровня (0,23 и 0,43 соответственно; $p=0,38$) были сопоставимы в группе детей с нормальным и увеличенным диаметром синусом Вальсальвы.

Подгруппы пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, имеющих и не имеющих дилатацию синуса Вальсальвы, не различались по возрасту (9,7 $\pm$ 4,3 и 10,3 $\pm$ 4,6 года соответственно; $p=0,74$), индексу массы тела (17,1 $\pm$ 2,1 и 18,3 $\pm$ 4,5 кг/м² соответственно; $p=0,49$), zСрАД (-0,01 [-0,05; 0,02] и -0,05 [-0,11; 0,01] соответственно; $p=0,99$), zПАД (-0,33 [-1,1; 0,4] и -0,28 [-0,7; 0,4] соответственно; $p=0,26$), рСКФ (98,1 $\pm$ 20,3 и 99,4 $\pm$ 21,1 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p=0,87$). У мальчиков с расширением синуса Вальсальвы отмечена более высокая степень протеинурии (1899 [830; 2500] и 579,7 [170; 790] мг/м² соответственно; $p=0,01$), zММЛЖ (4,23 [2,8; 4,6] и 0,91 [-1,2; 1,8] соответственно; $p=0,008$), zКДЛЖ (1,8 [1,5; 2,4] и -1,3 [-1,8; 0,3] соответственно; $p=0,02$) и ИММЛЖ (41,5 $\pm$ 8,3 и 32,6 $\pm$ 8,6 соответственно; $p=0,011$) по сравнению с пациентами без дилатации синуса Вальсальвы. Не выявлено зависимости диаметра синуса Вальсальвы от характера мутации в гене COL4A5: расширение корня аорты имели 3 из 19 детей с немиссенс-мутациями и 4 из 48 мальчиков с миссенс-мутациями ($q=0,16$ и $q=0,08$ соответственно; $p=0,38$). Регрессионный анализ показал, что диаметр синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Аль-

порта коррелирует с индексом массы тела ($\beta=-0,27$; $p=0,02$), zКДЛЖ ($\beta=0,26$; $p=0,03$) (см. рисунок). При многофакторном регрессионном анализе выявлено, что zКДЛЖ ($\beta=0,25$; $p=0,04$) оказывает независимое влияние на дилатацию синуса Вальсальвы у детей основной группы.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у 10% мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта имелась дилатация синуса Вальсальвы; это больше, чем в детской популяции в целом (2,3%) и у детей с артериальной гипертензией (2,8%), но соответствует распространенности расширения аорты у детей с хроническими болезнями почек II–III стадии: 6% из 501 обследованных, 8% у мальчиков [14, 15]. Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая развитие аневризм артерий, у детей и взрослых с хроническими болезнями почек связывают с хроническим воспалением, метаболическими нарушениями, артериальной гипертензией, осложняющими течение заболеваний почек и предрасполагающими к преждевременному старению сосудов [16–19]. В нашем исследовании не продемонстрировано влияния скорости клубочковой фильтрации на диаметр синуса Вальсальвы, что отчасти может быть связано с преобладанием среди обследованных детей с хроническими болезнями почек I–II стадии ($q=0,97$). Уровень артериального давления также не влиял на диаметр синуса Вальсальвы, что, с одной стороны, не противоречит результатам предшествующих исследований, в которых такая ассоциация выявлялась непостоянно, с другой стороны, может объясняться низкой частотой артериальной гипертензии в исследуемой выборке ($q=0,1$) [15–17]. Нами показана ассоциация дилатации синуса Вальсальвы с низким индексом массы тела, увеличением массы и конечного диастолического объема левого желудочка, что полностью согласуется с данными литературы [15–17]. Низкий индекс массы тела как проявление белково-энергети-

ческого дефицита у детей с хроническими болезнями почек рассматривается как фактор риска расширения аорты; механизм увеличения конечного диастолического объема левого желудочка в отсутствие перегрузки давлением и/или аортальной недостаточности неясен [15].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что цепи $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ коллагена IV типа образуют базальную мембрану гладкомышечных клеток аорты [13]. Морфологическое исследование препа-

ратов аорты у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта выявляет дезорганизацию базальной мембраны с отсутствием/снижением в ней экспрессии цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа, что может доказывать патогенетическое значение мутации в гене *COL4A5* в развитии заболеваний аорты [3, 10]. В то же время генетическое обследование больших когорт пациентов с аортопатиями до настоящего времени не продемонстрировало ассоциации заболеваний аорты с мутациями в гене *COL4A5* [20–22]. По данным базы Human

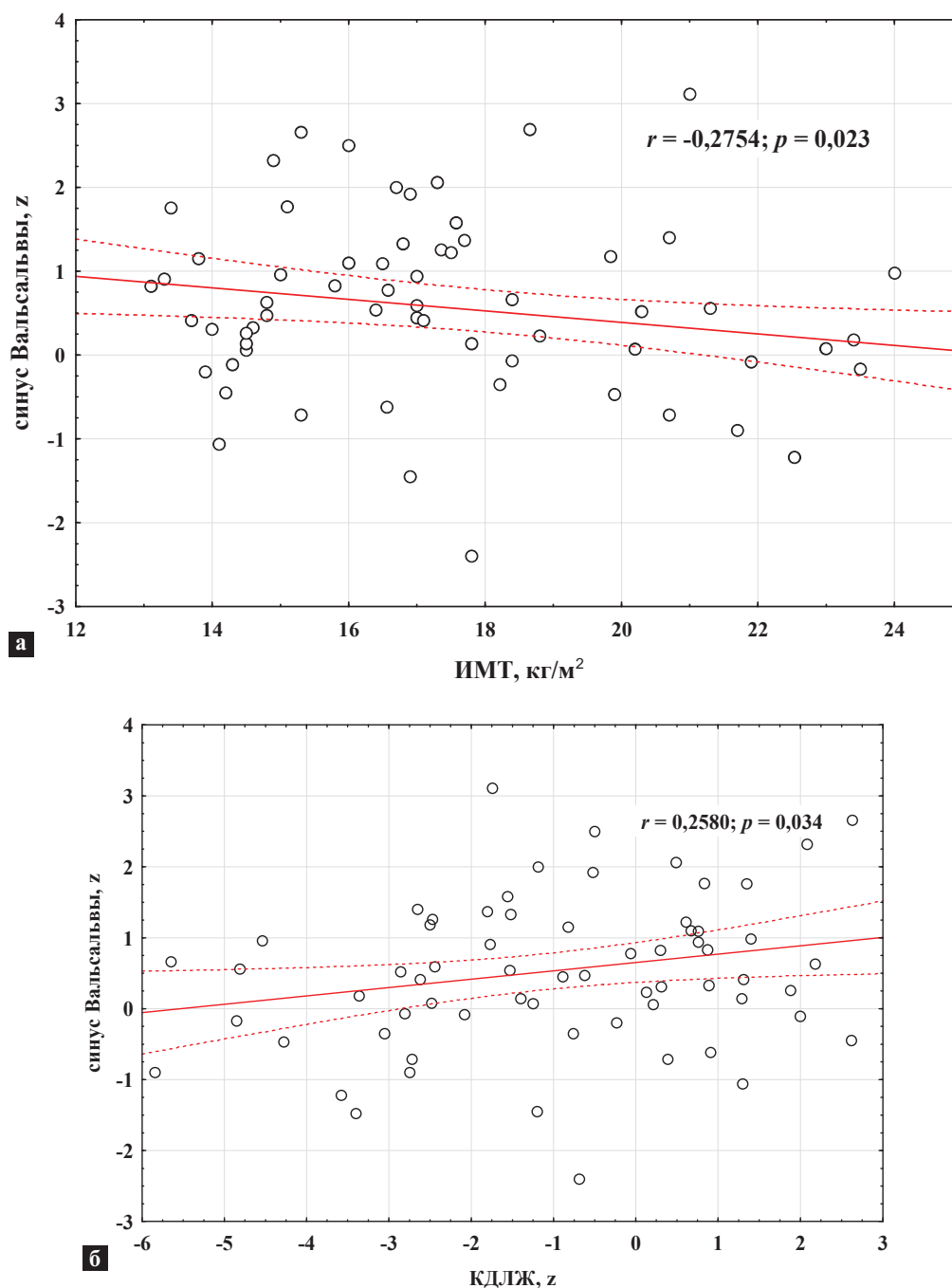


Рисунок. Диаметр синуса Вальсальвы (z-критерий) у мальчиков с X-СА в зависимости от индекса массы тела (ИМТ; а) и конечного диастолического объема левого желудочка (zКДЛЖ, б). Составлено автором.
Figure. Relation of sinus of Valsalva diameter (z-score) in boys with X-linked Alport syndrome with body mass index (а) and left ventricular end-diastolic diameter (б).

phenotype ontology, ген *COL4A5* не входит в 165 генов, ассоциированных с развитием аневризмы аорты [23]. Можно предположить, что заболевания аорты не служат непосредственным проявлением синдрома Альпорта, а обусловлены влиянием других факторов (генетических, ассоциированных с хроническими болезнями почек) или дефект цепи $\alpha 5$ коллагена IV типа предрасполагает к развитию аортопатий у пациентов группы риска. Отсутствие корреляции между характером мутации *COL4A5*, тяжестью проявлений заболевания почек (степень протеинурии, скорость клубочковой фильтрации) и диаметром синуса Вальсальвы у наших пациентов, а также наличие таких факторов риска, как неконтролируемая артериальная гипертензия при хронической болезни почек II–V стадии ($n=8$), хроническая болезнь почек IV–V стадии ($n=3$), двустворчатый клапан аорты ($n=1$), у 12 из 17 ранее описанных в литературе пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта и аортопатиями свидетельствуют в пользу этой теории [1–11].

Существенное ограничение нашего исследования состоит в молодом возрасте анализируемой выборки: за исключением 3 случаев развития сосудистых осложнений в раннем возрасте (подростки 13 лет с хронической болезнью почек V стадии и 14 лет после травмы, мужчина 25 лет с хронической болезнью почек V стадии) у большинства описанных в литературе пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта

аортопатии манифестировали после 35 лет [1–11]. Для получения более достоверных данных об ассоциации X-сцепленного синдрома Альпорта с заболеваниями аорты необходимо увеличить выборку обследуемых с включением пациентов старшего возраста и хронической болезнью почек III–V стадии.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования было получено, что распространенность дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта соответствует таковой у детей с другими хроническими болезнями почек; дилатация синуса Вальсальвы не зависит от характера мутаций в гене *COL4A5*, тяжести заболевания почек, но коррелирует с индексом массы тела и конечным диастолическим объемом левого желудочка. Для практики это означает, что дети с X-сцепленным синдромом Альпорта, вероятно, не нуждаются в проведении регулярного эхокардиографического скрининга в отсутствие других показаний. Однако результаты нашего исследования не позволяют сделать выводы относительно тактики ведения взрослых пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, имеющих дополнительные факторы риска, обусловленные прогрессированием заболевания почек. Эпидемиологические исследования необходимы для уточнения связи между заболеваниями аорты и X-сцепленным синдромом Альпорта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vaicys C., Hunt C.D., Heary R.F. Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with Alport's syndrome — a new expression of type IV collagenopathy: case report. *Surg Neurol* 2000; 54(1): 68–72. DOI: 10.1016/S0090-3019(00)00253-6
2. Lyons O.T., St John E.R., Morales J.P., Chan Y.C., Taylor P.R. Ruptured thoracoabdominal aortic aneurysm in a renal transplant patient with Alport's syndrome. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(6): 816–818. DOI: 10.1016/j.avsg.2007.06.004
3. Kashtan C.E., Segal Y., Flinter F., Mäkanjuola D., Gan J-S., Watnick T. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3554–3560. DOI: 10.1093/ndt/gfq271
4. Earl T.J., Khan L., Hagau D., Fernandez A.B. The spectrum of aortic pathology in Alport syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 821–822. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.06.024
5. Díez-del Hoyo F., Sanz-Ruiz R., Díez-Villanueva P., Núñez-García A., Casado-Plasencia A., Angulo-Llanos R. et al. A novel cardiovascular presentation of Alport Syndrome: Spontaneous coronary artery dissection. *Intern J Cardiol*. 2014; 177(3): e133–e4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.065
6. Anuwatworn A., Sethi P., Steffen K., Jonsson O., Petrasko M. Spontaneous Coronary Artery Dissection: A Rare Manifestation of Alport Syndrome. *Case Rep Cardiol* 2017; 2017: 1705927. DOI: 10.1155/2017/1705927
7. Auer J., Lamm G. Multiple Coronary Artery Aneurysms in Alport Syndrome. *J Invasive Cardiol* 2019; 31(12): E392–3. PMID: 31786532
8. Patel J., Abt P., Cheng K., Aurigemma G., Rosenthal L. Type A Dissection in a Patient With Alport Syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13(12): e010701. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.010701
9. Takeda M., Minagawa T., Hiranuma W., Matsuoka T., Shimizu T., Kawamoto S. A Case of Alport Syndrome Associated with Recurrent Stanford Type B Aortic Dissections. *Ann Vasc Dis* 2022; 15(2): 142–145. DOI: 10.3400/avd.cr.22–00010
10. Kamiar A., Alitter Q., Capcha J.M.C., Saad A., Webster K.A., Shehadeh L.A. Ascending aortic aneurysm and histopathology in Alport syndrome: a case report. *BMC Nephrol* 2023; 24(1): 300. DOI: 10.1186/s12882–023–03345–5
11. Nishiori H., Sakata T., Makino S-I., Kawakami M., Matsuoka G. Alport syndrome: A case study of chronic type A aortic dissection. *J Card Surg* 2022; 37(7): 2134–2137. DOI: 10.1111/jocs.16496
12. Грознова О.С., Тоскин Д.И., Шенцева Д.В., Довгань М.И. Дилатация корня аорты у больных с синдромом Альпорта. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(1): 69–73. [Groznova O.S., Toskin D.I., Shentseva D.V., Dovgan M.I. Aortic root dilatation in patients with Alport's syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 69–73. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–69–73
13. Borza D.B., Bondar O., Ninomiya Y., Sado Y., Naito I., Todd P., Hudson B.G. The NC1 domain of collagen IV encodes a novel network composed of the alpha 1, alpha 2, alpha 5, and alpha 6 chains in smooth muscle basement membranes. *J Biol Chem* 2001; 276(30): 28532–28540. DOI: 10.1074/jbc.M103690200
14. Gupta-Malhotra M., Devereux R.B., Dave A., Bell C., Portman R., Milewicz D. Aortic dilatation in children with systemic

- hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(4): 239–245. DOI: 10.1016/j.jash.2014.01.002
15. *Madueme P.C., Ng D.K., Guju L., Longshore L., Moore V., Jefferies L. et al.* Aortic dilatation in children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(6): 1023–1031. DOI: 10.1007/s00467–019–04469–3
 16. *Kaddourah A., Uthup S., Madueme P., O'Rourke M., Hooper D.K., Taylor M.D. et al.* Prevalence and predictors of aortic dilation as a novel cardiovascular complication in children with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2015; 83(5): 262–271. DOI: 10.5414/CN108489
 17. *Quennelle S., Ovaert C., Cailliez M., Garaix F., Tsimaratos M., El Louali F.* Dilatation of the aorta in children with advanced chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(7): 1825–1831. DOI: 10.1007/s00467–020–04887–8
 18. *Matsushita K., Ballew S.H., Wang A.Y.M., Kalyesubula R., Schaeffner E., Agarwal R.* Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18: 696–707. DOI: 10.1038/S41581–022–00616–6
 19. *Matsushita K., Kwak L., Ballew S.H., Grams M.E., Selvin E., Folsom A.R. et al.* Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2018; 279: 107–113. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.043
 20. *De Cario R., Giannini M., Cassioli G., Kura A., Gori A.M., Marcucci R. et al.* Tracking an Elusive Killer: State of the Art of Molecular-Genetic Knowledge and Laboratory Role in Diagnosis and Risk Stratification of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(8): 1785. DOI: 10.3390/diagnostics12081785
 21. *Papadopoulou E., Bouzarelou D., Tsaousis G., Papathanasiou A., Vogiatzi G., Vlachopoulos C. et al.* Application of next generation sequencing in cardiology: current and future precision medicine implications. *Front Cardiovasc Med* 2023; 23(10): 1202381. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1202381
 22. *Roychowdhury T., Klarin D., Levin M.G., Spin J.M., Rhee Y.H., Deng A. et al.* Genome-wide association meta-analysis identifies risk loci for abdominal aortic aneurysm and highlights PCSK9 as a therapeutic target. *Nat Genet* 2023; 55(11): 1831–1842. DOI: 10.1038/s41588–023–01510-y
 23. Human phenotype ontology: <https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0004942> / Ссылка активна на 14.01.2024.

Поступила: 26.02.24

Received on: 2024.02.26

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.