



БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова

Санкт-Петербург
2013

Главный редактор
Е.В. Шляхто

Editor-in-Chief
E. Shlyakhto

Зам. главного редактора
А.О. Конради
М.А. Карпенко

Vice-editors
A. Konradi
M. Karpenko

Секретарь
Н.Г. Авдонина

Secretary
N. Avdonina

Члены редакционной коллегии
Е.И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
В.А. Барт (Санкт-Петербург)
О.А. Беркович (Санкт-Петербург)
В.Н. Вавилов (Санкт-Петербург)
М.М. Галагудза (Санкт-Петербург)
Е.Н. Гринева (Санкт-Петербург)
М.Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
А.Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург)
Д.О. Иванов (Санкт-Петербург)
Т.Л. Каронова (Санкт-Петербург)
М.А. Карпенко (Санкт-Петербург)
А.А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д.И. Курапеев (Санкт-Петербург)
О.М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А.О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А.В. Рудакова (Санкт-Петербург)
Г.Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В.Н. Солнцев (Санкт-Петербург)
Л.А. Сорокина (Санкт-Петербург)
В.А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Editorial board
E. Baranova (St. Petersburg)
E. Barancevich (St. Petersburg)
V. Bart (St. Petersburg)
O. Berkovich (St. Petersburg)
V. Vavilov (St. Petersburg)
M. Galagudza (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)
M. Gordeev (St. Petersburg)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zaritskii (St. Petersburg)
E. Zemtsovskiy (St. Petersburg)
D. Ivanov (St. Petersburg)
T. Karonova (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)
D. Kurapeev (St. Petersburg)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Rudakova (St. Petersburg)
G. Salogub (St. Petersburg)
V. Solntsev (St. Petersburg)
L. Sorokina (St. Petersburg)
V. Tsirlin (St. Petersburg)



**Федеральный Центр
сердца, крови и эндокринологии
им. В.А. Алмазова**

**Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

Подача рукописей и переписка с авторами,
размещение рекламы и подписка
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Издательство
«ФОНД ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

Адрес: 194156, Санкт-Петербург,
пр. Пархоменко, д. 15, лит.Б.

Телефоны издательства: (812) 702 37 16

Бюллетень зарегистрирован
в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-38713 от 22.01.2010 г.

Тираж 1100 экз.

Тематическая рассылка по специалистам.

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать»
подписной индекс 57992**

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в бюллетене, допускается
только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов.

ISSN 2078-8150

Верстка П.В. Морозов

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	4
КАРДИОХИРУРГИЯ	
<i>Гаврилюк Н.Д., Успенский В.Е., Иртюга О.Б., Гордеев М.Л.</i> Двустворчатый аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты. Часть I: Анатомические особенности и этиопатогенез	5
<i>Успенский В.Е., Гаврилюк Н.Д., Иртюга О.Б., Гордеев М.Л.</i> Двустворчатый аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты. Часть II: Диагностика и лечение	12
<i>Малашичева А.Б., Моисеева О.М., Успенский В.Е., Фрейлихман О.А., Костина Д.А., Гаврилюк Н.Д., Хромова Н.В., Пономарева Г.М., Стариков А.С., Берникова О.Г., Костарева А.А.</i> TGF-beta в патогенезе аневризмы грудной аорты	19
<i>Ярков И.В., Исаков С.В., Елисеев Л.Е., Гурищенков А.В., Яхно О.Ю., Сухова И.В., Гордеев М.Л.</i> Результаты применения метода непрерывной шовной аннулопластики для коррекции митральной недостаточности неишемической этиологии	24
<i>Маричев А.О., Даценко С.В., Никитина А.В., Васильева Е.Ю., Михайлов А.П., Наймушин А.В., Баутин А.Е.</i> Гиперлактатемия при низкой экстракции кислорода в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств	33
<i>Побединцева Ю.А., Кудлачев В.А., Баутин А.Е., Комличенко Э.В., Моисеева О.М., Наймушин А.В., Михайлова М.В., Столица А.А.</i> Анестезиологическое обеспечение в периоперационном периоде абдоминального родоразрешения у пациенток с легочной гипертензией	40
СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЕ ДИСПАЗИИ	
<i>Земцовский Э.В., Горбунова В.Н.</i> Общая характеристика наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани	47
<i>Земцовский Э.В., Корицунова А.Л., Белоусова Т.И., Лобанов М.Ю., Убелс М.А., Красавина Д.А., Парфенова Н.Н.</i> Плоскостопие и остеопороз как признаки системного вовлечения соединительной ткани у лиц молодого возраста	56
<i>Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю., Малев Э.Г., Вютрих Е.В., Бергмане О.А., Земцовский Э.В.</i> Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности	62
КАРДИОЛОГИЯ	
<i>Краснова О.А., Ситникова М.Ю.</i> Полиморфные варианты по генам ACE, AGT и ADRB2 и их комбинации у мужчин с систолической ХСН ишемической этиологии: особенности распределения и влияние на прогноз	70
<i>Гончарова Н.С., Казымлы А.В., Наймушин А.В., Моисеева О.М.</i> Анализ медикаментозной терапии у больных с легочной артериальной гипертензией по данным регистра ФЦСКЭ	77
<i>Емельянов И.В., Авдоница Н.Г., Звартау Н.Э., Конради А.О.</i> Алгоритмы медикаментозной терапии пациентов с резистентной артериальной гипертензией	86
<i>Ваулина Д.А., Свиричев Ю.В., Цой У.А., Коростовцева Л.С., Семенов А.П., Непран В.И., Кравченко С.В., Конради А.О.</i> Синдром апноэ во сне при акромегалии: случайный попутчик или постоянный спутник?	99
<i>Рыжкова Д.В., Болдуева С.А., Костина И.С., Колесниченко М.Г., Нестеров С.</i> Возможности позитронной эмиссионной томографии с 82RB-хлоридом для диагностики кардиального синдрома Х	106
<i>Митрофанова Л.Б., Митрофанов Н.А., Грохотова В.В., Гордеева М.В., Пахомов А.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., Ковальский Г.Б.</i> Сопоставление данных морфологического исследования и магнитно-резонансной томографии сердца у лиц с аритмогенной дисплазией правого желудочка	113



Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами тематический номер журнала «Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», посвященный целому ряду актуальных проблем кардиологии. Вашему вниманию будут предложены обзорные статьи, анализирующие механизмы формирования, методы диагностики, профилактики и лечения аневризм аорты, проблема которых неразрывно связана с наследственными нарушениями соединительной ткани. Практических врачей несомненно заинтересуют результаты оригинальных исследований, демонстрирующих возможности современных лучевых методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционно особый интерес вызывают работы, посвященные анализу медикаментозной терапии и факторов, определяющих прогноз заболеваний сердца и сосудов.

Редакция журнала благодарит всех своих читателей за внимание и поддержку, а также надеется, что опубликованные в этом номере работы вызовут интерес у врачей различных специальностей и будут способствовать росту их профессионализма.

С уважением,
член редколлегии журнала,
заместитель директора Института
сердца и сосудов, заведующая
научно-исследовательским отделом
некоронарогенных заболеваний сердца
ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
д.м.н. *О.М. Мусеева*

ДВУСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН И РАСШИРЕНИЕ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ Часть I: Анатомические особенности и этиопатогенез

Н.Д. Гаврилюк, В.Е. Успенский, О.Б. Иртюга, М.Л. Гордеев

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Гаврилюк Наталья Дмитриевна — младший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий; Успенский Владимир Евгеньевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца; Иртюга Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий; Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИО кардиоторакальной хирургии.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: n.d.pimenova@gmail.com (Гаврилюк Н.Д.).

Резюме

Двустворчатый аортальный клапан — наиболее часто встречающийся врожденный порок сердца. Немалая доля людей с этим пороком доживает до старости без каких-либо серьезных проблем со стороны аортального клапана, однако в ряде случаев вследствие различных процессов формируется гемодинамически значимый порок этого клапана. Пациенты с таким пороком имеют определенные клинические проявления, нарушения кровотока на аортальном клапане относительно легко диагностируются и, как правило, больные вовремя направляются на хирургическое лечение. Другим состоянием, ассоциированным с наличием двустворчатого аортального клапана, является расширение восходящего отдела аорты. Существуют различные теории, объясняющие формирование аневризм аорты в данной ситуации, однако на сегодняшний день отсутствует единый взгляд на проблему, нет четких и общепринятых подходов к диагностике, ведению пациентов, определению показаний к лечению и видам последнего. В данном обзоре, состоящем из двух частей, мы постарались рассмотреть проблему ассоциированного с двустворчатым аортальным клапаном расширения аорты с различных точек зрения и предложить ряд решений, направленных на улучшение оказания помощи данной категории пациентов с позиции кардиолога и кардиохирурга.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, этиопатогенез, аневризма аорты.

BICUSPID AORTIC VALVE AND ASCENDING AORTA DILATATION Part I. Anatomical features and etiopathogenesis

N.D. Gavriljuk, V.E. Uspenskiy, O.B. Irtyuga, M.L. Gordeev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: n.d.pimenova@gmail.com (Natalja D. Gavriljuk — junior researcher in Research Laboratory of Cardiomyopathy).

Abstract

Bicuspid aortic valve is the most common congenital heart disease. Numerous people live with this disease till an old age without any serious problems with aortic valve. However, in some cases, serious aortic valve disfunction may occur. Patients with such disease demonstrate particular symptoms, blood flow abnormalities

are well-diagnosed and in common patients are operated on time. Another condition, associated with bicuspid aortic valve, is ascending aortic dilatation. There are several hypotheses explaining aortic aneurysm formation in bicuspid aortic valve patients. Till present time there is no definite way of diagnosis and management of patients with ascending aortic dilatation associated with congenital bicuspid aortic valve. In present survey including two parts we tried to consider this problem from different sides and to propose several resolves to improve care of current patients from cardiologist's and cardiac surgeon's viewpoints.

Key words: bicuspid aortic valve, etiopathogenesis, aortic aneurysm.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 15.06.13.

Бикуспидальный аортальный клапан (БАК) — самый часто встречающийся врожденный порок сердца [1]. Первые упоминания о двустворчатом аортальном клапане (АК) встречаются в работах Леонардо Да Винчи, датированных 1512 годом [2]. По различным данным, распространенность этого порока в популяции составляет — 0,5–2 % [3–5]. БАК чаще встречается у мужчин (соотношение мужчины:женщины — 3:1) [5]. Встречаются как спорадические, так и наследственные формы с различным, чаще всего аутосомно-доминантным типом наследования [6–8]. В 9 % случаев у родственников первой линии лиц, имеющих двустворчатый клапан аорты, также выявляется эта аномалия [9]. Важно отметить тот факт, что в семьях пациентов с БАК аневризма грудной аорты может сформироваться и у лиц с трехстворчатым АК [10].

Анатомические особенности корня аорты и аортального клапана

Нормально сформированный трехстворчатый АК состоит из трех полулунных заслонок. Из них одна — *valvula semilunaris posterior* (так называемая некоронарная створка) занимает заднюю треть окружности аорты, две другие — *valvulae semilunaris dextra et sinistra* (они же — правая и левая коронарные створки) правую и левую стороны отверстия выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), соответственно. Условной границей между левым желудочком (ЛЖ) и корнем аорты служит проксимальная линия прикрепления полулунных створок АК. При этом «кольцо» АК скорее напоминает цилиндр, в котором клапан зафиксирован в виде короны. Каждой створке соответствует небольшое выпячивание аорты — синус Вальсальвы. Дистальная граница прикрепления полулунных створок называется синотубулярным соединением (СТС) [11]. Корень аорты представляет собой клапанно-аортальный комплекс, состоящий из фиброзного кольца (ФК) АК, полулунных створок, синусов Вальсальвы, комиссуральных стержней и аорчных дуг, соединяющих вершины комиссур [12–14]. Формируя ВТЛЖ, корень аорты функционирует как структура, поддерживающая анатомические

элементы АК [11, 15, 16]. Существует активный механизм открытия и закрытия полулунных створок: в систолу увеличивается высота синусов, и створки натягиваются между комиссурами, что ведет к их открытию, в диастолу же происходит растяжение синусов Вальсальвы и уменьшение диаметра аорчного кольца, облегчающее коаптацию створок и предотвращающее возникновение обратного тока крови в ЛЖ [12, 17].

БАК представляет собой аномалию развития, при которой происходит сращение двух створок АК, чаще всего правой и левой коронарных. Если при этом отсутствует линия сращения, то есть створка представляется «моноконтурной», такой вариант БАК называется истинным. Частота встречаемости данного варианта составляет 11 % [18]. Отмечено, что из-за отличий в биомеханике клапана, гемодинамических потоках, а, возможно, и изначальных путей эмбриогенеза, различные варианты сращения створок (так называемые «фенотипы» БАК) по-разному влияют на прогноз в отношении патологии АК и вероятности формирования аневризмы аорты [18, 19]. На основании анализа данных, полученных во время операций на АК, Н.-Н. Sievers и С. Schmidtke создали классификацию БАК (табл. 1) [20], согласно которой в каждом случае должны оцениваться следующие параметры:

1. Количество сращений между створками: от 0 (при «истинном» БАК) до 2. Эта характеристика является ключевой и одновременно обозначает типы БАК: тип 0, тип 1, тип 2.

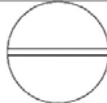
2. Позиция, в которой произошло сращение.

3. Дисфункция АК

БАК часто ассоциирован с другими врожденными аномалиями, такими как коарктация аорты (около 30 %), дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток и аномалии развития коронарных артерий [21]. Также БАК может быть частью синдрома Тернера-Шерешевского и синдрома Шона [22]. Расширение аорты встречается в 45–50 % случаев БАК, из них в 8 % осложняется диссекцией [23]. Под аневризмой аорты (АА) понимают увеличение её диаметра на 50 % и более по сравнению с предполагаемой нормой в данной

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ БИКУСПИДАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА [20]

		четырехстворчатый	трехстворчатый	бicuspidальный		
						
функциональная характеристика	количество створок	4	3	2	2	2
	количество швов между створками	0	0	0	1	2
морфология	изначальное количество створок	4	3	"истинный" БАК	потенциально трехстворчатый АК	
				2	закладывается-3, полностью развита-1 неполноценны-2	закладывается-3, полностью развита-1 неполноценны-2
	размер створок	неравные	равные	равные	неравные	неравные
	количество комиссур	4	3	2	полностью развиты 2, 1-неполноценна	полностью развиты 1, 2 неполноценны

анатомической области; все три слоя артериальной стенки (интима, медиа и адвентиция) должны присутствовать [24]. В целом частота встречаемости АА в России составляет 0,16–1,6 % [25, 26].

Представление о том, что БАК как врожденная аномалия развития неизбежно должен влиять на судьбу своего «хозяина» за счет повышения риска возникновения нарушений нормальной работы клапана аорты и ассоциированных с ним патологических состояний, появилось достаточно давно. Мысль о предрасположенности к формированию аортального стеноза (АС) у больных с БАК впервые была высказана Т. Peacock [27]. Наряду с этим, W. Osler отметил, что БАК может быть субстратом и для развития инфекционного эндокардита АК [28]. Гипотеза об ассоциации БАК и расслоения аорты впервые высказана М.Е. Abbot в 1927 году [29] и подтверждена работами E. W. Larson и W.D. Edwards [30]. В 1957 г. V.A. McKusick с соавторами первыми описали 4 случая сочетания БАК и аневризмы аорты и выявили сходство гистологической картины в стенке восходящей аорты при БАК и синдроме Марфана [31–33]. Последующие работы подтвердили наличие подобной ассоциации, однако единого мнения относительно характера и степени выраженности причинно-следственной связи между БАК и расширением восходящей аорты в настоящее время нет. Сопутствующее БАК расширение может развиваться в любом отделе восходящей аорты, однако наиболее часто дилатация максимально выражена в восходящем отделе, дистальнее уровня СТС [34, 35]. Существует ряд теорий формирования расшире-

ния аорты при двустворчатом АК, и для удобства восприятия мы позволили себе разделить их на несколько групп.

Первая теория — «гемодинамическая»

Одним из механизмов компенсации БАК является деформация створок клапана в систолу. Подобным метаморфозам подвергается и трехстворчатый АК, однако в данном случае речь идет о более выраженных изменениях. Важным является различный размер створок при БАК, что приводит к возникновению асимметричного и турбулентного тока крови. В результате на разные створки, также как и на разные участки восходящей аорты, оказывается различное по силе воздействие, что приводит к неравномерному распределению касательного напряжения стенки аорты и может быть предпосылкой для формирования аневризмы [36]. Термин «пост-стенотическое расширение аорты» в настоящее время носит исторический характер. Связь расширения аорты с АС доказана только для пациентов с БАК. Учитывая отсутствие корреляции между тяжестью стеноза и выраженностью расширения аорты, в настоящее время АС и расширение аорты при БАК принято считать различными проявлениями одного заболевания [33, 37]. БАК морфологически стенотичен по своей природе, поэтому испытывает больший стресс при изменении направления гемодинамических потоков. В отличие от клапана с тремя створками, БАК медленнее расправляется и в диастолу не готов к встрече с обратным током крови, испытывая значительные нагрузки. Эти особенности являются факторами, обуславливающими

появление аортальной недостаточности (АН) при данной аномалии [36]. Вероятность формирования АС при БАК увеличивается при асимметрии створок (прежде всего, в случае сращения правой и некоронарной полулунных заслонок), высоком уровне холестерина крови и артериальной гипертензии [38].

Вторая теория — «нарушения структуры экстрацеллюлярного матрикса аорты»

Несмотря на несомненный вклад гемодинамических факторов в развитие ассоциированного с БАК расширения восходящей аорты, последнее возникает с большей вероятностью при любых вариантах БАК по сравнению с пациентами с трехстворчатым АК. В работе R.T. Nahn и соавторов показано, что диаметр восходящего отдела аорты у пациентов с БАК в целом больше, чем при трехстворчатом АК, причем не было выявлено существенной зависимости диаметра аорты от характера (стеноз либо недостаточность) и степени нарушений кровотока на клапане (таблица 2) [39].

В настоящее время большое внимание отводится роли нарушений состава белков внеклеточного, или экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), на формирование расширения восходящей аорты. ЭЦМ является своеобразным «каркасом», обеспечивая необходимые эластичность и прочность аортальной стенки, и влияет на рост, дифференцировку и взаимоотношение клеток стенки аорты. Изменение состава экстрацеллюлярных белков может быть причиной фенотипической трансформации и апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК) аорты. Имеются данные о том, что коллаген, фибриллин и эластин (основные внеклеточные белки аорты) напрямую и через тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (tissue inhibitors of matrix

metalloproteinases — TIMP) участвуют в регуляции активности матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases — MMP) [40]. Эти ферменты, синтезируемые фибробластами, ГМК и эндотелиоцитами, обладают эластолитической и коллагеназной активностью, и их роль в патогенезе аневризм грудной аорты изучена достаточно хорошо [41–43]. В настоящее время многими исследователями была продемонстрирована связь между повышением активности MMP, дисбалансом соотношений MMP/TIMP и формированием аневризм грудной аорты различной локализации [44, 45]. Однако до сих пор не выявлена основная причина повышения концентрации и активности MMP у пациентов с аневризмой грудной аорты [22]. С одной стороны, большую роль играет изменение фенотипа ГМК — с контрактного на синтетический. У пациентов с БАК этот процесс протекает быстрее, что связывают с возможной генетической предрасположенностью [41]. С другой стороны, имеются сведения об изменении активности MMP при дефиците фибриллина-1 или нарушении его структуры, так как фибриллин-1 стабилизирует MMP. Подобные нарушения наблюдаются у пациентов и с синдромом Марфана, и с БАК. Обращает на себя внимание и тот факт, что кистозный медианекроз аорты диагностируется у пациентов с БАК уже начиная со 2 недели жизни [46]. Эти факты могут свидетельствовать в пользу участия MMP в эмбриогенезе БАК. Кроме того, отмечено повышение концентрации и активности MMP-2 и MMP-9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и БАК в сравнении с больными, у которых аневризма развилась на фоне трехстворчатого клапана аорты [41].

Одним из звеньев патофизиологического механизма формирования аневризмы грудной аорты является процесс фрагментации эластина, проис-

Таблица 2

ДИАМЕТРЫ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДВУХСТВОРЧАТЫМ И ТРЕХСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ [39]

Отдел восходящей аорты, диаметр в мм	Нормально функционирующий БАК (n = 19)	Легкая АН (n = 26)	Тяжелая АН (n = 27)	Легкий и умеренный АС (n = 11)	Контроль (n = 83)
ФК АК	2,43 ± 0,39	2,65 ± 0,46	3,07 ± 0,44*	2,29 ± 0,41	~2,43 ± 0,31
Синусы Вальсальвы	3,52 ± 0,44*	3,65 ± 0,67*	4,07 ± 0,60*	3,69 ± 0,60*	~3,19 ± 0,42*
Синотубулярная зона	3,11 ± 0,43*	3,32 ± 0,64*	3,64 ± 0,60*	3,46 ± 0,51*	~2,76 ± 0,39*
Восходящий отдел	3,60 ± 0,66*	3,83 ± 0,76*	3,89 ± 0,69*	3,99 ± 0,58*	~2,85 ± 0,48*

Примечания: БАК — бicuspidальный аортальный клапан, АН — аортальная недостаточность, АС — аортальный стеноз, ФК АК — фиброзное кольцо аортального клапана, * — $p < 0,05$.

ходящий, в первую очередь, под воздействием ММР. Поскольку данные изменения обнаруживаются у всех пациентов с аневризмой грудной аорты, предполагается, что этот процесс является ключевым в формировании аневризмы. Большое значение придается изменению концентрации коллагена; при этом отмечено, что в случае развития аортопатии в сочетании с БАК количество коллагена не увеличено по сравнению с аневризмами, образовавшимися на фоне ТАК. Однако получены данные о нарушении посттрансляционной модификации коллагена, обусловленной изменением активности или экспрессии лизил-гидроксилазы — фермента, участвующего в образовании «сшивок» между молекулами коллагена [47]. Также активно ведутся работы по изучению эпигенетических механизмов, влияющих на синтез белков ЭЦМ [48–50].

Третья теория — «изменения активности и длительности жизни гладкомышечных клеток аорты»

Важную роль в эмбриогенезе аорты отводят TGF-beta пути. Его участие доказано в миграции клеток нервного гребня и, следовательно, в формировании ВТЛЖ. Возможно, с этим связано сочетание аортопатии при БАК с патологией других дериватов нервного гребня — внутричерепными аневризмами и аневризмами артерий шеи и головы, аномалиями развития коронарных артерий [50, 51]. ГМК — основная клеточная популяция стенки грудной аорты. Их функцией, помимо сократительной, является поддержание нормального состава ЭЦМ, что подразумевает синтез основных его компонентов и протеиназ, включая ММР, ответственных за его деградацию. Как упоминалось ранее, при БАК происходит изменение фенотипа ГМК — с сократительного на синтетический. Также имеются сведения о нарушении внеклеточного транспорта белков при БАК и синдроме Марфана [52]. Показательно, что и гистологическая картина при аневризме аорты у пациентов с БАК схожа с таковой при синдроме Марфана, и включает в себя кистозный медионекроз аорты, фрагментацию эластина и увеличение количества апоптозов ГМК [53]. Следует отметить, что у пациентов с БАК даже при нормальных размерах аорты частота апоптозов ГМК достоверно выше, чем у пациентов с аневризмами восходящей аорты и трехстворчатым АК [54]. Изложенные факты позволяют высказать предположение о сходном характере патогенетических путей формирования АА у пациентов с БАК и синдромом Марфана.

Несмотря на тот факт, что с развитием БАК ассоциировано большое число генов (TGFB1, TGFB2, NOTCH1, GATA5 и др.), мутации в дан-

ных генах при сочетании БАК с аневризмой грудной аорты встречаются достаточно редко, поэтому предполагается, что аортопатия при БАК является полигенным заболеванием [22]. К сожалению, на сегодняшний день ни одна из теорий не в состоянии объяснить, почему при наличии БАК в одном случае человек доживает до глубокой старости без каких-либо проблем со стороны сердца и магистральных сосудов, в другом — формируется гемодинамически значимый порок, требующий помощи кардиохирурга, в третьем — к пороку клапана (или, что не является редкостью, при нормально функционирующем БАК) присоединяется аневризма восходящей аорты.

Литература

1. *Wauchope G.* The clinical importance of variations in the number of cusps forming the aortic and pulmonary valves // *Q J Med.* — 1928. — Vol. 21, № 83. — P. 383–399.
2. *Braverman A.C. et al.* The bicuspid aortic valve // *Current Problem in Cardiol.* — 2005. — Vol. 30, № 9. — P. 470–522.
3. *Friedman T., Mani A., Elefteriades J. A.* Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity // *Expert Rev of Cardiovasc Ther.* — 2008. — Vol. 6, № 2. — P. 235–248.
4. *Hoffman J.I.E., Kaplan S.* The incidence of congenital heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, № 12. — P. 1890–1900.
5. *Sorrell V.L., Panczyk E., Alpert J.S.* A new disease: bicuspid aortic valve aortopathy syndrome // *Am. J. Med.* — 2012. — Vol. 125, № 4. — P. 322–323.
6. *Clementi M. et al.* Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance // *Am. J. Med. Genet.* — 1996. — Vol. 62, № 4. — P. 336–338.
7. *Cripe L. et al.* Bicuspid aortic valve is heritable // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 1. — P. 138–143.
8. *Lewin M.B., Otto C.M.* The bicuspid aortic valve adverse outcomes from infancy to old age // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 7. — P. 832–834.
9. *Huntington K., Hunter A.G., Chan K.L.* A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30, № 7. — P. 1809–1812.
10. *Loscalzo M.L. et al.* Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: A prospective analysis of natural history and inheritance // *Am J Med Genet A.* — 2007. — Vol. 143A, № 17. — P. 1960–1967.
11. *Anderson R.H.* Clinical anatomy of the aortic root // *Heart.* — 2000. — Vol. 84, № 6. — P. 670–673.
12. *Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л., Алекс-Мехишвили В.В.* Болезни аортального клапана. Функция, диагностика, лечение. — Москва: Изд-во «ГЭОТАР-МЕД», 2004. — 328 с.
13. *Berdajs D., Lajos P., Turina M.* The anatomy of the aortic root // *Cardiovasc Surg.* — 2002. — Vol. 10, № 4. — P. 320–327.

14. *De Kerchove L., El Khoury G.* Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery // *Ann Cardiothorac Surg.* — 2013. — Vol. 2, № 1. — P. 57–64.
15. *Ho S.Y.* Structure and anatomy of the aortic root // *Eur J Echocard.* — 2009. — Vol. 10, № 1. — P. 3–10.
16. *Sutton J.P. 3rd, Ho S.Y., Anderson R.H.* The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve // *Ann Thorac Surg.* — 1995. — Vol. 59, № 2. — P. 419–427.
17. *Brewer R.J. et al.* The dynamic aortic root. Its role in aortic valve function // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1976. — Vol. 72, № 3. — P. 413–417.
18. *Jackson V. et al.* Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open-heart surgery // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2011. — Vol. 40, № 3. — P. 118–124.
19. *Ikonomidis J.S. et al.* Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cusp fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors // *Ann. Thorac. Surg.* — 2012. — Vol. 93, № 2. — P. 457–63.
20. *Sievers H.-H., Schmidtke C.* A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 133, № 5. — P. 1226–1233.
21. *Tadros T.M., Klein M.D., Shapira O.M.* Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve pathophysiology, molecular biology, and clinical implications // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119, № 6. — P. 880–890.
22. *Abdulkareem N., Smelt J., Jahangiri M.* Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2013. — Vol. 17, № 2. — P. 1–6.
23. *Yetman A.T., Graham T.* The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53, № 6. — P. 461–467.
24. *Hiratzka L.F. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, № 4. — P. 127–129.
25. *Покровский А.В.* Заболевания аорты и ее ветвей. — Москва: Изд-во «Медицина», 1979. — 326 с.
26. *Иртюга О.Б., Гаврилюк Н.Д., Воронкина И.В., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Моисеева О.М.* Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии // *Российский кардиологический журнал.* — 2013. — Т. 99, № 1. — С. 14–18.
27. *Peacock T.* Malformation occurring the later periods of fetal life. On malformations of the human heart. London: Churchill. — 1866. — 133 p.
28. *Osler W.* The bicuspid condition of the aortic valves // *Trans Assoc Am Physicians.* — 1886. — Vol. 1. — P. 185–192.
29. *Acierno L.* Arterial lesions. History of cardiology. — Pearl River, New York: «Pathenon Publishing Group Ltd», 1994. — P. 96.
30. *Larson E.W., Edwards W.D.* Risk factors for aortic dissection: A necropsy study of 161 cases // *Am. J. Cardiol.* — 1984. — Vol. 53. — P. 849–855.
31. *McKusick V.A., Logue R.B., Bahnson H.T.* Association of aortic valvular disease and cystic medial necrosis of the ascending aorta // *Circulation.* — 1957. — Vol. 16, № 2. — P. 188–194.
32. *McKusick V.A.* Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheims cystic medial necrosis // *Lancet.* — 1972. — Vol. 299, № 7758. — P. 1026–1027.
33. *Yetman A.T., Graham T.* The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53, № 6. — P. 461–467.
34. *Cecconi M. et al.* Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 95, № 2. — P. 292–294.
35. *Nkomo V.T. et al.* Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study // *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* — 2003. — Vol. 23, № 2. — P. 351–356.
36. *Robicsek F. et al.* The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? // *Ann. Thorac. Surg.* — 2004. — Vol. 77, № 1. — P. 177–185.
37. *Linhartová K. et al.* Aortic stenosis severity is not a risk factor for poststenotic dilatation of the ascending aorta // *Circ. J.* — 2007. — Vol. 71, № 1. — P. 84–88.
38. *Calloway T.J. et al.* Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: A family-based study // *Am. G. Med. Genet.* — 2011. — 155A, № 5. — P. 1015–1020.
39. *Hahn R.T. et al.* Association of aortic dilatation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19, № 2. — P. 283–288.
40. *Sternlicht M.D., Werb Z.* How matrix metalloproteinases regulate cell behavior // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* — 2001. — Vol. 17, № 1. — P. 463–516.
41. *Boyum J. et al.* Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2004. — Vol. 127, № 3. — P. 686–689.
42. *Jackson V., Olsson T., Kurtovic S.* Matrix metalloproteinase 14 and 19 expression is associated with thoracic aortic aneurysms // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2012. — Vol. 144, № 2. — P. 459–466.
43. *Tamarina N.A. et al.* Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta // *Surgery.* — 1997. — Vol. 122, № 2. — P. 264–271.
44. *Иртюга О.Б., Гаврилюк Н.Д., Воронкина И.В., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Моисеева О.М.* Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16, № 6. — С. 587–591.
45. *Wilton E. et al.* Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* — 2008. — Vol. 7, № 1. — P. 37–41.
46. *De Sa M.P.L.* The aorta, the elastic tissue and cystic medial necrosis // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 3–5.
47. *Wagsater D. et al.* Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve // *J. Am. Heart. Assoc.* — 2013. — Vol. 2, № 3. — P. 223–230.

48. *Boon R.A. et al.* MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation novelty and significance // *Circ. Res.* — 2011. — Vol. 109, № 10. — P. 1115–1119.

49. *Kjellqvist S. et al.* combined proteomic and transcriptomic approach shows diverging molecular mechanisms in thoracic aortic aneurysm development in patients with tricuspid and bicuspid aortic valve *Mol Cell Proteomics.* — 2013. — Vol. 12, № 2. — P. 407–425.

50. *Milewicz D.M. et al.* Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction // *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 9, № 10. — P. 283–302.

51. *Schievink W.I., Mokri B.* Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26, № 10. — P. 1935–1940.

52. *Nataatmadja M. et al.* Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 10. — P. 329–334.

53. *Lewin M.B., Otto C.M.* The bicuspid aortic valve adverse outcomes from infancy to old age // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 7. — P. 832–834.

54. *Corte A. et al.* Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: Focus on cell-matrix signaling // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 135, № 1. — P. 8–18.

ДВУСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН И РАСШИРЕНИЕ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Часть II: Диагностика и лечение

В.Е. Успенский, Н.Д. Гаврилюк, О.Б. Иртюга, М.Л. Гордеев

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Успенский Владимир Евгеньевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца; *Гаврилюк Наталья Дмитриевна* — младший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий; *Иртюга Ольга Борисовна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий; *Гордеев Михаил Леонидович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИО кардиоторакальной хирургии.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: vladimiruspenskiy@gmail.com (Успенский В.Е.).

Резюме

Двустворчатый аортальный клапан — наиболее часто встречающийся врожденный порок сердца. Небольшая доля людей с этим пороком доживает до старости без каких-либо серьезных проблем со стороны аортального клапана, однако в ряде случаев вследствие различных процессов формируется гемодинамически значимый порок этого клапана. Пациенты с таким пороком имеют определенные клинические проявления, нарушения кровотока на аортальном клапане относительно легко диагностируются и, как правило, больные вовремя направляются на хирургическое лечение. Другим состоянием, ассоциированным с наличием двустворчатого аортального клапана, является расширение восходящего отдела аорты. Существуют различные теории, объясняющие формирование аневризм аорты в данной ситуации, однако на сегодняшний день отсутствует единый взгляд на проблему, нет четких и общепринятых подходов к диагностике, ведению пациентов, определению показаний к лечению и видам последнего. В данном обзоре, состоящем из двух частей, мы постарались рассмотреть проблему ассоциированного с двустворчатым аортальным клапаном расширения аорты с различных точек зрения и предложить ряд решений, направленных на улучшение оказания помощи данной категории пациентов с позиции кардиолога и кардиохирурга.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, диагностика, терапия, хирургическая коррекция, аневризма аорты.

BICUSPID AORTIC VALVE AND ASCENDING AORTA DILATATION Part II. Diagnosis and Treatment

V.E. Uspenskiy, N.D. Gavriluk, O.B. Irtyuga, M.L. Gordeev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: vladimiruspenskiy@gmail.com (Vladimir E. Uspenskiy — PhD., senior research fellow in Scientific Research Laboratory of acquired heart valve and ischemic heart disease).

Abstract

Bicuspid aortic valve is the most common congenital heart disease. Numerous people live with this disease till an old age without any serious problems with aortic valve. However, in some cases, serious aortic valve dysfunction may occur. Patients with such disease demonstrate particular symptoms, blood flow abnormalities are well-diagnosed and in common patients are operated on time. Another condition, associated with bicuspid aortic valve, is ascending aortic dilatation. There are several hypotheses explaining aortic aneurysm formation in bicuspid aortic valve patients. Till present time there is no definite way of diagnosis and management of patients with ascending aortic dilatation associated with congenital bicuspid aortic valve. In present survey including two parts we tried to consider this problem from different sides and to propose several resolves to improve care of current patients from cardiologist's and cardiac surgeon's viewpoints.

Key words: bicuspid aortic valve, aortic aneurysm, diagnosis, treatment, surgical correction.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 16.06.13.

Клиническая картина при гемодинамически значимом пороке двустворчатого АК типична и не имеет каких-либо отличительных особенностей. Симптомы аневризмы восходящей аорты также вполне типичны (то есть, как правило, отсутствуют). Отчетливо заболевание проявляет себя лишь при наступлении тяжелых осложнений: расслоения и/или разрыва аорты. Классические клинические проявления аневризм восходящей аорты (боли в грудной клетке, нарушение глотания, осиплость голоса) имеют место лишь в 5 % случаев, тогда как 95 % аневризм протекают бессимптомно [1].

Согласно рекомендациям ACCF / AHA / AATS / ACR / ASA / SCA / SCAI / SIR / STS / SVM, всем пациентам с БАК для установления диагноза расширения необходима визуализация корня и восходящего отдела аорты (класс I, уровень доказательности B). Также всем родственникам первой линии пациентов с БАК, у которых установлен диагноз аневризмы грудного отдела аорты в сочетании с минимальными факторами риска и/или в случае семейных аневризм и расслоений грудной аорты, необходимо выполнение визуализирующего исследования, направленного на выявление БАК и асимптомного расширения грудной аорты (класс I, уровень доказательности C) [2].

«Золотым стандартом» диагностики аневризм восходящего отдела аорты является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием. Перед рентгенологом ставится задача оценить функции клапана и точно измерить размеры аорты в плоскости, перпендикулярной току крови. В протокол исследования должны быть включены такие параметры, как определение диаметров восходящего отдела аорты на уровнях ФК АК, синусов Вальсальвы, СТС и более дистально расположенного восходящего

отдела аорты (приблизительно на уровне бифуркации ствола легочной артерии). При выявлении расширения необходимо точное определение его локализации, наличия или отсутствия диссекции, распространения аневризмы на магистральные ветви аорты, изменения диаметра по сравнению с предыдущими снимками. Об аневризме аорты говорят при расширении аорты на 50 % по сравнению с нормой, которая определяется, исходя из возраста, площади поверхности тела, метода исследования и измеряемого участка аорты. Различия, связанные с полом, нивелируются, если учитывается площадь поверхности тела [2].

Диаметр восходящей аорты зависит от группы факторов, включающей в себя пол, возраст, площадь поверхности тела, а также использованный метод диагностики. В 1991 году Обществом сосудистых хирургов на основании результатов МСКТ и рентгенографии грудной клетки была создана таблица, отражающая нормальные диаметры аорты (Табл.) [3].

В течение жизни человека диаметр аорты постепенно увеличивается со скоростью 0,12 — 0,29 мм в год. В среднем диаметр аорты у мужчин превышает таковой у женщин, однако с возрастом эти различия нивелируются [4]. При сравнении различных отделов аорты наблюдается прогрессивное уменьшение ее диаметра от синусов Вальсальвы к бифуркации [5]. Для стандартизации показателя диаметра аорты был предложен ряд номограмм, устанавливающих зависимость между диаметром аорты и площадью поверхности тела; наиболее популярными являются номограммы, разработанные M.J. Roman и соавторами (Рис. 1). Верхней границей нормального диаметра аорты и для мужчин, и для женщин, является показатель 2,1 см/м², измеренный на уровне синусов Вальсальвы [6].

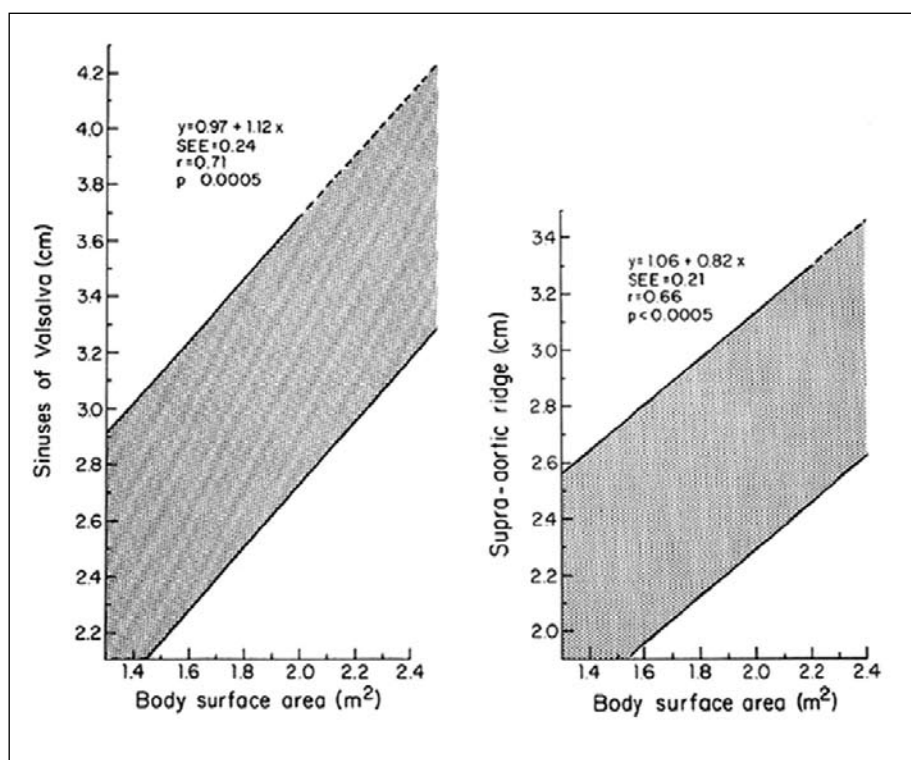
Таблица

НОРМАЛЬНЫЕ ДИАМЕТРЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ [3]

Отдел аорты	Границы средних значений, см	Стандартное отклонение от среднего, см	Метод исследования
Корень аорты (женщины)	3,50–3,72	0,38	КТ
Корень аорты (мужчины)	3,63–3,91	0,38	КТ
Восходящая аорта (мужчины, женщины)	2,86	—	РГ

Примечания: КТ — компьютерная томография; РГ — обзорная рентгенография грудной клетки.

Рисунок 1. Отношение диаметров восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы (левая номограмма) и дистальнее синотубулярного соединения (правая номограмма) к площади поверхности тела [6]



Примечания: SEE — стандартная ошибка регрессии, Sinuses of Valsalva — диаметр на уровне синусов Вальсальвы в см, Supra-aortic ridge — диаметр на уровне синотубулярной зоны в см, Body surface area — площадь поверхности тела в м².

Медикаментозное лечение расширения восходящей аорты при БАК

В настоящее время нет специальных алгоритмов медикаментозной терапии при аневризме восходящей аорты, сочетающейся с БАК. Подходы к лечению зависят от наличия дисфункции АК. Согласно рекомендациям, при АН в сочетании с артериальной гипертензией или при наличии противопоказаний к оперативному лечению оправдано назначение ингибиторов ангиотензин-

превращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина-II (АРА). В случае невозможности хирургического лечения тяжелого АС возможно использование иАПФ, диуретиков и дигоксина [7]. Всем пациентам с аневризмой восходящей аорты показан регулярный контроль уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также назначение бета-адреноблокаторов, иАПФ или АРА и (класс IIa, уровень доказательности B) [2].

Известно, что ангиотензин-II имеет 2 типа рецепторов. При воздействии на рецепторы 1 типа происходит активация TGF-beta-зависимого пути, увеличивается клеточная пролиферация и активность MMP-2 и MMP-9. Поэтому блокада этого пути с помощью АРА2 вполне обосновано с точки зрения патофизиологических механизмов дилатации аорты. Наряду с этим, активация 2 типа рецепторов оказывает защитное действие за счет уменьшения пролиферации, фиброза, снижения концентрации и активности матриксных металлопротеиназ. При использовании иАПФ происходит снижение активности сигналинга по обоим путям [8].

Бета-адреноблокаторы, широко используемые при медикаментозном лечении синдрома Марфана, могут применяться как возможное средство замедления расширения аорты у больных с БАК за счет уменьшения напряжения сосудистой стенки [9]. Статины показали свое положительное влияние на замедление темпов роста аневризм только брюшного, но не грудного отдела аорты [10]. Не выявлено и позитивного влияния статинов на прогрессию АС при БАК [11]. В настоящее время проводится большое количество исследований лекарственных препаратов, влияющих на активность MMP. Вместе с тем, доксициклин, наиболее изученный ингибитор MMP, продемонстрировавший свою эффективность в замедлении прироста диаметра аорты в эксперименте, не оказал существенного влияния на прогрессию аневризмы аорты в клинических исследованиях [12].

Хирургическое лечение расширения восходящей аорты, ассоциированного с двустворчатым аортальным клапаном

Подходы к хирургическому вмешательству на АК и восходящей аорте складываются из двух больших компонентов: степени нарушений работы клапана и размеров аорты на различных уровнях. Показания к коррекции гемодинамически значимого порока БАК не отличаются от таковых, сформулированных для трехстворчатого АК [7], и существенных трудностей при использовании этих критериев врачом-клиницистом, как правило, не возникает. По-другому обстоит дело с определением показаний к вмешательству на восходящей аорте при наличии сопутствующего БАК. Если обратиться к упомянутым критериям хирургического лечения Европейского Общества Кардиологов/Европейской Ассоциации Кардиоторакальной Хирургии (ESC/EACTS) 2012 года, то этот документ содержит рекомендации лишь для больных с аневризмой корня аорты. Согласно этим рекомендациям, вмешательство на восходящей аорте показано пациентам

с БАК и с расширением аорты более 50 мм при наличии факторов риска диссекции: коарктации аорты, артериальной гипертензии, диссекции аорты у родственников, быстрого роста диаметра аорты — от 2 мм в год (класс IIa, уровень доказательности C). Указания на тактику ведения пациентов с аневризмами и расширениями восходящего отдела аорты (дистальнее зоны СТС) в европейских рекомендациях отсутствуют [7]. Более развернутые рекомендации сформулированы в документе, опубликованном под эгидой Американского Колледжа Кардиологов в 2010 году: протезирование аорты у пациентов с БАК должно выполняться при диаметре восходящей аорты 40–50 мм (в зависимости от имеющихся факторов риска), при быстром его увеличении (от 0,5 см в год), при одномоментном протезировании АК и размерах корня или восходящего отдела аорты более 45 мм (класс I, уровень доказательности C). Необходимо вмешательство на корне либо восходящей аорте при ее расширении до 45 мм и более при одномоментной операции на АК в связи с гемодинамически значимым пороком последнего (класс IIa, уровень доказательности C) [2]. Таким образом, показания к хирургическому лечению определяются исключительно на основании изменения единственного поперечного линейного размера аорты в области ее максимального расширения без учета других анатомических особенностей. Рекомендации с учетом индивидуальных ростовых характеристик пациента существуют лишь для пациентов с моногенными наследственными нарушениями соединительной ткани. Для больных без указаний на наличие этой патологии или семейных форм аневризм аорты, а также пациентов с БАК более дифференцированного и персонализированного подхода к хирургическому лечению аневризм восходящей аорты на сегодняшний день не существует.

Основными подходами к хирургическому лечению аневризм и расслоений восходящей аорты являются супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты, раздельное протезирование восходящей аорты и АК, замещение их клапаносодержащим протезом, протезирование биокондуитом и замещение восходящей аорты синтетическим протезом с сохранением створок АК. Первая операция имплантации АК в нисходящую аорту пациенту с тяжелой АН была выполнена С.А. Hufnagel в 1952 году [13], а первая операция протезирования АК шариковым протезом — D.E. Harken в 1953 году [14]. M. DeBakey внедрил в хирургию аневризм и расслоений восходящей аорты радикально новый метод — полное замещение пораженного участка аорты синтетическим протезом от уровня СТС [15].

В 1968 году Н. Bentall и А. De Vono предложили при аневризме корня аорты и АН протезировать аорту и АК [16]. Показанием к применению подобных операций является аневризма корня аорты с АН с вовлечением ФК АК, синотубулярной зоны и выраженными морфологическими изменениями створок АК, делающими невозможной их реконструкцию [17]. Другой вариант оперативного лечения — протезирование корня аорты биокондуитом: аутографтом (операция Росса), гомо- либо аллографтом [18]. Данные вмешательства, с одной стороны, имеют достаточно узкие показания к применению — это инфекционный эндокардит АК с деструкцией фиброзных структур корня аорты, аортальные пороки у детей, с другой стороны, они обладают рядом технических особенностей, вследствие чего составляют небольшую часть от всех операций по поводу аневризм корня аорты.

В 1983 году М. Yacoub предложил при операциях протезирования корня аорты сохранять АК [19]. Несмотря на существенные преимущества, на протяжении десятилетия этот метод оставался малозамеченным, и до начала 1990-х годов имеются единичные работы, приводящие результаты данной операции. В 1992 году Т. David описал метод клапаносберегающего протезирования корня аорты, заключающийся в замещении восходящей аорты синтетическим протезом с сохранением створок АК и реимплантацией их в протез [20]. Годом позже была опубликована работа М. Yacoub, описывающая ремоделирование АК — подшивание выделенных полулунных створок к специальным образом выкроенному протезу восходящей аорты [21]. Показанием к применению подобных способов коррекции является аневризма корня аорты в сочетании с АН и визуальными интактными створками АК либо такими их изменениями, которые позволяют выполнить реконструкцию последних [22].

При сравнении результатов клапаносохраняющих и клапаноуносящих операций на АК свобода от клапан-ассоциированных осложнений и летальности составили 100 % в 5- и 10-летние сроки в группе пациентов с сохраненным АК, в то время как после протезирования АК данный показатель составил 89 % в 5-летний и 65 % в 10-летний сроки наблюдения. После клапаносохраняющего вмешательства ни один из пациентов не потребовал реоперации в течение 10 лет, в то время как после протезирования АК свобода от реопераций в 5- и 10-летние сроки составила 92 % и 75 %, соответственно [23]. При сравнении результатов клапаносберегающего протезирования АК различными способами значимо лучшие результаты были получены среди пациентов, которым выполнялась реимплантация

АК по сравнению с методом ремоделирования: свобода от АН 2–3 степени в 5- и 10-летние сроки составили при ремоделировании АК 98 % и 75 %, соответственно, и 99 % и 94 %, соответственно, при реимплантации АК [24]. Нерешенными проблемами остаются установление возможности безопасной и эффективной клапаносберегающей коррекции у пациентов с аневризмой корня аорты и асимметричной дилатацией синусов Вальсальвы, определение преимуществ использования протеза корня аорты с уже сформированными синусами Вальсальвы, подбор протезов аорты необходимого диаметра, определение показаний к дополнительным пластическим вмешательствам на корне аорты и их эффективность [25–28]. Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод, что несмотря на наличие данных о хороших среднесрочных и отдаленных результатах операций Дэвида, подобные вмешательства выполняются в относительно небольшом числе центров сердечно-сосудистой хирургии [29–31]. Ряд клиник до настоящего времени именно по вышеперечисленным причинам либо не использует в своем арсенале операции реимплантации АК, либо применяет их у очень небольшой доли пациентов. Похожим образом обстоит ситуация с реимплантацией АК у больных с аневризмой корня аорты и БАК: в большинстве клиник наличие у аортального клапана двух створок, даже визуальными интактных, является показанием к протезированию аорты и АК (операции Бенталла), однако некоторые хирурги выполняют операции Дэвида при БАК. На сегодняшний день опубликованы среднесрочные результаты подобных вмешательств. P.G. Malvindi и соавторы в период с 2002 по 2011 годы прооперировали 132 пациента с аневризмами корня аорты и АН, из которых у 18 % ($n = 24$) был БАК: пятилетняя выживаемость составила 94 %, свобода от реопераций 90 %, причем существенных различий между пациентами с трех- и двустворчатыми АК получено не было [32]. F.A. Kari и соавторы приводят следующие данные ($n = 75$): шестилетняя выживаемость 99 %, свобода от нарушения мозгового кровообращения 100 %, свобода от реопераций 90 % [33]. Вопрос об эффективности и безопасности операций протезирования корня аорты с реимплантацией АК (операций Дэвида) у пациентов с аневризмой корня аорты, АН и врожденным БАК остается открытым.

Не до конца ясной остается тактика ведения пациентов с гемодинамически значимым пороком АК, требующим коррекции, и/или с пограничным расширением аорты на различных уровнях: синусов Вальсальвы, СТС, восходящей аорты [34, 35]. Несмотря на определенную тенденцию к ужесточению показаний к хирургическому лечению при

аневризмах и расширениях восходящей аорты, ассоциированных с БАК, за последнее время было опубликовано несколько работ, в которых анализировалась судьба пациентов с БАК после протезирования АК в сочетании с вмешательством на расширенной восходящей аорте либо без такового. В работе N. Abdulkareem и соавторов сравниваются 5-летние результаты протезирования АК у пациентов с гемодинамически значимым пороком БАК и пограничным расширением аорты. Значимого увеличения диаметра аорты после изолированного протезирования АК при расширении аорты менее 45 мм не произошло, что позволяет авторам сделать вывод об отсутствии целесообразности протезирования аорты у данной категории больных [36].

Заключение

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать следующие выводы. Расширение восходящей аорты при наличии БАК является полиэтиологическим патологическим состоянием. Не вызывает сомнений, что аневризма восходящей аорты возникает вследствие снижения механической прочности аортальной стенки, то есть страдает зона, несущая на себе основную гемодинамическую нагрузку (средняя оболочка аорты — media). Дискутабельным остается вопрос, что первично — нарушение формирования ЭЦМ, приводящие к апоптозу ГМК, или «неправильное» функционирование ГМК, обуславливающее образование дефектов ЭЦМ. Расширение восходящей аорты, ассоциированное с двустворчатым АК, следует рассматривать как отдельное заболевание. 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 и трехстворчатом АК. Очевидно, что показания к протезированию восходящего отдела аорты при БАК должны устанавливаться по достижении аортой максимального диаметра 50 мм. Открытым остается вопрос о целесообразности, соотношении эффективности и безопасности хирургической операции при сочетании БАК и пограничного расширения аорты. Согласно накопленным к сегодняшнему дню данным, решение о показаниях и виде оперативного вмешательства принимается индивидуально. У кардиологов, врачей функциональной диагностики и врачей-рентгенологов должна присутствовать определенная настороженность в отношении вероятного расширения грудной аорты у пациентов с двустворчатым АК. Крайне желательным является активное обследование близких родственников больных с БАК, оперирующихся по поводу

аневризм восходящей аорты. В настоящее время в Центре Алмазова проводится ряд исследований в области ассоциированных с БАК расширений аорты, и мы надеемся, что по их завершении будут сформулированы уточненные критерии диагностики и лечения этой категории пациентов и разработаны соответствующие рекомендации для врачей-кардиологов и кардиохирургов.

Литература

1. Eleftheriades J.A., Farkas E.A. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55, № 9. — P. 841–857.
2. Hiratzka L.F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55, № 4. — P. 27–129.
3. Johnston K.W. et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery // J. Vasc. Surg. — 1991. — Vol. 13, № 3. — P. 452–458.
4. Hannuksela M., Lundqvist S., Carlberg B. Thoracic aorta: dilated or not? // Scand. Cardiovasc. J. — 2006. — Vol. 40, № 3. — P. 175–178.
5. Hager A. et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 123, № 6. — P. 1060–1066.
6. Roman M.J. et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64, № 8. — P. 507–512.
7. Vahanian A. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) // European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33, № 19. — P. 2451–2496.
8. Abdulkareem N., Smelt J., Jahangiri M. Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2013. — Vol. 17, № 2. — P. 1–6.
9. Vaidyanathan B. Role of beta-blockers in Marfan's syndrome and bicuspid aortic valve: a time for re-appraisal // Ann. Ped. Cardiol. — 2008. — Vol. 1, № 2. — P. 149–152.
10. Diehm N. et al. Statins are associated with decreased mortality in abdominal, but not in thoracic aortic aneurysm patients undergoing endovascular repair: propensity score-adjusted analysis // Vasa. — 2008. — Vol. 37, № 3. — P. 241–249.
11. Verma S. et al. Can statin therapy alter the natural history of bicuspid aortic valves? // Am. J. Physiol. — 2005. — Vol. 288, № 6. — P. 2547–2549.
12. Mosorin M. et al. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // J. Vasc. Surg. — 2001. — Vol. 34, № 4. — P. 606–610.
13. Hufnagel C.A., Harvey W.P. The surgical correction of aortic regurgitation: preliminary report // Bull. Georgetown Univ. Med. Center. — 1953. — Vol. 6, № 3. — P. 60–61.

14. Harken D.E. *et al.* Partial and complete prostheses in aortic insufficiency // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1960. — Vol. 40, № 1. — P. 744–762.
15. DeBakey M.E., Cooley D.A. Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft // J. Am. Med. Assoc. — 1953. — Vol. 152, № 2. — P. 673–676.
16. Bentall H., De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta // Thorax. — 1968. — Vol. 23, № 4. — P. 338–339.
17. Константинов В.А., Белов Ю.В., Соборов М.А. Аневризма аорты с аортальной недостаточностью: патоморфология и хирургическая тактика // Кардиология 1999. — Т. 11., № 2. — С. 4–10.
18. Ross D.N. Replacement of the aortic and mitral valve with a pulmonary autograft // Lancet. — 1967. — Vol. 2, № 7523. — P. 956–958.
19. Yacoub M.H. *et al.* Results of valve conserving operations for aortic regurgitation. // Circulation. — 1983. — Vol. 68, № 3. — P. 311–312.
20. David T.E., Feindel C.M. An aortic valve sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta // J. Thorac. Cardiovasc. Surgery. — 1992. — Vol. 103, № 4. — P. 617.
21. Sarsam M.A., Yacoub M. Remodeling of the aortic valve annulus // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1993. — Vol. 105, № 3. — P. 435–438.
22. Успенский В.Е., Сухова И.В., Наймушин А.В., Малев Э.Г., Гордеев М.Л. Клапаносберегающее протезирование корня аорты: предпосылки и пути достижения оптимальных результатов // Анналы хирургии. — 2011. — № 3. — С. 73–77.
23. De Oliveira N.C. *et al.* Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003. — Vol. 125, № 4. — P. 789–796.
24. David T.E. *et al.* Aortic valve preservation in patients with aortic root aneurysm: results of the reimplantation technique // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 83, № 2. — P. 732–735.
25. Успенский В.Е., Сухова И.В., Малев Э.Г., Наймушин А.В., Гордеев М.Л. Хирургическое лечение аневризм корня аорты, сочетающихся с аортальной недостаточностью // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 5. — С. 66–72.
26. David T.E. Sizing and tailoring the Dacron graft for reimplantation of the aortic valve // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2005. — Vol. 130, № 2. — P. 243–244.
27. Doty D.B., Arcidi J.M. Methods for graft size selection in aortic valve-sparing operations // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — 69, № 2. — P. 648–650.
28. Takamoto S., Nawata K., Morota T. A simple modification of ‘David-V’ aortic root reimplantation // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2006. — Vol. 30, № 3. — P. 560–562.
29. David T.E. How I do aortic valve sparing operations to treat aortic root aneurysms // J. Card. Surg. — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 92–99.
30. David T.E. Aortic valve sparing operations: a review // Korean. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2012. — Vol. 45, № 4. — P. 205–212.
31. De Paulis R. *et al.* Use of the Valsalva graft and long-term follow-up // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2010. — Vol. 140(6 Suppl) — P. 23–27.
32. Malvindi P.G. *et al.* Bicuspidy does not affect reoperation risk following aortic valve reimplantation // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2012. — Vol. 14, № 6. — P. 717–720.
33. Kari F.A. *et al.* Tirone David valve-sparing aortic root replacement and cusp repair for bicuspid aortic valve disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2013. — Vol. 145. — P. 1–2.
34. Aicher D. *et al.* Aortic root remodeling: ten-year experience with 274 patients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2011. — Vol. 134, № 4. — P. 909–915.
35. Craig Miller D. Valve-sparing aortic root replacement: current state of the art and where are we headed? // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 83, № 2. — P. S736–739.
36. Abdulkareem N. *et al.* Dilatation of the remaining aorta after aortic valve or aortic root replacement in patients with bicuspid aortic valve: a 5-year follow-up // Ann. Thorac. Surg. — 2013. — Vol. 96, № 1. — P. 43–49.

TGF-BETA В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ

*А.Б. Малашичева¹, О.М. Моисеева¹, В.Е. Успенский¹, О.А. Фрейлихман¹,
Д.А. Костина¹, Н.Д. Гаврилюк¹, Н.В. Хромова¹, Г.М. Пономарева²,
А.С. Стариков³, О.Г. Берникова³, А.А. Костарева¹*

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Сыктывдинская ЦРБ, Сыктывкар, Республика Коми

³ ГБОУ ВПО высшего профессионального образования

«Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Сыктывкар, республика Коми

Малашичева Анна Борисовна — кандидат биологических наук, зав. НИЛ молекулярной кардиологии института Молекулярной биологии и генетики ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, *Моисеева Ольга Михайловна* — доктор медицинских наук, заместитель директора заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца, *Успенский Владимир Евгеньевич* — старший научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца Института сердца и сосудов, *Хромова Наталья Вячеславовна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики, *Фрейлихман Ольга Александровна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики; *Костина Дарья Алексеевна* — студентка ГБОУ ВПО «СПбГПУ», младший научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики; *Гаврилюк Наталья Дмитриевна* — младший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий Института сердца и сосудов; *Пономарева Галина Михайловна* — Сыктывдинская Центральная районная больница; *Стариков Александр Сергеевич* — кандидат медицинских наук, ассистент ГБОУ ВПО высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; *Берникова Олеся Геннадьевна* — ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ГБОУ ВПО высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; *Костарева Анна Александровна* — директор института Молекулярной биологии и генетики ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, институт Молекулярной биологии и генетики, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: malashicheva_ab@almazovcentre.ru (*Малашичева А.Б.*).

Резюме

Аневризма аорты является достаточно частым заболеванием, и причиной смертности в 1–2 % случаев от общего количества смертей в развитых странах. Ранее полагали, что в патогенезе этого заболевания ключевую роль играет главным образом внеклеточный матрикс, который видоизменяется при аневризме, что приводит к изменению свойств стенки сосуда и в конечном счёте — к его растяжению и разрыву. Однако в последнее время стало очевидно, что скорее происходят изменения в сигнальных путях, связанных с межклеточной сигнализацией, а также и во внутриклеточных компонентах сократительного аппарата гладкомышечных клеток. Кроме того, исследования показали, что наиболее вероятным компонентом, нарушение которого происходит при аневризме аорты, является сигнальный путь TGF-beta в гладкомышечных клетках, составляющих стенку аорты. Тем не менее, какие именно компоненты этого пути нарушены при аневризме, до сих пор остаётся невыясненным. Знания же о том, какие именно молекулярные механизмы лежат в основе патогенеза заболевания, в конечном счёте, оказываются ключевыми в поиске лекарственных препаратов для терапии данного заболевания.

Ключевые слова: аневризма восходящего отдела грудной аорты, гладкомышечные клетки, TGF-beta.

TGF-BETA IN THE PATHOGENESIS OF THE THORACIC AORTIC ANEURYSM

*A.B. Malashicheva¹, O.M. Moiseeva¹, V.E. Uspensky¹, O.A. Freylihman¹,
D.A. Kostina¹, N.D. Gavriluk¹, N.V. Khromova¹, G.M. Ponomareva²,
A.S. Starikov³, O.G. Bernikova³, A.A. Kostareva¹*

¹ Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Syktyvdinsaja central clinical hospital, Syktyvkar, Russia

³ State Medical Academy, Syktyvkar, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341 E-mail: malashicheva_ab@almazovcentre.ru (Anna Malashicheva — head of the laboratory of Molecular Cardiology).

Abstract

Aortic aneurysm causes death in 1.2 % of the total number of deaths in developed countries. Previously it has been believed the extracellular matrix disturbance in the aortic wall plays the key role in the pathogenesis of this disease, which leads to changes in the properties of the vessel wall, and ultimately to its tensile and tear. Recently, however, it became evident that most changes occur in the signaling pathways associated with cell-cell signaling, as well as in the intracellular components of the contractile apparatus of smooth muscle cells. In addition, studies have shown that the most likely component of the pathogenesis is a TGF-beta signaling pathway in smooth muscle cells that make up the wall of the aorta. However, what particular components of the pathway are altered remains unclear.

Key words: ascending thoracic aneurysm, smooth muscle cells, TGF-beta.

Статья поступила в редакцию 06.04.2013, принята к печати 06.06.2013.

Аневризма аорты — это патологическое расширение сосуда вследствие растяжения стенки. Аневризмы аорты не опасны сами по себе, однако они имеют тенденцию к разрыву (известно под названием «диссекция»), что приводит к высокому уровню смертности. Различают два основных типа локализации аневризм. Наиболее частой формой является аневризма брюшной аорты, которая, как правило, связана с возрастом, а также с атеросклерозом. Этот тип расширения аорты связан с атероматами, заселением воспалительных клеток, деструкцией внеклеточного матрикса, а также с потерей гладкомышечных клеток и их дисфункцией. Несмотря на то, что генетические детерминанты, очевидно, определяют предрасположенность к аневризмам брюшной аорты, до настоящего момента не выявлено какого-то генетического локуса или мажорного гена, мутации в котором приводили бы к этому заболеванию. Скорее аневризма брюшного отдела аорты является комплексным заболеванием, которое сочетает влияние генов предрасположенности и образа жизни, как, например, это известно для ишемической болезни сердца [1].

Вторым наиболее часто встречающимся местом локализации аневризмы аорты является восходя-

щий отдел грудной аорты. В отличие от брюшной аневризмы, это заболевание встречается во всех возрастных группах, более вероятно связано с наследственными факторами и не связано очевидным образом с сердечнососудистыми факторами риска. Заболевание также сопровождается деструкцией внеклеточного матрикса — в частности, эластина — а также пролиферацией гладкомышечных клеток, но без очевидного присутствия воспалительных клеток. Часто встречаются наследственные формы заболевания с высокой пенетрантностью, что говорит о возможности моногенной природы заболевания. Формы заболевания делят на синдромы с повреждением соединительной ткани — синдром Марфана, синдром Лойса-Дитца — и несиндромные формы, такие как ассоциированные с двухстворчатым клапаном аорты, а также изолированные формы. Все группы заболевания включают локализацию расширения аорты в проксимальном участке восходящего отдела за редким исключением (например, при синдроме Элера-Данлоса).

В последние два десятилетия идентифицировано большое количество генов, связанных с наследственными формами аневризмы грудной аорты. Идентификация конкретных генов позволила

создать модели заболевания на мышах и изучать патогенез заболевания на молекулярном уровне. Такая комбинация молекулярной генетики человека и моделирования на животных показала вовлечение различных молекулярных путей — в частности, цитокинов — в патогенез заболевания.

Аорта состоит из трёх слоёв — тонких наружного (tunica adventitia) и внутреннего (tunica intima), и толстого срединного (tunica media). Основная функция механического растяжения и сопротивления осуществляется за счёт срединного слоя, который состоит из гладкомышечных клеток, способных с одной стороны к сокращению, с другой — к синтезу внеклеточного матрикса, обеспечивающего прочность стенки сосуда. Долгое время основное внимание исследователей, изучавших аневризму грудного отдела аорты, было сосредоточено на нарушениях синтеза внеклеточного матрикса, а также матриксных металлопротеаз, влияющих на синтез внеклеточного матрикса. Эти исследования базировались на известном гистологическом наблюдении о снижении содержания эластина и фрагментации эластиновых волокон в tunica media. Действительно, основными фибриллами, входящими в состав аорты, являются эластин, коллаген, фибриллин. Мутации в генах, кодирующих эти белки, ассоциированы с аневризмой аорты. Так, мутации в гене COL3A1, кодирующем коллаген III типа, ассоциированы с синдромом Элера-Данлоса, сопровождающимся аневризмой аорты [2]. С мутацией в гене фибриллина ассоциирован синдром Марфана (СМ) [3]. Открытие генетических причин синдрома Марфана послужило основой для современного понимания молекулярных основ патогенеза аневризмы аорты. Метаболически фибриллин I играет критическую роль в регулировании и активности ряда ростовых факторов, в частности TGF-beta и BMP [4]. Фибриллин может также активировать клеточные пути передачи сигнала прямо связывая интегриновые рецепторы. На мышинных моделях синдрома Марфана было показано конститутивная активация пути TGF-beta при мутациях в гене фибриллина [5].

Наиболее очевидное доказательство важности сигнального пути TGF-beta получено при изучении синдрома Лойса-Дитца. Было показано, что это моногенное заболевание, приводящее к аневризме восходящего отдела аорты, и оно обусловлено мутациями в генах, кодирующих рецепторы 1 и 2 типа к TGF-beta (TGFR1, TGFR2) [6]. Недавно было показано, что при большинстве (если не всех) формах аневризмы аорты — как наследственных, так и не ассоциированных с каким-то определённым генетическим фактором — сигнальный путь TGF-beta находится в активированном состоянии, о

чём свидетельствует повышение уровня экспрессии маркеров активации этого сигнального пути — генов Smad2 и Smad3 [7].

В пользу гипотезы о важности роли сигнального пути TGF-beta в патогенезе аневризмы аорты говорит тот факт, что у пациентов с аневризмой аорты выявлены мутации и в других генах сигнального пути TGF-beta. Полагают, что нарушение в функционировании сигнального пути TGF-beta и связанных с ним сигнальных путей непосредственно участвуют в патогенезе аневризмы восходящего отдела грудной аорты [1, 8-11].

Основным функциональным элементом стенки аорты считают гладкомышечные клетки. В семейных формах аневризм выявлены мутации в генах, кодирующих белки сократительного аппарата гладкомышечных клеток — гладкомышечный актин (ACTA2), тяжёлая цепь миозина (MYH11) [12-14]. Исследования, проведённые с использованием клеточных моделей, доказывают, что в гладкомышечных клетках аневризмы аорты нарушена сократительная функция. Большинство обнаруженных мутаций в различных генах, ассоциированных с аневризмами аорты, приводят к дефектам белков, которые тем или иным образом участвуют в механотрансдукции (то есть переводе механических сторонних сигналов во внутриклеточные пути передачи сигнала) в гладкомышечных клетках и в конечном счёте это приводит к снижению сократимости сосуда [15]. Таким образом, понятно, что гладкомышечные клетки являются тем слабым звеном, которое затронуто при возникновении аневризмы аорты. Биология гладкомышечных клеток при аневризме восходящего отдела грудной аорты изучена слабо, особенно у человека. Основные знания об изменениях по сравнению с нормой в гладкомышечных клетках получены при изучении образцов тканей.

В норме гладкомышечные клетки аорты в культуре экспрессируют некоторый уровень специфических гладкомышечных белков, в том числе сократительных — гладкомышечный актин (SMA), SM22 α . Недавно было показано, что TGF-beta способен эффективно индуцировать экспрессию сократительных маркеров в гладкомышечных клетках — и таким образом их дифференцировку. Кроме того, также было показано, что белки Notch1 и TGF-beta могут действовать совместно и индуцировать экспрессию специфических гладкомышечных маркеров — SMA, кальпонин, SM22 α в гладкомышечных клетках аорты [16]. Этот факт указывает на существование регуляторной связи между действием таких важных сигнальных путей как Notch и TGF-beta на экспрессию сократительных элементов гладкомышечных клеток. Кроме этого, накоплен

большой массив данных, свидетельствующих о том, что сигнальные пути TGF-beta и Notch играют существенную роль в биологии гладкомышечных клеток, и изучение функционирования этих путей важно для понимания нормальных и патологических процессов, связанных с гладкомышечными клетками [17–21].

Как видно из процитированных работ, исследования механизма, лежащего в основе патогенеза аневризмы восходящего отдела грудной аорты, активно ведутся в различных лабораториях мира. Несмотря на то, что поиску причин данного заболевания посвящено немало научной литературы, отметим, что большинство исследований носит популяционный характер — это поиск так называемых кандидатных генов в популяциях пациентов с семейными случаями, а также изучение моногенных форм заболевания таких, как, например, синдром Марфана, синдром Лойса-Дитца, синдром Элера-Данлоса [1, 8]. Кроме того, в последнее время распространены работы, когда изучают так называемые экспрессионные профили тех или иных тканей группы пациентов и контрольной. При этом проводится выявление дифференциально экспрессированных генов у больных и здоровых людей. Таким образом, можно сделать вывод о том, что та или иная группа генов вовлечена в данное заболевание. Так, были проведены исследования дифференциальной экспрессии генов в тканях аорты при аневризме восходящего отдела, и было показано изменение экспрессии генов, входящих в состав сигнального пути TGF-beta [11, 20].

Таким образом, вовлечённость, и, по-видимому, ключевая роль сигнального пути TGF-beta в патогенезе аневризмы грудной аорты, на сегодняшний день не оставляет сомнений. Однако конкретные молекулярные и клеточные механизмы остаются предметом активно ведущихся исследований.

Работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашения: П1062, № 8120, № 8811, № 11.519.11.2018.

Литература

1. Lindsay M.E., Dietz H.C. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions // *Nature*. — 2011. — Vol. 473, № 7347. — P. 308–16.
2. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A., Byers P.H. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 10. — P. 673–80.
3. Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E. et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // *Nature*. — 1991. — Vol. 352, № 6333. — P. 337–339.
4. Chaudhry S.S., Cain S.A., Morgan A. et al. Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1 // *J. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 176, № 3. — P. 355–367.
5. Neptune E.R., Frischmeyer P.A., Arking D.E. et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome // *Nat Genet.* — 2003. — Vol. 33, № 3. — P. 407–411.
6. Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R. et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 // *Nat Genet.* — 2005. — Vol. 37, № 3. P. 275–281.
7. Gomez D., Coyet A., Ollivier V. et al. Epigenetic control of vascular smooth muscle cells in Marfan and non-Marfan thoracic aortic aneurysms // *Cardiovasc Res.* — 2011. — Vol. 89, № 2. — P. 446–56.
8. Jones J.A., Spinale F.G., Ikonomidis J.S. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis // *J. Vasc. Res.* — 2009. — Vol. 46, № 2. — P. 119–137.
9. van de Laar I.M., Oldenburg R.A., Pals G., Roos-Hesselink J.W., de Graaf B.M. et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis // *Nat. Genet.* — 2011. — Vol. 43, № 2. — P. 121–126.
10. Regalado E.S., Guo D.C., Villamizar C., Avidan N., Gilchrist D. et al. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms // *Circ. Res.* — 2011. — Vol. 109, № 6. — P. 680–686.
11. Blunder S., Messner B., Aschacher T. et al. Characteristics of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms-smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 220, № 2. — P. 355–361.
12. Zhu L., Vranckx R., Khau Van Kien P. et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38, № 3. — P. 343–349.
13. Guo D.C., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections // *Nat. Genet.* — 2007. — Vol. 39, № 12. — P. 1488–1493.
14. Wang L., Guo D.C., Cao J., Gong L., Kamm K.E. et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections // *Am. J. Hum. Genet.* — 2010. — Vol. 12, № 87. — P. 701–707.
15. Milewicz D.M., Guo D.C., Tran-Fadulu V., LaFont A.L., Papke C.L., Inamoto S., Kwartler C.S., Pannu H. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 9. — P. 283–302.
16. Tang Y., Urs S., Boucher J., Bernaiche T., Venkatesh D. et al. Notch and transforming growth factor-beta (TGFbeta) signaling pathways cooperatively regulate vascular smooth muscle cell differentiation // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285, № 23. — P. 17556–17563.

17. Boucher J., Gridley T., Liaw L. Molecular pathways of notch signaling in vascular smooth muscle cells // *Front. Physiol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 81.

18. Fouillade C., Monet-Leprêtre M., Baron-Menguy C., Joutel A. Notch signalling in smooth muscle cells during development and disease // *Cardiovasc. Res.* 2012. — Vol. 95, № 2. — P. 138–146.

19. Guo X., Chen S.Y. Transforming growth factor- β and smooth muscle differentiation // *World J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 3, № 3. — P. 41–52.

20. Folkersen L., Wågsäter D., Paloschi V., Jackson V., Petrini J. et al. Unraveling divergent gene expression profiles in bicuspid and tricuspid aortic valve patients with thoracic aortic dilatation: the ASAP study // *Mol. Med.* — 2011. — Vol. 17, № 11–12. — P. 1365–1373.

21. Воронкина И.В., Костина Д.А, Моисеева О.М., Иртюга О.Б., Успенский В.Е., Костарева А.А., Малашичева А.Б. Клеточные механизмы патогенеза аневризмы грудной аорты человека // *Цитология.* — 2013 (принято к печати).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА НЕПРЕРЫВНОЙ ШОВНОЙ АННУЛОПЛАСТИКИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НЕИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

И.В. Ярков, С.В. Исаков, Л.Е. Елисеев, А.В. Гурищенков, О.Ю. Яхно, И.В. Сухова, М.Л. Гордеев

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Ярков Иван Владимирович — врач отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2; *Исаков Сергей Викторович* — научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца; *Елисеев Лев Евгеньевич* — научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца; *Гурищенков Александр Викторович* — научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца; *Яхно Ольга Юрьевна* — врач кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2; *Сухова Ирина Валентиновна* — старший научный сотрудник НИО клинической ангиологии; *Гордеев Михаил Леонидович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИО кардиоторакальной хирургии.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: ivjark@gmail.com (Ярков И.В.).

Резюме

В структуре митральной недостаточности (МН) неишемическая этиология порока является преобладающей причиной. Актуальными на сегодняшний день остаются исследования, направленные как на усовершенствование существующих методик коррекции порока, так и на поиск альтернативных методов клапаносохраняющих вмешательств, одним из которых является шовная аннулопластика.

У 129 пациентов со значимой митральной регургитацией неишемического генеза была выполнена коррекция порока с применением метода непрерывной шовной аннулопластики. Непосредственные и отдаленные результаты применения метода свидетельствуют об эффективности и безопасности использования непрерывной шовной аннулопластики для коррекции неишемической митральной недостаточности. Предикторами резидуальной МН в раннем послеоперационном периоде являются выраженная дилатация левых камер сердца, недостаточная (более 28 мм) степень редукции диаметра фиброзного кольца, а также пролапс передней створки митрального клапана. Рецидив МН в отдаленном периоде у пациентов с органическими изменениями клапана обусловлен прогрессированием изменений створок и хордального аппарата.

Ключевые слова: митральный клапан, шовная аннулопластика.

THE RESULTS OF THE METHOD OF CONTINUOUS SUTURE ANNULOPLASTY FOR CORRECTION OF MITRAL INSUFFICIENCY NONISCHEMIC ETIOLOGY

I.V. Yarkov, S.V. Isakov, L.E. Eliseyev, A.V. Gurschenkov, O.U. Yahno, I.V. Suhova, M.L. Gordeev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: ivjark@gmail.com (Ivan V. Yarkov — doctor of branch of cardiovascular surgery number 2).

Abstract

Non ischemic mitral regurgitation (MR) is common cause. Research, aimed at the improvement of existing methods of MR correction, and the search for alternative methods valve-preserving interventions, remains relevant today. 129 patients with significant non ischemic MR underwent mitral valve repair using the method of the mural annulus shortening suture. The immediate and long-term midterm results of suture annuloplasty technique show satisfactory hemodynamic performance and clinical improvement. Predictors of residual MR in the early postoperative period are marked dilatation of the left heart chambers, the lack of (more than 28 mm) the degree of reduction of the annulus diameter and the anterior leaflet mitral valve prolapse. Progression changes of valve leaflets and chordal apparatus are causes of MR relapse in the long term.

Key words: mitral valve, suture annuloplasty.

Статья поступила в редакцию 02.06.13, принята к печати 13.06.13.

В структуре митральной недостаточности (МН) неишемическая этиология порока является преобладающей причиной, достигая по частоте 70 % [1–3]. Накопленный за последние полвека обширный опыт хирургического лечения МН позволяет в настоящее время отдать приоритет применению клапансохраняющих операций в лечении данного вида патологии [4–10]. В свете имеющихся на сегодняшний день как непосредственных, так и отдаленных результатов применения различных пластических методов, одной из актуальных проблем остается выбор оптимального вида коррекции. Определенные успехи, достигнутые путем использования имеющихся в арсенале методик, с одной стороны, позволяют расширить показания к хирургическому лечению, в том числе малосимптомных пациентов, с другой, делают процесс усовершенствования результатов хирургического лечения все сложнее, требуя более детального изучения и многостороннего подхода.

Результаты новых исследований позволяют оспаривать казавшееся незыблемым в недавнем прошлом преимущество имплантируемых конструкций для аннулопластики [11–13] и смещают акценты в поиске причин рецидива митральной регургитации после клапансохраняющих операций. В этой связи все большее значение приобретает изучение этиологически обусловленных факторов [14, 15], а также поиск предикторов рецидива МН в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Цель настоящего исследования — оценить отдаленные результаты применения метода непрерывной шовной аннулопластики (АП) при коррекции МН неишемической этиологии, выявить предикторы резидуальной регургитации в раннем послеоперационном периоде и ее прогрессирования в отдаленные сроки.

Материал и методы

Обследовано 129 пациентов с МН неишемического генеза (58,1 % лиц мужского пола, средний возраст $55,8 \pm 12,3$ лет), оперированных в ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова с 2007 по 2011 гг. Все больные имели значимую (≥ 2 степени) МН, коррекция которой во всех случаях осуществлялась с применением метода непрерывной шовной АП. У всех пациентов была клиника сердечной недостаточности 2 и более функционального класса (NYHA). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Хирургическая техника. Во всех случаях доступ к сердцу осуществлялся посредством срединной стернотомии. Оперативное вмешательство проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК), артериальный доступ осуществлялся стандартно через восходящий отдел аорты, венозная канюляция — двухуровневой канюлей через правое предсердие — у 38,0 % (49), бикавально у 62,0 % (80) больных. У 38,0 % (49) пациентов применялась нормотермия (температура в пищеводе $> 32^\circ\text{C}$), у 53,5 % (69) — умеренная гипотермия ($28\text{--}32^\circ\text{C}$), гипотермия ниже 28°C у 8,5 % (11). В большинстве случаев защита миокарда осуществлялась при помощи кровяной изотермической кардиopleгии — 97,7 % (126), у 2,3 % (3) применена фармакоолодовая плегия. В 70,5 % (91) случаев сеансы кардиopleгии проводились ретроградно через коронарный синус, в 0,8 % (1) антеградно через корень аорты, в 28,7 % (37) — комбинированно (первый сеанс через корень аорты, последующие — через коронарный синус).

Доступ к МК осуществлялся в 88,3 % (114) через левое предсердие (ЛП), в 10,9 % (14) через правое предсердие и межпредсердную перегородку, в 0,8 % (1) был использован доступ по G. Guiradon [16].

Во всех случаях диаметр фиброзного кольца МК превышал 30 мм, коррекция аннулодилатации, как

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА 129 ПАЦИЕНТОВ С МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Возраст, лет	55,8 ± 12,3 (от 18 до 76 лет)
Пол:	
Мужской	75 (58,1 %)
Женский	54 (41,9 %)
Сердечный ритм:	
Синусовый ритм	61 (47,3 %)
Фибрилляция предсердий (ФП), постоянная форма	40 (31,0 %)
ФП, пароксизмальная форма	27 (20,9 %)
ПЭКС	1 (0,8 %)
Функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA)	
II	51 (39,5 %)
III	60 (46,5 %)
IV	18 (14,0 %)
Фракция изгнания ЛЖ, %	60,3 ± 13,5
Этиологическая причина МН	
Мезенхимальная дисплазия (МД)	56 (43,4 %)
Относительная МН при аортальных пороках	55 (42,6 %)
Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС)	15 (11,7 %)
Инфекционный эндокардит	3 (2,3 %)
Степень МН до хирургического лечения	
II	18 (14 %)
III	44 (34,1 %)
IV	67 (51,9 %)

Таблица 2

ПРИЧИНЫ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Параметры	Количество пациентов (n = 129)	
	Абс. число	%
Дилатация фиброзного кольца МК > 30 мм	129	100
Пролапс створок МК:		
Обеих	7	5,4
Передней	14	10,9
Задней	43	33,3
Отрыв хорд:		
Передней створки	4	3,1
Задней створки	23	17,8
Перфорация створки	1	0,8

одной из основных причин МН, осуществлялась с применением метода непрерывной шовной АП. Данный метод был впервые применен в нашей клинике в 2005 г., как альтернатива методике с использованием опорных колец, и в настоящее время с некоторыми модификациями является основным используемым методом [17]. Вариабельность количества швов и длины стежков при выполнении непрерывной шовной АП позволяет добиваться необходимого диаметра фиброзного кольца для устранения митральной недостаточности. Оптимальным является размер ФК МК равный 26–28 мм. Такой

размер ФК недостаточен для развития митрального стеноза и, в то же время, позволяет передней створке полностью перекрывать атриовентрикулярное отверстие.

У трети пациентов (31,8 %) выполнялась сегментарная резекция задней створки, в 4-х случаях применялась sliding-пластика задней створки, в 4 — протезирование хорд передней створки нитью GoreTex, у 4-х пациентов пластика была дополнена методом по О. Alfieri [18]. Помимо указанных методов коррекции выполнялись: протезирование аортального клапана у 55 пациентов, шовная АП

трикуспидального клапана у 39, ушивание ушка ЛП — 14, пластика ЛП — 10. Минимальное время ИК и пережатия аорты при выполнении изолированной аннулопластики МК составило 28 и 21 минуту соответственно. Причины МН, методы хирургической коррекции и данные по ИК представлены в таблицах 2–4.

Все пациенты в послеоперационном периоде получали антикоагулянтную терапию (варфарин). В случае изолированной шовной аннулопластики МК длительность антикоагулянтной терапии составляла 3 месяца, с целевым значением МНО в интервале от 2,0 до 3,0. При наличии постоянной формы ФП или механического протеза клапана сердца рекомендовался постоянный прием прямых антикоагулянтов.

Результаты и обсуждение

Летальных исходов, а также случаев, требующих повторной хирургической коррекции клапанной патологии на госпитальном этапе не было. Повторное подключение аппарата экстракорпорального кровообращения (ЭКК) в ходе операции потребовалось в 2-х случаях. Причиной послужило сохранение значимой МН (более 2 степени) по результатам чрезпищеводной оценки эффективности пластики клапана после остановки ИК. В обоих случаях было выполнено наложение дополнительных швов

в зоне пластики задней створки после выполнения сегментарной резекции, с удовлетворительным результатом при повторном эхокардиографическом контроле в ходе вмешательства. Средняя продолжительность искусственного кровообращения и пережатия аорты составили $109,9 \pm 43,0$ и $83,9 \pm 34,3$ мин, соответственно. Среднее время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составило $2,0 \pm 1,5$ суток (от 1 до 9 суток).

В связи с рефрактерными к медикаментозной терапии проявлениями постперикардотомного синдрома у 5 больных (3,9 %) потребовалось выполнение фенестрации и дренирования полости перикарда. Из неврологических осложнений на госпитальном этапе у 1 (0,8 %) пациента имели место транзиторные ишемические нарушения, ОНМК по ишемическому типу возникло у 1 пациента.

Эхокардиографический контроль в ближайшем послеоперационном периоде осуществлен у всех пациентов на 7-е сутки после вмешательства. Непосредственные результаты свидетельствовали об отсутствии регургитации у 109 (84,5 %), минимальной ее степени у 15 (11,6) %, и умеренной степени у 5 (3,9 %) пациентов. Применение метода шовной АП МК способствовало уменьшению диаметра фиброзного кольца в среднем с $39,1 \pm 5,5$ до $27,7 \pm 3,3$ мм ($p < 0,01$), при этом не выявлено достоверного изменения среднего градиента на МК — $3,6 \pm 1,6$

Таблица 4

ДАННЫЕ ПО ПАРАМЕТРАМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Параметры ИК	Время, мин М ± m
ИК	$109,9 \pm 43,0$
Пережатие аорты	$83,9 \pm 34,3$
ИК при изолированной шовной АП МК	$62,2 \pm 19,4$
Пережатие аорты при изолированной шовной АП МК	$39,0 \pm 9,8$

Примечание: АП — аннулопластика; МК — митральный клапан.

Таблица 5

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Параметры	До операции М ± m	7-е сутки после операции М ± m
Диаметр ФК МК, мм	$39,1 \pm 5,5$	$27,7 \pm 3,3^*$
Средний градиент на МК, мм рт.ст.	$3,6 \pm 1,6$	$3,9 \pm 1,5$
Фракция выброса ЛЖ, %	$60,4 \pm 13,5$	$53,5 \pm 12,3^*$
КДР ЛЖ, мм	$63,1 \pm 8,0$	$57,0 \pm 7,0^*$
КДО ЛЖ, мл	$208,4 \pm 61,8$	$163,4 \pm 46,2^*$
Переднезадний размер ЛП, мм	$56,8 \pm 14,8$	$49,1 \pm 11,5^*$

Примечание: ФК — фиброзное кольцо; КДР — конечно-диастолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; * — $p < 0,01$.

и $3,9 \pm 1,5$ мм рт.ст., соответственно. Отмечалось снижение фракции выброса ЛЖ в раннем послеоперационном периоде с $60,4 \pm 13,5$ % до $53,5 \pm 12,3$ % ($p < 0,01$), с отчетливой тенденцией к уменьшению конечно-диастолических параметров левых камер сердца (размера и объема). Эхокардиографические параметры в раннем послеоперационном периоде представлены в таблице 5.

При проведении одно- и многофакторного анализа были выявлены предикторы резидуальной МН (I–II степени, $n = 20$ человек) в раннем послеоперационном периоде, к которым относились: выраженная дилатация левых камер сердца (увеличение переднезаднего размера ЛП более 60 мм, КДР ЛЖ более 64 мм, КДО ЛЖ более 220 мл); диаметр ФК МК после коррекции более 28 мм (диаметр ФК коррелировал со степенью регургитации) и хирург-ассоциированный фактор. Кроме этого, установлена взаимосвязь с этиологической причиной порока: у пациентов с диаметром ФК МК менее 30 мм ($n = 4$) после коррекции МН причиной сохранения митральной регургитации в ранние сроки после вмешательства был пролапс передней створки МК, встречавшийся в группе пациентов с дисплазией соединительной ткани.

В отдаленном периоде было обследовано 82 пациента (63,6 %), среднее время наблюдения составило $3,2 \pm 1,3$ года (от 8 до 72 месяцев). Пациенты активно вызывались на прием, в ходе которого проводилось физикальное исследование с определением функционального класса сердечной недостаточности (согласно классификации NYHA) и выполнение трансторакального эхокардиографического исследования, согласно протоколу используемому в дооперационном периоде. Большинство пациентов (91,5 %) в отдаленном периоде относилось к невысокому функциональному классу (I–II функциональный класс СН) согласно классификации NYHA. Динамика проявлений сердечной недостаточности отражена в таблице 6.

Эффективная коррекция клапанной патологии в отдаленном периоде привела к дальнейшему обратному ремоделированию ЛЖ, заключавшемуся в уменьшении его систолических и диастолических параметров (размера и объема), а также толщины межжелудочковой перегородки, что в целом благоприятно влияло на его сократительную функцию и отражалось в значительном увеличении фракции выброса. Не выявлено достоверного изменения диаметра ФК МК, что подтверждает эффектив-

Таблица 6

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ДО ОПЕРАЦИИ И В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

Функциональный класс СН	До операции		Отдаленный период	
	Абс	%	Абс	%
I	0	0	51	62,2
II	32	39,0	24	29,3
III	38	46,3	7	8,5
IV	12	14,7	0	0

Таблица 7.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ И ОТДАЛЕННО

Параметры	После операции М ± m	Отдаленный период М ± m
Диаметр ФК МК, мм	$27,7 \pm 3,3$	$27,8 \pm 3,6$
Средний градиент на МК, мм рт.ст.	$3,9 \pm 1,5$	$4,0 \pm 1,3$
Фракция выброса ЛЖ, %	$53,5 \pm 12,3$	$61,3 \pm 12,6^*$
КДР ЛЖ, мм	$57,0 \pm 7,0$	$53,0 \pm 6,5^*$
КСР ЛЖ, мм	$41,1 \pm 8,9$	$35,2 \pm 8,4^*$
КДО ЛЖ, мл	$163,4 \pm 46,2$	$137,8 \pm 41,7^*$
КСО ЛЖ, мл	$79,7 \pm 40,9$	$56,3 \pm 33,7^*$
Толщина МЖП, мм	$13,4 \pm 2,6$	$12,4 \pm 1,9^{**}$

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; МЖП — межжелудочковая перегородка, * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

Таблица 8

СТЕПЕНЬ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ И В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

Степень МН	После операции		Отдаленный период	
	Абс	%		Абс
0	69	84,1	59	72,0
I	10	12,2	17	20,7
II	3	3,7	4	6,1
III	0	0	1	1,2
IV	0	0	1	1,2

ность применения метода непрерывной шовной аннулопластики. Динамика эхокардиографических параметров и степени МН в отдаленном периоде представлены в таблицах 7 и 8.

В отдаленном периоде большинство пациентов (92,7 %) характеризовалось отсутствием гемодинамически значимой (≥ 2 степени) МН. Однако в целом по сравнению с ранним послеоперационным периодом отмечалось увеличение доли пациентов с митральной регургитацией и появление пациентов с выраженной недостаточностью. При проведении детального анализа по группам в соответствии с этиологической причиной регургитации установлено, что возникновение МН в отдаленном периоде обусловлено не редилатацией ФК МК, а прогрессированием структурных изменений створок клапана и подклапанного аппарата. Так, если регургитация 1 степени с одинаковой частотой встречалась в группах пациентов со структурной и функциональной МН, то выраженная недостаточность встречалась только у пациентов с диспластической и ревматической этиологией порока (Рис. 1).

Причиной прогрессирования МН в отдаленном периоде у пациентов с мезенхимальной дисплазией,

установленной по данным эхокардиографии, был пролапс створок, у 3 пациентов — передней створки, у 2 пациентов — задней створки МК.

За период наблюдения умерло 5 пациентов (3,9 %): 2 пациента из группы с мезенхимальной дисплазией и 3 пациента из группы с относительной МН. Основной причиной летальных исходов послужили эмболические осложнения — у 4 пациентов, в 1 случае причина смерти осталась неизвестной. Шестилетняя выживаемость ($n = 82$), рассчитанная по методу Kaplan-Meier составила 92 % (Рис. 2).

Повторное хирургическое лечение в отдаленном периоде потребовалось у 4 пациентов. В группе больных с мезенхимальной дисплазией повторно выполнена пластика МК у пациентки с рецидивом тяжелой МН через 2,7 года, причиной которой послужило прорезывание части швов фиброзного кольца в области комиссуры, на фоне отсутствия оптимальной антигипертензивной терапии. В связи с прогрессированием ХРБС и развитием тяжелого стеноза МК через 2,8 года у 1 пациентки потребовалось протезирование МК. В группе больных с относительной МН было реоперировано 2 человека. В связи с аневризматическим расширением восходящего отдела аорты через 1,7 года у 1 пациента

Рисунок 1. Степень митральной регургитации в отдаленном периоде у пациентов с МД и относительной МН

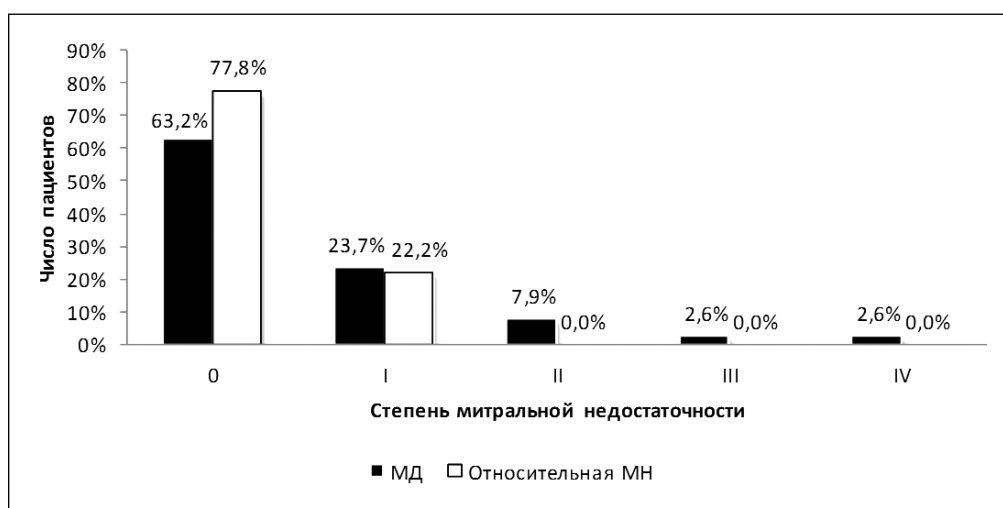
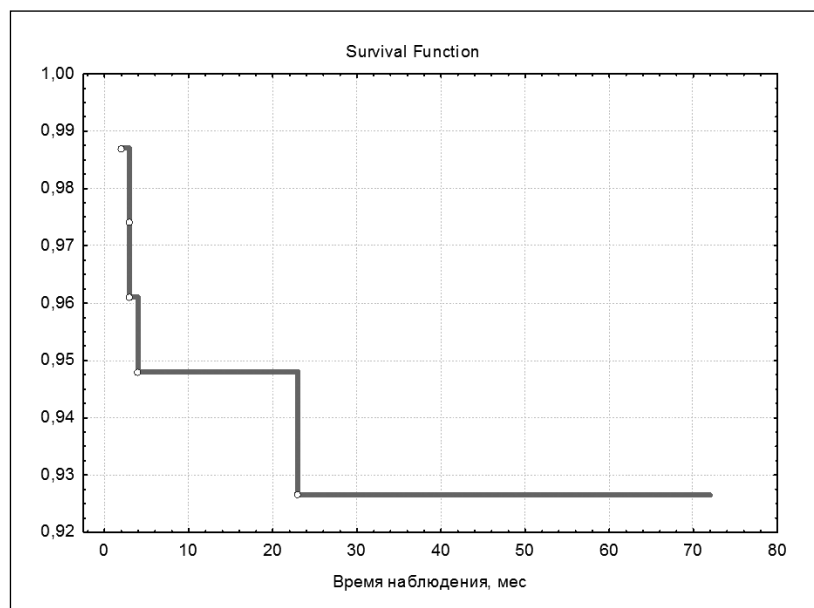


Рисунок 2. Отдаленная выживаемость пациентов с митральной недостаточностью, рассчитанная по методу Kaplan-Meier (n = 82)



выполнена операция Бенталла. Второму пациенту через 1,6 года в связи с тромбозом протеза АК выполнена тромбэктомия протеза АК и протезирование МК в связи с выраженной МН III степени. Причиной тромбоза послужил нерегулярный прием варфарина.

Свобода от реоперации в течение 6 лет, рассчитанная по методу Kaplan-Meier, составила 93 %. Если провести анализ частоты реопераций по причинам связанным с прогрессированием порока митрального клапана, свобода от реоперации составила 94 %.

Обсуждение

Наиболее распространенным и часто используемым методом аннулопластики в настоящее время является пластика с использованием опорного кольца. Своему широкому признанию данная методика обязана большому опыту применения со времен первых операций, выполненных А. Carpentier в 70-х годах прошлого столетия и удовлетворительным как непосредственным, так и отдаленным результатам [19]. Как и любой другой метод хирургического лечения, по мере накопления результатов своего применения данная методика претерпевает изменения с учетом появления более детальных данных об особенностях строения и функционирования митрального клапанного аппарата [20–24]. Во многом этот процесс обусловлен появлением новых и усовершенствованием старых видов диагностики, а также широким распространением реконструктивных вмешательств. Совершенствование методов хи-

рургического лечения клапанной патологии может происходить как по пути модификации и улучшения имплантируемых устройств, так и путем более детального анализа и накопления опыта применения альтернативных методик.

Применение метода шовной АП МК, в настоящее время, является прерогативой лишь небольшого числа хирургических центров во всем мире [11]. Исторически более ранний метод шовной пластики фиброзного кольца МК не нашел широкого распространения из-за сложившегося представления об отсутствии стабильности пластики и прогрессирующей редилатации в отдаленном периоде. Данный стереотип можно объяснить как многообразием существующих методов шовной аннулопластики, в том числе не удовлетворяющих общепризнанным на сегодняшний день критериям реконструктивной хирургии, так и отсутствием до определенного момента информации об эффективности применения метода. Примечательным является факт, что хирургические клиники, приверженцы метода шовной аннулопластики в различных его модификациях, по прошествии периода времени, необходимого для освоения и усовершенствования методики, демонстрируют результаты коррекции митральной патологии ничуть не уступающие, а по ряду параметров даже превосходящие таковые при использовании опорных колец [12, 25].

По нашему мнению, метод непрерывной шовной АП является более физиологичным методом коррекции митральной регургитации, обеспечиваю-

щим сохранение функциональных особенностей митрального аппарата и, в то же время, позволяющим добиться необходимой редукции диаметра митрального отверстия и стабильности пластики, при исключении имплантат-ассоциированных осложнений.

Полученные нами ранее результаты применения непрерывной шовной аннулопластики МК в ближайшем послеоперационном периоде [17], свидетельствуют об эффективности данной методики коррекции МН и безопасности ее применения, учитывая отсутствие госпитальной летальности и необходимости в повторной хирургической коррекции.

Анализ отдаленных результатов позволил не только установить роль данного вида аннулопластики в обеспечении стабильного эффекта коррекции и отсутствие редилатации фиброзного кольца МК, но и выявить предикторы сохранения МН в раннем и причины ее прогрессирования в отдаленном послеоперационном периодах, а также их взаимосвязь с этиологией митрального порока. Результаты применения данного метода в настоящем исследовании сопоставимы с литературными данными по таким показателям, как частота реопераций и отдаленная выживаемость.

Выводы

1. Непрерывная шовная аннулопластика является эффективным и безопасным методом коррекции неишемической МН, позволяющим добиться требуемого уменьшения диаметра ФК клапана, предотвращая его редилатацию и обеспечивая стабильность пластики в отдаленном периоде.

2. Предикторами резидуальной МН в раннем послеоперационном периоде являются выраженная дилатация левых камер сердца, недостаточная (более 28 мм) степень редукции диаметра фиброзного кольца, а также пролапс передней створки МК.

3. Рецидив МН в отдаленном периоде у пациентов с органическими изменениями клапана обусловлен прогрессированием изменений створок и хордального аппарата.

Литература

1. Cosgrove D.M., Stewart W.J. Mitral valvuloplasty // J. Curr. Probl. Cardiol. — 1989. — Vol. 14. — P. 359–415.
2. Marzo K.P., Herling I.M. Valvular disease in the elderly // J. Cardiovasc. Clin. — 1993. — Vol. 23. — P. 175–207.
3. Waller B., Howard J., Fess S. Pathology of mitral valve stenosis and pure mitral regurgitation // J. Clin. Cardiol. — 1994. — Vol. 17. — P. 330–336.

4. Бокерия Л.А. Современные тенденции развития хирургии сердца // Анн. хир. — 1996. — № 2. — С. 10–12.

5. Дземешкевич С.Л., Стивенсон М. Болезни митрального клапана: Функция, диагностика, лечение. — М.: Гэотар медицина. — 2000. — 287 с.

6. Елисеев Л.Е., Немченко Е.В., Исаков С.В. и др. Результаты реконструктивных операций при недостаточности митрального клапана // Пятые научные чтения, посвящ. памяти акад. Е.Н. Мешалкина, с междунар. участием. — Новосибирск, 2002. — С. 71.

7. Braunberger E., Deloche A., Berrebi A. et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency // Circulation. — 2001. — Vol. 104 (suppl I). — P. I8–I11.

8. Enriquez-Sarano M., Schaff H.V., Orszulak T.A. et al. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 1022–1028.

9. Gillinov A.M., Faber C.N., Houghtaling P.L. et al. Repair versus replacement for degenerative mitral valve disease with coexisting ischemic heart disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003. — Vol. 125. — P. 1350–1362.

10. Ren J.F., Aksut S., Lighty Jr G.W. et al. Mitral valve repair is superior to valve replacement for the early preservation of the cardiac function. Relation of the ventricular geometry to function // Am. Heart. J. — 1996. — Vol. 133. — P. 974–981.

11. Aybek T., Risteski P., Miskovic A. et al. Seven years' experience with suture annuloplasty for mitral valve repair // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2006. — Vol. 131. — P. 99–106.

12. Detter C., Aybek T., Kupilik N. et al. Mitral valve annuloplasty. Comparison of the mural annulus shortening suture with the Carpentier-Edwards prosthetic ring // J. Heart Valve Dis. — 2000. — Vol. 9. — P. 478–486.

13. Nagy Z.L., Bodi A., Vaszily M. et al. A. Five-year experience with a suture annuloplasty for mitral valve repair // Scand. Cardiovasc. J. — 2000. — Vol. 34. — P. 528–532.

14. Flameng W., Herijgers P., Bogaerts K. Recurrence of mitral valve regurgitation after mitral valve repair in degenerative valve disease // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 1609–1613.

15. Newcomb A.E., David T.E., Lad V.S. et al. Mitral valve repair for advanced myxomatous degeneration with posterior displacement of the mitral annulus // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2008. — Vol. 136. — P. 1503–1509.

16. Guiraudon G., Ofiesh J., Kaushik R. Extended vertical transatrial septal approach to the mitral valve // J. Ann. Thorac. Surg. — 1991. — Vol. 52. — P. 1058–1062.

17. Ярков И.В., Гордеев М.Л., Исаков С.В. и др. Применение метода непрерывной шовной аннулопластики при пороках митрального клапана диспластической этиологии // Вестник хирургии. — 2012. — № 3. — С. 62–66.

18. Alfieri O., Maisano F., De Bonis M. et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for

complex problems // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2001. — Vol. 122. — P. 674–681.

19. *Carpentier A., Chauvaud S., Fabiani J.N. et al.* Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: Ten-year appraisal // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1980. — Vol. 79. — P. 338–348.

20. *Dagum P., Green G.R., Glasson J.R. et al.* Potential mechanism of left ventricular outflow tract obstruction after mitral ring annuloplasty // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 117. — P. 472–480.

21. *Green G.R., Dagum P., Glasson J.R. et al.* Restricted posterior leaflet motion after mitral ring annuloplasty // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68. — P. 2100–2106.

22. *Jebara V.A., Mihaileanu S., Acar C. et al.* Left ventricular outflow obstruction after mitral valve repair. Results of sliding leaflet technique // Circulation. — 1993. — Vol. 88 (part 2). — P. 30–34.

23. *Unger-Graeber B., Lee R.T., Sutton M.S., Plappert M. et al.* Doppler echocardiographic comparison of the Carpentier and Duran anuloplasty rings versus no ring after mitral valve repair for mitral regurgitation // Am. J. Cardiol. — 1991. — Vol. 67. — P. 517–519.

24. *Van Rijk-Zwikker G.L., Mast F., Schipperheyn J.J. et al.* Comparison of rigid and flexible rings for annuloplasty of the porcine mitral valve // Circulation. — 1990. — Vol. 82 (suppl IV). — P. 58–64.

25. *Soon J., Du X., Shine B. et al.* Local suture annuloplasty for posterior mitral valve repair: 18-year experience // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2011. — Vol. 19. — P. 20–26.

ГИПЕРЛАКТАТЕМИЯ ПРИ НИЗКОЙ ЭКСТРАКЦИИ КИСЛОРОДА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

*А.О. Маричев, С.В. Даценко, А.В. Никитина, Е.Ю. Васильева,
А.П. Михайлов, А.В. Наймушин, А.Е. Баутин*

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Маричев Александр Олегович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения АИР с ПИТ № 2, младший научный сотрудник НИЛ анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Даценко Сергей Владимирович — аспирант НИЛ анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Никитина Анна Владимировна — аспирант НИЛ анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Михайлов Алексей Петрович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения АИР с ПИТ № 4, ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Наймушин Александр Викторович — заведующий отделением АИР с ПИТ № 2, кандидат медицинских наук; Баутин Андрей Евгеньевич — заведующий НИЛ анестезиологии-реаниматологии, кандидат медицинских наук.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: marichevalexandr@gmail.com (Маричев А.О.).

Резюме

Цель исследования. Изучить транспорт кислорода, особенности центральной гемодинамики, уровня лактата и интерлейкина-8 (ИЛ-8) у пациентов с низкой экстракцией кислорода в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств. **Материалы и методы.** В исследование включено 87 пациентов, перенесших плановые операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). Ретроспективно пациенты были разделены на две группы в зависимости от значения экстракции кислорода (O_2ER), определенного через 12 часов после окончания ИК: 1 группа — O_2ER 25 % и более ($n = 50$), 2 группа — O_2ER менее 25 % ($n = 37$). Данные представлены в виде: медиана (25-ый и 75-ый проценты). **Результаты.** Установлено, что в 1 группе концентрация лактата через 8 часов после отключения ИК составила 2.2(1.5;5.1) ммоль/л, во 2 группе — 4.2(2.6;7.7) ммоль/л ($p = 0.006$). DO_2I в 1 группе был 356.4(315.1;405.3) мл/мин/м², во 2 группе — 459.6(411.5;493.5) мл/мин/м² ($p < 0.0001$). $SVRI$ в 1 группе 2137(1728;2533) дин*сек*м²/см⁵, во 2 группе — 1648(1428;2008) дин*сек*м²/см⁵ ($p = 0.0004$). Выявлен более высокий уровень ИЛ-8 в группе с низкой экстракцией кислорода ($p = 0.049$): в 1 группе — 9.88 (8.24, 14.17) пг/мл, во 2 группе — 13.04 (9.36, 15.93). **Выводы.** В исследовании установлено, что после операций на сердце с ИК, у пациентов с низкой O_2ER наблюдается достоверное повышение концентрации лактата, что сопровождается высоким DO_2I и вазоплегией. Повышенная активность ИЛ-8 указывает на связь этих явлений с развитием синдрома системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: метаболический ацидоз, гиперлактатемия, лактат-ацидоз, доставка кислорода, аортокоронарное шунтирование.

HYPERLACTATEMIA INDUCED BY LOW OXYGEN EXTRACTION IN CARDIAC SURGERY

A.O. Marichev, S.V. Datsenko, A.V. Nikitina, E.Yu. Vasilyeva, A.P. Mikhaylov, A.V. Naimushin, A.E. Bautin

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: marichevalexandr@gmail.com (Alexander O. Marichev — ICU physician Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, junior researcher, anesthesiology and intensive care research laboratory).

Abstract

Objective. To investigate an oxygen transport, central hemodynamics, lactate levels and interleukin-8 levels in the patients with low oxygen extraction ratio (O_2ER) after on-pump coronary artery bypass grafting (CABG). **Design and methods.** 87 patients were included in the retrospective study. In all the cases on-pump CABG were performed. All patients were divided into two groups depending on O_2ER at 12 hours after cardiopulmonary bypass (CPB) completion: the group 1 — $O_2ER \geq 25\%$ ($n = 50$), the group 2 — with $O_2ER < 25\%$ ($n = 37$). Statistical data are presented as median (25th and 75th percentile). **Results.** The lactate levels at 8 hours after CPB was equal 2.2 (1.5; 5.1) mmol/L in group 1 and 4.2 (2.6; 7.7) mmol/L in group 2 ($p = 0.006$). The DO_2I was equal 356.4 (315.1; 405.3) ml/min/m² and 459.6 (411.5; 493.5) ml/min/m², respectively ($p < 0.0001$). The SVRI was equal 2137 (1728; 2533) dyn*s*m²/sm⁵ in group 1 and 1648 (1428; 2008) in group 2 dyn*s*m²/sm⁵, ($p = 0.0004$). There were significant differences between the group 1 and group 2 in the IL-8 levels: 9.88 (8.24; 14.17) pg/ml and 13.04 (9.36; 15.93) pg/ml respectively ($p = 0.049$). **Conclusions.** We found that the patients with low O_2ER were characterized by increased lactate level, DO_2I and vasodilatation. Moreover, these cases were characterized by increased levels of IL-8, this fact indicated on the relations between low oxygen extraction and the systemic inflammatory response syndrome after on-pump CABG.

Key words: metabolic acidosis, lactic acidosis, oxygen delivery, coronary artery bypass grafting, acid-base balance.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 16.06.13.

Введение

В кардиохирургии наиболее грозным нарушением кислотно-основного состояния является развитие метаболического лактат-ацидоза. Частота его развития в послеоперационном периоде в кардиохирургии составляет, по данным ряда авторов, от 14,3 до 20,6 % [1–3]. При этом выявлена более высокая смертность у пациентов с развитием ацидоза и гиперлактатемии, чем у пациентов с нормальным уровнем pH и лактата [2, 4–6]. В исследовании J.-M. Maillet и соавторов летальность у пациентов с гиперлактатемией составила 14,9 %, в отличие от летальности на уровне 1,5 % у пациентов без роста лактата крови в ближайшем послеоперационном периоде [3].

Причинами развития гиперлактатемии и лактат-ацидоза в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов считаются низкая доставка кислорода и гипоперфузия [1, 7, 8]. Такое состояние называется лактат-ацидозом типа А [9]. Кроме того, выделяют лактат-ацидоз типа В — состояние, которое не сопровождается признаками тканевой гипоксии, что может наблюдаться при нарушении клиренса лактата при почечно-печеночной недостаточности, усилении синтеза лактата посредством аэробного гликолиза (гиперметаболизм), сахарном диабете, дефиците тиамина, синдроме короткой кишечной петли [1, 9, 10]. Как более редкие причины лактат-ацидоза типа В могут рассматриваться:

отравление салицилатами, метанолом, этиленгликолем, антифризом, бигуанидами, антиретровирусными препаратами, а также врожденные метаболические заболевания (дефицит пируватдегидрогеназы, пируваткарбоксилазы) [1, 9].

В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что метаболический ацидоз может развиваться не только при сниженной, но и при повышенной доставке кислорода и нормальной тканевой перфузии (нормальное АД, диурез, сердечный выброс), что характерно для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [12, 13]. То есть, некоторые медиаторы воспаления (при сепсисе) и эндотоксины способны непосредственно ухудшать процессы окислительного фосфорилирования в клетках и являться причиной накопления лактата [14]. Но данный вопрос у кардиохирургических пациентов является не до конца изученным.

Цель исследования

Изучить транспорт кислорода, особенности центральной гемодинамики, уровня лактата и интерлейкина-8 у пациентов с низкой экстракцией кислорода в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

Материалы и методы

В проспективное неконтролируемое исследование включили 87 пациентов, которым были вы-

полнены плановые операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в условиях ИК. Критерия включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, наличие информированного согласия, фракция выброса левого желудочка более 50 % по данным предоперационной эхокардиографии (ЭхоКГ). Критериями исключения из исследования служили наличие в предоперационном периоде сепсиса, хронической почечной и печеночной недостаточности.

Анестезиологическое пособие и экстракорпоральное кровообращение проводились по единому протоколу, принятому в клинике. Рутинно у всех пациентов применялся инвазивный мониторинг артериального давления, давления в легочной артерии, ЦВД, дыхательный мониторинг. Каждые 4 часа проводился забор проб артериальной и смешанной венозной крови для анализа газового, электролитного состава, и кислотно-основного состояния и содержания лактата. Одновременно проводилось измерение минутного объема кровообращения методом термодилуции. Исследования газового состава крови позволяли определять доставку кислорода (DO_2), потребление кислорода (VO_2) и экстракцию кислорода тканями (O_2ER). Кроме того, оценивался уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) в исходной точке, через 60 мин, 12 и 24 ч после отключения ИК. Предполагая, что развитие гиперлактатемии у этих пациентов может быть связано с развитием печеночной недостаточности мы оценили активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) через 24 и 48 ч после операции.

При ретроспективном анализе все пациенты были разделены на две группы в зависимости от уровня (O_2ER) определенного через 12 часов после окончания ИК: 1 группа — пациенты с O_2ER 25 % и более ($n = 50$), 2 группа — с O_2ER менее 25 % ($n = 37$).

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA). Достоверность различий оценивалась методом Манна-Уитни, при этом, критическим уровнем значимости считали $p = 0.05$. Данные исследования представлены в виде: медиана (25-ый и 75-ый процентиль).

Результаты

Пациенты в группах не имели достоверных различий по полу, возрасту, росту и массе тела, ударному индексу и фракции выброса, измеренными при ЭхоКГ в предоперационном периоде (табл. 1).

Также не было выявлено достоверной разницы между группами по длительности ИК, пережатия аорты и дозировкам наркотических анальгетиков

применяемых при анестезиологическом пособии (табл. 1).

Концентрация лактата оценивалась в смешанной венозной крови, ее максимальное повышение наблюдалось через 8–12 часов после окончания вмешательства. Нами было установлено, что в 1 группе концентрация лактата через 8 часов после отключения ИК составила 2,2 (1,5; 5,1) ммоль/л, во 2 группе — 4,2 (2,6; 7,7) ммоль/л, $p = 0.006$.

Причинами развития гиперлактатемии во второй группе не были нарушения функции печени, что подтверждается отсутствием достоверных различий между группами по уровню печеночных ферментов в послеоперационном периоде (табл. 2).

Еще одной частой причиной повышения лактата считается низкая доставка кислорода, однако, у пациентов второй группы мы наблюдали более высокий индекс доставки кислорода: 459.6 (411.5; 493.5) мл/мин/ м^2 против 356.4 (315.1; 405.3) мл/мин/ м^2 у пациентов первой группы ($p < 0.0001$).

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, пациенты второй группы имели более выраженные нарушения кислотно-основного состояния.

Оценивая гемодинамические показатели пациентов в рассматриваемых группах, мы обнаружили низкий индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI) в группе с низкой экстракцией кислорода. Так, в 1 группе SVRI — 2137 (1728; 2533) $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{м}^2 / \text{см}^5$, во 2 группе SVRI — 1648 (1428; 2008) $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{м}^2 / \text{см}^5$, $p = 0.0004$ (рис. 3).

При изучении показателей ССВО была выявлена достоверная разница между группами в активности ИЛ-8 через 12 часов после отключения ИК: 9.88 (8.24; 14.17) пг/мл в первой группе и 13.04 (9.36; 15.93) пг/мл во второй группе, $p = 0.049$ (рис. 1). Дополнительным критерием ССВО считали количество лейкоцитов в крови, однако, по этому показателю достоверных различий между сравниваемыми группами обнаружено не было (табл. 2).

Основные данные оценки клинического течения и осложнений послеоперационного периода отражены в таблице 3. Достоверные различия между группами мы установили только при сравнении продолжительности послеоперационной ИВЛ.

Пациенты с признаками сердечно-сосудистой недостаточности получали инотропную терапию. При этом достоверных различий по частоте применения инотропных и вазопрессорных препаратов у пациентов в рассматриваемых группах обнаружено не было. В 1 группе через 60 минут после отключения ИК инотропная поддержка применялась у 64 % пациентов, во 2 группе — у 48,6 %, а через 12 часов — 34 % и 37,8 % соответственно. Введение вазопрессорных препаратов после отключения ИК

Таблица 1

ОСНОВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

	O₂ER ≥ 25	O₂ER < 25	p
n, человек	50	37	
Возраст, лет	62 (55; 73)	61 (57; 66)	0.734
Женский пол, %	42 %	29.70 %	> 0.1
BSA, м ²	1.93 (1.79; 2.05)	1.95 (1.73; 2.04)	0.664
ФВ, %	62 (54;65)	65 (55.5; 69)	0.258
МЖП, мм	12 (11; 14)	12.5 (11.0; 14.0)	0.928
Фентанил, мкг/кг	30.7 (28.1; 33.8)	28.5 (24.1; 32.0)	0.348
Длительность ИК, мин	111.5 (82.0; 151.0)	115.0 (81.5; 139.5)	0.952
Длительность ПА, мин	68.0 (52.0; 95.0)	71.5 (52.0; 92.0)	0.992

Примечание: O₂ER — экстракция кислорода, BSA — площадь поверхности тела; ФВ — фракция выброса; МЖП — межжелудочковая перегородка; ИК — искусственное кровообращение; ПА — пережатие аорты. Данные представлены в виде: медиана (25-ый и 75-ый процентиль).

Таблица 2

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

	O₂ER ≥ 25 %	O₂ER < 25 %	p
Лактат, ммоль/л	2.2 (1.5; 5.1)	4.2 (2.6; 7.7)	p < 0.0001
pH	7.40 (7.37; 7.44)	7.36 (7.34; 7.40)	0.012
BE, ммоль/л	-1.5 (-3.4; -0.4)	-3.35 (-4.7; -1.7)	0.018
Лейкоциты до ИК, *10 ⁹ /л	7.2 (5.4; 8.3)	7.4 (6.4; 7.7)	p = 0.905
Лейкоциты через 24 ч, *10 ⁹ /л	12.1 (9.7; 14.6)	13.6 (10.7; 20.1)	p = 0.231
АЛТ 24ч, ед/л	22.0 (17.0; 37.0)	20.0 (15.0; 26.9)	p = 0.23
АСТ 24ч, ед/л	45.0 (31.0; 58.1)	41.0 (34.0; 61.0)	p = 0.94

Примечание: данные представлены в виде: медиана (25-ый и 75-ый процентиль).

ИЛ-8 — интерлейкин-8, АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Таблица 3

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

	O₂ER ≥ 25 %	O₂ER < 25 %
Восстановление сознания, час	4 (2; 5)	3 (2; 5)
Дрожь	7 (14 %)	5 (13.5 %)
ИВЛ, часы	13 (10; 16)	17 (12; 18)*
Нарушения ритма	12 (24 %)	11 (29.7 %)
Неврологические нарушения	4 (8 %)	1 (2.7 %)
Медиастинит	3 (6 %)	0
Смерть	2 (4 %)	0

Примечание: Данные представлены в виде: медиана (25-ый;75-ый процентиль), а также количество наблюдений и их процент от численности группы (%). * — отмечены достоверные отличия: p < 0.05.

Рисунок 1. Концентрация интерлейкина-8 через 12 часов после окончания ИК в исследуемых группах

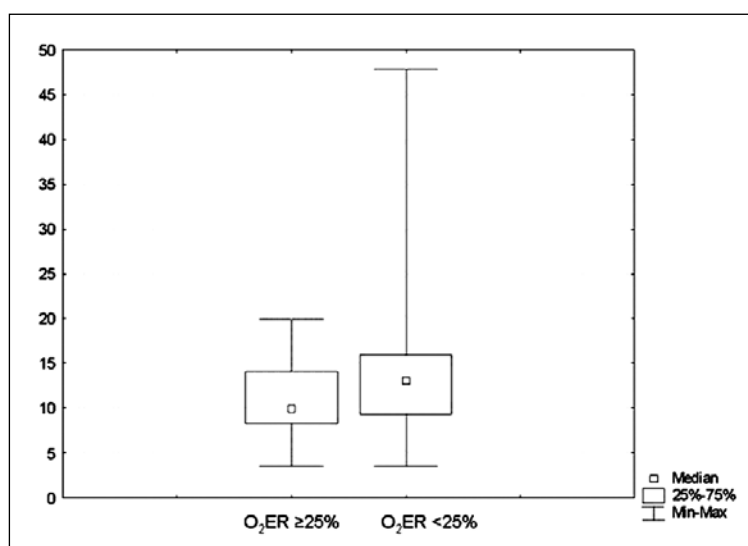


Рисунок 2. Индекс доставки кислорода через 12 часов после окончания ИК в исследуемых группах

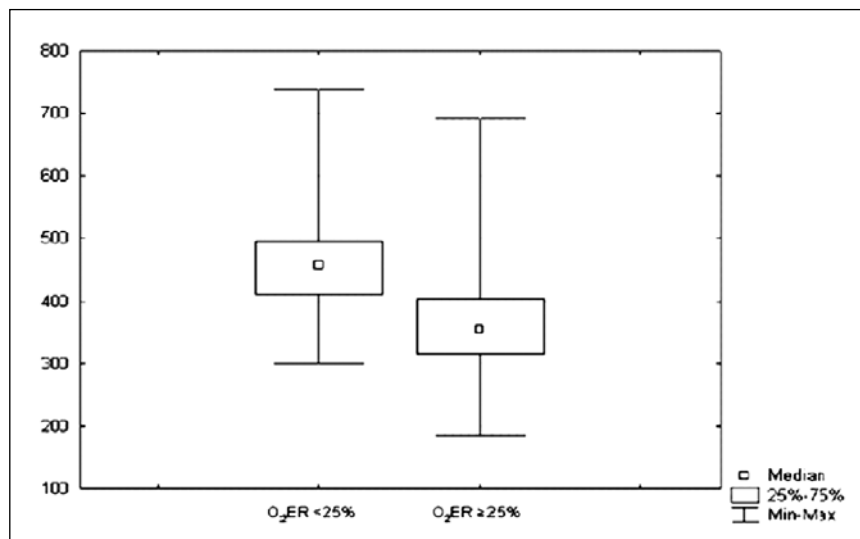
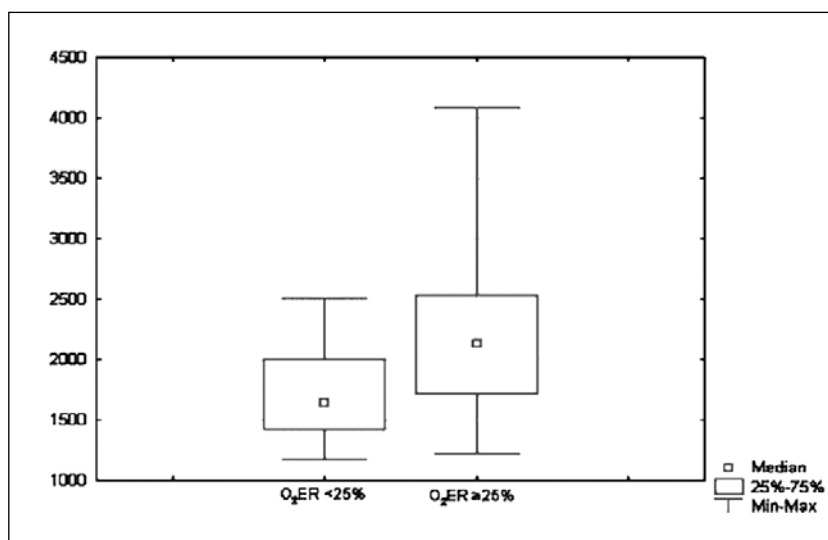


Рисунок 3. Индекс системного сосудистого сопротивления через 12 часов после окончания ИК в исследуемых группах



применялись у 32 % пациентов 1 группы и 35,1 % во 2 группе; через 12 часов — у 18 % пациентов 1 группы и у 21,6 % пациентов 2 группы, а через 24 часа — у 8 % и 8,1 % соответственно.

Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с низкой экстракцией кислорода были выявлены гиперлактатемия и лактат-ацидоз, которые можно отнести к В-типу, т.е. не связанному с гипоперфузией и низкой доставкой кислорода. Изучая возможные причины гиперлактатемии у данных пациентов, мы установили, что повышение лактата не было связано с возникновением печеночной недостаточности. Во всей выборке наблюдалось незначительное повышение трансаминаз в ближайшем послеоперационном периоде, но достоверных различий между группами установлено не было.

Нами не было обнаружено других возможных факторов развития лактат-ацидоза типа В. Так, у пациентов не наблюдалось гиперметаболического состояния, что подтверждалось одинаковой частотой послеоперационной дрожи, а также временем пробуждения (табл. 3). Развития гиперлактатемии в результате отравления медикаментозными средствами, перечисленными выше, можно исключить, поскольку пациентам проводилась общая анестезия по единому протоколу и стандартная периоперационная терапия. Кроме того, суммарная доза фентанила, примененная при проведении анестезии, в группах была одинакова.

Еще одним из факторов развития гиперлактатемии, по данным литературы, является длительный период ИК [11]. Однако по длительности ИК пациенты в группах не имели достоверных различий, при этом медиана длительности ИК составила не более 115 минут. Не было и разницы по длительности периода пережатия аорты при выполнении основного этапа операции (табл. 1).

В нашем исследовании установлено, что повышение лактата не было связано с низкой доставкой кислорода. Наоборот, в группе пациентов с низкой экстракцией кислорода, сопровождавшейся гиперлактатемией, был более высокий уровень доставки кислорода в послеоперационном периоде (рис. 2). Также на фоне высокой доставки наблюдалось и достоверное снижение системного сосудистого сопротивления (рис. 3). Поскольку нами не установлено достоверных различий по частоте применения инотропных и вазопрессорных препаратов между группами, то можно утверждать, что развитие гипердинамического состояния у пациентов с низкой экстракцией кислорода не связано с проводимой терапией.

Мы предположили, что гипердинамическое состояние системы кровообращения у пациентов с низкой экстракцией кислорода, было связано с развитием ССВО. В нашем исследовании данное предположение было проверено. Установлено, что пациенты с низкой экстракцией кислорода имели более высокий уровень ИЛ-8 в сыворотке крови через 12 часов после отключения аппарата ИК. Этот факт дает нам основание говорить о возможной связи развития ССВО и снижения экстракции кислорода тканями.

Учитывая литературные данные, мы ожидали, что у пациентов с низкой экстракцией кислорода и гиперлактатемией в послеоперационном периоде будет наблюдаться большая частота послеоперационных осложнений [2–6]. Но мы получили обратный результат: в группе пациентов с низкой экстракцией кислорода было зарегистрировано одно осложнение в виде ОНМК, а инфекционных осложнений не наблюдалось. Но достоверных различий по количеству осложнений в целом и по нозологиям в частности установлено не было.

Заключение

В нашем исследовании установлено, что после операций на сердце, выполненных в условиях ИК, у пациентов с низкой экстракцией кислорода наблюдается достоверное повышение концентрации лактата в смешанной венозной крови, что сопровождается высоким уровнем доставки кислорода и вазоплегией. Кроме того, у данных пациентов наблюдается повышение уровня ИЛ-8, что может свидетельствовать о связи этих явлений с развитием синдрома системного воспалительного ответа.

Литература

1. Raper R. F., Cameron G., Walker D., Bowey C.J. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass // *Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 25. — P. 46–51.
2. Demers P., Elkouri S., Martineau R., Couturier A., Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70, № 6. — P. 2082–2086.
3. Maillet J.M., Le Besnerais P., Cantoni M., Nataf P., Ruffenach A., Lessana A., Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery // *Chest.* — 2003. — Vol. 123, № 5. — P. 1361–1366.
4. Toraman F., Evrenkaya S., Yuce M., Aksoy N., Karabulut H., Bozkulak Y., Alhan C. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome // *Heart Surg. Forum.* — 2004. — Vol. 7, № 2. — P. 155–159.
5. Ranucci M., Ballotta A., Castelvechio S., Baryshnikova E., Brozzi S., Boncilli A. Intensive care unit admission parameters improve the accuracy of operative mortality predictive models in cardiac surgery. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. // URL: <http://www>.

plosone.org/article/info %3Adoi %2F10.1371 %2Fjournal.pone.0013551 (дата обращения: 08.07.2013)

6. Kogan A., Preisman S., Bar A., Sternik L., Lavee J., Malachy A., Spiegelstein D., Berkenstadt H., Raanani E. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery // *Journal of Anesthesia* — 2012. — Vol. 26, № 2. — P. 174–178.

7. De Backer D. Lactic acidosis // *Minerva Anesthesiol.* — 2003. — Vol. 69. — P. 281–284.

8. Муербеков Е.М., Кукаева Е.А., Флеров Е.В. и др. // *Анестезиология и реаниматология.* — 1996. — № 2. — С. 59–62.

9. Mizock B.A., Kellum J.A., Elbers P. et al. Lactic acidosis // *Stewart's textbook of acid-base*, 2nd edition. — USA, Lulu.com — 2009. — P. 375–392.

10. Timothy S. Walsh, Stuart McLellan, Simon J. Mackenzie and Alistair Lee. Hyperlactatemia and pulmonary lactate production in patients with fulminant hepatic failure // *Chest.* — 1999. — Vol. 116. — P. 471–476.

11. Inoue S., Kuro M., Furuya H. What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study // *European Journal of Anaesthesiology.* — 2001. — Vol. 18, № 9. — P. 576–584.

12. Ellis C. G., Jagger J., Sharpe M. The microcirculation as a functional system // *Crit Care.* — 2005. — Vol. 9. — P. 3–8.

13. J.-L. Vincent, A. Rapotec. Circulatory shock: hypovolemic, distributive, cardiogenic, obstructive // Atlee J.L., Gullo A., Sinagra G., Vincent J.-L. *Perioperative critical care cardiology*, 2nd edition. — Springer-verlag., Italia. — 2007. — P. 211–224.

14. Dandurand R.J., Matthews P.M., Arnold D.L., Eidelman D.H. Mitochondrial disease pulmonary function, exercise performance, and blood lactate levels // *Chest.* — 1995. — Vol. 108. — P. 182–189.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Ю.А. Побединцева, В.А. Кудлачев, А.Е. Баутин, Э.В. Комличенко, О.М. Моисеева,
А.В. Наймушин, М.В. Михайлова, А.А. Столица*

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Побединцева Юлия Анатольевна — заведующая отделением анестезиологии и реанимации взрослых клиники перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Кудлачев Виктор Андрианович* — аспирант НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Баутин Андрей Евгеньевич* — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Комличенко Эдуард Владимирович* — докторо медицинских наук, заместитель главного врача по перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Моисеева Ольга Михайловна* — доктор медицинских наук, заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Наймушин Александр Викторович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Михайлова Марина Владимировна* — клинический фармаколог клиники перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Столица Александр Анатольевич* — заместитель главного врача перинатального центра по клинико-экспертной работе ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова д.2, Санкт — Петербург, Россия, 197341. E-mail: y.pobedinceva@mail.ru (Побединцева Ю.А.).

Резюме

На примере четырех клинических наблюдений продемонстрированы современные подходы к периоперационному ведению пациенток с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) при абдоминальном родоразрешении. Рассмотрены вопросы проведения эпидуральной анестезии и обеспечения инвазивного мониторинга гемодинамики во время операций кесарева сечения у данной категории пациенток. Обсуждены особенности проведения ЛАГ специфической терапии во время беременности и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, беременность, абдоминальное родоразрешение, специфическая терапия, эпидуральная анестезия.

ANESTHETIC MANAGEMENT IN THE PERIOPERATIVE PERIOD OF ABDOMINAL DELIVERY IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION

*Y.A. Pobedintseva, V.A. Kudlachev, A.E. Bautin, E.V. Komlichenko, O.M. Moiseeva,
A.V. Naimushin, M.V. Mihailova, A.A. Stolitsa*

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel.: 8 (812) 702–68–66. E-mail: y.pobedinceva@mail.ru (Ylia Pobedintseva — chief of ICU department).

Abstract

In four clinical cases reports demonstrated now day's approaches to perioperative managing of the abdominal delivery in patients with pulmonary arterial hypertension. Epidural anesthesia and advanced invasive hemodynamic monitoring were used in all cases. Different types of pulmonary vasodilators were used perioperatively. During pregnancy patients received NO inhalations and sildenafil, combinations of endothelin receptor antagonists (bosentan), sildenafil and iloprost inhalations were used in postpartum. There were no mortality, severe hemodynamic disturbances and invasive respiratory support in this clinical cases series.

Key words: pulmonary arterial hypertension, pregnancy, abdominal delivery, specific therapy, epidural anesthesia.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 12.06.13.

Одной из основных причин материнской смертности на сегодняшний день остаются экстрагениальные заболевания у беременных, в структуре которых первое место занимают болезни системы кровообращения [1–3]. Одним из наиболее серьезных и редких заболеваний системы кровообращения является легочная артериальная гипертензия. Известно, что беременность у пациенток с легочной гипертензией ассоциируется с высоким риском неблагоприятных исходов у матери и плода [4].

В конце прошлого столетия летальность среди беременных женщин с легочной гипертензией достигала 38 % [5]. Развитие современных медицинских технологий в диагностике, мониторинге и лечении легочной гипертензии позволило добиться некоторого снижения смертности в этой группе пациенток, однако данный показатель остается достаточно высоким, составляя на сегодняшний день 25 % [6]. Основными причинами смерти матери с легочной гипертензией могут быть декомпенсация правожелудочковой недостаточности и тромбоэмболические осложнения, развивающейся чаще всего во время родоразрешения и/или в раннем послеродовом периоде.

Физиологические изменения, связанные с развитием беременности, закономерно приводят к ухудшению течения легочной гипертензии [7]. В случае высокой легочной гипертензии, диагностированной до наступления беременности или в первом триместре, учитывая высокие риски материнской смертности, пролонгирование беременности не рекомендовано [8–11]. При исходно благополучном физическом статусе пациентки возможно пролонгирование беременности. В этом случае ведение пациентки осуществляется мультидисциплинарной командой в состав которой входят: кардиологи, кардиохирурги, аритмологи, врачи, занимающиеся функциональной диагностикой, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи [12]. Во втором триместре беременности все диагностические и лечебные мероприятия проводятся в

условиях специализированного стационара [4, 12]. Выявление легочной гипертензии во время текущей беременности значительно ограничивает объем необходимых диагностических исследований. В частности невозможно проведение рентгеновских методов исследования, в том числе компьютерной томографии, используемой для определения этиологии легочной гипертензии. Диагноз в этом случае ставится на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) методов, в том числе и чреспищеводной ЭхоКГ, катетеризации правых камер сердца с исследованием газового состава артериальной и смешанной венозной крови в случае отсутствия противопоказаний, а также путем оценки биомаркеров, среди которых наибольшее значение имеет N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [4, 13, 14].

Как правило, ухудшение течения легочной гипертензии наступает на 22–26 неделе гестации и связано с прогрессированием правожелудочковой недостаточности и/или развитием тромбоэмболических осложнений. При стабильном состоянии пациентки рекомендуется плановое родоразрешение на сроке 32–34 недели путем операции кесарева сечения. В случае отсутствия признаков прогрессирования сердечной недостаточности возможно родоразрешение через естественные родовые пути в условиях эпидуральной анальгезии с использованием низких доз местных анестетиков [4, 15].

В настоящее время не определен преимущественный вид анестезии при выполнении оперативного родоразрешения. Проведение общей комбинированной анестезии в условиях ИВЛ создает предпосылки для повышения давления в малом круге кровообращения и декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности. Эпидуральная анестезия с использованием местных анестетиков и опиоидов приводит к вазоплегии и относительной гиповолемии. Возникающая при этом гемодинамическая нестабильность может потребовать применения вазопрессорной терапии, не-

благоприятно воздействующей на сосудистое русло малого круга. Серьезные нарушения гемодинамики сохраняются и в раннем послеродовом периоде, что требует продолжения интенсивной терапии с использованием расширенного мониторинга в условиях отделения реанимации [4, 15–17].

Для утеротонической терапии в послеродовом периоде используется микроструйное введение окситоцина в минимально эффективных дозах. Необходимо избегать болюсных введений, поскольку препарат обладает системным вазодилатирующим действием [18, 19].

Применение у беременных средств ЛАГ специфической терапии ограничено несколькими обстоятельствами. С одной стороны, безопасность большинства этих препаратов для данной категории пациенток не доказана ввиду запрета на проведение клинических исследований на беременных. Кроме того, на территории Российской Федерации действует ограничение на использования у беременных лекарственных средств, с длительностью регистрации менее 5 лет.

Современная терапия ЛАГ включает поддерживающую и специфическую терапию. Кислоро-

дотерапия, диуретики (уровень доказательности IC), оральные антикоагулянты (уровень доказательности IC) и сердечные гликозиды, применяемые у пациентов с ЛАГ, относятся к поддерживающей терапии, назначение которой существенно не влияет на выживаемость пациентов. В настоящее время ЛАГ специфическая терапия предполагает использование следующих классов лекарственных препаратов:

1. **Блокаторы кальциевых каналов** можно применять во время беременности [11, 14, 15]. Однако этот класс препаратов может назначаться только пациенткам с идиопатической ЛАГ, имеющим воспроизводимый положительный вазореактивный ответ на оксид азота, илопрост или другие вазодилататоры [8].

2. **Простаноиды.** Несмотря на то, что илопрост противопоказан во время беременности, имеются сообщения об отсутствии его отрицательного влияния на плод [16]. Эпопростенол наиболее часто используется для лечения легочной гипертензии у беременных [16, 20, 21], однако этот препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Таблица 1

ДООПЕРАЦИОННЫЕ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОК С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4
Возраст, лет	25	30	24	22
Диагноз	ИЛАГ	ЛАГ, ассоциированная с ВПС	ЛАГ, ассоциированная с ВПС	ЛАГ, ассоциированная с ВПС
Тип ВПС	—	Дефект межжелудочковой перегородки Синдром Эйзенменгера	Открытый артериальный проток. Синдром Эйзенменгера*	Полная форма атрио-вентрикулярного канала Синдром Эйзенменгера
Беременность/Роды	2/1	2/1	1/0	1/0
Срок гестации	26 нед и 2 дня	33 нед и 2 дня	36 нед и 3 дня	18 нед и 4 дня
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	124/72/45	100 (систолическое давление по данным ЭХОКГ)	127/99/77	120 (систолическое давление по данным ЭХОКГ)
СИ, л/мин/м ²	3,1	2,3	3,4	—
Оксигенация смешанной венозной крови, %	69	63	73	73
Оксигенация артериальной крови при дыхании воздухом, %	91	86	90	84

Примечание: ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ВПС — врожденный порок сердца; ЛА — легочная артерия; СИ — сердечный индекс; * — диагноз легочной гипертензии, ассоциированной с ВПС установлен в послеродовом периоде.

3. **Антагонисты эндотелиновых рецепторов** обладают тератогенными свойствами и не должны применяться во время беременности. Назначение препаратов данной группы после родов требует подавления лактации [22].

4. **Ингибиторы фосфодиэстеразы V типа.** В настоящее время имеются данные о положительном воздействии ингибиторов фосфодиэстеразы V типа на маточно-плацентарный кровоток [23]. Кроме того, отсутствуют данные об отрицательном влиянии силденафила на плод.

За период с 2011 по 2013 год в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» родоразрешено 4 пациентки с тяжелой легочной гипертензией (табл. 1). В одном случае у женщины была идиопатическая ЛАГ, диагностированная во время беременности. В остальных трех наблюдениях пациентки страдали легочной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца: в двух случаях с формированием синдрома Эйзенменгера и в одном случае с коррегированным открытым артериальным протоком.

У пациентки № 4 выполнено прерывание беременности по жизненным показаниям путем операции малого кесарева сечения на сроке гестации 18 недель и 4 дня по причине прогрессирования правожелудочковой сердечной недостаточности. В трех других случаях было выполнено оперативное абдоминальное родоразрешение. Сроки родоразрешения определялись в соответствии с физическим статусом пациенток. У всех беременных на момент оперативного вмешательства физический статус оценивался как IV класс по классификации ASA.

Ведение пациенток осуществлялось в условиях стационара совместно анестезиологами-реаниматологами, кардиологами, акушерами-гинекологами. Проводился клинический, инструментальный, лабораторный мониторинг. Инструментальный мониторинг включал в себя пульсоксиметрию в динамике, выполнение ЭхоКГ в динамике, проведение холтеровского мониторирования. Лабораторный мониторинг включал в себя стандартные тесты, а также определение уровня NT-proBNP в динамике (табл. 2), анализ газового

состава артериальной и смешанной венозной крови. Проводилось мониторирование состояния плода.

У пациентки № 1 с идиопатической ЛАГ отмечена корреляция в ухудшении течения сердечной недостаточности со значимым нарастанием уровня NT-proBNP с 2000 пг/мл до 6734 пг/мл. По жизненным показаниям выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием для исключения возможной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Отсутствие признаков ТЭЛА по данным компьютерной томографии позволили связать ухудшение состояния пациентки с декомпенсацией сердечной недостаточности на фоне основного заболевания, в связи с чем было принято решение об экстренном абдоминальном родоразрешении по жизненным показаниям на сроке гестации 26 недель и 2 дня.

После выполнения катетеризации правых камер сердца и теста на обратимость легочной гипертензии с использованием оксида азота (NO) или ингаляционной формы илопроста [14] пациенткам назначалась терапия вазодилататорами малого круга: применялся оксид азота в дозе 40 ppm, а также силденафил в дозе 60 мг в сутки. До момента родоразрешения по показаниям проводилась оксигенотерапия. Во всех случаях обеспечивалась профилактика тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами под контролем анти-Ха активности [11].

Абдоминальное родоразрешение выполнялось в условиях эпидуральной анестезии с применением ропивакаина. Использовалась стандартная техника выполнения эпидуральной анестезии. Расчетная доза местного анестетика вводилась в три приема с интервалом в 15 минут, что удлиняло время развития сенсорно-моторного блока до 50 минут. Это позволило уменьшить гемодинамические изменения, обусловленные вазоплегическим эффектом местного анестетика. При необходимости проводилась вазопрессорная поддержка норадреналином в дозе до 0,1 мкг/кг/мин.

Интраоперационный мониторинг включал себя стандартные компоненты, а также инвазивное измерение артериального и центрального венозного

Таблица 2
ДИНАМИКА УРОВНЯ NT-PROBNP НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
У ПАЦИЕНТОК С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

№	До родоразрешения	1 сутки послеродового периода	7 сутки послеродового периода
1	6734 пг/мл	7509 пг/мл	1499 пг/мл
2	41,7 пг/мл	92,4 пг/мл	684,7 пг/мл
3	107 пг/мл	215 пг/мл	164 пг/мл
4	284 пг/мл	776 пг/мл	298 пг/мл

Таблица 3

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ И ГАЗООБМЕНА ЧЕРЕЗ 3 ЧАСА
ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ**

	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациент- ка 3	Пациентка 4
Давление в легочной артерии мм рт ст	93/57/38	95 (систолическое давле- ние по данным ЭХоКГ)	105/66/43	110 (систолическое давление по данным ЭХоКГ)
СИ, л/мин/м ²	1,7	1,6	3,5	—
Оксигенация смешан- ной венозной крови, %	59	56	75	58
Оксигенация артери- альной крови при дыха- нии воздухом, %	94	86	92	85

Примечание: СИ — сердечный индекс.

давления. Проводилась катетеризация легочной артерии, мониторинг и расчет гемодинамических показателей осуществлялись с помощью системы Datex-Ohmeda S/5. У пациенток с внутрисердечными шунтами катетеризация легочной артерии ввиду возможных технических затруднений не выполнялась, расчет показателей центральной гемодинамики проводили по методу Фика. Интраоперационно во всех случаях выполнялась трансторакальная эхокардиография. Лабораторный мониторинг включал в себя определение газового состава артериальной и венозной крови, уровня NT-proBNP.

Интраоперационная терапия правожелудочковой сердечной недостаточности предполагала комбинацию вазодилататоров малого круга и инотропных препаратов. Во всех наблюдениях использовалась инфузия добутина в дозировке до 10 мкг/кг/мин, в двух случаях дополнительно назначалась инфузия адреналина в дозе до 0,1 мкг/кг/мин. Всем пациенткам проводилась ингаляция кислорода и оксида азота в дозе 40 ppm. С целью утеротонической терапии внутривенно микроструйно вводили окситоцин в дозе 2,5 МЕ в час, что не вызывало системной вазоплегии.

В послеоперационном периоде пациентки находились в отделении реанимации, где продолжался расширенный мониторинг и интенсивная терапия, включающая в себя: оксигенотерапию, коррекцию водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, профилактику тромбоэмболических осложнений, коррекцию анемии, длительную эпидуральную аналгезию. Сохранившиеся выраженные нарушения гемодинамики и газообмена (табл. 3) требовали продолжения инотропной поддержки, использования вазодилататоров малого круга и диуретических. В послеоперационном периоде к базовой терапии легочной

гипертензии добавляли бозентан в стартовой дозе 125 мг в сутки в два приема. В связи с использованием специфических препаратов, проникающих в грудное молоко, проводилось медикаментозное подавление лактации [22].

У пациентки № 3 дооперационным диагнозом идиопатическая ЛАГ на 2 сутки после кесарева сечения развилась выраженная гипоксемия с разницей в значениях сатурации и парциального напряжения кислорода между бассейном левой руки и ног (SpO_2 составляла 85 % на фоне ингаляции кислорода) и бассейном правой руки и головы (SpO_2 соответствовала 100 %). Этот факт послужил поводом для дообследования пациентки и выполнения компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием. При исследовании выявлен открытый артериальный проток с право-левым сбросом. Таким образом, уже в послеоперационном периоде был верифицирован диагноз легочной гипертензии, ассоциированной с некоррегированным врожденным пороком сердца с формированием синдрома Эйзенменгера. На 6 сутки после кесарева сечения у этой больной была обнаружена надплевротическая гематома в зоне оперативного вмешательства объемом 600 мл. В связи с чем потребовалось выполнение повторного оперативного вмешательства в объеме ревизии послеоперационной раны и удаления гематомы в условиях эпидуральной анестезии. Периоперационный мониторинг проводился так же, как и при абдоминальном родоразрешении.

Отсутствие летальности в данной группе пациентов, а также случаев остановки кровообращения или потребности в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких — основной результата нашей работы (табл. 4). Не было летальных исходов среди новорожденных.

Таблица 4

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
У ПАЦИЕНТОК С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4
Время проведения инотропной поддержки, часов	192	4	3	35
Время нахождения в отделении реанимации, часов	480	120	360	192
Общее время послеоперационного периода, часов	576	720	672	216

Выводы

1. Наш первый опыт анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения у пациенток с тяжелой легочной гипертензией показал безопасность эпидуральной анестезии при данной патологии, что не противоречит имеющимся в литературе данным.

2. Периоперационное обеспечение абдоминального родоразрешения у пациенток с тяжелой легочной гипертензией должно проводиться мультидисциплинарной командой в акушерско-гинекологических стационарах, находящихся в структуре многопрофильных центров.

3. Применение расширенного интраоперационного мониторинга позволяет своевременно определять нарушения системной и внутрилегочной гемодинамики, а также без промедлений корректировать проводимую терапию.

Литература

1. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. — 2011. — Vol. 118. — P. 1–203.
2. Sullivan E.A., Hall B., King J.F. Maternal deaths in Australia 2003–2005. Maternal Deaths Series. AIHW National Perinatal Statistics Unit. — 2007. — № 3. — P. 1–39.
3. King J.C. Maternal mortality in the United States — why is it important and what are we doing about it? // Seminars in perinatology. — 2012. — Vol. 36. — P. 14–18.
4. Sulica R., Preston I. Pulmonary hypertension — from bench research to clinical challenges. InTech. — 2011. — P. 326.
5. Weiss B. M., Zemp L., Seifert B., Hess O.M. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996 // Journal of the American College of Cardiology. — 1998. — Vol. 31, № 7. — P. 1650–1657.
6. Bedard E., Dimopoulos K., Gatzoulis M. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? // European Heart Journal. — 2009. — Vol. 30, № 3. — P. 256–265.

7. Madden B. P. Pulmonary hypertension and pregnancy // International Journal of Obstetric Anesthesia. — 2009. — Vol. 18, № 2. — P. 156–164.

8. Gali`e N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS), endorsed by the international society of heart and lung transplantation (ISHLT) // European Heart Journal. — 2009. — Vol. 30, № 20. — P. 2493–2537.

9. Проект национальных рекомендации по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. Под ред. Л.А. Бокерия. — 2009. — С. 1 — 356.

10. Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно — сосудистых заболеваний при беременности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — № 9(6). — Приложение 2.

11. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. — 2011. — Vol. 32, № 24. — P. 3147–3197.

12. Kiely D. G., Condliffe R., Webster V. et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. — 2010. — Vol. 117, № 5. — P. 565 — 574.

13. Bassily-Marcus A.M., Yuan C., Oropello J. et al. Pulmonary hypertension in pregnancy: critical care management // Pulmonary Medicine. — 2012. — Vol. 2012. — P. 1–9.

14. Elwing J.M., Panos R.J. Pulmonary hypertension. InTech. — 2013. — P. 233.

15. Jais X., Olsson K.M., Barbera J.A. // Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era // European Respiratory journal. — 2012. — Vol. 40. — P. 881–885.

16. Bonnin M., Mercier F.J., Sitbon O. et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases // Anesthesiology. — 2005. — Vol. 102, № 6. — P. 1133–1137.

17. Gille J., Seyfarth H-J., Gerlach S. et al. Perioperative anesthesiological management of patients with pulmonary

hypertension // *Anesthesiology Research and Practice*. — 2012. — Vol. 2012. — P. 1–16.

18. *Butwick A.J., Coleman L., Cohen S.E., Riley E.T., Carvalho B.* Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Cesarean delivery // *British Journal of Anaesthesia*. — 2010. — Vol. 104, № 3. — P. 338–343.

19. *Yang C.Y., Wei W., Tao G.C.* Dangers of rapid oxytocin administration in Eisenmenger's Syndrome // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. — 2010. — Vol. 19. — P. 96–97.

20. *Stewart R., Tuazon D., Olson G., Duarte A.G.* Pregnancy and primary pulmonary hypertension: successful outcome with epoprostenol therapy // *Chest*. — 2001. — Vol. 119, № 3. — P. 973–975.

21. *Duarte A.G., Thomas S., Safdar Z. et al.* Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience // *Chest*. — 2013. — Vol. 143, № 5. — P. 1330–1336.

22. *Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.* Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Lippincott Williams & Wilkins. — 2011. — P. 1703.

23. *Wareing M., Myers J.E., O'Hara M., Baker P.N.* Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2005. — Vol. 90. — P. 2550–2555.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ (ДИСПЛАЗИЙ) СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Э.В. Земцовский^{1, 2}, В.Н. Горбунова²

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет,
Санкт-Петербург, Россия

Земцовский Эдуард Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ, заведующий лабораторией соединительнотканых дисплазий ФЦСКЭ; *Горбунова Виктория Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики СПбГПМУ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Земцовский Э.В.).

Резюме

Рассмотрены общие закономерности, формирующие многообразие клинических проявлений наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ). Предпринята попытка приведения, используемой для обозначения ННСТ терминологии, в соответствие принятым международным подходам. Предложено рассматривать распространенный в России термин дисплазия, как синоним ННСТ, делить все ННСТ на наследственные диспластические синдромы (нДС) и диспластические фенотипы. На примере фибриллопатий рассмотрены варианты клинического полиморфизма и генетической гетерогенности нДС, обсуждена клиническая значимость марфаноидной внешности как фенотипа.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, наследственные диспластические синдромы, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм, диспластические фенотипы.

GENERAL DESCRIPTION OF INHERITED DISORDERS (DYSPLASIA) OF CONNECTIVE TISSUE

E.V. Zemtsovsky^{1, 2}, V.N. Gorbunova²

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: State Pediatric Medical University, Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, Russia, 194100. E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Eduard V. Zemtsovsky — Head of department of connective tissue disorders, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Head of department of internal disease propaedeutics, State Pediatric Medical University).

Abstract

General issues forming the variety of clinical manifestations of inherited connective tissue disorders (ICTD) reviewed in the article. Authors made an attempt to put in order terminology of ICTD according to international classification. It was purposed to consider the Russian term of dysplasia, as a synonym for ICTD and divide all ICTD in inherited syndromes (IS) and dysplastic phenotypes. In terms of fibrillinopathy clinical polymorphism and genetic heterogeneity of IS were considered. Clinical significance of marfanoid habitus as phenotype was discussed.

Key words inherited connective tissue disorders, inherited syndromes and dysplastic phenotypes, mitral valve prolapse, marfanoid habitus.

Статья поступила в редакцию 03.06.13, принята к печати 10.06.13.

Наблюдаемый в последние десятилетия прогресс медицины в значительной степени обусловлен успехами в области молекулярной генетики человека. В первую очередь это связано с завершением в 2003 году проекта «Геном человека», приведшим не только к идентификации всех генов, но и определению молекулярной природы подавляющего большинства белков [1]. В настоящее время проводится планомерный поиск ассоциаций между различными патологическими состояниями человека и структурными особенностями его генома. Это приводит к более глубокому пониманию, а иногда и кардинальному изменению представлений специалистов различных медицинских профилей о молекулярных основах этиологии и патогенеза не только относительно редких наследственных заболеваний, но и широко распространенных многофакторных болезней человека. Созданы предпосылки для перехода от классической систематизации болезней, основанной, главным образом, на клинико-патологических критериях, к молекулярно-генетической, а точнее биохимической классификации.

Параллельно с этими исследованиями огромными темпами совершенствуются молекулярно-генетические технологии, позволяющие с одной стороны, тестировать состояния генов у отдельных индивидуумов, а с другой — изучать на уровне целого генома закономерности развития нормальных и патологических процессов. Таким образом, создается база для разработки новых персонализированных методов патогенетической терапии, направленных на лечение самого больного, а не болезни, в целом.

Тем не менее, классификация и молекулярная диагностика наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани (ННСТ) остаются достаточно сложными, что связано с большим разнообразием этих заболеваний, перекрыванием клинических спектров, наряду с их высоким полиморфизмом и выраженной генетической гетерогенностью.

Другой причиной возникшей терминологической путаницы явилась, получившая широкое распространение концепция дисплазии соединительной ткани (ДСТ), которая допускает широкое толкование термина «дисплазия» и постановку диагноза ДСТ на основании выявления нескольких признаков дизэмбриогенеза [2, 3].

Ошибочность такого подхода представляется нам достаточно очевидной, поскольку вступает в противоречие с основными положениями молекулярной генетики, согласно которым «*дисморфогенетические признаки широко встречаются у практически здоровых лиц*» и сами по себе не дают оснований для утверждения о наличии врожденной или наследственной патологии» [4]. Вместе с тем, исходя из сегодняшних реалий, мы полагаем допустимым использовать термин ДСТ как синоним ННСТ, разделяя всю группу ННСТ на моногенные наследственные синдромы (НС) и диспластические фенотипы (ДФ), которые имеют многофакторную природу [5].

Мы определяем менделирующие наследственные синдромы, связанные с генетическими дефектами соединительной ткани как группу заболеваний, обусловленных дефектами белков внеклеточного матрикса, ферментов их биосинтеза, а также белков, участвующих в регуляции морфогенеза соединительной ткани, таких как транскрипционные факторы, трансформирующие и фибробластные факторы роста, их рецепторы и антагонисты. Всего сегодня известно более 250 моногенных наследственных синдромов [6, 7].

Выбор авторами этой группы синдромов не является случайным, поскольку ННСТ отождествляется с наличием выраженных морфологических признаков нарушения структуры соединительной ткани, обусловленных дефектами ее развития. Значительный процент отобранных таким образом моногенных болезней удовлетворяют клиническим критериям диагностики НС.

Мы полагаем, что использование аббревиатуры НДСТ для обозначения **недифференцированных дисплазий соединительной ткани** является неудачным, так как она (аббревиатура) устойчиво ассоциируется с наследственными нарушениями (дисплазиями) соединительной ткани. Точно также с терминологических позиций представляется неудачной классификация ННСТ на дифференцированные и недифференцированные дисплазии.

Более половины всех НС имеют в своей структуре системные изменения скелета, причем в 40 % такие изменения носят генерализованный характер. При различных наследственных синдромах могут в разных комбинациях сочетаться дисплазии конечностей, позвоночника, грудины и ребер. Часто эти заболевания сопровождаются тяжелой артропатией.

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ
РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ НС**

«Органы-мишени»	Болезни	Основные клинико-инструментальные и лабораторные проявления
	число (%)	
Костно-суставная система		
Скелет, генерализованное поражение	59 23 %	хондродисплазия, множественный дизостоз, нанизм, долихостеномелия, остеопороз, задержка костного возраста, эпифизарная, метафизарная, диафизарная дисплазия
Длинные трубчатые кости	41 16 %	повышенная ломкость, деформация, нарушение минеральной плотности
Позвоночник, грудина, ребра	45 18 %	сколиоз, кифоз, кифосколиоз, патологический лордоз, деформация грудины, рёбер, остеохондроз, остеопороз, грыжи Шморля, аномалия развития тел позвонков, дуральная эктазия, «рыбьи позвонки», «двойковыпуклые позвонки» и др.
Кисти, стопы	67 26 %	брахидактилия, арахнодактилия, клинодактилия, Синдактилия, полидактилия, укорочение/удлинение метакарпальных фаланг, деформация, косорукость, косолапость, тугоподвижность и др.
Суставы, связки	56 22 %	гипермобильность, тугоподвижность, артралгии, метаболическая артропатия, деформирующий артроз и др.
Череп, лицо	68 27 %	макроцефалия, акроцефалия, брахицефалия, краниосиностоз, скафоцефалия и др.
		гипоплазия средней части лица, расщелина нёба, глазной гипертелоризм, дистихиаз, прогнатия и др.
Сердечно-сосудистая, кроветворная и лимфатическая системы		
Сосуды, кроветворная система	26 10 %	разрывы артерий, аневризма аорты, стеноз, окклюзия, дисплазия, артериальная, геморрагический синдром, эндотелиальная дисфункция
		артериальный, легочный тромбоз, тромбоцитопатия, гемолитическая анемия, болезнь Виллебранда и др.
		лимфедема, едема, гипоплазия лимфатических узлов
Сердце	29 11 %	пролапс митрального и др. клапанов, другие малые аномалии развития сердца, кардиомиопатия, врожденный порок сердца, недостаточность кровообращения, перикардит
		атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и др.
Нервно-мышечная система		
Мышцы	11 4 %	миопатия, миодистрофия, миотония, гипотония, атрофия, гипертрофия мышц
ЦНС	50 20 %	задержка умственного, речевого, психического развития, нарушение когнитивных функций
		структурные аномалии мозга, гидроцефалия, эпилепсия, атаксия

«Органы-мишени»	Болезни	Основные клинично-инструментальные и лабораторные проявления
	число (%)	
Органы чувств		
Орган зрения	99 39 %	голубые склеры, макро-микрокорнея, помутнение, дистрофия рого- вичной оболочки, кольцевой дермоид
		отслоение сетчатки, дегенерация, ямка сетчатки, дегенерация стекловидного тела, катаракта, миопия, гиперметропия, ночная слепота и др.
		эктопия хрусталика, зрачка; гипопигментация, гипоплазия, колобома радужки; иридогониодисгенез; глаукома
		глазной гипертелоризм, телекант, антимоноголоидный разрез глаз, микроофтальм, анофтальм, криптоофтальм, атрофия зрительного не- рва, макулярная дегенерация
Орган слуха	39 15 %	сенсоневральная, кондуктивная тугоухость, глухота, отосклероз
Кожа, зубы, ногти, волосы		
Кожа	46 18 %	гиперрастяжимость, гиперэластичность, истончение, атрофия, стрии, ломкость, сморщенность, вялость, петехии, гематомы, теленгиозктазии
		буллезный эпидермолиз, пруриго, ксеростомия
		телеангиэктазия, нарушения пигментация, акантоз
Зубы	35 14 %	янтарные, опалесцирующие зубы, несовершенный дентино-, амелогенез
		аномалии развития, гиподонтия, олигодонтия
		перидонтит, пародонтоз, кариес
Ногти; волосы	25 10 %	дистрофия, дисплазия, замедленный или аномальный рост
		гипотрихоз волосистой части головы, алопеция
Патология других внутренних органов		
Почки	10 4 %	микроэритроцитурия, гематурия, протеинурия, обменная нефро- патия, хроническая почечная недостаточность, прогрессирующий гломерулонефрит, нефроз, фиброз, нефроптоз, аномалия развития мочевыделительной системы
Легкие	16 6 %	дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, эмфизема, фиброз легких, альвеолит, альвеолярный протеиноз
		артериовенозные дефекты легких, стеноз лёгочной артерии, легочная гипертензия
Гениталии	10 4 %	опущение матки, влагалища, первичная аменорея, ювенильные маточные кровотечения, гипергонадотропный гипогонадизм, дизге- незия яичников, гипоплазия матки, обратная реверсия пола
Желудок, кишечник, область живота	21 8 %	дуоденогастральные, эзофагеальные рефлюксы, желудочно- кишечные дивертикулы, гамартоматозные полипы кишечника
		диастаз прямых мышц живота, паховые и пупочные грыжи
Печень	6 2 %	гепатомегалия, фиброз
Иммунная система		
Иммунная система	2 1 %	рецидивирующие и хронические инфекции, системный волчаночный эритематоз
Всего	256	

Примерно в четверти случаев все НС включают в себя черепно-лицевые аномалии, и почти такая же частота вовлечения в системный дефект изменений кистей и стоп. В большинстве случаев черепно-лицевые аномалии и дефекты кистей и стоп сочетаются друг с другом. 35 % НС имеют в своей структуре болезни глаз, причем весьма часто (до 40 % случаев) речь идет об изолированных офтальмопатиях. 22 % НС сопровождаются тяжелой патологией нервно-мышечной системы. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы недостаточность имеют место только в 18 % НС. Реже встречается патология внутренних органов: гастродуоденальные нарушения являются ведущими клиническими проявлениями 8 % НС, легочная недостаточность — 6 %, патология почек и гениталиев — по 4 %.

Типичным для НС является распространенность поражения, то есть одновременное вовлечение в патологический процесс нескольких систем. Изолированные поражения скелета, суставов, черепно-лицевые или кардиологические аномалии, расстройства нервной системы среди НС встречаются крайне редко. При НС тяжелая патология одновременно наблюдается, в среднем, в 4–5 системах или органах. Изолированными чаще всего бывают наследственные офтальмопатии, и по 10 % приходится на изолированные дефекты зубов и кистей и/или стоп соответственно, немногим менее 5 % — это изолированные дефекты сосудов. Поражения других систем, как правило, являются сочетанными.

В таблице 1 перечислены основные клинические проявления патологии различных систем и органов, выявляющаяся при различных НС. Именно эти клинические проявления могут быть использованы в качестве критериев диагностики соответствующих синдромов. В таблице № 1 приведены данные о клинических проявлениях и характере поражения отдельных органов и систем, имеющем место среди 256 наследственных (менделирующих) синдромов.

Важно подчеркнуть, что для многих НС характерен огромный клинический полиморфизм, выражающийся в существовании аллельных серий. **Это явление заключается в том, что разные мутации в одном и том же гене могут приводить к клинически различающимся, хотя, возможно, и сходным заболеваниям.**

В таблице 2 представлен анализ клинического полиморфизма и генетической гетерогенности 253 наследственных диспластических синдромов.

Как видно из таблицы 2, множественный аллелизм свойственен почти половине генов, ассоциированных с НС. При этом число аллельных вариантов может варьировать от 2 до 13 и, в среднем, составляет 4–5 заболеваний на один ген. Явление множественного аллелизма чаще всего объясняется многофункциональностью белка, ответственного за первичное биохимическое нарушение. Подобные белки в разных тканях организма могут осуществлять различные функции. Поэтому последствия мутаций, затрагивающих разные активности многофункциональных белков, могут в специфических

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НС

Гены	Число				Средняя и (max) длина аллельной серии
	Всего синдромов	синдромов, обусловленных 2 и более генами	генов	генов с аллельной серией	
α-цепей коллагенов	69	15	24	18	4 (13)
ферментов биосинтеза коллагенов	4	0	4	0	—
белков с коллагено-подобными доменами	8	1	8	1	2 (2)
неколлагеновых белков внеклеточного матрикса	64	3	44	11	3 (6)
системы трансформирующих и фибробластных факторов роста	56	7	19	10	5 (12)
транскрипционных факторов	52	0	19	13	3 (9)
Итого:	253	26 10 %	118	53 45 %	4 (13)

тканях приводить к различным патологическим процессам.

Таким образом, клинический полиморфизм аллельных заболеваний объясняется не только тканеспецифическим характером экспрессии гена, но, главным образом, различиями в характере функций, выполняемых одним и тем же белком в разных тканях. Коллагены, некоторые неколлагеновые белки внеклеточного матрикса, такие как фибриллин, ламинин, хрящевой олигомерный матриксный белок, а также трансмембранные рецепторы и транскрипционные факторы выполняют множество разнообразных функций в специализированных тканях. Поэтому не удивительно существование аллельных серий заболеваний для многих генов, кодирующих эти сложные многофункциональные белки.

С другой стороны, для 10 % обсуждаемых НС характерна генетическая гетерогенность, обусловленная возможностью развития клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов. К такому характеру наследования могут привести разные причины. Чаще всего продукты подобных генов взаимодействуют между собой.

В качестве примера клинического полиморфизма и генетической гетерогенности НС приведем синдром Марфана (СМ) и ряд родственных синдромов с марфаноподобным фенотипом.

Синдром Марфана представляет собой заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений со стороны различных органов и систем. Проявления заболевания возникают в различных комбинациях у разных больных. Кроме того, тот или иной признак (например, расширение аорты) может проявиться с возрастом, отсутствуя при рождении. Все это затрудняет диагностику заболевания. Причиной развития классических форм заболевания 1 типа являются гетерозиготные мутации в гене фибриллина 1 — *FBN1* (15q21.1). В настоящее время в гене *FBN1* идентифицировано более 1200 мутаций, и только в 56 % случаев эти мутации выявлены у больных, полностью удовлетворяющих критериям клинической диагностики СМ. Остальные мутации обладают широким спектром клинических проявлений от изолированной эктопии хрусталика с мягкими скелетными проявлениями марфаноподобного типа до тяжелых неонатальных форм СМ, заканчивающихся летальным исходом в течение первых двух лет жизни.

Фибриллин 1 является основным структурным белком микрофибрилл эластических волокон внеклеточного матрикса, которые обеспечивают упругость многих тканей, таких как стенки сосудов, легкие, кожа и другие. Молекулярная диагностика мутаций в гене *FBN1* принципиально возможна, но

осложняется крупными размерами гена, состоящего из 65 экзонов, и отсутствием мажорных мутаций. Большинство известных мутаций описаны у больных только одной и значительно реже двух или нескольких неродственных семей.

Заболевания, обусловленные мутациями в гене *FBN1*, получили общее название фибриллинопатий. Идентификация у больного патологической мутации в гене *FBN1* достаточна для постановки данного диагноза. В эту же группу заболеваний относят синдром Билса или контрактурную арахнодактилию — марфаноподобный наследственный синдром, обусловленный присутствием гетерозиготных мутаций в гене *FBN2* (5q23.3). Продуктом этого гена является фибриллин 2 — одна из изоформ фибриллина 1, выполняющая в некоторых соединительных тканях сходные функции. Для синдрома Билса патология сердечно-сосудистой системы и органа зрения не характерны.

Несмотря на то, что в последние годы стоимость молекулярной диагностики мутаций в генах *FBN1* и *FBN2* значительно снизилась, она остается малодоступной для практической медицины и врачи вынуждены опираться при диагностике синдрома Марфана и иных диспластических синдромов с марфаноидным фенотипом на знания фенотипических проявлений этих заболеваний.

Диагностика СМ основана на международных рекомендациях — Гентской нозологии, которая была пересмотрена в 2010 году в сторону увеличения диагностической значимости двух проявлений заболевания — аневризмы/десекции корня аорты и эктопии хрусталика [8]. Наличие двух этих симптомов даже при отсутствии семейной истории заболевания достаточно для постановки диагноза СМ. При отсутствии одного из этих проявлений диагноз может быть поставлен при наличии 7 и более баллов **системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ)**. В таблице 3 представлена балльная оценка наиболее специфичных признаков, которые были отобраны экспертами для оценки системного вовлечения соединительной ткани.

Как видно из представленной таблицы, в оценку системной вовлеченности включены далеко не все признаки, сопутствующие СМ, но отобраны именно те, которые обладают наибольшей специфичностью.

Важную роль в патогенезе СМ играет трансформирующий фактор роста бета (Tgfb), латентная форма которого непосредственно связана с фибриллином 1. Предполагается, что при снижении уровня фибриллина 1 повышается активность Tgfb, следствием чего является высвобождение протеаз, участвующих в медленной деградации

Таблица 3

БАЛЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА

Признаки	Баллы
Признак запястья и большого пальца	3
Признак запястья или большого пальца	1
Воронкообразная или асимметричная деформация грудной клетки	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Спонтанный пневмоторакс	2
Дуральная эктазия	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Отношение верх/низ ≤ 0.86 и размах рук/рост ≥ 1.05 без выраженного сколиоза	1
Сколиоз или кифоз	1
Недоразгибание локтя	1
Лицевые признаки (от трех из пяти) (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)	1
Миопия	1
Стрии на коже	1
Пролапс митрального клапана	1

эластических волокон и других компонентов внеклеточного матрикса. Доминантные мутации в гене *TGFB1* (19q13.2) найдены у больных синдромом Камурати-Энгельманна, или прогрессирующей диафизарной дисплазией 1 типа, характеризующейся множественными марфаноподобными скелетными нарушениями.

Другим нДС, который часто путают с СМ, является синдром *Луиса-Дитца*. Последний связан с мутациями в гене *Tgfb*-рецепторов 1 и 2 типов — *TGFB1* (9q22.33) и *TGFB2* (3p24.1). Синдром Луиса-Дитца имеет спектр клинических проявлений, перекрывающийся СМ, однако его отличают от последнего такие внешние признаки как гипертелоризм, раздвоение язычка (bifid uvula) и извитость и аневризмы артерий, что создает высокую опасность внезапной сердечной смерти в раннем возрасте из-за разрыва аорты и крупных артерий.

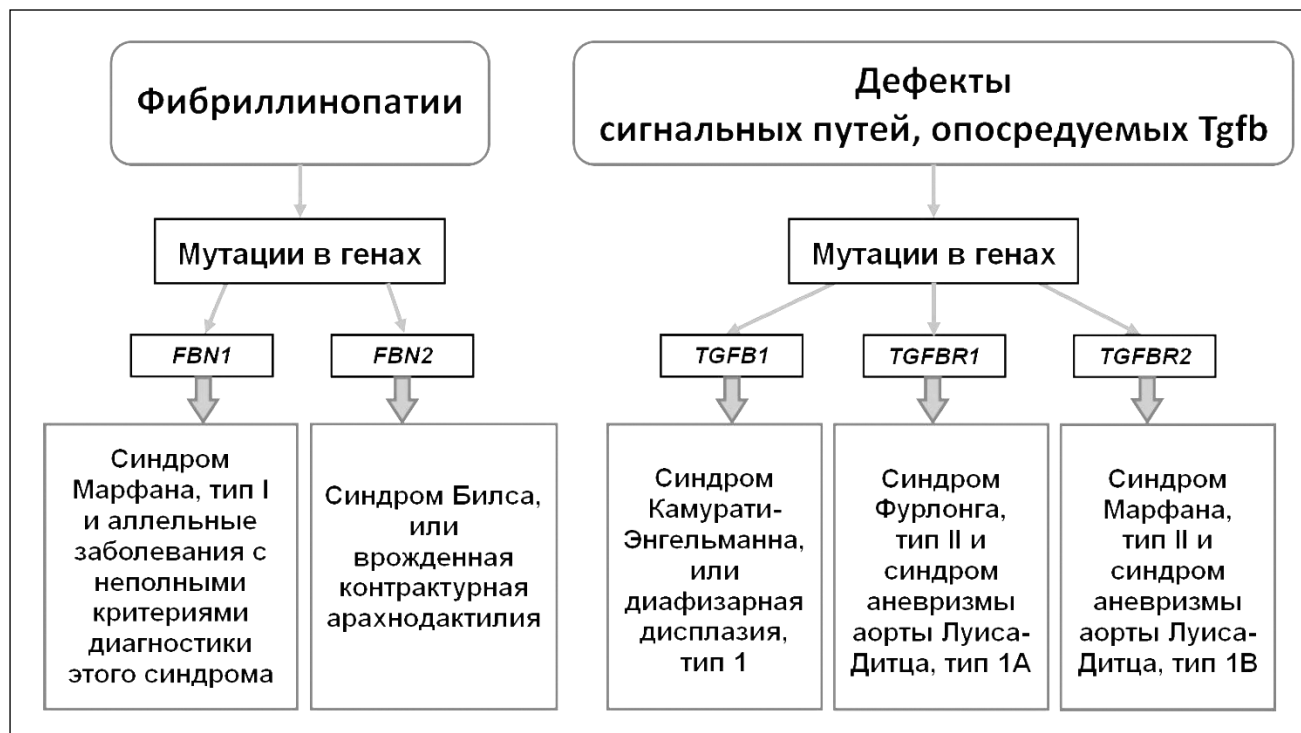
С признаками, характерными для марфаноидной внешности, протекают или могут протекать и другие нДС, так или иначе связанные с мутациями генов фибриллина, *Tgfb* или *Tgfb*-рецептора (рис.). Уместно дополнить, что MASS-синдром и довольно часто первичный пролапс митрального клапана сопровождаются скелетопатиями, характерными для марфаноидной внешности, что дает основание думать о возможном участии сигнальных путей,

опосредуемых *Tgfb*, в развитии этих наследственных синдромов.

Однако, наряду с перечисленными НС широко встречается **марфаноидная внешность**, проявляющаяся различными скелетопатиями без изменений висцеральных органов и систем. В подобных случаях **марфаноидную внешность следует рассматривать как диспластический фенотип**.

Последний характеризуется набором скелетных изменений в виде высокорослости, увеличения длины трубчатых костей (долихостеномелия), арахнодактилии, деформациями грудной клетки и позвоночника, плоскостопием с вальгусной деформацией стопы. Все перечисленные признаки обладают достаточно высокой специфичностью в распознавании СМ и по предложению авторов пересмотра Гентских критериев включены в перечень признаков СВСТ. Заметим, что половина всех признаков, отобранных для оценки выраженности СВСТ (таблица 3), составляют признаки, в той или иной мере характеризующие скелетопатии. Заметим, что максимальное число баллов, характеризующих СВСТ, при использовании только скелетных признаков (арахнодактилия — 3 балла, килевидная грудная клетка-2 балла, вальгусная деформация стопы — 2, долихостеномелия — 1 балл, сколиоз или кифоз — 1 балл, лицевые дизморфии — 1 балл)

Рисунок. Наследственные синдромы с марфаноидной внешностью



пациент с марфаноидной внешностью теоретически может набрать 10 (десять) баллов, что существенно превышает диагностический порог в 7 баллов, предложенный для диагностики системного вовлечения.

Таким образом, даже при отсутствии диспластических признаков со стороны внутренних органов, но при выявлении определенного набора скелетопатий, речь может идти о клинически значимом системном вовлечении. Это, в свою очередь, означает, что сама по себе марфаноидная внешность диагностированная с использованием Гентских критериев не столь безобидна, как это принято считать.

Активное изучение марфаноидной внешности как фенотипа привело нас к заключению о том, что именно этот фенотип наиболее распространен среди лиц всех возрастных групп. Результаты оценки его распространенности, разумеется, зависят от избранного алгоритма диагностики и жесткости пороговых значений тех критериев, которые будут положены в его основу. Однако даже при использовании мягких критериев нами были получены данные, свидетельствующие о том, что именно этот фенотип связан с развитием вегетативной дисфункции и возникновением нарушений ритма у лиц молодого возраста, пароксизмами фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС и кальцифицирующим аортальным стенозом у лиц пожилого возраста [9–12].

Таким образом, складывается впечатление, что перечисленные скелетопатии следует рассматривать как некую фенотипическую протяженность — от синдрома Марфана к диспластическим синдромам с марфаноподобным фенотипом и марфаноидной внешностью, без видимых патологических изменений висцеральных органов и систем. Вместе с тем сегодня есть все основания полагать, что у лиц с марфаноидной внешностью при внимательном обследовании можно выявить признаки нарушения структуры и функции соединительной ткани различных висцеральных органов и систем. Именно в этом направлении предстоит проводить дальнейшие исследования.

Литература

1. McKusick V. A. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes and genetic // [Электронный ресурс] URS: <http://omim.org/> (дата обращения: 25.05.13).
2. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция // Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума. Омск: Изд-во ОГМА. — 2002. — С. 3–10.
3. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов // Омск, Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ». — 2007. — 188 с.
4. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.

5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб.: Элби-СПб, 2009.

6. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение // Российские рекомендации (1й пересмотр). Российский кардиологический журнал. — № 1. — 2013. — приложение 1. 32 с.

7. 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.

8. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце // СПб. — «Ольга». — 2007. — 80 с.

9. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы // СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП/», 2011. — 160 с.

10. Земцовский Э.В. О понятиях «системное вовлечение соединительной ткани и «вовлечение сердца» в свете пересмотра Гентской нозологии для диагностики синдрома Марфана // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 1. — С. 3–7.

11 Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Роль трансформирующего ростового фактора β роста в патогенезе пролапса митрального клапана // Кардиология. — 2012. — Т. 52, № 12. — С. 34–39.

12. Парфенова Н.Н., Хасанова С.И., Митрофанова Л.Б и др. Роль наследственных механизмов в возникновении склеро-дегенеративных поражений аортального клапана // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 1. — С. 50–53.

ПЛОСКОСТОПИЕ И ОСТЕОПОРОЗ КАК ПРИЗНАКИ СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Э.В. Земцовский^{1,2}, А.Л. Коришунуова^{1,2}, Т.И. Белоусова¹,
М.Ю. Лобанов¹, М.А. Убелс¹, Д.А. Красавина¹, Н.Н. Парфенова^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Земцовский Эдуард Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией соединительнотканых дисплазий ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ; *Коришунуова Александра Львовна* — научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным, очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СПбГПМУ; *Белоусова Татьяна Игоревна* — врач 2 терапевтического отделения Городской Мариинской больницы, заочный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СПбГПМУ; *Парфенова Нина Николаевна* — ведущий научный сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным ГБОУ ВПО СПбГПМУ; *Лобанов Михаил Юрьевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным ГБОУ ВПО СПбГПМУ; *Красавина Диана Александровна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии детского возраста ГБОУ ВПО СПбГПМУ; *Убелс Мария Александровна* — врач отделения лучевой диагностики ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100. E-mail: pti4ka-ale@mail.ru (Коришунуова А.Л.).

Резюме

Цель. Изучение возможности использования плоскостопия и остеопороза как признаков вовлечения соединительной ткани при наследственных синдромах с марфаноидным фенотипом. **Материалы и методы.** Обследовано 50 пациентов молодого возраста ($22,5 \pm 2,1$) у части из которых выявлялась марфаноидная внешность и/или первичный пролапс митрального клапана с признаками системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ). Помимо фенотипического обследования, полипозиционной ЭхоКГ всем выполнено плантографическое исследование на комплексе «Скан» с расчетом трех плантографических коэффициентов (ПК). Еще у 74 обследованных, у части из которых имелись признаки первичного пролапса митрального клапана и/или марфаноидная внешность, выполнена денситометрическая оценка состояния костей опорно-двигательного аппарата. **Результаты.** Показано, что клинический метод диагностики плоскостопия с пальцевой пробой не обладают достаточной специфичностью, как признак СВСТ, в то время как ПК доказали высокую специфичность для диагностики системного вовлечения соединительной ткани. Показано, что СВСТ сопровождается у лиц молодого возраста сниженной минерализацией костной ткани. **Заключение.** Клинический метод оценки плоскостопия и пальцевая проба не обладают достаточной специфичностью в распознавании вовлечения костной системы и СВСТ. ПК обеспечивают высокую специфичность в распознавании СВСТ и МВ. У лиц с СВСТ плоскостопие с вальгусной деформацией стопы сопровождается выраженным остеопорозом.

Ключевые слова: марфаноидная внешность, системное вовлечение, плоскостопие, плантографические коэффициенты, остеопороз.

FLAT FEET AND OSTEOPOROSIS AS A SIGN OF SYSTEMIC INVOLVEMENT CONNECTIVE TISSUE IN YOUNG ADULTS

*E.V. Zemtsovsky^{1,2}, A.L. Korshunova^{1,2}, T.I. Belousova¹,
M.Yu. Lobanov¹, M.A. Ubels¹, D.A. Krasavina¹, N.N. Parfenova^{1,2}*

¹ State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: State Pediatric Medical University, Litovskaya st., 2, St Petersburg, Russia, 194100. E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Eduard V. Zemtsovsky — Head of department of connective tissue disorders, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Head of department of internal disease propaedeutics, State Pediatric Medical University).

Abstract

Purpose. Studying the possibility of the review of flatfoot and osteoporosis as the signs of systemic involvement of connective tissue with heritable disorders and marfanoid habitus. **Materials and methods.** 50 patients of young age (22,5 ± 2,1) partly with marfanoid habitus and/or primary mitral valve prolapse with signs of the system involvement of connecting tissue were examined. Besides external inspection and echocardiography diagnostics everyone were examined by the Skan complex with calculation of three plantografic coefficients (PC). Moreover 74 people, part from which had signs of primary mitral valve prolapse and/or marfanoid habitus were examined with densitometrical assessment of a condition of bones and of the musculoskeletal system. **Results.** It is shown that a clinical method of diagnostics of flatfoot with manual test does not possess sufficient specificity, as systemic involvement of connective tissue (SICT) signs while PC proved high specificity for diagnostics of system involvement of connecting tissue. It is shown that SICT is accompanied at persons of young age by the lowered mineralization of bone fabric. **Conclusion.** The clinical method of an assessment of flatfoot and manual test don't possess sufficient specificity in recognition of involvement of bone system and SICT. PC provide high specificity in SICT and marfanoid habitus recognition. Persons with SICT who has flatfoot with valgus deformation have more expressed osteoporosis.

Key words: marfanoid habitus, system involvement of connective tissue, flatfoot, plantografic coefficients, osteoporosis.

Статья поступила в редакцию 03.06.13, принята к печати 13.06.13.

Введение

Плоскостопие (Пл) по данным разных авторов является достаточно распространенным патологическим состоянием, встречающимся у 15 % обследованных [1]. Оно может быть самостоятельным врожденным или приобретенным заболеванием опорно-двигательного аппарата, но даже развитие приобретенных форм Пл во многом зависит от наследственно — конституционной предрасположенности. Принято считать, что при Пл слабость мышечно-связочного аппарата является первичной, а изменения структуры и функции костей формируются в результате этой слабости. Вместе с тем, имеются данные о том, что при синдроме Марфана у детей и взрослых пациентов находят снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), что дает основание думать о наследственном характере остеопороза при этом синдроме [2]. Можно предположить, что и при других наследственных син-

дромах (НС) с марфаноподобным фенотипом, среди которых наиболее распространены первичный пролапс митрального клапана (ПМК) и «марфаноидная внешность» (МВ) [3], также имеет место снижение МПКТ, однако такое предположение нуждается в проверке.

Согласно Гентской нозологии (ГН) 1996 года при диагностике синдрома Марфана Пл рассматривается как признак, характеризующий вовлечение скелетной системы в том случае, когда оно сопровождается вальгусной деформацией стопы (ВДС) [4]. В недавно вышедшем пересмотре ГН продольное Пл было включено в таблицу для расчета системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) в качестве самостоятельного признака [5]. Последнее определяется путем суммирования баллов, присвоенных каждому из отобранных наиболее специфичных признаков. Наличие семи и более баллов СВСТ рассматривается как самостоятельный признак,

свидетельствующий в пользу синдрома Марфана. Продольное Пл оценено авторами ГН в 1 балл, а поперечное, сопровождающееся вальгусной деформацией в 2 балла. Как известно, Пл выявляется при целом ряде НС с марфаноидным фенотипом,

Важно подчеркнуть, что вопросы диагностики этих синдромов и анализ алгоритмов оценки различных скелетопатий и, прежде всего, Пл особенно актуальны в силу широкой распространенности и несомненной клинической значимости как ПМК, так и МВ [3]. Не менее актуален и вопрос о существовании причинно-следственной связи между Пл и остеопорозом при этих наследственных синдромах, поскольку сегодняшние подходы к лечению этой патологии не предполагают включение в комплекс терапевтических мероприятий методов профилактики и лечения остеопороза.

Необходимо подчеркнуть, что диагностическая ценность Пл в процессе распознавания названных синдромов и фенотипов во много зависит от методов, использующихся для его выявления. Понятно, что в условиях проведения скрининга предпочтение отдается визуальному методу диагностики Пл с пальцевой пробой, который страдает определенным субъективизмом. Сравнительно недавно появился метод сканирования стопы, позволяющий рассчитать плантографические коэффициенты (ПК), характеризующие её деформацию [6]. К ним относятся коэффициенты: N — характеризующий отклонение пяточной оси, K — характеризующий распластанность переднего отдела стопы и G — характеризующий снижение высоты её свода. Информативность этих ПК в распознавании СВСТ и в диагностике МВ ранее не изучалась. Не рассматривалась ранее и взаимосвязь между Пл, с одной стороны, и МПКТ, с другой.

Целью работы явилось изучение возможности использования плантографических коэффициентов для диагностики плоскостопия как одного из проявлений вовлечения костной системы, марфаноидной внешности (МВ), системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) и анализ взаимосвязи между выраженностью Пл и нарушением МПКТ.

Материалы и методы

Обследовано 50 человек молодого возраста (30 юношей и 20 девушек, средний возраст $22,5 \pm 2,1$). В протокол обследования включался сбор анамнеза и жалоб, фенотипическое обследование с целенаправленным поиском признаков СВСТ и МВ. СВСТ оценивалось согласно таблице, предложенной авторами пересмотра ГН [3]. МВ распознавалась при выявлении не менее четырех скелетных признаков

при условии, что одним из признаков является какой-либо коэффициент долихостеномелии (отношение размаха рук к росту или верхнего сегмента тела к нижнему), один из признаков арахнодактилии, деформация грудной клетки любой степени, сколиотической деформации позвоночника. ЭхоКГ исследование в М-, В- и доплеровском режимах использовалось для выявления первичного ПМК [7].

Плантографическое обследование проводилось на трехкоординатном сканирующем устройстве, входящем в состав комплекса «Скан» (ООО «Диа-Сервис», СПб). Для оценки информативности визуального метода (ВМ) с использованием пальцевой пробы и коэффициентов плоскостопия (КП) были сформированы две группы: группа 1 — лица с 5 и более баллами СВСТ (20 человек), группа 2 — лица, имеющие не более 2-х баллов СВСТ (20 человек). 10 человек с промежуточным количеством баллов (3 и 4) были исключены из анализа.

Кроме того обследовано 74 юноши астенического телосложения (средний возраст составил $20,3 \pm 1,9$ лет, средняя масса тела $56,2 \pm 6,9$ кг), из числа которых были сформированы группы с вальгусной деформацией стопы (ВДС), 13 наблюдений, СВСТ 5 баллов и более (40 наблюдений) и группы контроля к ним. Для оценки состояния костной ткани использовалась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия, DXA) поясничного отдела позвоночника (L_{1-4}) с помощью прибора General Electric Medical Systems LUNAR PRODIGY (США). Программное обеспечение денситометра снабжено нормативными показателями минеральной плотности костной ткани с учетом пола и возраста. Методом сканирования автоматически определялась минеральная плотность костной ткани (МПКТ) как основной показатель минерализации костной ткани, с помощью которого оценивается количество минерализованной костной ткани на сканируемой площади — ($г/см^2$), а также Z-score (Z-критерий), который характеризует МПКТ по отношению к средневозрастной норме лиц того же пола и выражается в единицах стандартного отклонения (SD).

Согласно рекомендации Международного общества по клинической денситометрии от 2007 г. для оценки минерализации костной ткани у детей и молодых взрослых используется только Z-критерий.

Результаты

Данные сопоставления встречаемости Пл, диагностированного ВМ и с помощью трех коэффициентов у лиц с различной степенью СВСТ представлены в таблице 1.

Таблица 1

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ПЛОСКОСТОПИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИСПОЛЪЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ**

Визуальный метод и планто-графические коэффициенты	СВСТ		Достоверность различий
	5 и более баллов	2 и менее баллов	
Визуальный метод	72 %	11 %	0,0001
N	55 %	0 %	0,0002
K	22 %	0 %	0,04
G	33 %	0 %	0,009

Таблица 2

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ПЛОСКОСТОПИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЪЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ**

Визуальный метод и плантографические коэффициенты	МВ	Контроль	Достоверность различий
Визуальный метод	73,9 %	41 %	0,1
N	60,8 %	0 %	0,0001
K	23 %	10 %	0,00018
G	43 %	5 %	0,002

Таблица 3

**МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ У ЛИЦ С ПЛОСКОСТОПИЕМ
И ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ СТОПЫ**

Показатели остеоденсито- метрии (L1-4)	Плоскостопие с ВДС 13 наблюдений		Без признаков плоскостопия 21 наблюдение		р
Среднее знач МПКТ Z-критерий	- 1,5		0,56		0,02
Ср. плотность кост. ткани г/см ²	0,97		1,07		0,02
Снижение МПКТ более 1,5 STD	абс. число	%%	абс. число	%%	0,05
	7	53,8	1	4,8	

Таблица 4

**МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ У ЛИЦ С ПРИЗНАКАМИ СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (5 БАЛЛОВ И БОЛЕЕ)**

Показатели остеоденсито- метрии (L1-4)	СВСТ (5 и более баллов) 40 набл.		Без признаков СВСТ (2 и менее баллов) 13 набл.		р
Среднее знач МПКТ Z-критерий	1,09		1,13		0,0007
Ср. плотность кост. ткани г/см ²	1,02		1,14		0,007
Снижение МПКТ более 1,5 STD	абс. число	%%	абс. число	%%	0,05
	15	37,5	1	7,7	

Как видно из таблицы, встречаемость Пл, выявленного ВМ, в группе лиц с признаками СВСТ оказалась достоверно выше, чем в контроле, что свидетельствует о высокой чувствительности такого метода диагностики. Однако нельзя не обратить внимание на то, что в группе лиц без признаков СВСТ Пл также выявлялось в 11 % случаев. Таким образом, можно заключить что ВМ диагностики Пл обеспечивает высокую чувствительность, но недостаточную специфичность в распознавании СВСТ. Несмотря на то, что встречаемость плоскостопия при использовании метода сканирования стопы оказалась существенно ниже, чем при применении ВМ, плантографические коэффициенты ни разу не выявлялись у лиц без признаков СВСТ. Последнее обстоятельство подтверждает высокую специфичность расчетных ПК в диагностике плоскостопия, характеризующего СВСТ.

В таблице 2 представлены результаты сравнения встречаемости Пл, диагностированного ВМ, и с помощью ПК у пациентов с МВ и контрольной группе. Видно, что при использовании ВМ Пл выявлялось у 73,9 % лиц с МВ и у 41 % обследованных группы контроля ($p = 0,1$), что свидетельствует о крайне низкой специфичности этого метода. Это, в свою очередь, неизбежно приводит к гипердиагностике НС с марфаноподобным фенотипом. Напротив, ПК, особенно коэффициент N, характеризующий ВДС имеет достаточно высокую чувствительность при 100 % специфичности, что характеризует его как коэффициент, обладающий высокой диагностической мощностью, и позволяет рекомендовать для диагностики МВ.

На втором этапе исследования была изучена взаимосвязь между Пл и минеральной плотностью костей. Данные представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы у лиц с признаками ВДС выявлено достаточно выраженное снижение минеральной плотности костной ткани.

В таблице 4 представлены данные о МПКТ у лиц с признаками системного вовлечения.

Из таблицы видно, что минеральная плотность костной ткани у лиц с признаками СВСТ оценены в пять баллов и более, заметим, без признаков позволяющих диагностировать синдром Марфана, также высоко достоверно снижена по сравнению с лицами молодого возраста, без признаков СВСТ.

Обсуждение

Суммируя вышеизложенное можно прийти к заключению о том, что ВМ оценки Пл с использованием пальцевой пробы обладает высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью в распознавании как СВСТ, так и МВ. Использование

ВМ в алгоритме диагностики МВ можно считать непригодным, поскольку при его использовании Пл выявляется с одинаковой частотой среди лиц с МВ и в контроле. Показано, что с помощью расчета ПК, полученных при сканировании стопы, удается детализировать характер деформации стопы, связанной с СВСТ, а наиболее информативным является коэффициент N, характеризующий ВДС.

Кроме того, вышеизложенные данные продемонстрировали взаимосвязь между ВДС и СВСТ с одной стороны, и остеопорозом с другой. В основе развития остеопороза при СВСТ и у лиц с ВДС может лежать патогенетическое единство целого ряда НС с марфановидным фенотипом, в развитии которых принимают участие не только мутации гена фибриллина-1 (FBN1), но и мутации генов рецепторов трансформирующего фактора роста (TGF- β).

FBN1 играет важную роль в стабилизации TGF β — связывающих белков (LTBPs) в экстрацеллюлярном матриксе, которые удерживают TGF β в неактивном состоянии. Недостаточность взаимодействия фибриллина-1 и LTBPs может привести к избыточной активации TGF β -сигнального пути. У мышей, мутантных по гену FBN1, отмечается повышенный остеокластогенез при нормальной дифференцировке остеобластов и формировании костей, что объясняется активацией RANKL (лиганда рецептора нуклеарного фактора kB (NF-kB)). Последний рассматривается как важный фактор, включающийся в результате аномальной активации TGF β — сигнального пути. Трансмембранные и растворимые формы RANKL, экспрессируемые остеобластами, связываются с рецептором RANK на остеокластах, активируя сигнальный путь, опосредованный NF-kB, необходимый для дифференциации и функционирования остеокластов [8]. Можно предположить, что именно этот механизм активации остеокластов лежит в основе развития остеопороза у лиц с НДС с марфаноподобным фенотипом. Разумеется, полученные результаты о взаимосвязи плоскостопия и остеопороза с системным вовлечением соединительной ткани требуют дополнительных проверок.

Выводы

1. Визуальный метод диагностики плоскостопия обладает высокой чувствительностью в распознавании СВСТ и МВ, однако не обладает достаточной специфичностью.

2. Плантографическое сканирование стопы и расчет коэффициентов является высоко информативным методом диагностики плоскостопия, как признака системной наследственной патологии соединительной ткани. Наибольшей диагностиче-

ской мощностью обладает коэффициент N, характеризующий вальгусную деформацию стопы.

3. Выявлена тесная взаимосвязь между вальгусной деформацией и степенью снижения свода стопы, а также между вальгусной деформацией стопы и выраженностью системного вовлечения и снижением минеральной плотности костной ткани.

Список сокращений

ВДС — вальгусная деформация стопы
ГН — Гентская Нозология
МВ — марфаноидная внешность
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
НС — наследственные синдромы
ПК — плантографические коэффициенты
ПМК — пролапс митрального клапана
Пл — плоскостопие
ВМ — визуальный метод
СВСТ — системное вовлечение
соединительной ткани

Литература

1. Michael S. Lee, John V. Vanore, James L. Thomas et al. Clinical Practice Guideline Adult Flatfoot Panel // J. Foot and Ankle Surgery. — March/April 2005. — Vol. 44, № 2.
2. Le Parc J.M., Plantin P., Jondeau G., et al. Bone mineral density in sixty adult patients with Marfan syndrome / Osteoporos Int. — 1999. — Vol. 10. — P. 475–499.
3. Zemtsovsky E.V., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. About heart rate disorders and its variability in marfanoid habitus patients // Vestnik of arrhythmology. — 2010. — Vol. 59. — P. 47–52.
4. De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // Am. J. of Med. Genetics. — 1996. — Vol. 62. — P. 417–426.
5. 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.
6. Smirnova L.M. Hardware-software complex for an assessment of anatomo-functional violations and efficiency of prosthetics at foot pathology // Medical equipment. — 2009. — № 6. — P. 22–26.
7. Heritable disorders of connective tissue. Russian guidelines // Cardiovascular Therapy and Prevention. — 2009. — № 6, Suppl. 5. — P. 1–24.
8. Edwards B.J. et al. Functional decline after incident wrist fractures — Study of Osteoporotic Fractures: Prospective cohort study // B.M.J. — July 8. — 2010.

ДОЛИХОСТЕНОМЕЛИЯ КАК КРИТЕРИЙ ДИАГНОСТИКИ МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТИ

Е.В. Тимофеев^{1,2}, Б.И. Зарипов^{1,2}, М.Ю. Лобанов², Э.Г. Малев¹, Е.В. Вютрих², О.А. Бергмане², Э.В. Земцовский^{1,2}

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия.

Тимофеев Евгений Вадимович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; *Зарипов Баязит Ильнурович* — младший научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; *Лобанов Михаил Юрьевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ; *Вютрих Елена Валентиновна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ; *Бергмане Ольга Айварсовна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ; *Земцовский Эдуард Вениаминович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией СТД Института сердца и сосудов ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующий кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ.

Контактная информация: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100. E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Земцовский Эдуард Вениаминович).

Резюме

Цель: Изучить распространенность долихостеномелии (ДСМ) и отдельных коэффициентов, используемых для её выявления, а также взаимосвязь коэффициентов долихостеномелии (КД) с признаками марфаноидной внешности (МВ) и системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ). **Материалы и методы:** Обследовано 300 человек молодого (231 человек), зрелого (32 человек) и старческого возрастов (37 человек). Проведены антропометрические измерения, ЭхоКГ обследование с прицельным поиском патологии клапанного аппарата и малых аномалий сердца (МАС). **Результаты:** Антропометрические коэффициенты, используемые для диагностики долихостеномелии, часто встречаются у лиц, не имеющих других признаков наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ). В старших возрастных группах их встречаемость значительно возрастает, что связано с изменениями пропорций тела, вызванных инволютивными процессами. Выявлены гендерные особенности распространенности ДСМ у лиц молодого возраста, — у лиц мужского пола встречаемость отдельных КД значительно выше, нежели у лиц женского пола. Выявлены положительные корреляционные связи между отдельными КД и различным их сочетанием с такими МАС как пролапс пульмонального клапана (ППК), ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ) и количеством значимых МАС. Показана зависимость результатов оценки распространенности ДСМ от используемых диагностических порогов КД. **Заключение:** Показана необходимость учета гендерных и возрастных особенностей при разработке алгоритма диагностики долихостеномелии. Наиболее адекватная оценка СВСТ достигается при использовании мягких критериев ДСМ.

Ключевые слова: марфаноидная внешность, системное вовлечение соединительной ткани, долихостеномелия, малые аномалии сердца.

DOLICHOSTENOMELIA AS AN CRITERION OF THE MARFANOID HABITUS

*E.V. Timofeev^{1,2}, B.I. Zaripov^{1,2}, E.G. Malev¹, M.Yu. Lobanov²,
E.V. Vyutrikh², O.A. Bergmane², E.V. Zemtsovsky^{1,2}*

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: State Pediatric Medical University, Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, Russia, 194100.
E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Eduard V. Zemtsovsky — head of department of connective tissue disorders, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Head of department of internal disease propaedeutics, State Pediatric Medical University).

Abstract

Objective: To study the prevalence of dolichostenomelia and the individual coefficients used for its detection, and the relationship of dolichostenomelia coefficients with the evidence of Marfanoid habitus and systemic connective tissue involvement. **Materials and Methods:** The study involved 300 young people (231 people), adults (32 people) and people in old ages (37 people). Anthropometric measures, echocardiographic examination with the impact search of valvular pathology and minor cardiac abnormalities were carried out. **Results:** Anthropometric coefficients used to diagnose dolichostenomelia, are often found in people who have no other signs of inherited disorders of connective tissue. Their occurrence increases significantly in the older age groups due to changes in the proportions of the body, caused by the involutive processes. Gender-specific prevalence of dolichostenomelia in young aged people is identified — in males the incidence of certain dolichostenomelia coefficients is significantly higher than in females. There are reliable positive correlations between different coefficients of dolichostenomelia and their different combinations with such minor cardiac abnormalities as a pulmonary valve prolapse, false of the chord of the left ventricle and significant minor cardiac abnormalities. The dependence of assessment results of the prevalence of dolichostenomelia from the used diagnostic thresholds of dolichostenomelia coefficients is shown. **Conclusion:** The necessity of considering gender and age features in the development of the dolichostenomelia diagnostic algorithm is shown. The most adequate assessment of systemic connective tissue involvement is achieved while using soft criteria of dolichostenomelia.

Key words: Marfanoid habitus, systemic connective tissue involvement, dolichostenomelia, minor cardiac abnormalities.

Статья поступила в редакцию 01.06. 13, принята к печати 15.06.13.

В 2009 году комитетом экспертов ВНОК приняты первые Российские рекомендации по наследственным нарушениям соединительной ткани (ННСТ), пересмотренные в 2012 г, авторами которых предложено выделять ряд диспластических синдромов и фенотипов, среди которых наиболее частыми являются первичный пролапс митрального клапана (ПМК) и МВ [1, 2]. Согласно предложенному алгоритму, для диагностики МВ необходимо выявление не менее четырех из восьми возможных костных признаков дизэмбриогенеза: ДСМ, сколиоз или тораколюмбальный кифоз, деформации грудной клетки любой степени (килевидная или воронкообразная), лицевые дизморфии (не менее двух из пяти), плоскостопие, вальгусная деформация стопы, арахнодактилия. Наибольшие трудности для

врача, проводящего фенотипическое обследование, представляет оценка ДСМ.

ДСМ называют увеличение длинниковых размеров костей скелета. Для её диагностики предложено использовать 4 КД: соотношение размаха рук к росту (РР:Р), соотношение верхнего сегмента тела к нижнему (В:Н), соотношение длины стопы к росту (С:Р) и соотношение длины кисти к росту (К:Р). До настоящего времени нет согласованного подхода к оценке пороговых значений КД, позволяющих выявлять эту аномалию развития костей скелета. В литературе не обсуждается вопрос о количестве КД необходимом для диагностики долихостеномелии, а для оценки РР:Р и В:Н при синдроме Марфана (СМ) и МВ используются различные пороговые значения.

Жесткие пороговые значения КД — $PP:P \geq 1,05$, $V:H < 0,86$ используются для диагностики СМ. Для распознавания МВ используются менее жесткие пороговые значения КД — $PP:P > 1,03$ и $V:H < 0,89$. Именно такими пороговыми значениями КД пользовались ранее исследователи, показавшие клиническую и прогностическую значимость МВ [3–5]. Эти же пороговые значения КД приведены и в Российских рекомендациях 2012 [6] года для диагностики МВ, однако в них отсутствуют комментарии о том, насколько необходимо одновременное выявление обоих КД или достаточно наличие одного из них. Далее наличие двух мягких КД мы будем называть долихостеномелией, основанной на выявлении мягких критериев (ДСМ мягк.).

В пересмотре Гентской нозологии (2010) [7] предлагается принципиально новый подход — оценка наличия и выраженности СВСТ, где ДСМ как самостоятельный признак определяется при одновременном выявлении обоих КД — $PP:P$ и $V:H$ и оценивается всего в 1 балл в таблице признаков СВСТ. Именно в таком понимании (наличие одновременного выявления двух КД ($PP:P$ и $V:H$)) мы далее будем использовать термин долихостеномелия по жестким критериям (ДСМ жестк.). Отметим, что Гентская нозология оценивает как диагностически значимый порог СВСТ для больных с СМ в семь баллов, так и для ПМК в пять баллов.

Кроме того, несмотря на очевидность гендерных различий в строении тела и трансформации антропометрических показателей в процессе старения, для распознавания ДСМ у юношей и девушек, у лиц молодого возраста и в старших возрастных группах используются одинаковые значения КД.

Не менее важным и не решенным остается вопрос о взаимосвязи МВ с изменениями соединительнотканного каркаса сердца. Несмотря на то, что в литературе имеются указания на более частое выявление МАС среди лиц с МВ [8], указания на то, какие МАС связаны с различными скелетопатиями отсутствуют.

Наконец самый сложный вопрос, связанный с оценкой КД заключается в поиске критериев диагностической значимости того или иного КД, поскольку мы сегодня не располагаем согласованными алгоритмами оценки нарушения структуры и функции соединительной ткани. Исходя из сказанного для оценки клинической значимости того или иного КД мы использовали результаты анализа изучаемых КД с признаками и степенью выраженности СВСТ.

Цель

Изучить распространенность ДСМ и отдельных коэффициентов, используемых для её выявления, а также взаимосвязь КД с признаками МВ и СВСТ.

Задачи

1. Оценить распространенность КД и их сочетания в различных возрастных группах в зависимости от избранного диагностического порога.
2. Выявить гендерные различия встречаемости КД у лиц молодого возраста.
3. Установить взаимосвязь между КД и МАС.
4. Определить чувствительность ДСМ и отдельных её коэффициентов в распознавании СВСТ.

Материалы и методы

Всего в рамках данной работы обследовано 300 человек. Среди них практически здоровые лица молодого возраста — 231 человек (средний возраст $20 \pm 1,5$), из них 69 юношей и 162 девушек; лица зрелого (от 40 до 49 лет — 32 человека) и старческого возрастов (от 70 до 79 лет — 37 человек). Всем обследуемым было проведены антропометрические измерения: рост, размах рук, длины кисти и стопы. Нижний сегмент измеряли как расстояние от вершины лонного сочленения до пола, в положении стоя, а верхний сегмент туловища определяли как разность между ростом и длиной нижнего сегмента. Рассчитывались мягкие и жесткие КД, в соответствии с вышеуказанными диагностическими порогами. ДСМ жестк. выявляли в соответствии с Гентской нозологией [7] — $PP:P \geq 1,05$, $V:H < 0,86$ и требованием об одновременном их выполнении при наличии нетяжелой степени сколиоза. Для диагностики МВ как фенотипа использовали алгоритм, предложенный в пересмотре Российских рекомендаций (2012) [6] согласно которому для выявления ДСМ необходимо наличие одного из мягких КД — $PP:P > 1,03$ и/или $V:H < 0,89$.

Всем проводилось ЭхоКГ обследование с прицельным поиском патологии клапанного аппарата и МАС: ПМК с определением степени пролабирования створок и их толщины, ППК, аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), ЛХЛЖ и аномальные трабекулы левого желудочка (АТЛЖ), повышенная трабекулярность левого и правого желудочков (ПТЛЖ и ПТПЖ, соответственно), добавочные папиллярные мышцы. К значимым МАС мы относили: пролапсы клапанов, АМПП, АТАК, срединно-базальные и множественные ЛХЛЖ [9].

Результаты

На первом этапе исследования была изучена частота выявления различных КД среди лиц различных возрастных групп. Результаты оценки распространенности КД и их сочетаний в различных возрастных группах представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1 такие КД как РР:Р встречаются у каждого пятого лица молодого возраста, а КД В:Н почти у каждого второго (45 % случаев). Интересно, что частота выявления как мягких так и жестких пороговых значений РР:Р с возрастом достоверно повышается и достигает 30–57 %, что свидетельствует о неизбежном снижении специфичности этих коэффициентов с возрастом. Напротив, частота выполнения такого КД как В:Н как в мягком, так и в жестком его вариантах с возрастом снижается, а значит, специфичность этого КД с возрастом

повышается. Что же касается КД, характеризующих соотношение стопы и кисти к росту, то эти КД в старших возрастных группах выполняются у каждого второго из обследованных. Это указывает на потерю специфичности рассматриваемых КД у лиц старших возрастных групп.

Таким образом, при анализе возрастных влияний на частоту выявления КД получены результаты, демонстрирующие увеличение встречаемости всех КД с возрастом, за исключением В:Н, что, на наш взгляд, связано с уменьшением роста в связи с развитием инволютивных процессов в позвоночнике (сколиотическая деформация, кифозы, уменьшение высоты межпозвоночных дисков). Указанные изменения позвоночника неизбежно приводят к уменьшению длины верхней половины тела и, соответственно, к уменьшению значения В:Н. Увеличение частоты выявления такого КД как соотно-

Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОЭФФИЦИЕНТОВ ДОЛИХОСТЕНОМЕЛИИ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗБРАННОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОРОГА

КД	1 группа (231 — 100 %)		2 группа (32 — 100 %)		3 группа (37 — 100 %)		Достоверность различий
	абс. число	% %	абс. число	% %	абс. число	% %	
РР:Р мягк.	47	20	16	50	21	57	1 и 2–3 < 0,0005
РР:Р жест.	17	7	10	31	12	32	1 и 2–3 < 0,0001
В:Н мягк.	104	45	6	19	3	8	1 и 3 < 0,00001
В:Н жест.	65	28	3	9	1	3	1 и 2–3 < 0,005
С:Р	42	18	21	65	19	51	1 и 2–3 < 0,0001
К:Р	31	13	12	37	23	62	1 и 2–3 < 0,0001

Таблица 2

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ЧИСЛА СОЧЕТАНИЙ КД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗБРАННОГО ПОРОГА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ СООТНОШЕНИЙ

КД	1 группа (231 — 100 %)		2 группа (32 — 100 %)		3 группа (37 — 100 %)		Достоверность различий
	абс. число	% %	абс. число	% %	абс. число	% %	
0 КД	92	40	3	9	5	14	1 и 2–3 < 0,00001
1 КД мягк.	84	36	11	34	8	22	1 и 2–3 < 0,005
2 КД мягк.	35	15	11	34	15	41	1 и 2–3 < 0,005
3 КД мягк.	10	4	6	19	8	22	1 и 2–3 < 0,005
4 КД мягк.	10	4	1	3	1	3	—
0–2 КД мягк.	211	92	25	78	28	76	1 и 2–3 < 0,01
3–4 КД мягк.	20	8	7	22	9	24	1 и 2–3 < 0,01
ДСМ мягк.	121	52	20	63	23	62	—
0 КД жест.	149	65	19	59	25	67	—
Один из КД жест.	72	31	13	41	11	30	—
ДСМ жест.	10	4	0	0	1	3	—

шение С:Р и К:Р также легко объяснимо с позиций прогрессирования плоскостопия и снижения роста по мере старения.

Частота выявления различного числа сочетаний КД в зависимости от избранного порога антропометрических соотношений представлена в таблице 2.

Из таблицы видно, что при использовании мягких критериев хотя бы один КД выявлялся у двух третей практически здоровых лиц молодого возраста. Один или два КД (1–2) встречались у половины обследованных лиц молодого возраста. Все четыре КД при использовании мягких критериев выявлялись лишь у 4 % обследованных. При использовании жестких критериев один из двух упомянутых КД выявлялся у трети всех обследованных, одновременно оба КД всего у 4 % обследованных лиц молодого возраста. При использовании мягких критериев диагностики хотя бы один КД выявляется у лиц молодого возраста в 60 % случаев, а у лиц старших возрастных групп в 86 % случаев, что демонстрирует крайне низкую специфичность подхода, согласно которому выявление одного мягкого критерия позволяет определять наличие долихостеномелии. Напротив, использование жестких критериев ($PP:P \geq 1,05$ и $B:H < 0,86$) и требования о необходимости одномоментного выявления обоих КД приводит к резкому снижению чувствитель-

ности этих коэффициентов как в группе лиц молодого возраста так и лиц старших возрастных групп (4 % — 1 группа, 0 % — 2 группа, 3 % — 3 группа), но повышению специфичности такого сочетания для распознавания ДСМ.

Далее нами были проанализированы гендерные особенности КД у практически здоровых лиц молодого возраста. Результаты представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, все КД достоверно чаще встречаются у юношей, что необходимо учитывать при разработке пороговых значений КД для юношей и девушек. При использовании мягких критериев хотя бы один КД встречался у 77 % юношей, в то время как у девушек лишь в половине случаев ($p < 0,0005$). Наиболее часто у юношей выявлялись такие КД по мягким критериям как В:Н (58 %) и С:Р (35 %). При использовании жестких критериев оба КД встречаются у каждого десятого юноши, в то время как у девушек оба КД по жестким критериям практически не выявлялись, что существенно снижает показатели распространенности ДСМ у лиц женского пола.

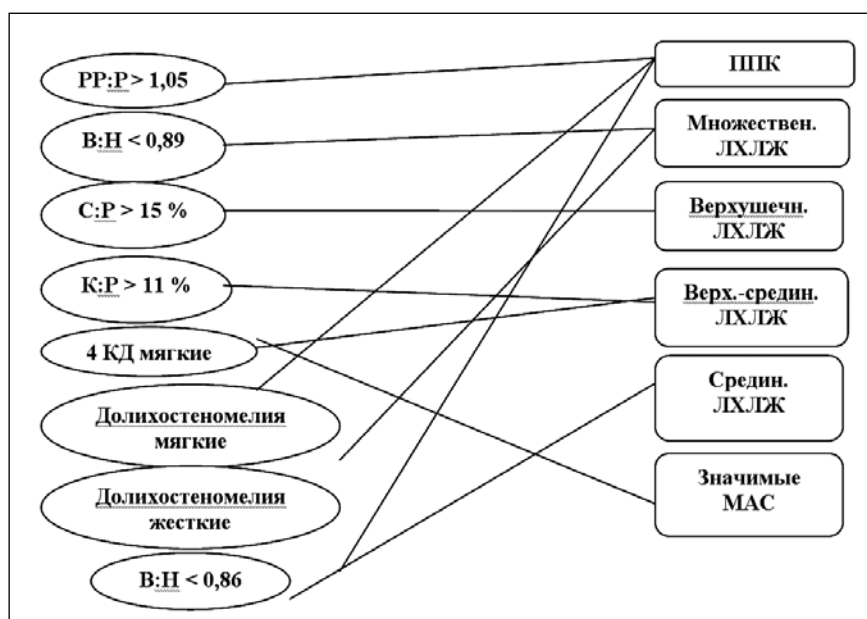
Можно прийти к заключению, что увеличение длинниковых размеров тела более характерно для лиц мужского пола, что, по всей видимости, требует разработки дифференцированных критериев диагностики ДСМ для юношей и девушек.

Таблица 3

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КД У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

КД	Юноши 69–100 %		Девушки 162–100 %		Достоверность различий
	абс. число	% %	абс. число	% %	
РР:Р мягк.	22	31	25	15	= 0,01
РР:Р жест.	11	16	6	4	= 0,01
В:Н мягк.	40	58	64	40	= 0,01
В:Н жест.	31	45	34	21	= 0,0006
С:Р	24	35	18	11	< 0,0005
К:Р	16	23	15	9	= 0,01
0 КД	16	23	76	47	< 0,0005
1 КД мягк.	25	36	59	36	–
2 КД мягк.	14	20	21	13	–
3 КД мягк.	7	10	3	2	< 0,05
4 КД мягк.	7	10	3	2	< 0,05
0–2 КД мягк.	55	79	156	96	= 0,0001
3–4 КД мягк.	14	20	6	4	= 0,0001
ДСМ мягк.	45	65	76	47	< 0,01
0 КД жест.	27	39	122	75	< 0,0001
Один из КД жест.	35	51	37	23	= 0,0001
ДСМ жест.	7	10	3	2	< 0,05

Рисунок. Корреляционный анализ между коэффициентами долихостеномелии и малыми аномалиями сердца у лиц молодого возраста*



*Spearman Correlations, $p < 0,05$

Далее нами был проведен корреляционный анализ между отдельными КД и МАС у лиц молодого возраста (рис.).

Как видно из представленного рисунка, нами были выявлены достоверные связи между отдельными КД, такими как РР:Р жест., В:Н мягкие, В:Н жест., С:Р, К:Р, их сочетанием (4 КД мягк.), ДСМ мягк. и ДСМ жест. и такими МАС, как ЛХ, ППК, а также с объединенной группой значимых МАС.

На следующем этапе проведена оценка информативности различных КД в диагностике СВСТ (5 баллов и более). С этой целью из группы обследованных лиц молодого возраста выделены лица с СВСТ, оцененной по шкале Гентской нозологии [7], без использования антропометрических коэффициентов. Сформирована основная группа — 51, —

с признаками СВСТ, в группу контроля вошли 53 человека без признаков СВСТ. Результаты этого анализа представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы отдельные КД, как по мягким, так и по жестким критериям в большинстве своем не обладают достаточным уровнем чувствительности. Наибольшей чувствительностью в 50,9 % обладает В:Н < 0,89, при этом специфичность этого КД составляет 71,7 %. Использование жестких КД, рекомендованных для распознавания СВСТ обеспечивает 100 % специфичность при низком уровне чувствительности. Данные, полученные при оценке информативности двух КД, используемых для диагностики МВ, убеждают в том, что одновременное выявление обоих КД по мягким критериям обеспечивает наилучшие результаты рас-

Таблица 4

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КД У ЛИЦ С СВСТ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ МОЩНОСТЬ В ДИАГНОСТИКЕ СВСТ

КД	СВСТ (5 ≥ баллов) 51 — 100 %		Без признаков СВСТ (0–2 баллов) 53 — 100 %		Достоверность различий	Чувстви- тельность, %	Специфич- ность, %
	абс. число	%	абс. число	%			
РР:Р мягк.	10	20	6	11	—	19,6	88,6
РР:Р жест.	4	8	2	4	< 0,05	7,8	96,2
В:Н мягк.	26	51	15	28	—	50,9	71,7
В:Н жест.	15	29	8	15	= 0,08	29,4	84,9
ДСМ мягк.	30	59	18	34	= 0,01	58,8	66,0
ДСМ жест.	3	6	0	0	= 0,08	5,8	100

познавания выраженного СВСТ. При этом чувствительность этого показателя в распознавании СВСТ составляет, как видно из таблицы 58,8 % при вполне приемлемом уровне специфичности — 66,0 %.

Таким образом, для выявления ДСМ как одного из важнейших проявлений МВ следует использовать соотношение верхней части туловища к нижней $< 0,89$ или одновременное наличие двух коэффициентов — $PP:P > 1,03$ и/или $B:H < 0,89$.

Заключение

Суммируя результаты выполненной работы, следует отметить, что критерии, используемые для оценки ДСМ как одного из признаков СВСТ и скелетопатий, свойственных синдромам с марфаноподобным фенотипом, нуждались в уточнении. Как показали результаты нашего исследования, наиболее адекватная оценка долихостеномелии как одного из ведущих признаков МВ, если опираться на СВСТ, как на важный критерий наследственных синдромов с марфаноподобным фенотипом, выполняется при использовании мягких критериев. Полученные данные позволяют рекомендовать использование соотношения $B:H < 0,89$ или одновременное выявление обоих мягких КД для диагностики МВ. Полученные нами данные о существенных гендерных различиях таких КД как $PP:P$ и $B:H$ указывают на необходимость учета этих различий при дальнейшем усовершенствовании алгоритма диагностики синдромов с марфаноподобным фенотипом. Не менее важным являются результаты, демонстрирующие изменения встречаемости КД, связанные с инволютивными процессами, о чем свидетельствуют достоверное увеличение распространенности таких КД как $PP:P$, $C:P$, $K:P$ у лиц старших возрастных групп.

Выводы

1. Антропометрические коэффициенты используемые, для диагностики долихостеномелии, широко распространены в популяции. В старших возрастных группах их встречаемость значительно возрастает, что связано с изменениями пропорций тела, вызванных инволютивными процессами.

2. Выявлены гендерные особенности распространенности долихостеномелии у лиц молодого возраста, — у лиц мужского пола встречаемость отдельных КД значительно превышает таковую у лиц женского пола.

3. Выявлены достоверные положительные корреляционные связи между отдельными КД и различным их сочетанием с такими малыми аномалиями сердца как пролапс пульмонального клапана, ложные хорды левого желудочка и количеством значимых малых аномалий сердца.

4. В диагностике скелетопатий, характерных для наследственных синдромов, наибольшей диагностической мощностью обладают такие КД как $B:H < 0,89$ и сочетание двух КД — $PP:P > 1,03$ и $B:H < 0,89$.

Список сокращений

АМПП — аневризма межпредсердной перегородки
АТАК — асимметрия трехстворчатого аортального клапана
АТЛЖ — аномальные трабекулы левого желудочка
 $B:H$ — соотношение верхнего сегмента тела к нижнему
ДСМ — долихостеномелия
КД — коэффициенты долихостеномелии
 $K:P$ — соотношение длины кисти к росту
ЛХЛЖ — ложные хорды левого желудочка
МАС — малые аномалии сердца
МВ — марфаноидная внешность
ННСТ — наследственные нарушения соединительной ткани
ПМК — пролапс митрального клапана
ППК — пролапс пульмонального клапана
ПТЛЖ — повышенная трабекулярность левого желудочка
ПТПЖ — повышенная трабекулярность правого желудочка
 $PP:P$ — соотношение размаха рук к росту
СВСТ — системное вовлечение соединительной ткани
СМ — синдром Марфана
 $C:P$ — соотношение длины стопы к росту

Литература

1. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца / Автореф. дис... к.м.н. — СПб. — 2009. — 19 с.
2. Вютрих Е.В. Особенности диагностики диспластических синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп / Автореф. дис... к.м.н. — СПб. — 2012. — 22 с.
3. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор — СПб. — 2007. — 80 с.
4. Парфенова Н.Н., Красовская Ю.В., Хасанова С.И. и др. Асимметрия аортальных полулуний — критерии эхокардиографической диагностики / Вестник Санкт-Петербургского университета. — Серия 11: Медицина. — 2010. — № 1. — С. 30–38.
5. Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана сердца / Автореф. дис... к.м.н. — СПб. — 2010. — 21 с.
6. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение / Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. — 2013 — № 1, Т. 99. — 32 с.

7. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / J. Med. Genet. — 2010. — № 47 (7). — P. 476–785.

8. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста / Автореф. дис... к.м.н. — СПб. — 2011. — 22 с.

9. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. — СПб.: «ИВЭСЭП», 2012. — 160 с.

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ПО ГЕНАМ *ACE*, *AGT* И *ADRB2* И ИХ КОМБИНАЦИИ У МУЖЧИН С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ХСН ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ: ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

О.А. Краснова, М.Ю. Ситникова

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Краснова Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО сердечной недостаточности; *Ситникова Мария Юрьевна* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО сердечной недостаточности.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: krasnova_olga@mail.ru (Краснова О.А.)

Резюме

Целью исследования явилось изучение встречаемости по генам *ACE*(I/D), *AGT*(M235T), *ADRB2*(G16R, Q27E) и их сочетаний у больных систолической ХСН ишемической этиологии, проживающих на территории Северо-западного региона РФ, оценка прогноза. В основную группу вошли 135 лиц мужчин с ХСН (средний возраст $59,9 \pm 7,0$ лет), группа сравнения представлена 99 лицами мужского пола (средний возраст $55,6 \pm 6,6$ лет). Аллель 27E чаще встречался у пациентов ХСН, чем в группе сравнения [ОП = 1,20 (1,01–1,47), $p = 0,05$]. Генотип QQ чаще встречался в группе сравнения, а генотип EE — в группе больных ХСН [ОП для генотипа QQ в группе сравнения = 1,38 (1,01–1,92); ОП для генотипа EE в группе больных ХСН = 1,29 (1,02–1,63)]. Анализ распределения аллелей и генотипов по гену *ADRB2* (G16R), по генам *ACE* и *AGT* не выявил различий в их встречаемости между группами сравнения. В группе больных ХСН чаще, чем в группе сравнения встречаются комбинации генотипов II/EE/RR/MT [ОП = 1,75 (1,56–1,96)] и ID/QE/GG/MM [ОП = 1,44 (1,07–1,95)]. Встречаемость отдельных изученных аллелей в группах живых и умерших больных ХСН в течение 5 летнего наблюдения не различалась. В группе выживших больных значимо чаще, по сравнению с другими сочетаниями исследованных генов, выявлялись комбинации QQ/MM и EE/GR. В группе умерших больных ХСН чаще встречалась комбинация генотипов ID/MT.

Ключевые слова: полиморфизм генов, систолическая ХСН, прогноз.

POLYMORPHISM OF GENES *ACE*, *AGT*, *ADRB2* AND THEIR COMBINATIONS IN PATIENTS WITH SYSTOLIC HEART FAILURE ISCHEMIC ETIOLOGY: FEATURES OF THE DISTRIBUTION AND IMPACT ON PROGNOSIS

O.A. Krasnova, M.Yu. Sitnikova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: krasnova_olga@mail.ru (Olga A. Krasnova — research associate, scientific department of Heart Failure).

Abstract

The aim of our study was detect of occurrence genes of *ACE*(I/D), *AGT*(M235T), *ADRB2*(G16R, Q27E) and they combinations in patients with systolic heart failure (HF) ischemic etiology who live on the north west region

and their prognosis. The study group were 135 men with HF (mean age $59,9 \pm 7,0$ y.o.), the group of compares were 99 men (mean age $55,6 \pm 6,6$ y.o.). Allele 27E more often in patients with HF then in comparison group [OR = 1,20 (1,01–1,47), $p = 0,05$]. Genotype QQ more often in comparison group, and genotype EE — in group with HF [OR for genotype QQ in group comparison = 1,38 (1,01–1,92); OR for genotype in group patient with HF OR = 1,29 (1,02–1,63)]. There were no differences between the occurrence of genes *ADRB2* (G16R), *ACE* and *AGT*. Combination of genotypes II/EE/RR/MT [OR = 1,75 (1,56–1,96)] and ID/QE/GG/MM [OR = 1,44 (1,07–1,95)] more often in group patients with HF then the group of comparison. Occurrence of individual alleles and genotypes in group living and death patient with HF during 5 years did not differ. The combinations of genotypes QQ/MM and EE/GR more often in the group of living patients than other genotypes. The combination ID/MT more often in group of death patients with HF.

Key words: polymorphism of genes, systolic heart failure, prognosis.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 12.06.13.

Введение

Генетический профиль пациента с ХСН может оказывать влияние как на скорость ремоделирования сердца [1] и сосудов, так и на эффективность проводимой терапии, особенно — терапии т.н. основными препаратами (нейрогуморальными модуляторами). Выделение комплекса клинико-генетических факторов, позволяющих прогнозировать вероятность развития ХСН и особенности ее течения, необходимо для проведения своевременных и эффективных мероприятий, направленных как на первичную, так и на вторичную профилактику заболевания.

У больных ХСН наиболее часто изучают гены, кодирующие компоненты РААС, определяющие строение ключевых симпатических рецепторов, особенности липидного метаболизма и др. систем, нарушение функции которых ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2–4]. Имеющиеся на сегодня исследования дают весьма противоречивые результаты. Отчасти это связано с тем, что изучаемые группы состоят из пациентов с ХСН неоднородной этиологии, представлены лицами разного пола и т.д. Помимо этого, результаты касаются отдельных генотипов, в то время как развитие и прогрессирование ХСН являются результатом взаимовлияния множества систем, что отчасти определяется ген-генными взаимодействиями.

Целью исследования было изучение встречаемости полиморфных вариантов по отдельным генам: ангиотензинпревращающего фермента-*ACE* (I/D), ангиотензиногена — *AGT* (M235T), β_2 -адренорецепторов — *ADRB2* (Q27E, G16R), а также их сочетаний у больных систолической ХСН ишемической этиологии, проживающих на территории Северо-западного региона РФ, а также оценка прогноза данной группы больных у носителей различных аллелей и их комбинаций по полиморфизмам изученных генов.

Материалы и методы:

Клинические группы. Исследованы 234 мужчины, проживающие на территории г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, вошедшие в основную группу и группу сравнения. Основная группа состояла из 135 лиц мужского пола с систолической ХСН II–IV ФК ишемической этиологии, получавших оптимальную медикаментозную терапию ХСН и наблюдавшихся кардиологами-специалистами по сердечной недостаточности [5]. Средний возраст их составил $59,9 \pm 7,0$ лет (40–70), ФВ левого желудочка по Simpson (ФВлж) — $35,6 \pm 6\%$ (18 — 45 %), II А стадия ХСН была у 76,3 % ($n = 103$), II Б стадия — у 23,7 % больных ($n = 32$). Отягощенная наследственность по АГ и ИБС у родственников первой линии была выявлена у 74 человек (54,8 %). Давность ИБС на момент включения в исследование была 8,4г, давность ХСН — 3 г. 81,4 % ($n = 110$) ранее перенесли ИМ, 18,5 % ($n = 25$) — ТЭЛА, у 31,9 % ($n = 48$) была постоянная или пароксизмальная ФП, у 25,9 % ($n = 35$) — желудочковые нарушения ритма высоких градаций (по Lown).

Группу сравнения составили 99 мужчин, имеющих один или несколько факторов риска развития ХСН, но без ее клинических проявлений. Средний их возраст составил $55,6 \pm 6,6$ лет (40–69), что не отличалось от основной группы. Отягощенная наследственность по АГ и ИБС у родственников первой линии родства была выявлена у 46 человек группы сравнения. 20 человек (20 %) имели ИБС, стенокардию напряжения I–II ФК; 48 человек — АГ, 4 человека — СД 2 типа.

Молекулярно-генетическое тестирование включало выявление полиморфизмов по генам *ACE* (I/D), *AGT* (M235T) и *ADRB2* (Q27E, G16R). Выделение ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов крови [6]. Полиморфные сайты по генам *ACE*, *AGT* и *ADRB2* были определены методом полиморфизма длин рестрикционных

фрагментов. Для выполнения ПЦР использовали соответствующие праймеры фирмы ЗАО «Синтол» (Россия). ПЦР-продукты по соответствующим генам визуализировались в УФ свете после электрофореза в 1,5–2,5 % агарозном или 12,5 % полиакриламидном геле.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «SPSS» ver.15. Для расчета достоверности категориальных показателей использовался тест χ^2 и тест Фишера с дальнейшим вычислением отношения правдоподобия (ОП) и 95 % доверительного интервала. Оценку выживаемости в течение 5 лет наблюдения проводили путем построения кривых Каплана-Майера.

Результаты

У пациентов с ХСН и группы сравнения проанализированы распределения частот отдельных

аллелей по изученным генам (табл. 1). Распределение анализируемых генотипов в обследованных группах пациентов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) и было сопоставимо с результатами исследований, проведенных в странах Европы у пациентов с страдающих ССЗ, в том числе — с ХСН [6–8].

Аллель 27Е чаще встречался у пациентов ХСН, чем в группе сравнения [ОП для аллеля 27Е в группе больных ХСН = 1,20 (1,01–1,47), $p = 0,05$]. Генотип QQ также чаще встречался в группе сравнения, а генотип EE по гену *ADRB2* — в группе больных ХСН [ОП для генотипа QQ в группе сравнения = 1,38 (1,01–1,92); ОП для генотипа EE в группе больных ХСН = 1,29 (1,02–1,63)]. Анализ распределения аллелей и генотипов по гену *ADRB2* (G16R), по генам *ACE* (I/D) и *AGT* (M235T) не выявил различий в их

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ПО ГЕНАМ *ACE*, *AGT*, *ADRB2*
В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ХСН И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Распределение генотипов и частота аллелей генов		Группа ХСН (n = 135)	Группа сравнения (n = 99)
<i>ACE</i> I/D	II	23 % (31)	24,2 % (24)
	ID	46,7 % (63)	46,5 % (46)
	DD	30,3 % (41)	29,3 % (29)
	P_1	н/д	
	I	46,3 % (125)	47,5 % (94)
	D	53,7 % (145)	52,5 % (104)
	P_2	н/д	
<i>AGT</i> M235T	MM	24,4 % (33)	19,8 % (19)
	MT	52,6 % (71)	64,6 % (62)
	TT	23 % (31)	15,6 % (15)
	P_1	н/д	
	M	50,8 % (137)	53,5 % (106)
	T	49,2 % (133)	46,5 % (92)
	P_2	н/д	
<i>ADRB2</i> Q/E27	QQ	14,1 % (19)	23,2 % (23)
	QE	65,9 % (89)	65,7 % (65)
	EE	20 % (27)	11,1 % (11)
	P_1	0,06	
	Q	47,0 % (127)	56,1 % (111)
	E	53,0 % (143)	43,9 % (87)
	P_2	0,06	
<i>ADRB2</i> G/R16	GG	17 % (23)	19,2 % (19)
	GR	60 % (81)	65,6 % (65)
	RR	23 % (31)	15,2 % (15)
	P_1	н/д	
	G	47,0 % (127)	52,0 % (103)
	R	53,0 % (143)	48,0 % (95)
	P_2	н/д	

Примечание: p — достоверность значений, полученная путем проведения теста χ^2 .

Таблица 2

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ СОЧЕТАНИЙ ОСНОВНЫХ ГЕНОТИПОВ
В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ХСН И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ**

Сочетание генотипов	Группа больных ХСН (N = 135)	Группа сравнения (N = 99)	Тест Фишера
DD/EE/RR/MT	3,0 %	0 %	< 0,05
II/QE/GR/MT	6,7 %	8,1 %	н/д
ID/QE/RR/MM	4,4 %	1,0 %	н/д
ID/QE/GR/TT	7,4 %	5,0 %	н/д
ID/QE/GR/MT	9,6 %	17,2 %	< 0,05
ID/QE/GR/MM	6,7 %	2,0 %	н/д
ID/EE/GG/MT	3,0 %	1,0 %	н/д
DD/QE/GR/MT	6,7 %	12,2 %	н/д
DD/QE/GR/MM	6,7 %	1,0 %	н/д

Примечание: н/д — различия недостоверны.

Таблица 3

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ КОМБИНАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ
В ГРУППЕ ЖИВЫХ И УМЕРШИХ БОЛЬНЫХ ХСН**

Комбинация генотипов	Тест χ^2	Тест Фишера*	Группы больных	Количество больных
II/TT	0,06	0,08	Выжившие	44
QQ/MM	0,02	0,03		51
EE/GR	< 0,01	< 0,01		20
ID/MT	0,03	0,04	Умершие	9

Примечание: * — Значение теста было получено путем 2^x — кратного сравнения таблиц сопряженности признаков, образованных сочетанием двух генотипов исследуемых генов по строкам и столбцам.

встречаемости между группой больных ХСН и группой сравнения.

В исследованных группах изучена *встречаемость различных комбинаций* изучаемых генотипов. Для решения этой задачи из 3 генотипов, представленных 4 полиморфными вариантами, была составлена 81 ($3^4 = 81$) комбинация. Для последующего анализа методом подтаблиц выделялась одна комбинация, которой противопоставлялись все остальные. Окончательный анализ включил всего 9 приводимых ниже комбинаций четырех генотипов (таблица 2). Остальные комбинации или не встречались в исследуемых выборках или были представлены в единичном количестве, вследствие чего их анализ оказался бесперспективным.

Значимые различия между исследованными группами в частоте выявлены только для комбинаций II/EE/RR/MT и ID/QE/GG/MM ($p < 0,05$). При вычислении ОП и 95 % ДИ выявлено, что в группе больных ХСН чаще, чем в группе сравнения встречаются комбинации генотипов II/EE/RR/MT [ОП = 1,75 (1,56–1,96)] и ID/QE/GG/MM [ОП = 1,44 (1,07–1,95)].

Ассоциации исследованных генотипов и выживаемость больных ХСН. В течение 5 лет наблюдения (60 мес) выжило 67 % ($n = 84$) больных ХСН, умерло от всех причин 33 % ($n = 51$). Встречаемость отдельных изученных аллелей в группах живых и умерших больных не различалась. Для анализа сочетания двух генотипов исследуемых генов использовали «метод подтаблиц». В группе выживших больных значимо чаще, по сравнению с другими сочетаниями исследованных генов, выявлялись комбинации QQ/MM (гены *ADRB2* и *AGT*), и EE/GR (ген *ADRB2*) (табл. 3).

В группе умерших больных ХСН значимо чаще, по сравнению с другими комбинациями, встречалась комбинация генотипов ID/MT (гены *ACE* и *AGT*).

Особенности сочетания трех и четырех генотипов в группе живых и умерших больных не оценивались вследствие небольшой численности исследуемой выборки.

Обсуждение

Ассоциацию полиморфизма с заболеванием принято изучать для определенной расы, половой

принадлежности и на соответствующей территории [9–11]. У монголов, например, встречаемость аллеля I больше, чем в европейской популяции [12, 13]. В настоящее исследование для обеспечения гомогенности выборки были включены только лица кавказской национальности, мужского пола, проживающие на территории Северо-Западного региона России. В нашем исследовании распределение генотипов по гену *ACE* было наиболее приближено к их распределению у лиц с ССЗ, проживающих на территории Словении, Польши и Германии: для генотипа II — 27,5 %, 22 % и 24 %, соответственно ($n = 218$); для генотипа ID — 47,7 %, 43 % и 50 %, соответственно ($n = 163$), для генотипа DD — 24,8 %, 35 % и 26 %, соответственно ($n = 111$) [14, 15].

Аллель 235T (ген *AGT*) у здоровых европейцев встречается в различных этнических группах в 35–49 % [16, 17], а у японцев — в 60–79 % [18], а в популяциях негроидной и монголоидной рас отмечается еще более значимое превалирование 235T: 84 % и 77 %, соответственно [19]. Распространенность этих полиморфных вариантов, выявленная в нашем исследовании (генотип MM — 22,5 %, генотип MT — 57,6 %, генотип TT — 19,9 %) соотносится с аналогичным показателем у лиц с ССЗ, проживающих на территории Европы [8, 20].

Соотношения генотипов G16R и Q27E гена *ADRB2*, кодирующего строение β 2-АР, в разных популяциях также различны. В исследованной нами группе встречаемость генотипа EE полиморфизма Q27E и генотипа RR полиморфизма G16R была близка к результатам, полученным немецкими авторами: для генотипа EE — 16,2 % и 15,7 %, соответственно; для генотипа RR — 16,7 % и 19,7 %, соответственно [21].

Аллели Gln27 и Cyl16 чаще встречались в группе волонтеров европеоидной расы, чем у афроамериканцев и азиатов (34,8 %, 20,7 % и 7,2 % для Gln27 ($p < 0,01$), 54,3 %, 35,1 и 18,3 % для Gly16, ($p < 0,01$), соответственно) [22].

По нашим данным клинически выраженная систолическая ХСН у лиц мужского пола при ИБС и прогноз при этом состоянии не ассоциируются с отдельными полиморфными вариантами по генам *ACE* и *AGT*. Аналогичные результаты представляет метаанализ, опубликованный в 2012 г. и включавший сведения более чем о 2 000 больных ХСН и около 3 000 человек группы сравнения, в котором не было получено ассоциации между отдельными генотипами по генам *ACE* и *AGT* и риском развития ХСН [23].

Что касается генов, кодирующих строение β 2-АР, то в литературе отсутствует единодушное представление об их влиянии на формирование и

течение ХСН. Так, L. Covolo et al., [2003] не выявили связь полиморфизма гена *ADRB2* с систолической ХСН.

В литературе не представлены данные об особенностях комбинаций 4-х полиморфизмов по генам *ACE* (I/D), *ADRB2* (Q27E и G16R) и *AGT* (M235T) у больных ХСН. В нашем исследовании показано, что комбинации генотипов II/EE/RR/MT и ID/QE/GR/MM более характерны для мужчин Северо-западного региона России больных систолической ХСН ишемической этиологии, чем для их ровесников, имеющих лишь факторы риска сердечной недостаточности. Эти результаты могут способствовать первичной профилактике ХСН у пациентов ИБС.

Связь прогноза с исследованными аллелями и гаплотипами. Прогноз больных сердечной недостаточностью зависит от множества факторов [24]. Важнейшим из них является комплаентность пациента и достаточность медикаментозной терапии. Особенностью исследованной нами группы больных, помимо гендерной и этнической однородности, была их высокая приверженность к назначаемой терапии [25] и тесный контакт с кардиологом-специалистом по сердечной недостаточности. Таким образом, полученные данные отражают течение заболевания у больных, получающих полноценную и оптимальную по дозовым уровням терапию как основными препаратами (иАПФ/АРА, бета-АБ, АМКР), так и гибкую диуретическую терапию.

Мы не получили значимых различий встречаемости полиморфизма Q27E и G16R в зависимости от прогноза больных сердечной недостаточностью; в литературе однозначное мнение по этому вопросу отсутствует [26, 27]. Ранее часть исследователей не установила связи гаплотипа Gly16Glu27 гена *ADRB2* с прогнозом при ХСН [28, 29]. Однако С. Forleo и соавт. отметили ассоциацию аллелей Arg16 и Gln27 с меньшим количеством госпитализаций из-за ХСН, случаев трансплантации сердца и смерти в течение 3 лет при ДКМП [2004]. Данные в отношении взаимосвязи гаплотипов по гену *ADRB2* с сердечной недостаточностью и ее прогнозом также весьма противоречивы. В нашем исследовании в группе выживших больных ХСН, по сравнению с группой умерших, отмечалось превалирование комбинации генотипов EE/GR по гену *ADRB2*. А. Sehnert и соавт. [2008] не выявили ассоциации гаплотипов по гену *ADRB2* с прогнозом. Противоположные результаты получены другими исследователями: худшей выживаемостью отличались больные ХСН, имевшие гаплотип GG/QQ, [30] и гаплотип RR/QQ [27]. В цитируемых источниках не дается характеристика комплаентности исследованных больных, а также полноценности их терапии.

До настоящего времени нет однозначного мнения о встречаемости ген-генных ассоциаций РААС и взаимосвязи различных комбинаций генов *AGT* и *ADRB2* (Q27E и G16R) с выживаемостью у больных ХСН, получающих оптимальную терапию. Превалирование гаплотипов ID/MT (гены *ACE* и *AGT*, соответственно) в группе умерших больных ХСН и сочетаний QQ/MM, II/TT и в группе выживших больных, возможно, отражает особенности прогноза пациентов лишь в исследованной нами группе мужчин с систолической ХСН ишемической этиологии.

Сегодняшний этап изучения особенностей генетического профиля при ХСН можно определить как этап описательный, лишь создающий базу для будущего полноценного анализа, который может стать важнейшим инструментом в выборе индивидуализированного подхода к пациенту с ХСН в условиях длительного амбулаторного наблюдения.

Выводы

1. Распространенность полиморфных генов *ACE* (I/D), *AGT* (M235T) и *ADRB2* (Q27E, G16R) у мужчин с систолической ХСН ишемической этиологии и имеющих факторы ее риска, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области, соответствует теоретически ожидаемой согласно закону распределения Харди-Вайнберга.

2. Комбинации генотипов II/EE/RR/MT и ID/QE/GR/MM более характерны для мужчин Северо-западного региона России больных систолической ХСН ишемической этиологии, чем для их ровесников, имеющих лишь факторы риска сердечной недостаточности.

3. В группе больных ХСН, умерших в течение 5 лет наблюдения, превалируют лица с полиморфными вариантами ID/MT по генам *ACE* и *AGT*, а в группе выживших — QQ/MM по генам *ADRB2* и *AGT* и EE/GR по гену *ADRB2*.

Литература

1. Краснова О., Иванов С., Ситникова М. и соавт. Взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензиногена M235T с клинико-функциональными показателями и 5-летним прогнозом у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11. — № 3(59) — С. 153–157.
2. Шляхто Е.В., Шварц И.Е., Волкова Е.В. и соавт. I/D полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. // Российский физиологический журнал. — 2001. — № 5. — С. 642–648.
3. Nair K., Shalia K., Ashavaid T. et al. Coronary heart disease, hypertension and angiotensinogen gene variants in

indian opulation // J. of Clinical Laboratory Analysis. — 2003. — Vol. 17. — P. 141–146.

4. Dungan J.R., Conley Y.P., Langaee T.Y. et al. Differential beta-2 adrenergic receptor gene expression in clinical hypertension // Biological Research Nurse. — 2009. — Vol. 1. — I. 1. — P. 17–26.

5. Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г. и соавт. Роль специализированной клиники в реализации рекомендаций по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность — 2005. — Т. 6. — № 3 (31). — С. 105–107.

6. Kunkel L.M., Smith K.D., Boyer S.H. et al. Analysis of human Y-chromosome-specific reiterated DNA in chromosome variants // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 1245–1249.

6. Covolo L., Gelatti U., Metra M. et al. Role of $\beta 1$ and $\beta 2$ -adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // European Heart Journal. — 2004. — Vol. 25(17). — P. 1534–1541.

7. Hohenfellner K., Wingen A.M., Nauroth O. et al. Impact of ACE I/D polymorphism on congenital renal malformations // Pediatr. Nephrol. — 2001. — Vol. 16. — P. 356–361.

8. Pilbrow A. P., Palmer B.R., Frampton C.M. et al. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure // Hypertension. — 2007. — Vol. 49. — P. 322–327.

9. Knox S., Guo X., Zhang Y. et al. AGT M235T genotype/anxiety interaction and gender in the hyperGen study // PLoS ONE. — 2010. — Vol. 5. — I. 10. — P. 133–153.

10. Tiret L., Laurence, Blanc. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study // Hypertension. — 1998. — Vol. 16. — I. 1. — P. 37–44.

11. Daghestani M. H., Warsy A., Daghestani M. H. et al. The Gln27Glu Polymorphism in $\beta 2$ -Adrenergic receptor gene is linked to hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and hyperleptinemia in Saudis // Lipids in Health and Disease. — 2010. — Vol. 9. — P. 90.

12. Barley J., Blackwood A., Miller M. et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-American peoples // J. Hum. Hypertens. — 1996. — Vol. 10. — P. 31–35.

13. Koch W., Latz W., Eichinger M. et al. Genotyping of the Angiotensin I-Converting Enzyme Gen Insertion/Deletion Polymorphism by the TagMan Method // Clinical Chemistry. — 2005. — Vol. 51. — P. 1547–1549.

14. Zorc-Pleskovic R., Teran N., Pleskovic A. et al. Deletion/deletion genotype of angiotensin I converting enzyme gene is not associated with coronary artery disease in Caucasians with type 2 diabetes // Coll. Antropol. — 2005. — Vol. 29. — P. 149–152.

15. Huang W., Xie C., Zhou H. et al. Association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with chronic heart failure in Chinese Han patients // Eur J Heart Failure. — 2003. — Vol. 6. — P. 23–27.

16. Jeunemaite X., Soubrier F., Kotelevtsev T.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // *Cell*. — 1992. — 71. — P. 169–180.
17. Rodriguez-Perez J.C., Rodriguez-Esparragon F., Hernandez-Perera O. et al. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PRACAGENE Study // *J. of American College of Cardiology*. — 2001. — Vol. 37. — № 6. — P. 1536–1541.
18. Nishiuma S., Kario K., Kayaba K. et al. Effect of the angiotensinogen gene Met235→Thr variant on blood pressure and other cardiovascular risk factors in two Japanese population // *J. Hypertens*. — 1995. — Vol. 13, № 7. — P. 717–722.
19. Kumar P. S., Sharath A., Jyothy A. Angiotensin-converting enzyme gene variant and its levels: risk factors for myocardial infarction in a South India population // *Singapore Med J*. — 2010. 5 — Vol. 1, № 7. — P. 576–581.
20. Ortlepp J.R., Metrikat J., Mevissen V. et al. Relation between the angiotensinogen (AGT) M235T gene polymorphism and blood pressure in a large, homogeneous study population // *J. of Human Hypertension*. — 2003. — Vol. 17. — P. 555–559.
21. Oberkofler H., Esterbauer H., Hell E. et al. The Gln27Glu polymorphism in the β_2 -adrenergic receptor gene is not associated with morbid obesity in Austrian women // *International Journal of Obesity*. — 2000. — Vol. 24. — № 3. — P. 388–390.
22. Xie H.G., Stein C.M., Kim R.B. et al. Frequency of functionally important beta-2 adrenoceptor polymorphisms varies markedly among African-American, Caucasian and Chinese individuals // *Pharmacogenetics*. — 1999. — Vol. 9, № 4. — P. 511–516.
23. Bai, Y., Tang, Y., Wang, B. et al. Deletion of angiotensin II type 1 receptor gene or scavenge of superoxide prevents chronic alcohol-induced aortic damage and remodeling // *J. of Cellular and Molecular Medicine* — 2012. — Vol. 16. — P. 2530–2538.
24. Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности // *Хроническая сердечная недостаточность* — Москва: 2009 г — ГЭОТАР. — С. 331.
25. Кутузова А.Э., Ситникова М.Ю., Нестерова И.В. и соавт. Результаты работы школы для больных в рамках специализированного отделения хронической сердечной недостаточности // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2005. — 13. — № 2. — С. 38–40.
26. Forleo C., Resta N., Sorrentino S. et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy // *The American Journal of Medicine*. — 2004. — Vol. 117. — I. 7. — P. 451–458.
27. Shin J., Lobbmeyer M.T., Gong Y. et al. Relation of beta(2)-adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure // *Am J Cardiol*. — 2007. — Vol. 99, № 2. — P. 250–255.
28. Liggett S.B., Wagoner L.E., Craft L.L. et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure // *J. Clin. Invest*. — 1998. — Vol. 102. — P. 1534–1539.
29. Sehnert A.J., Daneiels S.E., Elashoff M. et al. Lack of association between adrenergic receptor genotypes and survival in heart failure patients treated with carvedilol or metoprolol // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2008. — Vol. 52. — P. 644–651.
30. Groote P., Helbecque N., Lamblin N. et al. Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patient with chronic heart failure // *European J of Heart failure*. — 2004. — Vol. 6, № 1. — P. 17–21.

АНАЛИЗ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ФЦСКЭ

Н.С. Гончарова, А.В. Казымлы, А.В. Наймушин, О.М. Моисеева

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»,
Министерства здравоохранения РФ Санкт-Петербург, Россия*

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ «Кардиомиопатии» ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Казымлы Айгюн Вьюгаровна* — аспирант ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Наймушин Александр Викторович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Моисеева Ольга Михайловна* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НКО «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: ns.goncharova@gmail.com (Гончарова Н.С.).

Резюме

В проспективном исследовании показано влияние поддерживающей и специфической терапии на течение заболевания и выживаемость больных с легочной гипертензией. **Материалы и методы:** В наблюдение включено 142 пациента в возрасте от 18 до 73 лет, (средний возраст 39 ± 15 лет; м:ж = 1:3): 38 пациентов с идиопатической ЛАГ, 60 пациентов с синдромом Эйзенменгера, 18 пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, 10 пациентов с ЛАГ на фоне коррегированных врожденных пороков сердца, 12 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, и 6 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. **Результаты:** Совокупная годовичная выживаемость всех пациентов регистра составила 93 %, трехлетняя — 79 %. ЛАГ специфическую терапию получали 53,5 % пациентов, из них 66 % — пациенты с идиопатической ЛАГ и 37 % — с синдромом Эйзенменгера. При отсутствии данных о катетеризации правых камер сердца и без проведения вазореактивного тестирования на догоспитальном этапе терапию блокаторами кальциевых каналов получали 41 % больных. Назначение ЛАГ специфической терапии увеличивало время до наступления летального исхода. **Заключение:** Прогноз больных с ЛАГ зависит от своевременности назначения специфической монотерапии и возможности применения комбинированной терапии. Создание единого национального регистра позволит оценить реальную потребность в специфической терапии и планировать расходы на ее приобретение.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, специфическая терапия, конвенциональная терапия.

ANALYSIS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT, ACCORDING TO ALMAZOV'S FEDERAL CENTRE REGISTER

N.S. Goncharova, A.V. Kazimli, A.V. Najmushin, O.M. Moiseeva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: ns.goncharova@gmail.com (Natalja S. Goncharova — PhD., senior researcher of Research Laboratory «Cardiomyopathy»).

Abstract

Objective: To evaluate the effect of conventional and specific pulmonary arterial hypertension (PAH) therapy on the survival in patients with pulmonary hypertension. **Methods:** 142 pts were evaluated (39 ± 15 yr; range, 18–76 yr, 35 males): idiopathic PAH ($n = 38$), PAH, associated with HIV infection ($n = 6$), connective tissue disease ($n = 12$), corrected congenital heart disease ($n = 10$), inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (18), Eisenmenger syndrome ($n = 60$). **Results:** 74 % pts were younger than 50 years, 67 % of pts were in NYHA FC III or IV. The cumulative one-year survival of all patients was 93 % sensitive, three-year — 79 %. 53.5 % pts received PAH-specific therapy: 66 % idiopathic PAH pts and 37 % pts with Eisenmenger syndrome. 41 % of pts were on chronic calcium channel blocker therapy despite the absence of right heart catheterization and vasoreactive testing. Appointment of PAH-specific therapy increased the time before death. **Conclusion:** Early administration of specific monotherapy and combination therapy availability may change the prognosis of patients with PAH. Generation of a national registry will assess the real requirement for specific therapy and the cost to management of pulmonary hypertension in Russia.

Key words: pulmonary arterial hypertension, specific therapy, conventional therapy.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 16.06.13.

Легочная гипертензия — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, при котором по данным катетеризации правых камер сердца регистрируется повышение среднего давления в легочной артерии в покое ≥ 25 мм рт.ст. В соответствии с существующей классификацией к I классу легочной гипертензии относится легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), разнородная группа заболеваний, для которых характерно поражение мелких артерий и артериол малого круга кровообращения с повышением легочно-сосудистого сопротивления более $240 \text{ дин} \cdot \text{сек} / \text{см}^5$, что приводит к быстрому развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. ЛАГ относится к прекапиллярной ЛГ, о чем свидетельствуют полученные при катетеризации сердца цифры давления заклинивания в легочной артерии или конечно-диастолического давления в левом желудочке, не превышающие 15 мм рт.ст. [1].

Нарушение функционального состояния эндотелия играет ключевую роль в развитии вазоконстрикторных реакций и ремоделировании мелких артерий малого круга кровообращения, а также в формировании протромботических условий у больных с ЛАГ [2]. Построенная с учетом основных патофизиологических механизмов современная терапия ЛАГ включает поддерживающую (или конвенционную) и специфическую терапию. Кислородотерапия, диуретики, оральные антикоагулянты и сердечные гликозиды, применяемые у пациентов с ЛАГ, относятся к конвенционной терапии, назначение которой существенно не влияет на выживаемость больных. В качестве специфической терапии ЛАГ в настоящее время рекомендованы следующие классы лекарственных препаратов: блокаторы кальциевых каналов, синтетические ана-

логи простагландинов (простаноиды), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 типа (ФДЭ-5) и антагонисты эндотелиновых рецепторов [1, 3]. Несмотря на то, что в Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрированы представители всех классов, использование специфической терапии и, прежде всего, синтетического аналога простациклина препарата илопрост в аэрозольной форме (Вентавис®, Байер, Германия), неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов препарата бозентан (Траклир®, Актелион, Швейцария) и ингибитора ФДЭ-5 типа препарата силденафил (Ревацио®, Пфайзер, США), в лечении больных с ЛАГ крайне ограничено из-за высокой стоимости лекарственных средств. Цель настоящей работы на примере регистра, созданного на базе ФГБУ «Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», показать влияние объема и характера лекарственной терапии на течение заболевания и выживаемость больных с легочной гипертензией.

Материалы и методы исследования

Сбор информации о пациентах осуществлялся на базе ФГУ «ФЦСКЭ имени Алмазова» с 30 августа 2007 года по 1 февраля 2013 года. Исследование носило проспективный характер. В регистр включены пациенты со следующими нозологическими формами ЛАГ: 38 больных с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), 10 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с корригированными врожденными пороками сердца (ВПС), 12 пациентов с ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), 6 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, 60 больных с синдромом Эйзенменгера, а также 18 пациентов с неоперабельной хронической тромбэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ).

Критериями включения пациентов в регистр был возраст 18 лет и старше, среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в покое, давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление ≥ 240 дин*сек/см⁵ по данным катетеризации правых камер сердца. К критериям исключения относились легочная венозная гипертензия, легочная гипертензия на фоне тяжелой патологии легких (общая емкость легких < 70 % и индекс Тиффно < 60 % от должного), гематологических заболеваний, легочная гипертензия со смешанным механизмом развития и вследствие сдавления сосудов легких.

В работе оценивались данные пациентов при первичном обследовании и характер медикаментозной терапии до- и после обращения в Центр. В качестве конечных точек настоящего анализа приняты такие показатели, как смертность от всех причин и ухудшение течения ЛАГ. Критериями ухудшения течения легочной гипертензии считалось уменьшение дистанции прохождения в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) более 15 % от исходного, появление признаков правожелудочковой недостаточности (отеки, гепатомегалия, асцит), появление или рецидивирование синкопальных состояний на фоне стабильной терапии, подобранной в Центре.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проведена с использованием

прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне $p < 0,05$ (< 5 %). Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический ранговый критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для выявления взаимосвязей между качественными показателями был использован χ^2 . Для анализа выживаемости и ухудшения течения ЛАГ пациентов, за точку отсчета была принята дата включения пациента в регистр, а конечной точкой — дата смерти пациента/дата ухудшения течения ЛАГ и 1 февраля 2013 года, последняя дата контакта с пациентом и сбора информации о его состоянии. С помощью построения кривых Kaplan-Meier была описана выживаемость пациентов с ЛАГ и свобода от ухудшения ЛАГ.

Все пациенты перед включением в регистр подписали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова».

Рисунок 1. Кривая Каплан-Мейера, демонстрирующая выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией

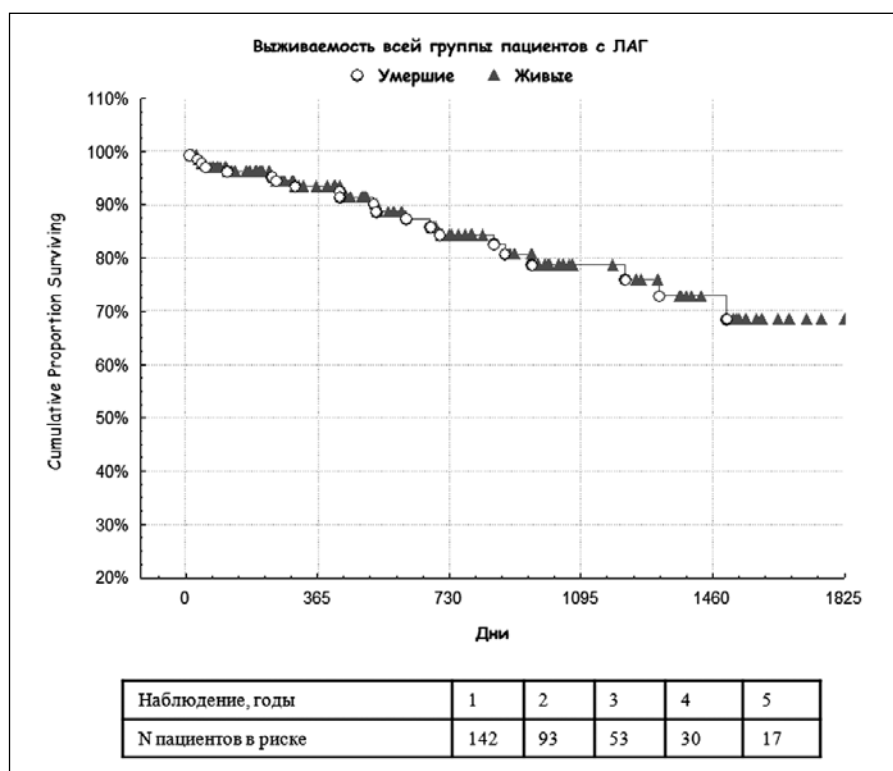
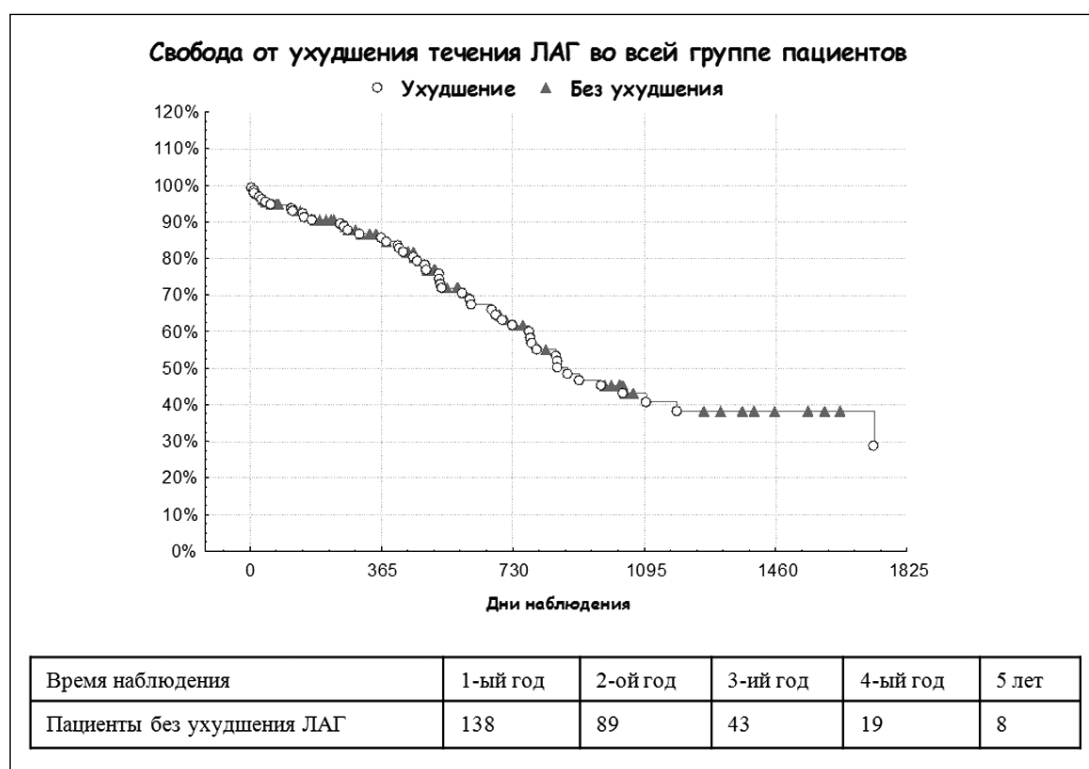


Рисунок 2. Кривая Каплан-Мейера, демонстрирующая прогноз ухудшения течения легочной гипертензии



Результаты и обсуждение

В исследование включено 142 пациента в возрасте от 18 до 73 лет, (средний возраст 39 ± 15 лет; мужчины : женщины = 1:3). Большое количество пациентов с синдромом Эйзенменгера (42 %), отсутствие пациентов с семейной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и токсинов, а также единичные случаи портопульмональной гипертензии ($n = 1$) — отличительная особенность настоящего регистра. Кроме того, в регистр включены пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ, поскольку тактика ведения этих больных принципиально не отличается от таковой при ИЛАГ.

Большинство пациентов регистра моложе 50 лет (74 %). Значительно старше остальных пациентов оказались больные с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, и ИЛАГ ($p < 0,01$) (Табл.). Легочной гипертензией преимущественно страдали женщины. Исключение составляли пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, среди которых преобладали мужчины ($\chi^2 = 14,9$; $p = 0,01$).

Среднее время от появления симптомов заболевания до постановки диагноза у пациентов всех групп, за исключением пациентов с синдромом Эйзенменгера, составило $40,8 \pm 32,4$ месяца, что значительно выше аналогичных показателей в Американском ($34,1 \pm 1,2$ месяцев) и Французском (27 месяцев) Национальных регистрах [4, 5].

На момент обращения в Центр 28 % пациентов предъявляли жалобы на синкопальные состояния, 58 % на головокружения при физической нагрузке, у 40 % в анамнезе отмечались эпизоды правожелудочковой недостаточности, 30,6 % пациентов беспокоили боли в грудной клетке. У 31,4 % пациентов регистрировались нарушения ритма: преимущественно суправентрикулярные тахикардия и экстрасистолия. У 13 % пациентов были зарегистрированы фибрилляция и/или трепетание предсердий. У 22 % больных были эпизоды кровохарканья в анамнезе. Состояние большинства пациентов (67 %) на момент обращения в Центр соответствовало III–IV ФК (ВОЗ) (Таб.1).

За период наблюдения $1,9 \pm 1,6$ лет умерли 25 пациентов (17,6 %). Двое пациентов были потеряны для дальнейшего наблюдения. К концу первого года наблюдения выживаемость в общей группе ЛАГ составила 93 %, тогда как к 3-му году — 79 % (Рис. 1), что несколько выше результатов, полученных в исследовании REVEAL (91 % в течение 1 года наблюдения) [4]. Выявленные различия, вероятно, связаны с возрастными особенностями популяций ($38,2 \pm 13,7$ лет против $50,4 \pm 16,8$ лет в REVEAL).

Ухудшение течения ЛАГ за описываемый период отмечено у 54 пациентов (38,5 %). Среднее время до ухудшения течения ЛАГ составило $19,0 \pm 15,7$ мес. К концу первого года наблюдения 85 % пациентов

Рисунок 3. Конвенциональная терапия у больных с легочной гипертензией по данным регистра



были свободными от ухудшения течения ЛАГ, тогда как к третьему году только 42 % пациентов оставались в клинически стабильном состоянии (Рис. 2). Группа пациентов с ухудшением течения ЛАГ в большинстве случаев была представлена больными III–IV ФК ($p = 0,02$), имела синкопальные эпизоды ($p < 0,01$) и нарушениями ритма ($p = 0,04$) в анамнезе. Интересен тот факт, что среднее время до ухудшения существенно не отличалось в группах с различными нозологическими формами ЛАГ ($\chi^2 = 1,7$, $p = 0,7$), что, вероятно, связано с небольшим числом больных с СЗСТ и ВИЧ-инфекцией, которые, как показывают данные других регистров, имеют худший прогноз [6, 7].

Интерпретация полученных данных невозможна без анализа объема и характера медикаментозной терапии, которые получали пациенты с легочной гипертензией до и после включения в регистр (Рис. 3). По аналогии с пациентами с левожелудочковой сердечной недостаточностью больным с ЛАГ часто назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Вместе с тем снижение системного артериального давления в условиях высокого легочного сосудистого сопротивления и низкого сердечного индекса крайне неблагоприятно влияет на течение ЛАГ. Для коррекции синусовой тахикардии, которая присутствует у большинства пациентов с III–IV ФК ЛАГ, врачами общей практики широко назначаются бета-адреноблокаторы (БАБ), а также недавно появившийся на фармацевтическом рынке Российской Федерации препарат ивабрадин. Известно, что увеличение частоты сердечных сокращений у больных с ЛАГ носит компенсаторный характер, направленный на поддержание минутного объема

кровообращения в условиях низкого сердечного выброса. Поэтому назначение БАБ в соответствии с существующими рекомендациями не показано больным с ЛАГ. Эффективная ЛАГ специфическая терапия и компенсация правожелудочковой недостаточности, как показывает наш опыт, позволяет существенно уменьшить частоту сердечных сокращений и устранить большинство жалоб, связанных с тахикардией. По данным регистра Центра терапия ингибиторами АПФ продолжена только пациентам с системной артериальной гипертензией с цифрами АД более 140/90 мм рт.ст., а терапия БАБ — пациентам с документированной ишемической болезнью сердца, пароксизмальными или перманентными гемодинамически значимыми тахикардиями для контроля частоты сердечных сокращений. Хотя имеются убедительные доказательства тесной связи между повышением активности нейрогуморальных систем и смертностью больных с ЛАГ [9].

До обращения в ФЦСКЭ 43 % пациентов, преимущественно больные с синдромом Эйзенменгера, получали дезагрегантную терапию, которая назначалась с целью предотвращения тромбозов и тромбэмболических осложнений в связи с высоким уровнем гематокрита на фоне вторичного эритроцитоза. Однако вместе с риском тромбозов пациенты с синдромом Эйзенменгера имеют высокий риск кровотечений, обусловленный наличием аортолегочных коллатералей, тромбоцитопений и тромбоцитопатий, а также дефицита факторов свертывания крови. Поэтому больным с синдромом Эйзенменгера не рекомендуют рутинно назначать терапию дезагрегантами, а оральные антикоагулянты целесообразно использовать только при наличии

Таблица

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

показатели	ИЛАГ, n = 38	корр. ВПС, n = 10	СЗСТ, n = 12	ХТЭЛГ, n = 18	ВИЧ n = 6	Синдром Эйзенменгера n = 60	P
Возраст, лет	44 ± 15	37 ± 17	54 ± 11	37 ± 12	38 ± 10	34 ± 14	< 0,01*
Женский пол	75 % (107)	82 % (31)	100 % (10)	67 % (8)	17 % (1)	77 % (46)	0,01*
ФК ЛАГ (среднее)	2,8 ± 0,7	2,9 ± 0,8	2,6 ± 0,9	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,8	0,1
III–IV ФК (ВОЗ)	67 % (95)	76 % (29)	50 % (5)	75 % (9)	67 % (4)	60 % (36)	0,07
Боли в грудной клетке, %	44,8	11,1	62,5	57	20	22,2	
Синкопы, %	28 % (40)	29 % (11)	0	8,3 % (1)	67 % (4)	32 % (19)	0,04*
Т6МХ, м	354 ± 99	338 ± 88	390 ± 134	370 ± 51	479 ± 26	351 ± 99	0,01*
Сатурация O ₂ в покое	91 ± 7,2	95 ± 3,1	97 ± 1,8	95 ± 3,1	–	86 ± 7,9	< 0,01*
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	56 ± 17	52 ± 14	63 ± 27	47 ± 14	49 ± 2	73 ± 15	< 0,01*
Индекс ЛСС дин*сек*см ⁻⁵ / площадь поверхности тела	1828 ± 830	1745 ± 815	2152 ± 1264	1444 ± 654	1330 ± 182	2071 ± 465	0,4
Выживаемость пациентов							
1 год	100 %	90 %	90 %	88 %	–	92 %	
3 года	92 %	90 %	66 %	69 %	–	72 %	0,03**
Специфическая терапия	66 %	70 %	67 %	58 %	33 %	17 %	< 0,02*

Примечание: ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ВПС — врожденный порок сердца; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК ЛГ — функциональный класс легочной гипертензии; Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы; ДЛА — давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). * — достоверные различия в группах (ANOVA), ** — log-rank test.

подтвержденных тромбозов или фибрилляции предсердий [10]. Сохраняется неопределенность и в отношении положительного влияния оральных антикоагулянтов на выживаемость больных с другими формами ЛАГ, учитывая отсутствие многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Из семи наблюдательных клинических исследований, анализирующих влияние терапии варфарином на выживаемость больных с ЛАГ, только в пяти подтверждена его эффективность [11]. Вместе с тем, формирование протромботических условий является важным патогенетическим механизмом развития легочной гипертензии не только у больных с ХТЭЛГ, но и у больных с ИЛАГ, что требует назначения антикоагулянтной терапии.

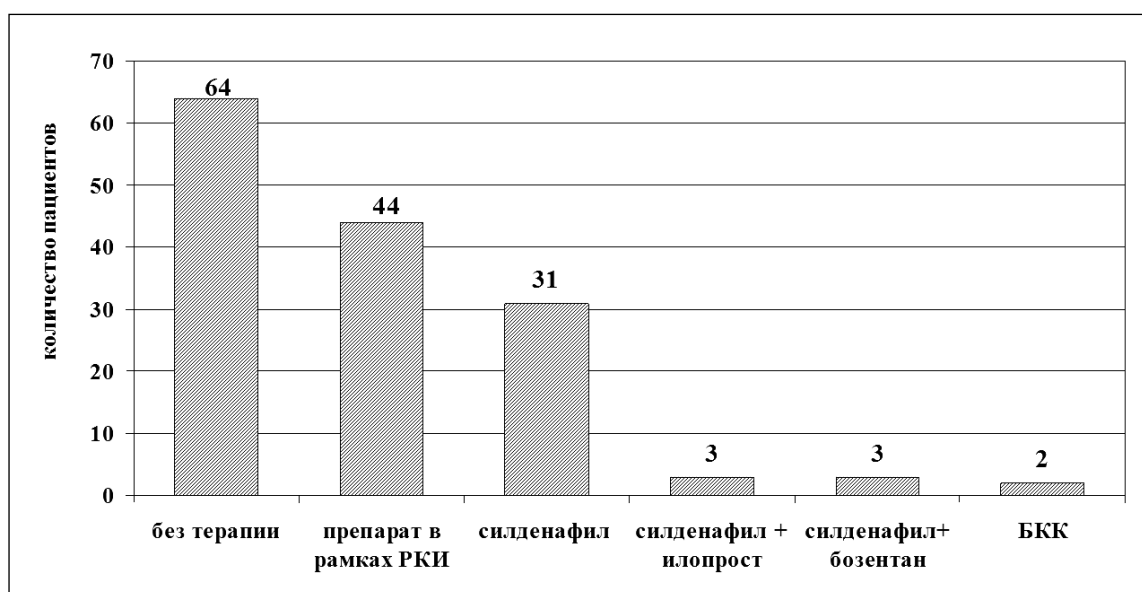
Более высокие показатели годичной выживаемости пациентов с ИЛАГ в настоящем исследовании по сравнению с данными Французского регистра (85,7 %), вероятно, связаны не столько с объемом и характером лекарственной терапии, сколько с возрастной характеристикой группы (43 ± 14 лет против 54 ± 18 лет, соответственно), более высокими исходными показателями Т6МХ (338 ± 88 м против 306 ± 137 м) как маркера прогноза и с ограниченным числом обследованных (38 против 354) [5]. В отличие от зарубежных исследований (76,8 % во Французском регистре, 75 % в REVEAL) только 53,5 % пациентов Центра получали ЛАГ специфическую терапию, из них 66 % — пациента с ИЛАГ ($\chi^2 = 17,5$, $p < 0,01$) и только 37 % — с синдромом Эйзенменгера (Табл.). Пациенты I ФК ЛАГ в соот-

ветствии с рекомендациями не нуждались в ЛАГ специфической терапии. Пациенты II ФК получали ее в 46,5 % случаев ($n = 20$), III–IV ФК — в 59 % случаев ($n = 56$). Следует отметить, что до вхождения в силу закона об орфанных заболеваниях, к которым из всей группы ЛАГ, относится только ИЛАГ, начало приема ЛАГ специфической терапии, ее регулярность и достижение целевых доз препарата во многом определялось финансовыми возможностями пациента (Рис. 4). Несмотря на это, назначение ЛАГ специфической терапии способствовало увеличению времени до наступления летального исхода ($774,1 \pm 567$ против 516 ± 439 дней на фоне конвенциональной терапии, $p < 0,01$).

Особого внимания заслуживает тот факт, что до включения в регистр у пациентов с ЛАГ достаточно часто (41 %) встречались блокаторы кальциевых каналов (БКК), которые назначались без данных катетеризации правых камер сердца и без проведения вазореактивного тестирования. Вместе с тем, долгосрочный эффект терапии БКК следует ожидать только у ограниченного числа (< 10 %) больных с ИЛАГ, имеющих воспроизводимый положительный вазореактивный ответ на оксид азота, илопрост или другие вазодилататоры [8]. Эффективность долгосрочной терапии БКК у пациентов других нозологий ЛАГ не доказана.

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, в которых оценивается эффективность специфической терапии, наглядно показано улучшение прогноза больных с ЛАГ:

Рисунок 4. Характер специфической терапии у пациентов легочной гипертензией по данным регистра



Примечание: РКИ — международные рандомизированные клинические исследования, в которых изучается эффективность и безопасность новых специфических препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии (III фаза исследований), БКК — блокаторы кальциевых каналов.

уменьшение числа госпитализаций в связи с ухудшением течения заболевания и увеличение выживаемости пациентов. В 2009 году N. Galie с соавторами опубликовал результаты мета-анализа 23 международных клинических исследований по использованию ЛАГ специфических препаратов [12]. Прежде всего, авторов интересовала выживаемость пациентов с ЛАГ при использовании специфической терапии, частота госпитализаций вследствие ухудшения течения ЛАГ, а также данные внутрисердечной гемодинамики, изменение функционального класса ЛАГ и толерантность к физической нагрузке, оцененная с помощью Т6МХ. Безусловно, мета-анализ имел свои ограничения в виде длительного периода между публикацией результатов первого и последнего клинического исследований (около 18 лет), разной продолжительности исследований (от 8 до 36 недель), отсутствия рандомизации в некоторых исследованиях, деления пациентов на подгруппы с разнообразным лечением, гетерогенности проведенных исследований. Но, несмотря на все ограничения мета-анализа, получены убедительные доказательства преимущества ЛАГ-специфической терапии перед конвенционной. Выявлено, что смертность в группе, получавшей активное лечение, составляла 1,54 %, тогда как в группе плацебо — 3,8 %, т.е. совокупный относительный риск смерти у больных с ЛАГ снижался на 43 % при использовании специфической терапии ($RR\ 0,57$; 95 % $CI\ 0,35, 0,92$; $P=0,02$). Интересен тот факт, что достоверных различий между основными классами специфических препаратов в отношении выживаемости пациентов с ЛАГ получено не было. В соответствии с данными мета-анализа пациенты, получавшие ЛАГ специфическую терапию, госпитализировались реже на 61 % (3,2 % против 8,03 % пациентов без ЛАГ-терапии). На фоне специфической терапии отмечалось увеличение дистанции прохождения в Т6МХ в среднем на 35,6 м (10,8 %, 95 % $CI\ 27,13, 44,08$; $P<0,01$) с вариабельностью в различных исследованиях от 210 до 108 м; уменьшались проявления хронической сердечной недостаточности как минимум на один ФК ($RR\ 2,35$; 95 % $CI\ 1,59, 3,48$; $P<0,01$); снижались среднее давление в правом предсердии на 1,84 мм рт. ст. (95 % $CI\ -1,89, -1,80$; $P<0,01$); среднее давление в легочной артерии на 2,86 мм рт. ст. (95 % $CI\ -2,93, -2,77$; $P<0,01$); легочное сосудистое сопротивление на 4,09 ед. Вуд (95 % $CI\ -4,18, -3,99$; $P<0,001$) и увеличивался сердечный индекс на 0,18 л/мин/м² (95 % $CI\ 0,17, 0,19$; $P<0,01$).

Учитывая преимущества таргетной терапии ЛАГ, в последние годы практикуется раннее назначение специфических препаратов, что подтверж-

дено результатами клинического исследования EARLY на примере пациентов со II ФК [13]. Такой алгоритм лечения позволяет предупредить прогрессирование заболевания. В 2005 году М. Ноерг с соавторами сформулировал принципы назначения комбинированной терапии ЛАГ, руководствуясь необходимостью достижения «целевых» уровней Т6МХ, пикового потребления кислорода при кардиопульмональном тестировании и систолического артериального давления при физической нагрузке [14]. Этот принцип эскалационной терапии, успешно апробированный на пациентах с системной артериальной гипертензией и левожелудочковой сердечной недостаточностью, позволил с помощью назначения комбинации препаратов, влияющих на различные пути патогенеза ЛАГ: простациклиновый, эндотелиновый и продукцию оксида азота, повысить эффективность терапии, а также предупредить ухудшение течения ЛАГ и развитие неблагоприятного исхода [15].

Благодаря постановлению Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 403, на сегодняшний день больные с идиопатической ЛАГ имеют возможность получать адекватную ЛАГ специфическую терапию. Вместе с тем, объем и характер терапии у больных с ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями, по-прежнему, зависят от финансовых возможностей пациента. Не менее важной составляющей эффективного лечения больных с ЛАГ является ранняя диагностика заболевания, возможность мониторингирования состояния пациента на фоне медикаментозной терапии, а также своевременное направление пациента на трансплантацию легких и ее доступность, что возможно только в крупных специализированных центрах, имеющих современное диагностическое оборудование и опыт ведения больных с легочной гипертензией. Поэтому создание экспертных центров является чрезвычайно важной задачей, которая позволит решить проблему помощи больным с легочной гипертензией, оценить реальную потребность в специфической терапии и планировать расходы на ее приобретение.

Литература

1. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // Eur. Heart. J. — 2009. — Vol. 30, № 20. — P. 2493–2537.
2. Tuder R.M., Abman S.H., Braun T. et al. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54, № 1. — P. 3–9.
3. Barst R.J., Gibbs J. S. R., Ghofrani H. A. et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54, № 1. — P. 78–84.

4. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. *et al.* Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122, № 2. — P. 164–172.

5. Humbert M., Sitbon O., Yaïci A., Montani D. *et al.* Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 36, № 3. — P. 549–555.

6. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115, № 5. — P. 343–349.

7. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. *et al.* An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 30, № 1. — P. 1390–1395.

8. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X., Ios V., Simonneau G. *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111, № 23. — P. 3105–3111.

9. De Man F.S., Handoko M.L., Guignabert C. *et al.* Neurohormonal axis in patients with pulmonary arterial hypertension: friend or foe? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 187, № 1. — P. 14–19.

10. Galie N., Manes A., Palazzini M. *et al.* Management of Pulmonary Arterial Hypertension associated with Congenital Systemic to Pulmonary Shunts and Eisenmenger Syndrome // *Drugs*. — 2008. — Vol. 68, № 8. — P. 1049–1066.

11. Johnson S.R., Mehta S., Granton J.T. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28, № 5. — P. 999–1004.

12. Galie N., Manes A., Negro L. *et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Heart. J.* — 2009. — Vol. 30, № 4. — P. 394–403.

13. Galie N., Rubin L., Hoeper M. *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371, № 9630. — P. 2093–2100.

14. Hoeper M.M., Markevych I., Spiekerkoetter E. *et al.* Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 858–863.

15. Sitbon O., Galie N. Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiple goals // *Eur. Respir. Rev.* — 2010. — Vol. 19, № 118. — P. 272–278.

АЛГОРИТМЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.В. Емельянов, Н.Г. Авдонина, Н.Э. Звартау, А.О. Конради

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО «Артериальная гипертензия»; *Авдонина Наталья Георгиевна* — научный сотрудник НИО «Артериальная гипертензия»; *Звартау Надежда Эдвионовна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО «Артериальная гипертензия»; *Конради Александра Олеговна* — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова по научной работе, заведующая НИО «Артериальная гипертензия».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел./Факс: 8 (812) 702–37–56. E-mail: emelyanov@almazovcentre.ru (Емельянов И.В.).

Резюме

В настоящем обзоре проанализированы современные представления о комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с резистентной артериальной гипертензией, состоянием, когда, несмотря на регулярный прием не менее чем трех антигипертензивных препаратов, не удается достигнуть целевого уровня артериального давления. В работе оценено значение антигипертензивных препаратов различных классов в лечении резистентных пациентов. Описаны также алгоритмы коррекции лечения с учетом индивидуальных особенностей больных.

Ключевые слова: артериальное давление, антигипертензивная терапия, резистентная артериальная гипертензия, алгоритмы лечения.

TREATMENT ALGORITHMS OF RESISTANT HYPERTENSION PATIENTS

I.V. Emelianov, N.G. Avdonina, N.E. Zvartau, A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel.: 8 (812) 702–37–56. E-mail: emelyanov@almazovcentre.ru (Igor V. Emelianov — PhD, senior researcher of Arterial Hypertension Department).

Abstract

This review analyzes the modern concept of combined antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension, a condition where despite the regular use of at least three antihypertensive drugs can not reach target blood pressure. The paper estimated the value of different classes of antihypertensive drugs in treatment-resistant patients. Also described treatment correction algorithms tailored to the individual patients.

Key words: antihypertensive treatment, blood pressure, resistant hypertension, treatment algorithms.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 11.06.13.

Актуальность проблемы

В ситуациях, когда при регулярном приеме нескольких антигипертензивных препаратов, артериальное давление (АД) остается выше целевого уровня, говорят о резистентной артериальной гипертензии (АГ). Российские [1] и зарубежные рекомендации [2, 3] трактуют резистентную АГ как состояние, когда пациент, соблюдая рекомендации по изменению образа жизни, получает комбинированную трехкомпонентную антигипертензивную терапию в адекватных дозах, в том числе включающую диуретик, но АД у него превышает целевые значения. По эпидемиологическим оценкам распространенность подобной формы заболевания среди гипертензивных пациентов составляет около 10–20 % [4, 5], а прогноз заметно хуже, чем при контролируемой АГ [6, 7].

Внедрение новых антигипертензивных лекарственных средств, казалось бы, расширяет возможности достижения целевого АД у многих пациентов, при этом ставя перед врачом проблемы оптимизации лечебных мероприятий и выбора терапии у конкретного пациента. Наконец, разработка и применение инвазивных технологий в лечении резистентных к терапии больных (ренальная симпатическая денервация, хроническая стимуляция барорецепторов) обозначили новые горизонты в решении данной проблемы [8, 9]. И, хотя, масштабы инвазивного лечения резистентной АГ стремительно растут во всем мире, все же приоритетом является консервативная терапия.

Целью настоящего обзора является анализ алгоритмов назначения комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной АГ.

В соответствии с данными многоцентровых клинических исследований, обобщенных в новых Европейских Рекомендациях по лечению АГ (2013) [3], каких-либо существенных преимуществ в эффектах снижения АД представители основных классов антигипертензивных препаратов не имеют. Оптимальная терапевтическая тактика у больных с резистентной АГ (или эмпирический подход) в большинстве случаев заключается в искусстве многокомпонентной терапии с назначением различных комбинаций всех основных и вспомогательных классов препаратов [10]. Международным сообществом специалистов рациональными признаны трехкомпонентные комбинации, включающие диуретик, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА) и блокатор «медленных» кальциевых каналов (БКК). При этом серьезных исследований по оценке эффективности и состава такой терапии не проводилось, и вопрос о порядке назначения тех

или иных групп препаратов и последовательности составления комбинаций до сих пор остается дискуссионным.

С позиций доказательной медицины эффективность комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии определялась только в трех масштабных интернациональных проектах: ADVANCE, FEVER и ACCOMPLISH. Так, в соответствии с результатами исследования ADVANCE [11], комбинированное назначение ИАПФ и диуретика имеет несомненные преимущества перед исходной антигипертензивной терапией или монотерапией этими препаратами. Данные исследования FEVER [12] свидетельствуют о более благоприятном эффекте диуретика в сочетании с БКК по сравнению с монотерапией диуретиком у пациентов с АГ. Наконец, согласно результатам ACCOMPLISH [13], сочетание БКК и ИАПФ предпочтительнее чем комбинация ингибитора АПФ и диуретика. В данных исследованиях однако не было выделено специальной группы пациентов с резистентной АГ, поэтому экстраполяция их результатов на данных больных должна восприниматься с некоторым приближением.

Далее рассматриваются роль и особенности каждого класса антигипертензивных препаратов при резистентной АГ.

Роль диуретиков в лечении резистентной артериальной гипертензии

В большинстве рекомендаций мочегонные средства рассматриваются в качестве краеугольного камня и обязательного компонента лечения рефрактерной к терапии АГ [2, 3, 10]. Уже в первом определении резистентной АГ [14] констатируется необходимость применения диуретиков в схемах лечения заболевания. Эти рекомендации основаны на представлении о том, что одним из ведущих патогенетических механизмов резистентности АД к терапии является задержка натрия и жидкости и увеличение объема циркулирующей плазмы [15, 16]. Такое видение проблемы было подтверждено и при исследовании гемодинамических показателей у больных резистентной АГ, проведенных в клинике Мейо [17].

На первом этапе в большинстве случаев резистентной АГ наиболее рациональным представляется применение тиазидных диуретиков. Безусловно, диуретики используются и в составе комбинированной терапии, в том числе в составе фиксированных лекарственных комбинаций, что повышает приверженность к лечению. Чаще всего, используются фиксированные комбинации ИАПФ и тиазидовых диуретиков, суточная доза таких комбинированных

препаратов может быть больше, чем стандартно используемая. ИАПФ и диуретик при совместном приеме потенцируют антигипертензивные эффекты друг друга и снижают риск таких возможных побочных эффектов, как гипер- или гипокалиемия.

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о более выраженной антигипертензивной эффективности комбинированной терапии, включающей тиазидные диуретики, которые заметно улучшают контроль АД при их сочетании с антигипертензивными препаратами большинства (если не всех) классов. В кооперативном исследовании ветеранов Veterans Affairs Single Drug Therapy Cooperative Study [18] пациентам, у которых не удавалось достичь контроля АД (диастолическое АД 90 мм рт. ст.) на фоне приема одного назначенного лекарственного средства (тиазидного диуретика, ИАПФ, бета-адреноблокатора (β -АБ), БКК, α -адреноблокатора или α -агониста центрального действия), рандомизированно назначали другой препарат. Если после этого диастолическое АД оставалось плохо контролируемым, применяли комбинированное лечение, добавляя ко второму препарату первый. Результаты анализа показали, что комбинация препаратов, включавшая тиазидный диуретик, была намного эффективнее таковых без диуретика. Однако, широкое применение тиазидов к клинической практике в конце 80-х годов столкнулось с проблемой возможных побочных эффектов при длительной терапии — более высокой частотой гипокалиемии, гипергликемии и липидными нарушениями [19]. По мнению других исследователей, негативные эффекты диуретиков в отношении метаболизма липидов, глюкозы и миокарда были преувеличенными [20, 21]. Данные представления согласовывались с результатами масштабных многоцентровых клинических исследований, таких как SHEP и ALLHAT [22, 23], продемонстрировавших снижение сердечно-сосудистого риска и частоты осложнений АГ в группах пациентов, получавших тиазидные диуретики. Сочетание ИАПФ с небольшими дозами диуретиков как правило нивелирует побочные эффекты последних. В частности в российском исследовании ХАРИЗМА 2 было показано, что рамиприл способен уменьшать возможные неблагоприятные метаболические эффекты гидрохлортиазида [24].

У больных с резистентными формами АГ, особенно при значимом снижении почечной функции, применение тиазидных диуретиков может оказаться малоэффективным. В таких случаях по данным Moser M. et Serato J. [25] для пациентов с хронической болезнью почек (при клиренсе креатинина < 50 мл/мин) для эффективного снижения объема жидкости

в организме и коррекции АД, рекомендовано применение петлевых диуретиков. Фуросемид является препаратом относительно короткого действия и должен назначаться не менее двух раз в сутки в суммарных дозах 20–80 мг. При однократном приеме фуросемида может наблюдаться реактивное снижение натрийуреза в связи со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В качестве альтернативы можно использовать петлевой диуретик более длительного действия — торасемид в дозах 2,5–5 мг в сутки, хотя это и сопряжено с увеличением стоимости лечения.

Особое значение в лечении резистентной АГ среди диуретиков имеет антагонист минералкортикоидных рецепторов спиронолактон. Следует иметь в виду, что применение спиронолактона рассматривается в качестве четвертого препарата и не заменяет собой базовое назначение тиазидов. Эмпирические данные об эффективности верошпирона при резистентной АГ были получены еще в исследовании Ramsey L.E. et al. [15]. По современным представлениям, патогенетической основой эффекта спиронолактона является, с одной стороны, избыточная активация РААС при резистентных формах АГ, а, с другой стороны, высокая частота нераспознанного первичного альдостеронизма у данной категории пациентов [26].

В 2003 году были опубликованы результаты открытого клинического исследования 76 пациентов специализированной клиники с неконтролируемой АГ. Назначение спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сутки в дополнении к тройной терапии приводило к дополнительному снижению АД в среднем на 25/12 мм рт.ст. [27]. Среди исследователей сформировалась гипотеза о том, что спиронолактон может быть особенно эффективным у больных АГ с высоким уровнем альдостерона и низкой активностью ренина плазмы. Для проверки данного предположения было проведено исследование RENALDO [28]. Оказалось, что антигипертензивный эффект альдостерона не зависел от исходного уровня альдостерона в крови или в суточной моче, активности ренина или соотношения альдостерон/ренин в плазме.

Антигипертензивные эффекты низких доз спиронолактона у больных, не достигших целевых значений АД, были подтверждены в англоскандинавском исследовании кардиальных исходов (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm — ASCOT — BPLA). В нем при назначении спиронолактона в дозе 25 мг в сутки пациентам с резистентной АГ в качестве препарата 4 линии произошло снижение уровня офисного АД в среднем на 22/9 мм. рт.ст. [29].

В этой связи еще больший интерес представляет исследование de Souza F. et al. [30], в которое были включены 236 пациентов неконтролируемой АГ. Истинная резистентность к терапии была выявлена у 178 участников, которым в дополнении к тройной антигипертензивной терапии назначался спиронолактон в дозе 25 мг в сутки. Титрация дозы до 100 мг в сутки происходила на протяжении 2–6 месяцев лечения под контролем уровня офисного АД и показателей суточного его мониторинга. На фоне комбинации со спиронолактоном зарегистрировано достоверное снижение среднесуточных показателей АД в среднем на 16/9 мм рт.ст. Однако увеличение дозы выше 50 мг не приводило к дополнительному снижению уровня давления [31, 32].

Аналогичные данные были получены в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ASPIRANT [33] по оценке эффекта применения спиронолактона у больных резистентной АГ. Дополнительное назначение спиронолактона ($n = 59$) в течение 8 недель сопровождалось достоверным снижением среднесуточного систолического АД на 9,8 мм рт.ст по сравнению с приемом плацебо. При этом достоверных различий по уровню диастолического АД между группами вмешательства и плацебо ($n = 58$) выявлено не было.

Еще одним представителем класса диуретиков, потенциально эффективных при лечении резистентной АГ является амилорид, блокирующий эпителиальные натриевые каналы и являющийся непрямым антагонистом альдостерона. В исследовании [34] небольшой группы пациентов с низкорениновой АГ, у которых не удавалось контролировать АД на фоне приема нескольких препаратов, включая тиазидовый диуретик, переход на комбинацию амилорида (2,5 мг/сутки) с гидрохлоротиазидом (25 мг/сутки) привел к выраженному снижению АД на 31/15 мм рт. ст.

Блокаторы кальциевых каналов в составе комбинированной терапии резистентной АГ

Как уже обсуждалось ранее, рекомендации по использованию рационального комбинированного лечения с применением трех и более препаратов носят в основном эмпирический характер и основываются на наблюдениях в малых группах [10]. Представляется наиболее целесообразной комбинированная терапия с использованием препаратов с различными механизмами действия. С точки зрения имеющихся данных максимально рациональной, а также хорошо переносимой является комбинация следующих групп препаратов: блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

(ИАПФ или БРА), БКК и тиазидного диуретика [1–3]. Комбинированное лечение для профилактики и преодоления резистентности АД подразумевает, что антигипертензивные препараты имеют различные взаимно дополняющие механизмы действия, потенцирующие эффекты снижения АД. В идеале при комбинированной терапии улучшается профиль переносимости и снижается частота развития побочных эффектов. В исследованиях Syst-Eur [35] и Syst-China [36], а также проекте HOT [37] использовали сочетание дигидропиридинового БКК и ИАПФ. В исследовании ASCOT аналогично было продемонстрировано преимущество комбинации ИАПФ периндоприла и БКК дигидропиридинового ряда амлодипина перед комбинацией тиазидового диуретика с β -АБ в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений [38]. Более того, недавно были опубликованы данные, что первоначально назначенная терапия сочетанием ИАПФ и БКК привела к существенному снижению риска развития резистентной АГ [39].

В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) проверялась гипотеза о том, что у больных АГ высокого риска терапия ИАПФ беназеприлом в сочетании с дигидропиридиновым БКК амлодипином более эффективно предотвращает сердечно-сосудистые события, чем комбинация того же ИАПФ и гидрохлортиазида [13]. Средние показатели АД, достигнутые к финалу исследования, практически не различались и составили 131,6/73,3 мм рт. ст. у принимавших ИАПФ в комбинации с БКК и 132,5/74,4 мм рт. ст. у принимавших ИАПФ в комбинации с гидрохлортиазидом. Контроль АД был достигнут у 75,4 % и 72,4 % пациентов групп ИАПФ + БКК и ИАПФ + диуретик, соответственно. Комбинация БКК и ИАПФ обеспечила дополнительное по сравнению с комбинацией ИАПФ с гидрохлортиазидом снижение риска любого сердечно-сосудистого осложнения и сердечно-сосудистой смерти на 22 %. Благодаря этим двум крупным исследованиям БКК в сочетании с ИАПФ стали сегодня ведущими составляющими комбинированного лечения АГ, что делает такую комбинацию рациональной основой многокомпонентной терапии резистентных форм. Но ни одно из этих исследований не изучало результатов тройной терапии и тем более терапии, основанной на 4–5 и более классах препаратов.

Назначение БКК у больных с резистентной АГ должно проводиться в адекватных дозах, включая максимально допустимые, и преимущество должно отдаваться препаратам с максимальной силой антигипертензивного эффекта, таким как нифедипин.

Бесспорно, что нифедипин может назначаться только в форме с контролируемым высвобождением для однократного приема в день. Оправдано также применение амлодипина в дозе 10 мг в сутки.

Весьма существенной проблемой при лечении БКК дигидропиридинового ряда, требующей внимания клинициста, является рефлекторная стимуляция симпатической нервной системы, в частности развитие тахикардии. Закончившиеся более 10 лет назад крупные контролируемые исследования подтвердили безопасность БКК дигидропиридинового ряда [40, 41]. Ни в одном из исследований не было выявлено отрицательного влияния препаратов на прогноз жизни больных по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Если дигидропиридины сравнивали с плацебо, то их положительный эффект на прогноз заболевания был совершенно очевиден. Подобные преимущества справедливы для дигидропиридинов 2–3 поколения пролонгированного действия или дигидропиридинов в лекарственных формах длительного высвобождения. Еще одной перспективной комбинацией для преодоления резистентности к антигипертензивной терапии может служить сочетание дигидропиридиновых (нифедипин с модифицируемым высвобождением, амлодипин) и недигидропиридиновых БКК (дилтиазем, верапамил). Применение последних оправдано в случаях наличия противопоказаний к приему β -АБ или блокаторов РААС, а также развития рефлекторной тахикардии [42]. Совместное назначение пролонгированного нифедипина даже в субмаксимальных дозах и дилтиазема/верапамила приводит к повышению концентрации нифедипина в плазме и, как следствие, более заметному антигипертензивному эффекту такой комбинации [43].

Роль блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении больных резистентной АГ

При повышении активности РААС в силу различных причин (преимущественно с участием ангиотензина II) происходит вазоконстрикция, выведение натрия с мочой снижается в связи с увеличением его реабсорбции и АД значительно повышается [44, 45]. Почки в этом процессе играют одну из центральных ролей, особенно при резистентных формах АГ, часто сочетающихся с ожирением, сахарным диабетом, нарушениями дыхания во время сна [46, 47]. В подобных ситуациях происходит истощение компенсаторных механизмов (гиперфилтрации, дилатации артериол в почках) и повреждается гломерулярный барьер, приводя в итоге к снижению клубочковой фильтрации и

нарушению функции почек. Адекватная блокада РААС — один из ключевых механизмов преодоления резистентности к антигипертензивной терапии у больных АГ. Большинство таких пациентов требует высоких доз ИАПФ и БРА, а в ряде работ продемонстрирована возможность успешного их сочетанного применения.

Европейские рекомендации [2, 3] четко определили преимущественные показания для назначения ИАПФ в качестве антигипертензивных препаратов, подчеркивая их эффективность при сочетании АГ с перенесенным острым инфарктом миокарда, особенно в случаях дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, протеинурией и микроальбуминурией, а также при метаболическом синдроме. В результате исследования HOPE [48] рамиприл доказал эффективность в плане снижения риска смерти, инфаркта миокарда и инсульта при всех клинических проявлениях атеросклероза: ишемической болезни сердца, нарушениях мозгового кровообращения, поражении периферических артерий. Рамиприл пока остается единственным ИАПФ, который в исследовании SECURE [49] показал прямой антисклеротический эффект. Именно поэтому рамиприл — единственный ИАПФ, который в России и США [50] имеет зарегистрированное показание «снижение риска инфаркта, инсульта и сердечной смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска». С позиций 2013 года [3] еще более повысилась актуальность именно этого класса в плане терапии пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца, а позиции БРА несколько ослабели,

Еще несколько лет назад активно публиковались данные о том, что комбинация длительно действующего дигидропиридинового БКК и БРА эффективно снижает АД, в том числе и у пациентов с тяжелой АГ [51–53]. Данная комбинация признана эффективной и безопасной в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений, однако исследований по применению этого класса препаратов у пациентов с резистентной АГ специально не проводилось и, по современным представлениям, наибольший эффект следует ожидать в отношении профилактики мозгового инсульта, но не коронарных событий.

По мнению экспертов [3] двухуровневая блокада РААС применением ИАПФ и БРА не показана и приводит к нарастанию почечной дисфункции и ухудшению прогноза. Ранее была гипотеза, что совместная терапия БРА и ИАПФ может быть оправдана в случаях протеинурии и диабетической нефропатии [54]. Однако, в дальнейшем по резуль-

татам исследования ONTARGET было показано, что комбинированное лечение ИАПФ и БРА у больных АГ высокого риска не приводило к более заметному снижению АД, по сравнению с терапией одним из блокаторов РААС, но сопровождалось значимым повышением риска гиперкалиемии и нарушения функции почек [55, 56].

Результаты исследования LIFE [57] свидетельствуют о благоприятном влиянии комбинации БРА II с тиазидным диуретиком у больных АГ по сравнению с сочетанием β -АБ и тиазидного диуретика в отношении профилактики инсульта при сопоставимой степени снижения АД в группах.

Таким образом, по современным представлениям эффективная эмпирическая комбинированная антигипертензивная терапия резистентной АГ должна при отсутствии противопоказаний обязательно включать блокаторы РААС, которые обладают прямым и опосредованным вазодилатирующим эффектом. Вместе с тем, в определении резистентной АГ, данном в последних Европейских рекомендациях [3], категорично не обозначена обязательность применения данных препаратов у этой категории пациентов. В обзоре Hirsch S. [58] отмечено, что многие пациенты с рефрактерным АД лечатся несколькими вазодилататорами, и при этом все равно не достигают целевого уровня АД, относясь, таким образом, к категории резистентных к вазодилататорам. В данной клинической ситуации следует рассматривать необходимость присоединения или наращивания дозы диуретиков для снижения внутри- и внесосудистого объема плазмы, а также обеспечения адекватной β -адренергической блокады и применения дополнительных препаратов.

Значение β адреноблокаторов в терапии резистентных форм АГ

β -АБ по-прежнему остаются основой терапии пациентов с повышенным АД в сочетании с ишемической болезнью сердца, а также после перенесенного инфаркта миокарда и с сердечной недостаточностью, несмотря на активные попытки компрометации их, как антигипертензивных препаратов первой линии в последние годы. К настоящему времени твердо установлено, что при резистентной АГ происходит гиперактивация симпатической нервной системы (СНС). Очевидно, что в подобных ситуациях назначение β -АБ должно иметь свою «нишу», особенно у больных с повышенными показателями частоты сердечных сокращений и высоким сердечным выбросом. В этой связи заслуживает повторного упоминания работа Taler S. et al. [17]. У включенных в исследование пациентов с резистентной АГ ($n = 117$)

использовались «гемодинамический» ($n = 52$) и эмпирический ($n = 52$) подходы к назначению и коррекции лечения. Первый основывался на исходной неинвазивной оценке сердечного индекса, общего периферического сопротивления сосудов. При определении повышенного сердечного индекса к терапии присоединялись β -АБ или их доза увеличивалась. В конце 3 месяца наблюдения, оказалось для доля назначения β -АБ в этой группе пациентов выросла — с 66 до 80 %, и существенно превышала аналогичный показатель при использовании эмпирического подхода (52 %).

По мнению ряда экспертов [59] кардиоселективные пролонгированные β -АБ (метопролол, биопролол, небиволол) рассматриваются в качестве основных препаратов 4-ой линии вслед за блокатором РААС, АК и диуретиком, назначаемыми в максимально переносимых дозах. Hirsch S. [58] представил удобный в практическом плане алгоритм назначения β -АБ больным резистентной АГ. В случае рефрактерности АД, отсутствия у пациента периферических отеков и повышенной при врачебном осмотре частоты сердечных сокращений в покое более 84 в минуту целесообразно назначение кардиоселективных β -АБ. Следует, разумеется, учитывать, что перечисленные препараты обладают метаболической нейтральностью, а их длительная терапия не сопровождается значимыми изменениями параметров метаболизма. В целом, если для лечения мягкой и умеренной АГ сегодня еще можно ставить под сомнение целесообразность применения β -АБ, то лечение пациентов с резистентной АГ практически всегда требует подключения данного класса, причем в высоких дозах, если нет противопоказаний.

Блокаторы α -адренорецепторов и преодоление резистентности к терапии у больных гипертонической болезнью.

В настоящее время классические показания к применению α -адреноблокаторов (α -АБ) достаточно сужены и исчерпываются сочетанием АГ и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин [1, 2]. Во многом выход α -АБ из препаратов первой линии был обусловлен результатами исследования ALLHAT [23], где доксазозин не продемонстрировал благоприятного эффекта ни в отношении кардио-васкулярных событий, ни в отношении предупреждения сердечной недостаточности.

Только единичные исследования посвящены анализу эффективности α -АБ (доксазозин) у больных резистентной АГ. Так, в работе Rodilla E. et al., [60] было показано снижение АД на 16/7 мм

рт.ст. при применении доксазозина в дозе 4 мг/сутки составе комбинированного лечения больных с резистентной АГ.

По мнению экспертов [61], при наличии рефрактерности к терапии периферические α -АБ могут быть показаны в качестве дополнительных антигипертензивных средств для снижения активности СНС в сочетании с β -АБ или при наличии противопоказаний к последним в режиме монотерапии.

Следует, несомненно, учитывать наличие ряда побочных явлений при приеме α -АБ, среди которых наиболее важны рефлекторная тахикардия и ортостатическая гипотензия. В большинстве случаев в повседневной клинической практике данная симптоматика нивелируется совместным применением β -АБ и центральных симпатолитических средств.

Не подлежащим сомнению клиническим показанием к назначению периферических α -АБ являются симпатoadреналовые кризы, как проявление феохромоцитомы, так и эссенциальной резистентной АГ. В данных случаях прием этих препаратов может служить как профилактической мерой, так и средством лечения кризовых повышений АД. В подобных ситуациях антиадренергические средства выступают на первый план и служат не только терапевтической прерогативой, но и инструментом дифференциальной диагностики. Терапевтические мероприятия и на этапах подготовки к хирургическому лечению феохромоцитомы, и при лечении гипертензии с симпатoadреналовыми кризами обязательно должны включать как β -, так и α -АБ в адекватных дозах.

Центральные симпатолитические препараты у больных резистентной артериальной гипертензией.

В 50–80-х годах прошлого столетия был период широчайшего применения центральных антигипертензивных препаратов (алкалоидов раувольфии, резерпина, клонидина, метилдопы, гуанфацина) и в режиме монотерапии, и в различных комбинациях. Такие результаты были обусловлены доминирующими представлениями о ведущей роли центральной нервной системы в нарушениях сосудистого тонуса и регуляции АД, восходящими к научным и клиническим воззрениям Г.Ф. Ланга. [62]. Центральные препараты вызывают симпатическую ингибицию путем стимуляции пресинаптических α_2 -адренорецепторов, снижают периферическое сосудистое сопротивление и АД. Многолетний опыт клинического применения этих лекарственных средств, разумеется, свидетельствует об их высокой антигипертензивной эффективности, но не

улучшении прогноза течения АГ. Более того, при длительном применении «старые» центральные препараты вызывали массу побочных эффектов: тахифилаксию, сонливость, сухость во рту, брадикардию, снижение настроения, депрессию [63].

Около 20 лет назад несколько пошатнувшиеся позиции центральных симпатолитических средств были подкреплены агонистами рецепторов к имидазодину 1 типа (I_1). Моксонидин и рилменидин, как препараты нового класса, подобно клонидину, действуют на уровне вазомоторного центра продолговатого мозга и снижают синаптическую активность симпатических нейронов. В отличие от клонидина и центральных препаратов первой генерации агонисты I_1 рецепторов имеют низкую аффинность к α_2 — адренорецепторам, и поэтому лишены большинства побочных эффектов клонидина [62]. Клиническая эффективность моксонидина была подтверждена в нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях [64, 65]. Так, у больных мягкой и умеренной АГ моксонидин достоверно снижал и систолическое (на 7 мм рт.ст.) и диастолическое АД (на 3 мм рт.ст.) по сравнению с плацебо. Частота достижения целевых значений АД в группе моксонидина составила 70 %. Степень снижения АД при приеме моксонидина у пациентов с неосложненной и нетяжелой АГ существенно не отличалась от больных получавших другие антигипертензивные средства — ИАПФ, БКК, гидрохлортиазид или β -АБ атенолол [66]. Данные об эффективности моксонидина в составе комбинированной терапии тяжелой и резистентной АГ практически отсутствуют. Описаны только синергические эффекты моксонидина и гидрохлортиазида в отношении снижения АД и отсутствие сколь-нибудь значимых побочных явлений при их совместном приеме [65]. Учитывая тот факт, что агонисты I_1 рецепторов могут с успехом комбинироваться со многими антигипертензивными препаратами (диуретиками, БКК, ИАПФ или БРА), данные вещества следует рассматривать как средства «резерва» и компоненты 4–5 линии терапии. Вместе с тем весьма важным с клинических позиций эффектом I_1 — агонистов является их возможность повышать чувствительность тканей к инсулину. Таким образом, лекарства данного класса особенно показаны для пациентов с резистентной АГ и метаболическим синдромом. Хотя на сегодняшний день препараты центрального действия и не рассматриваются в качестве средств первой линии для снижения АД, у них имеется благоприятная перспектива клинического применения у больных резистентными и тяжелыми формами АГ.

Периферические вазодилататоры как дополнительные средства преодоления резистентности антигипертензивной к терапии.

На протяжении десятилетий периферические вазодилататоры применялись в качестве основных антигипертензивных средств, несмотря на часто развивающиеся побочные эффекты. Гидралазин входил в состав комбинированного антигипертензивного препарата адельфан, своего рода полипилюли для лечения АГ. В эпоху доказательной медицины данные препараты «сошли с арены» в связи с их негативным влиянием на прогноз течения заболевания и разработкой новых более эффективных и хорошо переносимых лекарственных средств. Из всей многочисленной группы особое положение занимают органические нитраты, как одни из ведущих антиангинальных средств. Клинический опыт свидетельствует, что нитраты пролонгированного действия, часто применяющиеся для профилактики ангинозных приступов при тяжелой стенокардии, оказывают порой довольно значительное антигипертензивное действие. Работ, посвященных комбинированной терапии резистентной АГ с участием нитратов, не много. Упоминания в этой связи заслуживает исследование Oliver J.J. et al. [68], где сравнивались антигипертензивные эффекты изосорбид мононитрата, ингибитора фосфодиэстеразы V типа силденафила и их комбинации у больных резистентной АГ. Оказалось, что однократный прием 10 мг изосорбид мононитрата и/или 50 мг силденафила сопровождается значимым снижением центрального давления и АД на плечевой артерии. Максимальный антигипертензивный эффект (26/18 мм рт.ст.) был достигнут при комбинированном приеме обоих веществ. Авторы теоретически предположили, что в основе столь значимого действия препаратов лежит вазодилатирующий эффект оксида азота, обусловленный цикло-ГМФ. Данный механизм вазодилатации и снижения АД не является объектом воздействия других антигипертензивных препаратов. По мнению Sica D. [42], эта привлекательная гипотеза нуждается во всесторонней проверке. Итак, острые эффекты и нитратов и силденафила хотя и были отчетливо продемонстрированы, перспективы длительного применения нитратов у данной категории пациентов требуют дальнейшего изучения. В этой связи стоит упомянуть исследование Stokes G.S. et al. [69], подтвердившее эффективность нитратов для коррекции систолической АГ. В этом трайле продемонстрирован длительно сохраняющийся антигипертензивный эффект изосорбида мононитрата у небольшой группы пожилых пациентов с резистентной систолической АГ. Авторы рекомендуют применять пролонгированные нитраты в

качестве адьювантной терапии резистентной АГ у пациентов пожилого возраста, хорошо переносящих нитраты. При этом подчеркивалась необходимость дальнейших исследований данной проблемы для оценки стойкости антигипертензивного действия данных препаратов.

Антагонист эндотелина 1 дарусентан — новая перспектива лечения резистентной артериальной гипертензии?

Одним из новых направлений в преодолении резистентности к терапии является применение у больных АГ блокаторов рецепторов эндотелина-1 — белка обладающего, выраженным вазоконстрикторным действием. Еще Saito Y. et al. [70] было показано, что концентрация циркулирующего эндотелина-1 при эссенциальной АГ существенно повышена. В первом клиническом исследовании по оценке антигипертензивной эффективности антагонистов рецепторов эндотелина-1 использовался бозентан — неселективный блокатор рецепторов эндотелина типа А и В [71]. У больных мягкой и умеренной АГ после 4 недель лечения бозентан в дозе 500 мг в день продемонстрировал сопоставимый с эналаприлом в дозе 20 мг в день эффект по снижению АД.

Разработанный в последние годы селективный антагонист рецепторов эндотелина-1 типа А дарусентан по мнению некоторых исследователей может занять важное место в комбинированной терапии резистентной АГ [72].

Целью двойного слепого рандомизированного исследования DORADO была оценка способности дарусентана по снижению АД у большой группы пациентов с резистентной АГ и серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца). Первичной конечной точкой исследования служила степень снижения АД по сравнению с исходным после 14 недель терапии дарусентаном/плацебо. Вторичными конечными точками являлись динамика средних показателей АД при суточном мониторировании, доля пациентов достигших целевого уровня систолического АД и изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации после лечения. Степень снижения АД на фоне лечения существенно не зависела от дозы дарусентана (50, 100, 300 мг в день), составив соответственно 17/10, 18/10 и 18/11 мм рт.ст., но явно превышала эффект плацебо (9/5 мм рт.ст.). Побочные эффекты — задержка жидкости и отеки нижних конечностей — при приеме дарусентана возникали определенно чаще (25 %) по сравнению с плацебо (14 %). Такие проблемные результаты заставили исследователей продолжить изучение препарата.

В ходе исследования DORADO-AC с активным контролем эффективность дарусентана помимо плацебо сравнивалась с гуанфацином в дозе 1 мг в день [73]. В исследовании было рандомизировано 849 пациентов, из них в группе дарусентана — 364, в группе гуанфацина — 365 и плацебо — 120 больных. Подобно предыдущему трайлу DORADO на фоне 14 — недельной терапии дарусентаном зарегистрированы достоверное снижение систолического АД в положении сидя в среднем на 15 ± 14 мм рт.ст. и снижение диастолического АД на 10 ± 0.5 мм рт.ст., превышающие соответствующие изменения АД в положении сидя у пациентов, получавших гуанфацин (12 ± 13 и 6 ± 0.4 мм рт.ст.). Однако при этом, динамика систолического АД на фоне лечения дарусентаном существенно не отличалась от изменений систолического АД при приеме плацебо: 15 ± 14 и 14 ± 14 мм рт.ст., соответственно. Авторы предположили, что в основе снижения АД в группе плацебо может лежать изменения сопутствующей антигипертензивной терапии, например, присоединение или увеличение дозировок мочегонных средств. Амбулаторное суточное мониторирование АД выполнено у 79 % рандомизированных пациентов. Среди пациентов, получавших дарусентан, зарегистрированы более выраженные снижения среднесуточных показателей систолического и диастолического АД по сравнению с группами и гуанфацина, и плацебо. У 15 пациентов (4 %) из группы дарусентана развились нежелательные явления — задержка жидкости и периферические отеки. Также, как и в предыдущих исследованиях на фоне приема дарусентана отмечалось снижение уровня гемоглобина в среднем на 0,9 г/дл по сравнению с 0,2 г/дл в группе плацебо и 0,1 г/дл в группе гуанфацина. При этом не было достоверных изменений ни в уровне эритроцитов, ни в уровне билирубина, что свидетельствовало об отсутствии гемолиза.

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о возможности использования дарусентана как средства 4–5 линии терапии у пациентов с резистентной АГ, хотя его потенциальная польза ограничивается возможным развитием побочных явлений — отеков и задержки жидкости. Поэтому дарусентан не показан пациентам с явными симптомами или повышенным риском развития сердечной недостаточности.

Индивидуализация консервативного лечения у больных резистентной артериальной гипертензией: обзор терапевтических алгоритмов.

Любой практикующий специалист хорошо знает, как непросто порой добиться желаемого снижения АД у некоторых пациентов, даже, несмотря на

тщательное и аккуратное соблюдение им лечебных рекомендаций. Применение терапевтических алгоритмов выбора антигипертензивных препаратов может существенно облегчить решения врача по коррекции лечения таких пациентов.

В большинстве опубликованных к настоящему времени исследований с участием пациентов с резистентной АГ использован так называемый эмпирический подход к назначению терапии. Сущность этого подхода состоит в назначении проверенных эффективных и безопасных сочетаний антигипертензивных средств, рекомендованных сообществом экспертов. Такие лекарства назначаются не только в связи с повышенным уровнем АД, но и с учетом факторов риска, характера поражения органов-мишеней, сопутствующей патологии. Как указывалось ранее, наиболее рациональными трехкомпонентными комбинациями антигипертензивных средств являются сочетания тиазидового диуретика, ИАПФ или БРА и БКК. Спиронолактон является в настоящее время наиболее перспективным кандидатом на место четвертой линии терапии. Если использовать эмпирический подход, то проблемы возникают при выборе следующего компонента терапии. Это может быть и центральный антигипертензивный препарат и органический нитрат, и β -АБ, и недигидропиридиновый БКК. В этом случае только клинический опыт и интуиция может подсказать врачу пути решения проблемы. В работе Mann S.J. [74] предложен довольно простой алгоритм комбинации препаратов с различными механизмами действия. Так, в идеале всем пациентам с резистентной АГ необходимо назначать диуретики, блокаторы РАС и СНС. Автор предлагает две лечебные опции: во-первых, в случаях задержки жидкости усиление терапии диуретиками, в том числе и с помощью спиронолактона, во-вторых, присоединение β -/ α -блокаторов при отсутствии отеков. По мнению Hirsch S. (2007), β -АБ следует назначать при наличии клинических признаков повышенной симпатической активности — тахикардии более 84 в минуту и отсутствии периферических отеков и симптомов задержки жидкости.

Другой подход к назначению антигипертензивной терапии основан на оценке концентрации/активности ренина плазмы крови (АРП) у больных, рефрактерных к лечению. Так при обнаружении низкоренинового статуса при ранее нелеченой АГ, когда АРП менее 0,65 нг/мл в час следует расценивать пациента как объем-зависимого («V» пациент) и назначить или добавить мочегонный препарат [75]. Если АРП $\geq 0,65$ нг/мл в час, то пациента следует рассматривать как «резистивного» («R» пациент) и предпочесть вазодилататор (ИАПФ, БРА

или БКК) с титрацией до максимально переносимых доз. При сохранении АРП на фоне лечения мочегонными в диапазоне низких значений ($< 0,65$ нг/мл в час) и нецелевом уровне АД следует добавить второй диуретик (предпочтительно спиронолактон). Если у «резистивного» пациента целевое АД не достигнуто, при лечении ИАПФ или БРА АРП $< 6,5$ нг/мл в час или $< 0,65$ нг/мл в час на фоне β -АБ или диуретика, следует дополнить лечение назначением мочегонного препарата. В случаях «высокоренинового» статуса (АРП $\geq 6,5$ нг/мл в час при лечении ИАПФ или БРА и АРП $\geq 0,65$ нг/мл в час на фоне приема β -АБ или диуретика) необходимо добавить второй вазодилататор.

Лечение пациентов с неконтролируемой АГ, получающих диуретики, блокаторы РААС и вазодилататоры в полных дозах, может быть оптимизировано с учетом АРП [76]. При АРП $< 0,65$ нг/мл в час отсутствует полная блокада РААС. В подобных ситуациях следует отменить вазодилататор и при сохранении нецелевого уровня АД добавить второй мочегонный препарат. Нахождение АРП в диапазоне $0,65$ – $6,5$ нг/мл в час свидетельствует о полной блокаде РААС. В таких случаях, если АД не достигает целевого уровня, следует к лечению добавить второй диуретик. В дальнейшем, если АД контролируется можно попробовать отменить или уменьшить дозу вазодилататора. При АРП $> 6,5$ нг/мл в час можно предполагать, что пациент избыточно дегидратирован. В подобных случаях следует отменить диуретик и, если АД не контролируется следует добавить второй вазодилататор. По мнению экспертов, использование алгоритма терапии с учетом АРП, позволяет в большинстве случаев достигнуть желаемых результатов по достижению целевых показателей АД.

В уже цитированном исследовании [17] был апробирован «гемодинамический» подход к назначению и коррекции лечения у больных резистентной АГ. В это исследование было включено 104 пациента, страдающих резистентной АГ.

50 больных вошло в группу, где лечение корректировалось с учетом гемодинамических параметров — сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления, изменений внутригрудного объема крови в ортостазе, рассчитанных при помощи метода биоимпеданса. Алгоритм коррекции терапии с учетом гемодинамических параметров представлен в таблице 1. Остальным 54 пациентам терапия подбиралась эмпирическим путем врачом, специализирующимся на лечении АГ. Спустя 3 месяца у пациентов обеих групп были повторно оценены гемодинамические параметры. Оказалось, что у пациентов с использованием

«гемодинамического» подхода АД снизилось более эффективно ($139 \pm 2/72 \pm 1$ против $147 \pm 2/79 \pm 1$ мм рт.ст., при $p < 0.01$ для систолического и диастолического АД). Частота достижения целевого уровня АД при использовании эмпирического подхода составила 33 %, а среди больных группы «гемодинамического» подхода — 56 % ($p < 0.05$). При этом исследованные группы существенно не отличались ни по количеству, ни по дозировкам использованных антигипертензивных препаратов. В группе «гемодинамического» подхода был зарегистрирован более выраженное снижение периферического сосудистого сопротивления в конце исследования по отношению с группой сравнения. Авторы констатировали, что, хотя, в общем, эффективный контроль АД и не зависел от каких-либо отдельных антигипертензивных препаратов и их дозировок, в группе с использованием «гемодинамического» алгоритма суммарные дозы диуретиков были несколько выше, потому, что у этих пациентов был довольно высоким объем циркулирующей плазмы. Так, частота использования петлевых диуретиков с учетом гемодинамических параметров возросла с 32 до 58 %, достоверно не отличаясь при этом от «эмпирической» группы. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о насущной необходимости контролировать гемодинамические параметры и, особенно, объем циркулирующей плазмы у больных резистентной АГ в процессе лечения.

Резюме

Заклячая обзор алгоритмов назначения и коррекции терапии у больных резистентной АГ, следует особо подчеркнуть необходимость и важность оценки реальной приверженности пациента к назначаемому лечению, а также всестороннего анализа эффективности предшествовавшего лечения. Кроме этого необходимо взвешенно назначать эффективные комбинации антигипертензивных средств, не только с учетом личного клинического опыта, но и, опираясь на данные лабораторных (активность РААС, СНС, функции почек) и инструментальных исследований. Консервативная антигипертензивная терапия продолжает играть роль «первой скрипки» в лечении резистентных пациентов. Инвазивные технологии не являются альтернативными методами лечения резистентной АГ, а носят дополняющий и синергирующий характер. Такие комплексные подходы наряду с внедрением в клиническую практику новых медицинских технологий становятся в настоящее время все более доступными для врачей и пациентов.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5–27.
2. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
3. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.* 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1281–1357.
4. *Persell S.D.* Prevalence of resistant hypertension in United States, 2003 — 2008 // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57. — P. 1076–1080.
5. *De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R., Corostidi M., de la Cruz J.J., Armario P. et al.* Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension* — 2011. — Vol. 57. — P. 171–174.
6. *Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M. et al.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125. — P. 1635–1642.
7. *Fagard R.H.* Resistant hypertension // *Heart.* — 2012. — Vol. 98. — P. 254–261.
8. *Esler M., Krum H., Schlaich M.* Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension. One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126. — P. 2976–2982.
9. *Lohmeier T.E., Iliescu R.* Chronic Lowering of Blood Pressure by Carotid Baroreflex Activation. Mechanisms and Potential for Hypertension Therapy // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57. — P. 882–886.
10. *Calhoun D. A., Jones D., Textor S, et al.* Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 510–526.
11. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 829–840.
12. *Liu I., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A.* The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 2157–2172.
13. *Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlof B., Pitt B., Shi V. et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2417 — 2428.
14. *Gifford R., Tarazi R.* Resistant hypertension: diagnosis and management // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 88. — P. 661–665.
15. *Ramsey L.E., Silas J.E., Freestone S.* Diuretic treatment of resistant hypertension // *Br. Med. J.* — 1980. — Vol. 281. — P. 1101–1103.
16. *Graves G.W., Bloomfield R.L., Bukalew V.M. Jr.* Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy // *Am. J. Med. Sci.* — 1989. — Vol. 298. — P. 361–365.
17. *Taler S.J., Textor S.C., Augustine J.E.* Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 39. — P. 982–988.
18. *Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C., Henderson W.G.* Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *J. Hum. Hypertens.* — 1995. — Vol. 9. — P. 791–796.
19. *Moser M.* Suppositions and speculations-their possible effects on treatment decisions in the management of hypertension // *Am. Heart. J.* — 1989. — Vol. 118, № 6. — P. 1362–1369.
20. *McInnes G.T., Yeo W.W., Ramsay L.E., Moser M.* Cardiotoxicity and diuretics: much speculation, little substance // *J. Hypertens.* — 1992. — Vol. 10, № 4. — P. 317–335.
21. *Freis E.D.* The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, № 3. — P. 223–226.
22. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA.* — 1991. — Vol. 265, № 24. — P. 3255–3264.
23. *Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al.,* for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American Settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Clin. Hypertens.* — 2002. — Vol. 4. — P. 393–404.
24. *Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и соавт.* Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2010. — Т. 9. — № 4. — С. 25–31.
25. *Moser M., Setaro J.* Resistant or Difficult-to-Control Hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 385–392.
26. *Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., et al.* Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 40. — P. 892–896.
27. *Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A.* Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16. — P. 925–930.

28. Parthasarathy K.H., Alhashmi K., McMahon A.D. Does the aldosterone: renin ratio predict the efficacy of spironolactone over bendroflumethiazide in hypertension? A clinical trial protocol for RENALDO (RENin-ALDOsterone) study // BMC Cardiovascular Disorders. — 2007. — Vol. 7. — P. 14.
29. Chapman N., Dobson J., Wilson S., Dahlof B., Sever P.S., Wedel H., Poulter N.R. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension // Hypertension. — 2007. — Vol. 49. — P. 839–845.
30. de Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R., Salles G. Efficacy of Spironolactone Therapy in Patients With True Resistant Hypertension // Hypertension. — 2010. — Vol. 55. — P. 147–152.
31. Sharabi Y., Adler E., Shamis A., Nussinovitch N., Markovitz A., Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension // Am. J. Hypertens. — 2006. — Vol. 19. — P. 750–755.
32. Lane D.A., Shah S., Beevers D.G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 891–894.
33. Václavík J., Sedlák R., Plachý M. et al. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Hypertension. — 2011. — Vol. 57. — P. 1069–1075.
34. Saha C., Eckert G.J., Ambrosius W.T., Chun T.Y., Wagner M.A., Zhao Q., Pratt J.H. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension // Hypertension. — 2005. — Vol. 46. — P. 481–487.
35. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al., for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 757–764.
36. Liu L., Wang J.L., Gong L., Liu G., Staessen J.A. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension // J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16. — P. 1823–1829.
37. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of Hyretension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1755–1762.
38. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 895–906.
39. Poulter N. R. A new dimension in hypertension management with the amlodipine/perindopril combination // J. of Hypertens. — 2011. — Vol. 29. — P. S15–S21.
40. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 366–372.
41. Kolloch R.E. INVEST: Results of combined strategies to control blood pressure // Clin. Cardiol. — 2001. — Vol. 24, Suppl. V. — P. 12–13.
42. Sica D.A. Drug Combination in the Treatment of Hypertension Never-ending Novelty // Hypertension. — 2010. — Vol. 56. — P. 22–23.
43. Staessen J., Carter B.L., Btown T.E., Elliot W.J., Black J.H. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem and verapamil in hypertension // Hypertension. — 1996. — Vol. 28. — P. 109–114.
44. Hall J.E., Guyton A.C., Smith M.J. Jr, Coleman T.G. Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin // Am. J. Physiol. — 1980. — Vol. 239. — P. 271–280.
45. Hall J.E. Control of sodium excretion by angiotensin: intrarenal mechanisms and blood pressure regulation // Am. J. Physiol. — 1986. — Vol. 250. — P. 960 — 972.
46. Hall J.E., Brands M.W., Shek E.W. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension // J. Hum. Hypertens. — 1996. — Vol. 10. — P. 633–639.
47. Hall J.E., Crook E.D., Jones D.W., Wofford M.R., Dubbert P.M. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease // Am. J. Med. Sci. — 2002. — Vol. 324. — P. 127–137.
48. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342 — P. 145–153.
49. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V., Doris C.I., Yi Q. et al. Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE) // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 919–925.
50. Furberg C.D., Psaty B.M. Should Evidence-Based Proof of Drug Efficacy Be Extrapolated to a «Class of Agents» // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2608–2610
51. Sanford M., Keam S.J. Olmesartan modoximil/amlodipine // Drugs. — 2009. — Vol. 69. — P. 717–729.
52. Poldermans D., Glazer R., Karagiannis G. et al. Tolerability and blood pressure lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrichlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension // Clin. Ther. — 2007. — Vol. 29. — P. 279–289.
53. Alleman Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients uncontrolled with monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-FAST) Study // J. Clin. Hypertens. — (Greenwich) 2008. — Vol. 10, № 3. — P. 185–194.
54. Ferrari P., Marti H.P., Pfister M., Frey F.J. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibitor and angiotensine II receptor blockade // J. Hypertens. — 2002. — Vol. 20. — P. 125–130.

55. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril or both in patient at high risk fo vascular events // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 147–1559.
56. Mann J.F., Schmieder R.F., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, duble-blind, controlled trial // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 547–553.
57. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. LIFE Study Group. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 995–1003.
58. Hirsch S. A different approach to resistant hypertension // Cleveland Clinical J. of Med. — 2007. — Vol. 74, № 6. — P. 449–455.
59. Sarafidis P., Bakris G.L. Resistant Hypertension. An Overview of Evaluation and Treatment // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52. — P. 1749–1757.
60. Rodilla E., Costa J.A., Perez-Lahiguera F. et al. Spironolactone and doxazosin treatment in patients with resistant hypertension // Rev. Esp. Cardiol. — 2009. — Vol. 62. — P. 158–166.
61. Elliott W.J. Management of Resistant hypertension // Curr. Cardiovasc. Rep. — 2011. — Vol. 5. — P. 373–382.
62. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Москва. Медгиз. 1950.
63. Van Zwieten P.A., Thoolen M.J., Timmermanns P.B. The hypotensive activity and side effects of methyl dopa, clonidine and guanfacine // Hypertension. — 1984. — Vol. 6 — Suppl. II. — P. 28–33.
64. Ernsberger P., Westbrook K.L., Christen M.O., Schaefer S.G. A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative I1-imidazoline receptors // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20. — Suppl. 4. — P. S1–S10.
65. Frei M., Kuster L., Gardosch-von Klosigk P.-P. et al. Moxonidine and hydrochlorthiazide in combination: a synergic antihypertensive effect // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1994. — Vol. 24. — Suppl. 1. — P. S25–S26.
66. Kuppers H., Jager B., Luszick J. et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension // J. Hypertens. — 1997. — Vol. 17. — P. 93–97.
67. Benedict C.R. Centrally acting antihypertensive drugs: re-emergence of sympathetic inhibition in the treatment of hypertension // Curr. Hypertens. Rep. — 1999. — Vol. 4. — P. 305–312.
68. Oliver J.J., Dear J.W., Webb D.J. Clinical Potential of Combined Organic Nitrate and Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor in Treatment-Resistant Hypertension // Hypertension. — 2010. — Vol. 56. — P. 62–67.
69. Stokes G.S., Bune A.J., Huon N., Barin E.S. Long-term effectiveness of extended-release nitrate for the treatment of systolic hypertension // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — № 3. — P. 380–384.
70. Saito Y., Nakao K., Mukoyama M., Imura H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — № 3. — P. 205.
71. Krum H., Viskoper R.J., Lacourciere Y. et al. The effect of the endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan hypertension investigators // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — № 12. — P. 784–790.
72. Enseleit F., Luscher T.F., Ruschitzka F. Darusentan: a new perspective for treatment of resistant hypertension // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2008. — Vol. 17. — № 8. — P. 1255–1263.
73. Bakris G.L., Lindholm L.H., Black H.R., Krum H., Linas S. et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures / Report of a Darusentan-Resistant Trial // Hypertension. — 2010. — Vol. 56. — P. 824–830.
74. Mann S.J. Drug therapy for resistant hypertension: simplifying the approach // J. Clin. Hypertens. — 2011. — Vol. 13. — P. 120–130.
75. Egan B.M., Basile J.N., Rehman S.U., Davis P.B., Grob C.H. et al. Plasma Renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial // Am. J. Hypertens. — 2009. — Vol. 22. — № 7. — P. 792–801.
76. Furberg C.D. Renin Test-Guided Drug Treatment of Hypertension: The Need For Clinical Trials // Am. J. Hypertens. — 2011. — Vol. 24. — № 11. — P. 1158–1163.

СИНДРОМ АПНОЭ ВО СНЕ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ: СЛУЧАЙНЫЙ ПОПУТЧИК ИЛИ ПОСТОЯННЫЙ СПУТНИК?

*Д.А. Ваулина, Ю.В. Свиричев, У.А. Цой, Л.С. Коростовцева, А.П. Семенов,
В.И. Непран, С.В. Кравченко, А.О. Конради*

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия*

Ваулина Дарья Андреевна — студентка ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; *Свиричев Юрий Владимирович* — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Цой Ульяна Александровна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник института эндокринологии, докторант ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Коростовцева Людмила Сергеевна* — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Семенов Андрей Петрович* — врач кардиологического отделения № 2, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Непран Виктория Игоревна* — студентка ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; *Кравченко Светлана Олеговна* — студентка ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; *Конради Александра Олеговна* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–68–10. E-mail: yusvyrg@yandex.ru (Свиричев Ю.В.).

Резюме

Частое сочетание акромегалии с нарушениями дыхания во сне, сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями делают актуальным рассмотрение совокупности этих состояний с точки зрения не только эндокринолога и кардиолога, но также специалистов в области функциональной диагностики и не определенной пока в России специальности сомнологии. В обзоре рассматривается распространенность нарушений дыхания во сне, структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных акромегалией, а также прогностическое значение нарушений дыхания во сне у больных акромегалией и их влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: акромегалия, синдром апноэ во сне, гормон роста, органы-мишени, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность.

SLEEP APNEA SYNDROME IN ACROMEGALY: A SATELLITE BY CHANCE OR A CAUSAL RELATION?

*D.A. Vaulina, Yu.V. Sviryaev, L.S. Korostovtseva, A.P. Semenov,
V.I. Nepran, S.V. Kravchenko, A.O. Konradi*

Almazov Federal Heart Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702-68-10. E-mail: yusvyr@yandex.ru (Yurii V. Sviryaev — MD, PhD).

Abstract

Acromegaly is frequently associated with sleep disordered breathing, cardiovascular diseases and complications that contributes to the high interest to this pathology among endocrinologists and cardiologists, as well as specialists of functional diagnostic methods and somnologists. The paper reviews the data on prevalence of acromegaly, structure and function of cardiovascular system in patients with acromegaly and the prognostic value of sleep disordered breathing and their impact on cardiovascular system in acromegaly.

Key words: acromegaly, sleep apnea syndrome, growth hormone, target organs, cardiovascular morbidity and mortality.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 20.06.13.

Введение

Акромегалия (от греч. акрон — конечность, megas — большой) — редкое заболевание, распространенность которого достигает 40–70 случаев на 1 млн населения в год, а ежегодная заболеваемость составляет 3–4 новых случая на 1 млн жителей [1]. Более чем в 95 % случаев развитие заболевания обусловлено соматотропиномой, приводящей к гиперсекреции соматотропного гормона (СТГ) — гормона роста, который в свою очередь стимулирует продукцию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в печени [2]. Именно с прямым и опосредованным ИФР-1 действием гормона роста связаны основные патогенетические проявления акромегалии.

До внедрения в клиническую практику современных методов лечения смертность при акромегалии превышала 50 % [3, 4], однако, несмотря на появление новых подходов к лечению, летальность среди больных акромегалией в 4–5 раз выше, чем в общей популяции. По данным различных авторов, в структуре смертности при акромегалии 60 % составляет сердечно-сосудистая патология, 25 % — заболевания дыхательной системы и 15 % — онкопатология [5]. Согласно мнению некоторых авторов, уровень гормона роста является важным фактором, влияющим на частоту летальных исходов при акромегалии. В частности, в исследовании A. Bates и соавторов (1993) показано, что при уровне СТГ менее 2,5 мкг/л смертность больных акромегалией не превышает таковую в общей популяции [6]. J. Ayuk и соавторы (2004) сравнили частоту летальных исходов среди 202 пациентов с уровнем гормона роста выше 2 мкг/л с показателем смертности у 216 пациентов, у которых уровень СТГ был ниже 2 мкг/л: после внесения поправки на возраст и пол риск смерти в первой группе оказался в 1,5 раза выше [отношение шансов (ОШ) = 1,55 (0,97–2,50), $p = 0,068$] [7].

В то же время поиск других факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у больных акромегалией, и в частности факторов, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, остается актуальным.

Факторы риска, ассоциированные с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом при акромегалии

Гипертрофия миокарда и акромегалическая кардиомиопатия

Безусловно, высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с акромегалией ассоциирован с вовлечением сердца в патологический процесс и, прежде всего, с развитием гипертрофии миокарда, индуцированной избыточными уровнями гормона роста и ИФР-1. Согласно данным некоторых авторов, ГЛЖ встречается у трети больных с недиагностированной акромегалией [8]. Наблюдаемая у этих пациентов гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся общеизвестным фактором сердечно-сосудистого риска, приводит к развитию чаще диастолической (и реже систолической) дисфункции и нарушениям ритма сердца. При этом диастолическая дисфункция левого желудочка при его сохранной систолической функции выявляется уже на ранних стадиях заболевания [9]. Специфическое поражение сердца при акромегалии, возникающее под действием хронического избытка гормона роста, получило название акромегалической кардиомиопатии, в развитии которой выделяют несколько этапов: ГЛЖ (преимущественно концентрический тип), диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция при нагрузке, дилатация полостей миокарда, систолическая дисфункция в покое, дилатационная кардиомиопатия [10]. Перекрестное исследование продемонстрировало увеличение распространенности диастолической дисфункции

левого желудочка у больных акромегалией, ассоциированной с преклонным возрастом, наличием сахарного диабета и, возможно, нарушений дыхания во сне [11].

Другие факторы риска

С риском развития сердечно-сосудистых заболеваний связаны и характерные для акромегалии артериальная гипертензия (АГ), встречающаяся почти в 2 раза чаще у больных акромегалией по сравнению с лицами контрольной группы [12], а также нарушения углеводного обмена, встречаемость которых достигает 50 % (встречаемость только сахарного диабета — 22 %) среди больных акромегалией [13–15]. В то же время изменения липидного обмена, по некоторым данным, не столь характерны для пациентов с данной патологией [12].

Помимо упомянутых общеизвестных факторов сердечно-сосудистого риска, часто встречающихся у больных акромегалией (ГЛЖ, АГ, сахарный диабет и другие), особого внимания заслуживают нарушения дыхания во время сна, и прежде всего синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС), характеризующийся повторяющимися эпизодами остановок дыхания во время сна вследствие полного (апноэ) или частичного (гипопноэ) коллапса верхних дыхательных путей.

Нарушения дыхания во сне при акромегалии — возможный дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Необходимо отметить, что спустя всего лишь 10 лет после первого описания симптомов акромегалии (семейный случай заболевания у двух братьев Антуана и Батиста) французским невропатологом Pierre Marie в 1886 году [16], который и ввел в употребление термин «акромегалия», при данном заболевании были отмечены дневная сонливость и остановки дыхания во сне (F. Roxburgh и A. Collins, 1896), а чуть позже в том же году зарегистрировано обструктивное апноэ у пациентов с акромегалией, впоследствии умерших в результате асфиксии (W. Chappel и J. Booth, 1896) [17, 18]. Даже только описанные наблюдения наводят на мысль о возможной связи акромегалии и возникающих при ней изменениях и нарушений дыхания во время сна.

С другой стороны, СОАС является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии и резистентности к антигипертензивной терапии [19], а также обсуждается его роль в развитии других сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (прогрессирования атеросклероза, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и прочих). Больные СОАС подвержены более высокому риску кардиоваскулярной смерти [20]. Учитывая высокую распространенность СОАС в общей попу-

ляции в Российской Федерации, составляющую от 10 % среди женщин до 30 % среди мужчин [21], и еще более высокие показатели в отдельных группах больных (у лиц с избыточным весом и ожирением, с сердечно-сосудистой патологией) представляет интерес изучение встречаемости нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, тем более что СОАС может обуславливать и более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Согласно данным различных авторов, распространенность обструктивного апноэ во время сна варьирует в широких пределах у больных акромегалией — от 45 до 80 % при ее активной форме [22, 23]. В стадии ремиссии показатели несколько ниже и составляют 21–58 % [24].

Патогенез нарушений дыхания во сне при акромегалии

СОАС у больных акромегалией является полиэтиологическим. Обсуждается вклад черепно-лицевой деформации и гипертрофии мягких тканей. Повышение гормона роста и ИФР-1 является причиной развития анатомических изменений, которые приводят к полной или частичной обструкции глотки, хотя подобная взаимосвязь оспаривается некоторыми авторами. Выделяют обратимые и необратимые анатомические изменения. К необратимым относят черепно-лицевые деформации; к обратимым — увеличение языка (макрогlossию), гипертрофию мягких тканей глотки, верхних дыхательных путей и бронхов.

Именно обратимые изменения, по мнению ряда авторов, в основном приводят к развитию обструктивного апноэ [23, 24]. Более того, Ip M. и соавторы (2001) выявили взаимосвязь между тяжестью СОАС и гипертрофией мягких тканей верхних дыхательных путей, в частности языка, обнаруженной с помощью компьютерной томографии [25]. С тяжестью синдрома апноэ во время сна, вероятно, связаны уровни гормона роста, ИФР-1, длительность заболевания [26]. В 2001 году S. Dostalova с соавторами представили результаты исследования, в котором участвовало 26 мужчин с акромегалией и 96 мужчин с синдромом апноэ во сне без акромегалии. Нарушения дыхания во сне были обнаружены у 20 пациентов с акромегалией. По данным рентгенологического исследования такие цефалометрические показатели, как угол мандибулярной протрузии, разница между максиллярной и мандибулярной протрузией, угол нижней челюсти, длина мягкого неба, размеры глоточного воздушного пространства, значительно отличались у пациентов с акромегалией и без данного заболевания. При анализе результатов измерения черепно-лицевых размеров у больных акромега-

лией не было выявлено значимых различий у лиц с синдромом апноэ и без нарушений дыхания во сне, однако выявлено статистически значимое сужение минимального глоточного воздушного пространства и глоточного воздушного пространства на уровне язычка мягкого неба в группе больных акромегалией с нарушениями дыхания во сне. Исследователи пришли к выводу, что у мужчин с акромегалией сужение верхних дыхательных путей вследствие гипертрофии мягких тканей глотки играет более значимую роль в развитии апноэ во время сна, чем скелетные изменения [27].

В то же время в литературе есть данные о том, что необратимые анатомические изменения, наряду с увеличением объема языка и язычка и отеком мягких тканей, также могут участвовать в патогенезе СОАС. Так, С. Berg с соавторами в 2009 году установили, что увеличение объема языка и эпизоды апноэ связаны с увеличением длины нижней челюсти у пациентов с акромегалией, что позволило предположить вклад необратимых черепно-лицевых изменений в развитие нарушений дыхания во время сна у этих больных [28].

Выделяют также и другие предрасполагающие факторы развития обструктивного апноэ во сне при акромегалии. Наиболее важными из них являются возраст, мужской пол и антропометрические параметры, в том числе окружность шеи, окружность пальцев и индекс массы тела (ИМТ) [22, 29, 30]. В исследовании van Haute F.R. и соавторов (2008) из 24 пациентов у 21 были выявлены нарушения дыхания во сне, из них в 20 случаях диагностировано апноэ-гипопноэ обструктивного типа. При этом индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) коррелировал с возрастом, окружностью талии, ИМТ, а значения ИАГ были значительно выше у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [31].

Значительно меньше сведений получено в отношении синдрома центрального апноэ, который, по данным Grunstein R.R. и соавторов, встречается у 33 % больных с акромегалией, в активной фазе заболевания [23]. Патогенез центрального апноэ связан с торможением дыхательного центра, при акромегалии, вероятно, обусловленного повышенными уровнями гормона роста и ИФР-1. Это имеет несколько объяснений. С одной стороны, гормон роста оказывает прямое влияние на дыхательный центр. С другой стороны, СТГ, вероятно, способствует увеличению вентиляционной способности респираторного центра в результате повышения парциального давления CO_2 (pCO_2) вследствие ареста дыхательного центра и прекращения дыхательных усилий. В конце периода гипервентиляции pCO_2 падает ниже порога раздражения дыха-

тельного центра, что приводит к возникновению апноэ, после которого наступает новый эпизод гипервентиляции. Активация дыхательного центра при достижении порогового уровня pCO_2 сопровождается спонтанным (микро)пробуждением (уменьшение глубины сна, не всегда достигающее уровня истинного пробуждения), регистрируемым на электроэнцефалограмме [23].

Проявления и последствия синдрома апноэ во время сна

Клиническая картина синдрома ночного апноэ варьирует в значительной степени: от полного отсутствия клинических проявлений до наличия выраженной дневной сонливости с нейрокогнитивными расстройствами. У большинства пациентов наблюдаются храп, остановки дыхания во время сна, сонливость в дневное время разной степени выраженности и головная боль в утренние часы. С нарушением структуры сна вследствие частых пробуждений ночью связывают возникновение когнитивных расстройств, включающих замедление реакции, ухудшение памяти и концентрации внимания, появление раздражительности, снижение работоспособности и качества жизни [32, 33]. Получены подтверждения тому, что при сочетании акромегалии и СОАС повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (часто резистентной к гипотензивной терапии), ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности, нарушений мозгового кровообращения [34–36]. В патогенезе сердечно-сосудистых последствий синдрома апноэ во время сна основную роль отводят активации симпатической нервной системы в результате повторяющихся эпизодов гипоксемии и гиперкапнии вследствие апноэ и гипопноэ.

Подходы к лечению акромегалии и влияние на нарушения дыхания во сне

Первая операция по удалению опухоли при акромегалии была проведена F. Paul в 1892 году в Ливерпуле путем краниотомии через височную область. В 1908 году J. Hochenegg впервые осуществил операцию трансфеноидальным доступом, и в начале 1970-х годов G. Guiot и J. Hardy утвердили трансфеноидальный доступ как основной при оперативных вмешательствах на гипофизе [37].

В случае успешной (радикальной) операции уже в раннем послеоперационном периоде отмечается нормализация ответа гормона роста на введение глюкозы, а в период от нескольких недель до 2–3 месяцев — нормализация уровня ИФР-1 [38, 39]. Именно нормализация уровней гормонов

определяет отдаленные результаты проведенного оперативного лечения на сердечно-сосудистые показатели [40, 41].

Результаты применения лучевой терапии и медикаментозных методов лечения акромегалии с использованием аналогов соматостатина не столь однозначны [42]. Однако большинство исследователей сходятся во мнении о том, что успешное лечение и нормализация уровней гормонов сопровождается улучшением состояния органов-мишеней, в частности, снижением выраженности ГЛЖ и улучшением систолической и диастолической функций [1].

Возникает закономерный вопрос об обратимости нарушений дыхания во время сна у больных акромегалией при успешном лечении, сопровождающемся снижением уровней СТГ и ИФР-1.

Если в ранних исследованиях до 1980 года высказывались утверждения о необходимости выполнения больным акромегалией трахеостомии или пластики мягкого неба для профилактики СОАС и предупреждения его неблагоприятных последствий [43], то в последнее время все больше внимания уделяется динамике показателей тяжести нарушений дыхания во время сна на фоне проводимого медикаментозного и/или немедикаментозного лечения. Некоторые исследования показали значительное уменьшение выраженности синдрома апноэ во время сна после аденомэктомии [25, 44, 45]. В одном из этих исследований эффект был достигнут через 12 недель после операции [25], однако в данной работе отсутствовало разделение пациентов по полу, длительности и активности заболевания. В то же время в других исследованиях нарушения дыхания во время сна сохранялись после выполненной аденомэктомии [28, 46]. С другой стороны, получены данные о достижении лишь незначительного улучшения синдрома апноэ во сне у пациентов с акромегалией, несмотря на нормализацию уровня гормонов [47]. Применение синтетических аналогов соматостатина сопровождалось снижением количественных показателей тяжести нарушений дыхания во время сна. Первое упоминание о влиянии терапии аналогами соматостатина на СОАС было приведено в работе Р. Chanson и соавторами (1986) у трех пациентов [48]. R.R. Grunstein и соавторы в работе, опубликованной в 1991 году, отметили снижение частоты СОАС в половине наблюдений, при этом синтетические аналоги соматостатина преимущественно оказывали влияние на центральный компонент синдрома апноэ во сне [23]. В исследовании М. Ip и соавторов (2001) тяжесть СОАС значительно снижалась при применении длительно действующего соматостатина [25].

Вопрос о проведении неинвазивной вентиляции легких больным акромегалией до конца не решен, также спорным является необходимость применения СРАР-терапии при сохраняющихся нарушениях дыхания во сне на фоне успешного лечения акромегалии, а также ее эффективность в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных [1].

Заключение

Таким образом, синдром апноэ во время сна часто сочетается с акромегалией и, вероятно, его возникновение обусловлено действием повышенных уровней СТГ и ИФР-1. Синдром апноэ во сне у данной группы больных может являться дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, что требует дополнительного обследования больных акромегалией и применения методов контроля за нарушениями дыхания во сне. В то же время в настоящее время нельзя считать полностью решенным вопрос о показаниях и сроках назначения неинвазивной вентиляции легких больным акромегалией, которые проходят специфическое лечение по поводу основного заболевания. Это обуславливает необходимость проведения проспективных исследований по оценке прогностического значения нарушений дыхания во сне и их устранения у больных акромегалией как в активной фазе заболевания, так и при достижении ремиссии.

Литература

1. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // *Endocr. Rev.* — 2004. — Vol. 25, № 1. — P. 102–152.
2. Melmed S. Acromegaly // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322, № 14. — P. 966–977.
3. Evans H., Briggs A., Dixon J. The pituitary gland / In: Harris G., Donovan B., eds. — London: Butterworth. — 1966. — 439 p.
4. Sherlock M., Ayuk J., Tomlinson J.W. et al. Mortality in patients with pituitary disease // *Endocr. Rev.* — 2010. — Vol. 31, № 3. — P. 301–342.
5. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, № 7. — P. 2929–2934.
6. Bates A.S., Van't Hoff W., Jones J.M., Clayton R.N. An audit of outcome of treatment in acromegaly // *Q. J. Med.* — 1993. — Vol. 86, № 5. — P. 293–299.
7. Ayuk J., Clayton R.N., Holder G. et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 4. — P. 1613–1617.

8. Colao A., Baldelli R., Marzullo P. et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 1. — P. 193–199.
9. Akdeniz B., Gedik A., Turan O. et al. Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly // *J. Eur. Heart.* — 2012. — Vol. 53, № 5. — P. 299–305.
10. Clayton R.N. Cardiovascular function in acromegaly // *Endocr. Rev.* — 2003. — Vol. 24, № 3. — P. 272–277.
11. Barkan A., Bronstein M.D., Bruno O.D. et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations // *Pituitary.* — 2010. — Vol. 13, № 2. — P. 168–175.
12. Berg C., Petersenn S., Lahner H. et al. Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, № 8. — P. 3648–3656.
13. Alexopoulou O., Bex M., Kamenicky P., Mvoula A.B., Chanson P., Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients // *Pituitary.* — 2013. — Feb 28. [Epub ahead of print].
14. Fieffe S., Morange I., Petrossians P. et al. French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 164, № 6. — P. 877–884.
15. Punjabi N.M., Polotsky V.Y. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea // *J. Appl. Physiol.* — 2005. — Vol. 99, № 5. — P. 1998–2007.
16. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie // *Rev. Med.* — 1886. — Vol. 6. — P. 297–299.
17. Roxburgh F., Collins A. Notes on a case of acromegaly // *Br. Med. J.* — 1896. — Vol. 2. — P. 63–65.
18. Chappel W.F., Booth J.A. A case of acromegaly with laryngeal symptoms and pharyngeal symptoms // *J. Laryngology Otolaryngology.* — 1896. — Vol. 10. — P. 142–150.
19. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 12. — P. 2271–2277.
20. Lavie P., Hever P., Peled R. et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors // *Sleep.* — 1995. — Vol. 18, № 3. — P. 149–157.
21. Ротарь О.П., Свиричев Ю.В., Конради А.О. и др. Распространенность синдрома апноэ/гипопноэ во сне среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова. — 2004. — Т. II, № 1. — С. 91–95.
22. Davi' M.V., Dalle Carbonare L., Giustina A. et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159, № 5. — P. 533–540.
23. Grunstein R.R., Ho K.Y., Sullivan C.E. Sleep apnea in acromegaly // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115, № 7. — P. 527–532.
24. Fatti L.M., Sacchi M., Pincelli A.I., Lavezzi E., Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly // *Pituitary.* — 2001. — Vol. 4, № 4. — P. 259–262.
25. Ip M.S.M., Tan K.C.B., Peh W.C.G., Lam K.S.L. Effects of sandostatin lar on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 55. — P. 477–483.
26. Sze L., Schmid C., Bloch K.E. et al. Effect of transphenoidal surgery on sleep apnea in acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 156, № 3. — P. 321–329.
27. Dostalova S., Sonka K., Smahel Z., Weiss V., Marek J., Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144, № 5. — P. 491–497.
28. Berg C., Wessendorf T.E., Mortsch F. et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 161, № 6. — P. 829–835.
29. Partinen M., Pelkonen R., Pelkonen R., Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors // *Clin. Endocrinol.* — 1987. — Vol. 27, № 6. — P. 649–654.
30. Rosenow F., Reuter S., Deuss U. et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors // *Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 45, № 5. — P. 563–569.
31. van Haute F.R., Taboada G.F., Corrêa L.L. et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 158, № 4. — P. 459–465.
32. Adams N., Strauss M., Schluchter M. et al. Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163, № 7. — P. 1626–1631.
33. Lindberg E., Carter N., Gislason T., Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164, № 11. — P. 2031–2035.
34. Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Piana C. Some epidemiological data on snoring in cardiovascular disturbances // *Sleep.* — 1980. — Vol. 3, № 3–4. — P. 221–224.
35. Peker Y., Kraiczi H., Hedner J., Löth S., Johansson A., Bende M. An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease // *Eur. Respir. J.* — 1999. — Vol. 14, № 1. — P. 179–184.
36. Свиричев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартай Н.Э., Калинин А.Л., Конради А.О. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения //

Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 10–16.

37. *Jane J.A., Laws E.R.* History of acromegaly // Handbook of acromegaly / Ed. J. Wass. — UK Bristol: Bioscientifica, 2001. — P. 3–15.

38. *Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F. et al.* Consensus. Guidelines for acromegaly management // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, № 9. — P. 4054–4058.

39. *Colao A., Attanasio R., Pivonello R. et al.* Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, № 1. — P. 85–92.

40. *Minniti G., Moroni C., Jaffrain-Rea M.L. et al.* Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2001. — Vol. 55, № 3. — P. 307–313.

41. *Colao A., Cuocolo A., Marzullo P. et al.* Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5 year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor-I levels on cardiac performance // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, № 4. — P. 1551–1557.

42. *Baldwin A., Cundy T., Butler J., Timmis A.D.* Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation // Acta Endocrinol. — 1985. — Vol. 108, № 1. — P. 26–30.

43. *Cadieux R.J., Kales A., Santen R.J., Bixler E.O., Gordon R.* Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 55, № 1. — P. 18–22.

44. *Mickelson S.A., Rosenthal L.D., Rock J.P. et al.* Obstructive sleep apnea syndrome and acromegaly // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1994. — Vol. 111, № 1. — P. 25–30.

45. *Piper J.G., Dirks B.A., Traynelis V.C., VanGilder J.C.* Perioperative management and surgical outcome of the acromegalic patient with sleep apnea // J. Neurosurgery. — 1995. — Vol. 36, № 1. — P. 70–76.

46. *Pelttari L., Polo O., Rauhala E. et al.* Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenomectomy // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, № 2. — P. 175–182.

47. *Kamenicky P., Viengchareun S., Blanchard A. et al.* Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly // J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 149, № 7. — P. 3294–3305.

48. *Chanson P., Timsit J., Benoit O. et al.* Rapid improvement of sleep apnoea of acromegaly after short term treatment with somatostatin analogue SMS 201–995 // Lancet. — 1986. — Vol. 1, № 8492. — P. 1270–1271.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{82}Rb -ХЛОРИДОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА X

Д.В. Рыжкова^{1,3}, С.А. Болдуева², И.С. Костина³, М.Г. Колесниченко², С. Нестеров⁴

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ГОУВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

⁴ Turku PET Centre, Турку, Финляндия

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, руководитель НИЛ ядерной кардиологии, руководитель центра ПЭТ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Болдуева Светлана Афанасьевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ГОУВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»; *Костина Ирина Сергеевна* — младший научный сотрудник НИЛ ядерной кардиологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Колесниченко Мария Георгиевна* — кандидат медицинских наук, сотрудник кафедры факультетской терапии ГОУВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»; *Нестеров Сергей* — старший научный сотрудник, Турку ПЭТ центр.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. +7 (812) 702–37–93. E-mail: d_gujkova@mail.ru (Рыжкова Дарья Викторовна).

Резюме

Целью работы стало изучение особенностей коронарной гемодинамики у пациентов с кардиальным синдромом X (КСХ) с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Обследовано 16 пациентов с типичной триадой КСХ. Контрольные группы включали больных ИБС ($n = 12$) и добровольцев без сердечно-сосудистой патологии ($n = 12$). Пациентам выполняли перфузионную ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом в покое, на фоне холодовой (ХП) и фармакологической проб (ФП). На основании абсолютных значений миокардиального кровотока (МК) в покое и на фоне функциональных проб вычисляли резерв эндотелий-независимой вазодилатации (РЭНВ) и эндотелий-зависимой вазодилатации (РЭЗВ). Не было установлено достоверных различий между значениями РЭНВ у пациентов с КСХ и добровольцев. В группе больных ИБС наблюдалось существенное снижение РЭНВ по сравнению с группой КСХ и добровольцами. При выполнении ХП у пациентов с КСХ наблюдались или незначительное увеличение МК (6 пациентов), что свидетельствовало об отсутствии РЭЗВ, или уменьшение этого показателя по сравнению с исходными значениями (10 человек) вследствие микрососудистого вазоспазма. В группе добровольцев на фоне ХП зарегистрирован существенный прирост МК (более 25 % от исходных значений). Полученные результаты позволяют предполагать минимальный вклад структурного ремоделирования сосудистой стенки в развитие коронарной недостаточности и значимую роль эндотелиального звена в патогенезе ишемии миокарда у больных КСХ.

Ключевые слова: кардиальный синдром X, позитронная эмиссионная томография, холодовая проба, резерв эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH ^{82}Rb -CHLORIDE FOR DIAGNOSIS OF CARDIAC X SYNDROME

D.V. Ryzhkova^{1,3}, S.A. Boldueva², I.S. Kostina³, M.G. Kolesnichenko², S. Nesterov⁴

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³ Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Turku PET Centre, Turku, Finland

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: d_ryzhkova@mail.ru (Daria V. Ryzhkova — MD, head of the research department of nuclear cardiology, head of PET centre Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The aim was to characterise the coronary hemodynamics in patients with cardiac syndrome X (CSX) by positron emission tomography (PET). 16 patients with the typical triad of CSX were included. Patients with coronary heart disease (CHD) (n = 12) and volunteers without cardiovascular disease (n = 12) formed the control groups. Cardiac PET with “Rubidium chloride, ^{82}Rb from the generator” (^{82}Rb -chloride) was performed at rest, during cold pressor test (CPT) and dipyridamole hyperaemia (DH). Endothelium-dependent (EDPR) and -independent perfusion reserve (EIPR) were calculated based on absolute values of myocardial blood flow (MBF) at rest, during CPT and DH. There were no significant differences between values of EIPR in patients with CSX and volunteers. In patients with CHD there was observed a significant decrease in EIPR compared with control groups. In 6 patients with CSX PET during CPT revealed an insignificant increase of MBF, in 10 patients MBF was decreased, suggesting an absence of EDPR or microvascular spasm. MBF during CPT was significantly increased (more than 25 % of baseline values) in volunteers. Disturbance of endothelium-dependent vasodilatation plays a role in the pathogenesis of myocardial ischemia in patients with coronary syndrome X.

Key words: cardiac syndrome X, positron emission tomography, cold pressor test, endothelium-dependent and -independent perfusion reserve.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 15.06.13.

Введение

Под термином кардиальный синдром X (КСХ) принято понимать патологическое состояние, характеризующееся жалобами пациентов на боль в грудной клетке, положительными результатами нагрузочных ЭКГ тестов и нормальными или малоизмененными эпикардальными коронарными артериями (КА) при коронарографическом исследовании (КАГ) [1]. Как правило, КСХ диагностируют методом исключения. Клиническая картина заболевания заставляет клинициста в первую очередь предположить стенозирующее заболевание КА, поэтому пациенты подвергаются дорогостоящему обследованию, длительному и малоэффективному медикаментозному лечению. Поэтому весьма актуальной проблемой практической кардиологии является поиск новых информативных методов диагностики КСХ.

Исключить заболевания эпикардиальных КА как причины болевого синдрома позволяет

КАГ, однако метода прямой оценки состояния микроциркуляторного русла в настоящее время не существует. Резистивные коронарные сосуды недоступны ангиографической визуализации, т. к. их малый диаметр не позволяет выполнить селективную катетеризацию. Косвенными признаками нарушения кровотока по микрососудам сердца при КАГ может являться медленное заполнение системы КА контрастным веществом и длительное его вымывание. Таким образом, не прямые параметры оценки коронарной гемодинамики — миокардиальный кровоток (МК) и коронарный резерв (КР), не имеют альтернативы. В настоящее время в кардиологическую практику широко внедрены неинвазивные лучевые технологии не прямой визуализации микрососудистого русла — магнитно-резонансная, однофотонная компьютерная и позитронная эмиссионная томографии (ПЭТ). Они предоставляют надежную информацию о функциональном состоянии интрамуральных резистивных сосудов, в

том числе о КР, который является интегральным показателем миокардиального кровообращения на уровне эпикардиальных сосудов и МР. Дефицит КР наблюдается при анатомическом сужении магистральных КА вследствие атеросклероза, а также при патологии мелких интрамуральных сосудов в результате их структурного ремоделирования или при нарушении сосудодвигательной функции под влиянием нейрогуморальных факторов вследствие эндотелиальной дисфункции [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей ПЭТ с новым отечественным РФП «Рубидия хлорида, ^{82}Rb из генератора» (^{82}Rb -хлорид) для диагностики КСХ.

Материал и методы

Нами обследовано 16 пациентов с типичной триадой КСХ: болевым синдромом в грудной клетке, патологическими изменениями конечного желудочкового комплекса при парных нагрузочных ЭКГ-пробах и ангиографически неизменными КА. Контрольные группы были сформированы из числа больных, обследованных в рамках протокола клинических испытаний РФП ^{82}Rb -хлорида: из них 12 больных ИБС вследствие атеросклеротического поражения КА и 12 добровольцев без клинико-инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы. Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Россий-

ский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, где выполнялись клинические испытания РФП. Всеми пациентами и здоровыми лицами было подписано информированное согласие на проведение ПЭТ исследования сердца. Клиническая характеристика обследованных пациентов и здоровых лиц представлена в таблице 1.

Перфузионная ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом выполнялась на аппарате “Ecat-Exact-47” (“Siemens”). В день исследования из пищевого рациона исключали кофе и чай, для устранения действия кофеина как блокатора эндотелиальных аденозиновых рецепторов. Антиангинальные препараты короткого действия отменяли за 24 часа до проведения исследования, пролонгированного действия — за 48 часов. Исследование перфузии миокарда выполняли по протоколу «покой — холоддовая проба — фармакологическая проба». Эмиссионное сканирование при каждом исследовании осуществлялось в динамическом режиме одновременно с внутривенным болюсным введением ^{82}Rb -хлорида. Временной интервал между инъекциями РФП составлял 12 мин (10 периодов полураспада ^{82}Rb). Активность РФП при выполнении одного исследования составила 500 МБк/м². Сбор данных для всех видов исследований осуществляли в динамическом режиме по протоколу: 12 кадров по 10 секунд _ 4 кадра по 30 секунд _ 6 кадров по 60 секунд.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Признак	Пациенты с КСХ (n = 16) %	Пациенты с ИБС (n = 12) %	Норма (n = 12) %
Возраст	55,9 ± 7,4	52,4 ± 6,5	54,9 ± 5,2
Мужчины	2 (12,5 %)	12 (100 %)	2 (16,6 %)
Женщины	14 (87,5 %)	0	10 (83,4 %)
Типичные боли	1 (6,25 %)	10 (83,3 %)	0
Атипичные боли	15 (93,75 %)	2 (16,7 %)	0
Отягощенная наследственность по ИБС	12 (75 %)	6 (50 %)	3 (25 %)
Отягощенная наследственность по ГБ	14 (87,5 %)	5 (41,6 %)	4 (33,3 %)
Число женщин в менопаузе	14 (100 %)	—	10 (100 %)
Число женщин с сохраненной менструальной функцией	0	—	0
ХСН I–II ф.к.	16 (100 %)	12 (11,1 %)	0
Гипертоническая болезнь	10 (62,5 %)	10 (83,3 %)	0
ОИМ	0	10 (83,3 %)	0
ОНМК	0	1 (8,3 %)	0
Сахарный диабет	1 (6,25 %)	2 (16,6 %)	0

Примечание: КСХ — кардиальный синдром X; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ф.к. — функциональный класс; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Холодовую пробу (ХП) выполняли по методике Campisi R. (2002) [3]. Правую нижнюю конечность пациента погружали до верхней трети голени в холодную воду со льдом и через 45 секунд после погружения выполняли инъекцию ^{82}Rb -хлорида в левую кубитальную вену. После инъекции РФП пробу продолжали еще 60 секунд. Во время пробы дважды проводили измерение артериального давления, пробу сопровождали постоянным мониторингом ЭКГ.

Фармакологическую пробу выполняли с дипиридамолом из расчета 0,56 мг вещества/кг массы тела пациента. Дипиридамолом вводили внутривенно струйно в течение 4 минут. Инъекцию РФП выполняли на 6-ой минуте от начала инфузии дипиридамола или в момент появления типичного ангинозного приступа или эквивалентов стенокардии (экспираторная одышка, чувство нехватки воздуха), нарушений ритма, а также ишемических изменений на ЭКГ.

Абсолютные значения удельного МК рассчитывали автоматически с использованием методики однокамерного моделирования для ^{82}Rb -хлорида [4], входящий в программный пакет «Сarimas 2.2», разработанный в 2010 году в ПЭТ-центре г. Турку (Turku, PET-Centre) [5]. Резерв эндотелий-независимой вазодилатации (РЭНВ) или КР определяли по формуле [2]:

$$\text{РЭНВ} = (\text{МК}_{\text{дипиридамолом}} / \text{МК}_{\text{покой}});$$

Где $\text{МК}_{\text{покой}}$ — абсолютные значения МК в покое;

$\text{МК}_{\text{дипиридамолом}}$ — абсолютные значения МК на пике пробы с вазодилататором.

Резерв эндотелийзависимой вазодилатации (РЭЗВ) оценивали по степени увеличения МК на

фоне ХП, выраженный в процентах по сравнению с исходным МК.

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ STATISTICA 6.0. Достоверность данных оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни. Данные представлены в виде средних $\pm$ стандартные отклонения ($M \pm SD$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

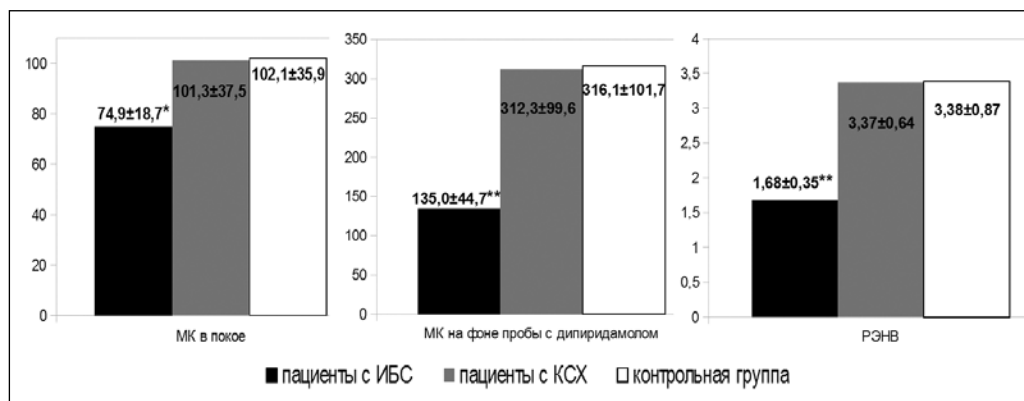
Результаты исследования

У пациентов с КСХ при визуальном анализе томосцинтиграмм, выполненных в состоянии покоя и на фоне ХП, отмечалось диффузно неравномерное распределение ^{82}Rb -хлорида в миокарде ЛЖ. При этом регионарные дефекты перфузии миокарда, расположенные в соответствии с бассейнами КА, нами не установлены. На ПЭТ изображениях сердца, полученных после выполнения пробы с дипиридамолом, отмечалось более равномерное распределение перфузионного РФП в миокарде ЛЖ, стресс-индуцированные дефекты перфузии, превышающие по площади 3 и более близлежащих сегмента ЛЖ, нами не зарегистрированы.

При ПЭТ исследовании больных ИБС на томосцинтиграммах в покое у 5 (31 %) человек наблюдались дефекты перфузии, распространявшиеся на 3 и более близлежащих сегмента, образуя секторы, соответствующие бассейну стенозированной КА. Они соответствовали участкам перенесенного инфаркта миокарда. Стресс-индуцированные дефекты перфузии, также обнаруженные у пациентов с ИБС, были локализованы строго в бассейне стенозированной КА.

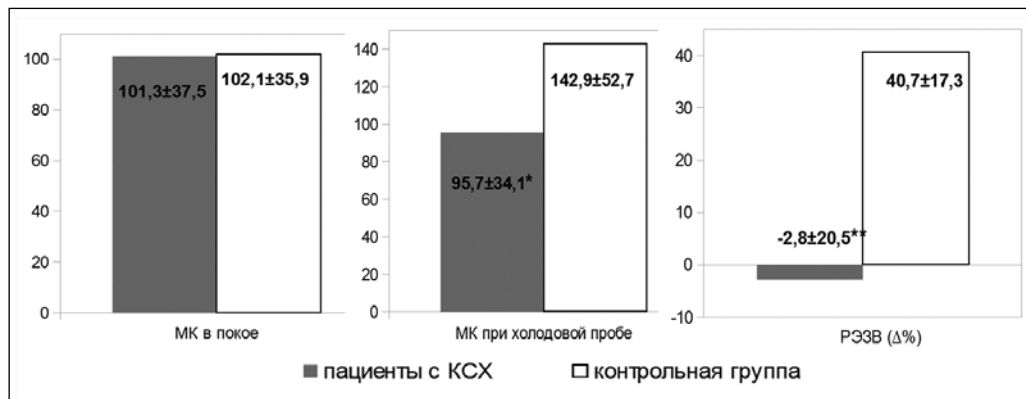
У лиц контрольной группы отмечалось равномерное распределение РФП во всех отделах ЛЖ

Рисунок 1. Удельный миокардиальный кровоток (мл/100г/мин) в покое, на фоне пробы дипиридамолом и резерв эндотелий независимой вазодилатации у пациентов с КСХ, ИБС и лиц контрольной группы ($M \pm \sigma$)



Примечание: * — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; ** — $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

Рисунок 2. Удельный миокардиальный кровоток (мл/100г/мин) в покое, при холодовой пробе и резерв эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с КСХ и лиц контрольной группы ($M \pm \sigma$)



Примечание: * — $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе; ** — $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

как в покое, так и на фоне нагрузочных проб, за исключением верхушки сердца, что рассматривалось, как вариант нормы.

Значения МК и РЭНВ у пациентов с КСХ и коронарным атеросклерозом, а также у лиц контрольной группы представлены на рисунке 1. Оценку распределения ^{82}Rb -хлорида в участках ЛЖ, принадлежащих к бассейнам стенозированных коронарных артерий, проводили с учетом постинфарктного повреждения (по данным ЭКГ). Значения МК в зонах постинфарктного кардиосклероза в анализ не включали.

Как следует из рисунка 1, параметры коронарной гемодинамики у больных ИБС были значимо ниже по сравнению с остальными группами вследствие синдрома «межкоронарного обкрадывания». В то же время различия между значениями МК в покое и на фоне дипиридамола-индуцированной гиперемии, а также РЭНВ у пациентов с КСХ и добровольцев без сердечно-сосудистой патологии были недостоверными. Таким образом, нами установлены низкие значения МК в покое и на фоне фармакологической вазодилатации, а также нарушение РЭНВ по сравнению с контрольной группой только в бассейнах стенозированных магистральных КА, т.е. у больных ИБС.

С целью оценки функционального состояния коронарного русла пациентам с КСХ и лицам из группы добровольцев выполнено исследование МК на фоне холодовой стимуляции. Учитывая высокую информативность ФП, пациентам с атеросклерозом коронарных артерий ПЭТ с ХП не выполнялась. В группе добровольцев на фоне ХП зарегистрирован существенный прирост МК (рис. 2). У пациентов с КСХ наблюдались или уменьшение этого показателя по сравнению с исходными значениями (10 человек), указывающее на микрососудистый

вазоспазм, или незначительное увеличение МК (6 пациентов), что свидетельствовало об отсутствии РЭЗВ.

Обсуждение результатов

Несмотря на отсутствие структурных изменений эпикардиальных КА, КСХ принято считать одной из клинических форм ИБС. Разработку достоверных критериев неинвазивной диагностики данного заболевания осложняет отсутствие единых четких представлений об этиологии и патогенезе ИБС у лиц с ангиографически неизменными КА. Невысокая специфичность ЭКГ нагрузочных тестов и отсутствие индуцированных нарушений регионарной сократимости при выполнении стресс-эхокардиографии уменьшают диагностическую пригодность данных методов при КСХ [6].

Противоречивые литературные сведения о состоянии коронарной гемодинамики при КСХ обусловлены многообразием его патогенетических механизмов. Дисфункция эндотелия, гиперсимпатикотония, повышенная жесткость стенок артерий и артериол, метаболический и электролитный дисбаланс, хроническое системное воспаление и нарушение болевого восприятия на уровне центральной нервной системы приводят к появлению типичных клинко-инструментальных проявлений заболевания [7]. В ряде зарубежных исследований с использованием ПЭТ продемонстрировано снижение вазодилаторной реакции при введении дипиридамола у пациентов с КСХ по сравнению с группой добровольцев без сердечно-сосудистой патологии. Недостаточный прирост МК на фоне фармакологической пробы у больных КСХ авторы объясняют нарушением синтеза эндогенного аденозина в ответ на введение дипиридамола [8]. К аналогичному выводу пришли Holdright D.R.

с соавторами, изучавшие динамику МК под воздействием различных вазодилатирующих агентов: папаверина, дипиридамола и аденозина у больных КСХ [9]. КР на фоне инфузии аденозина и папаверина был достоверно выше, чем при дипиридамол-индуцированной гиперемии (4,5; 4,8 и 3,5 соответственно). Поэтому, по мнению авторов, ведущую роль в патогенезе КСХ играет нарушение метаболизма аденозина.

В исследованиях Rosen S.D. и Meeder J. с соавторами представлены противоположные результаты. Отсутствие достоверного различия между значениями МК в покое и на фоне функциональных проб у пациентов с КСХ и контрольной группой позволило авторам предположить некоронарогенный характер болевого синдрома и патологических изменений ЭКГ [10, 11].

В работе Matsuo S. с соавт. (2002) был сделан вывод о наличии у пациентов с КСХ регионарной ишемии миокарда, приводящей к нарушениям метаболизма и симпатической иннервации [12]. В исследованиях Vermeltfoort I. с соавторами (2009) представлены убедительные доказательства значимого вклада эндотелиальной дисфункции в патогенез КСХ, основанные на снижении МК на фоне ментального стресса, отсутствии воспроизводимости дефектов перфузии при повторных исследованиях и улучшении показателей коронарной гемодинамики на фоне лечения бозентаном — антагонистом эндотелииновых рецепторов субтипов ET_A и ET_B [13]. О функциональном характере ишемии при КСХ также свидетельствует ряд исследований, в которых продемонстрировано улучшение МК в ответ на лечение статинами и гормонозаместительной терапии у женщин в периоде менопаузы [14, 15].

В последние годы возрос интерес к исследованию дисфункции эндотелия КА с использованием холодовой пробы. Ее физиологической основой является активация симпатического звена вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и влечет за собой повышение МК вследствие эндотелий-зависимой вазодилатации. Нарушение синтеза и высвобождения оксида азота сопровождается незначимым приростом или снижением МК в ответ на симпатическую стимуляцию [3, 16]. Тесная взаимосвязь между изменениями коронарной гемодинамики на фоне интракоронарной инфузии ацетилхолина и холодовой пробы позволяет использовать последнюю для неинвазивной оценки функции эндотелия коронарных сосудов [16].

В настоящей работе с помощью ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом мы изучали состояние коронарной

гемодинамики в покое, на фоне холодовой и дипиридамоловой проб у пациентов с КСХ. Значения МК в покое и на фоне дипиридамоловой пробы у пациентов с КСХ были достоверно выше, чем у больных ИБС и фактически не отличаются от нормальных показателей, что согласуется с данными исследований SD Rosen с соавторами (1994) и Meeder J.G. с соавторами (1997) [10, 11]. Диффузная гетерогенность распределения ^{82}Rb -хлорида в миокарде левого желудочка в ответ на холодовую стимуляцию, а также отсутствие динамики или умеренное тотальное снижение МК подтверждает эндотелиальную дисфункцию КА и предполагает возникновение спазма сосудов на уровне микроциркуляторного русла у пациентов с КСХ. Отсутствие на ПЭТ изображений больших по площади дефектов перфузии, расположенных в соответствии с бассейнами коронарных артерий, болевого синдрома и ЭКГ картины, типичной для стенокардии Принцметалла, позволило нам исключить вазоспастическую стенокардию, вызванную спазмом крупной КА.

Недостаточный прирост удельного МК на фоне фармакологической вазодилатации в бассейнах стенозированных коронарных артерий по сравнению с контрольной группой и группой КСХ демонстрирует нарушение коронарного кровообращения при ИБС вследствие синдрома «межкоронарного обкрадывания» [2]. Следует также отметить, что у пациентов с атеросклерозом КА показатель МК в покое, как правило, соответствует нормальным значениям, если степень сужения пораженного сосуда не достигает 90–95 % его диаметра. Полученные в настоящем исследовании низкие значения миокардиального кровотока в покое можно объяснить тем, что у включенных в исследование больных ИБС, степень стенозирования коронарных артерий превышала 95 %.

Выводы

1. Отсутствие признаков стресс-индуцированной гипоперфузии миокарда и отклонения показателя резерва эндотелий-независимой вазодилатации от нормальных значений при проведении фармакологической пробы с дипиридамолом позволяет сделать предположение о минимальном вкладе структурного ремоделирования сосудистой стенки в развитие ишемии у пациентов с КСХ.

2. В патогенезе ишемии миокарда у больных КСХ важную роль играет нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, о чем свидетельствуют незначительное увеличение или снижение миокардиального кровотока в ответ на холодовую пробу.

Литература

1. Лупанов В.П. Кардиальный синдром X // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 15. — С. 15–18.
2. Рыжкова Д.В. Позитронная эмиссионная томография в комплексной диагностике ишемической болезни сердца: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2008.
3. Campisi R., Nathan L., Pampaloni M.H. et al. Non-invasive assessment of coronary microcirculatory function in postmenopausal women and effects of short-term and long-term estrogen administration // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 425–430.
4. Lortie M., Beanlands R.S., Yoshinaga K. et al. Quantification of myocardial blood flow with 82Rb dynamic PET imaging // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2007. — № 34. — P. 1765–1774.
5. Carimas software // Turku PET Centre [Электронный ресурс]. URL: <http://www.turkupetcentre.fi/carimas> (дата обращения 05.08.2013).
6. Nihoyannopoulos P., Kaski J.C., Crake T et al. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1991. — № 18(6). — P. 1463–1470.
7. Singh M., Singh S., Arora R. et al. Cardiac syndrome X: Current concepts // *Int. J. of Card.* — 2010. — Vol. 142. — P. 113–119.
8. Bottcher M., Botker H.E., Helle Sonne et al. Endothelium-Dependent and -Independent Perfusion Reserve and the Effect of L-arginine on Myocardial Perfusion in Patients With Syndrome X // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 1795–1801.
9. Holdright D.R., Lindsay D.C., Clarke D. et al. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries // *British Heart J.* — 1993. — Vol. 70. — P. 513–519.
10. Meeder J.G., Blanksma P.K., Willemsen A.T. Coronary vasomotion in patients with syndrome X: evaluation with positron emission tomography and parametric myocardial perfusion imaging // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1997. — № 25(4). — P. 530–537.
11. Rosen S.D., Uren N.G., Kaski J.C. et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 50–60.
12. Matsuo S., Nakamura Y., Matsumoto T. et al. Detection of coronary microvascular disease by means of cardiac scintigraphy // *Can. J. Cardiol.* — 2002. — № 18(2). — P. 183–186.
13. Vermeltfoort I.A.C., Raijmakers P.G.H., Bondarenko O. et al. Correlation of Myocardial Perfusion on Cardiac Magnetic Resonance Versus Myocardial Perfusion Scintigraphy in Cardiac Syndrome X // *The Open Nucl. Med. J.* — 2009. — Vol. 1. — P. 9–14.
14. Bugiardini R., Manfredini O., Pizzi C. et al. Endothelial Function Predicts Future Development of Coronary Artery Disease A Study of Women With Chest Pain and Normal Coronary Angiograms // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 2518–2523.
15. Pizzi C., Manfredini O., Fontana F. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Cardiac Syndrome X Role of Superoxide Dismutase Activity // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 53–58.
16. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlaeger H. et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1989. — Vol. 14. — P. 1181–1190.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА У ЛИЦ С АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*Л.Б. Митрофанова¹, Н.А. Митрофанов¹, В.В. Грохотова¹, М.В. Гордеева²,
А.В. Пахомов¹, Р.Б. Татарский¹, Д.С. Лебедев¹, Г.Б. Ковальский³*

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург, Россия

Митрофанова Любовь Борисовна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патоморфологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Митрофанов Николай Алексеевич* — кандидат медицинских наук, врач отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Грохотова Вера Владимировна* — врач-кардиолог отделения рентгенохирургии аритмий и электрокардиостимуляции ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Гордеева Марина Валентиновна* — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ клинической кардиологии СПбГУ; *Пахомов Артем Вячеславович* — кандидат медицинских наук, зав. отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Татарский Роман Борисович* — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения рентгенохирургии аритмий и электрокардиостимуляции ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Лебедев Дмитрий Сергеевич* — доктор медицинских наук, заведующий НИО интервенционной аритмологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Ковальский Георгий Борисович* — доктор медицинских наук, профессор, председатель Научной ассоциации патологоанатомов Санкт-Петербурга, начальник ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 8 (812) 702–68–29. E-mail: lubamitr@rambler.ru (Митрофанова Л.Б.).

Резюме

Выполнены гистологическое, иммуногистохимическое, морфометрическое исследование 47 эндомиокардиальных биопсий и 33 сердец с большим морфологическим критерием диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка по определению Marcus F.I. et al. [2010], а также прижизненная и посмертная магнитно-резонансная томография сердца. Средняя остаточная площадь кардиомиоцитов составила $39,7 \pm 12,8$ %, средний диаметр кардиомиоцитов — $10,4 \pm 1,5$ мкм. Во всех случаях определялись атрофия мышечных волокон, липоматоз и фиброз правого желудочка, в 44 % — миокардит, в 42 % — пролапс митрального клапана, в 33 % дискмплексация мышечных волокон правого желудочка. Наиболее информативные признаки для диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка с помощью магнитно-резонансной томографии — диссинхрония сокращения правого желудочка, а при морфологическом исследовании — остаточная площадь кардиомиоцитов и атрофия мышечных волокон правого желудочка. Снижение или очаговое отсутствие экспрессии γ -катенина в мышечных волокнах наблюдается только у 60 % пациентов.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия правого желудочка, магнитно-резонансная томография, эндомиокардиальная биопсия.

COMPARISON OF MORPHOLOGICAL STUDIES AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE HEART IN PATIENTS WITH ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA

*L.B. Mitrofanova¹, N.A. Mitrofanov¹, V.V. Grohotova¹, M.V. Gordeeva²,
A.V. Pahomov¹, R.B. Tatarskii¹, D.S. Lebedev¹, G.B. Kovalskii³*

¹ *Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Saint-Petersburg, Russia*

² *Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia*

³ *State-Financed Health Institution «City Morbid Anatomy Bureau», Saint-Petersburg, Russia*

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel.: 8 (812) 702–68–29. E-mail: lubamitr@rambler.ru (Lubov B. Mitrofanova — MD, Head of Research Laboratory of Pathomorphology).

Abstract

Morphometric and histologic study and immunohistochemical analysis of 47 endomyocardial biopsies and 33 hearts with a major diagnostic criterion for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia after Marcus F.I. et al [2010] were carried out. Intravital cardiac MRI and post-mortem MRI were also performed. Average residual cardiomyocyte area was $39,7 \pm 12,8$ %, average cardiomyocyte diameter was $10,4 \pm 1,5$ μm . All the cases showed the atrophy of muscle fibres, fatty infiltration and fibrosis in the right ventricular. 44 % of the patients had myocarditis, 42 % had mitral valve prolapse and 33 % — discomplexation of muscle fibres in the right ventricular. The most informative feature for the diagnosis of the arrhythmogenic right ventricular dysplasia using MRI is right ventricle dissynchrony. The most informative features in the morphological study are the residual cardiomyocyte area and the atrophy of muscle fibres in the right ventricular. Decrease in or focal γ -catenin expression in muscle fibres was observed only in 60 % of the patients.

Key words: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, magnetic resonance imaging, endomyocardial biopsy.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 16.06.13.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) — первичная кардиомиопатия, характеризующаяся прогрессирующим замещением миокарда правого желудочка (ПЖ), а затем и левого желудочка (ЛЖ) жировой и фиброзной тканью [1]. Это генетически-детерминированное заболевание, связанное с наследственной патологией межклеточных соединений — десмосом кардиомиоцитов (КМЦ). В настоящее время известны генные мутации для 35–40 % форм АДПЖ. Болезнь часто сопровождается миокардитом, в 80 % случаев проявляется до 40 лет, в 50 % дебютирует с фатальной желудочковой тахикардией и внезапной сердечной смерти (ВСС). Патогенез АДПЖ до конца не ясен. Диагностика заболевания с помощью эхокардиографического исследования, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) находится в стадии совершенствования [2].

Цель исследования: совершенствование диагностики АДПЖ, в том числе, при сопоставлении данных морфологического исследования и МРТ

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили ЭМБ 47 пациентов (23 мужчины и 24 женщины, средний возраст 38 ± 14 лет) и сердца 33 умерших ВСС (25 мужчин и 8 женщин, средний возраст 31 ± 8 лет) с большим морфологическим критерием диагностики АДПЖ по определению Marcus F.I. et al. [3], истории болезни и данные МРТ сердца. Проводились: 1) вскрытие сердца по типу «буханки хлеба» параллельными срезами от верхушки до основания через 0,5 см с последующей органометрией, 2) гистологическое исследование парафиновых срезов 4–5 образцов из верхушки, выносящего тракта ПЖ, межжелудочковой перегородки (все 80 случаев), передней и боковой стенок ЛЖ (33 аутопсийных случая) с применением окрасок гематоксилином-

эозином и по ван Гизону, 3) морфометрия с определением относительной площади липоматоза, фиброза, интерстициума и мышечных волокон, а также среднего диаметра КМЦ с помощью анализатора изображения LeicaScore [4] (80 случаев), 4) иммуногистохимический (ИГХ) анализ с использованием антител к HLA-DR, IgM, CD3, CD45, γ -катенину, десмину, дистрофину N, винкулину, эмерину, коннексину 43 (47 случаев), 5) прижизненная (41 случай) и посмертная МРТ сердца (15 случаев), 6) сравнение срезов сердца при вскрытии с виртуальными срезами при МРТ, которая проводилась на 3,0 Тл МР-томографе MAGNETOM (Siemens) с использованием T1- и T2-режима с подавлением сигнала от жировой ткани и без, кинорежима SSFP. Изображения отсроченного контрастирования были получены после введения инъекции хелата гадолиния периферическим доступом с помощью двухмерной последовательности SSFP-IR (True-FISP). Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS. Статистически достоверными различиями между группами (t-test и непараметрическое сравнение) считались различия при $p < 0,05$. Вычислялись чувствительность и специфичность метода МРТ.

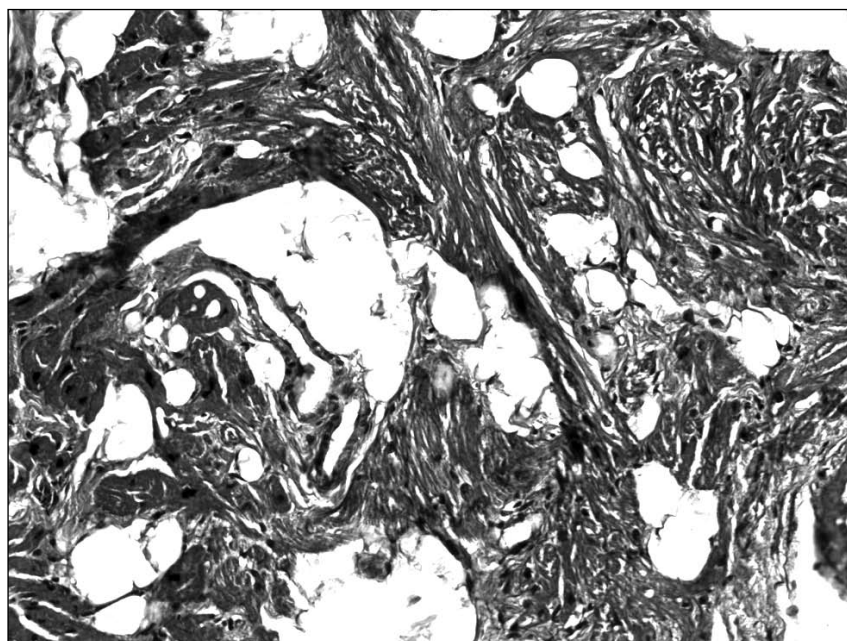
Результаты исследования

Все 47 пациентов с большим морфологическим критерием АДПЖ по ЭМБ имели желудочковые нарушения ритма: эпизоды устойчивой или неустой-

чивой желудочковой тахикардии или желудочковую экстрасистолию. Аритмия дебютировала у пациентов в разных возрастных группах — от 7 до 56 лет, в среднем в $35 \pm 2,9$ лет. Семейный анамнез ВСС был у 17 % больных, ВСС в анамнезе имело так же 17 % пациентов.

Гистологическое исследование ЭМБ выявило липоматоз, фиброз, дистрофические изменения и атрофию мышечных волокон ПЖ во всех случаях (рис. 1). В 19 из 47 случаев (44 %) в соответствии с Marburg Classification [1999] и учетом данных ИГХ исследования был выявлен миокардит: в 13 случаях активный, в 4 — хронический, в 2 — пограничный. Относительная площадь липоматоза была от 2 до 73 %, в среднем $34,3 \pm 13,4$ %; относительная площадь фиброза — от 2 до 70 %, в среднем $36,7 \pm 16,3$ %; относительная суммарная площадь КМЦ — от 12 до 49 %, в среднем $39,7 \pm 12,8$ %; относительная площадь интерстициума — от 1,6 до 13,6 %, средний диаметр КМЦ — от 8 до 14 мкм, в среднем $10,4 \pm 1,5$ мкм (табл.). При ИГХ исследовании очаговое отсутствие экспрессии γ -катенина в мышечных волокнах наблюдалось у 60 % пациентов, гранулярная экспрессия десмина — у 1, очаговое отсутствие экспрессии коннексина 43 — у 1, винкулина — у 1. Экспрессия эмерина и дистрофина соответствовала норме. Диагноз АДПЖ по совокупности клинико-морфологических критериев Marcus F.I. et al. [2010] был поставлен 42 (90 %) из 47 пациентов с большим морфологическим кри-

Рисунок 1. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Дискомплексация мышечных волокон, атрофия кардиомиоцитов, липоматоз и фиброз передней стенки правого желудочка. Окраска трихромом Массона, x200



Таблица

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ
С АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Морфологические показатели:	Значения показателей и количество случаев
Средняя относительная площадь липоматоза	34,3 ± 13,4 %
Средняя относительная площадь фиброза	36,7 ± 16,3 %
Средняя остаточная площадь кардиомиоцитов	39,7 ± 12,8 %
Средний диаметр кардиомиоцитов	10,4 ± 1,5 мкм
Очаговое отсутствие экспрессии γ -катенина (% случаев)	60 %
Средняя толщина передней стенки ПЖ	0,14 ± 0,07 см
Средняя масса сердца	380 ± 59 г
Средняя площадь ПЖ	145 ± 32 см ²
Аневризма ПЖ (% случаев)	30 %
Наличие жира в ЛЖ (% случаев)	54 %
Наличие фиброза в ЛЖ (% случаев)	33 %
Повышенная трабекулярность ПЖ (% случаев)	12 %
Повышенная трабекулярность ЛЖ (% случаев)	7 %
Дискомплексация мышечных волокон ПЖ (% случаев)	33 %
Миокардит (% случаев)	44 % по ЭМБ и 33 % по аутопсийному материалу
Магнитно-резонансные показатели:	
Диссинхрония ПЖ (% случаев)	82 %
Липоматоз ПЖ (% случаев)	65 %
ФВ ПЖ ≤ 45 % (% случаев)	65 %
Индекс КДО ПЖ ≥ 100 мл/мм ² у мужчин и ≥ 90 мл/мм ² у женщин (% случаев)	70 %
Аневризма ПЖ (% случаев)	8 %
Аневризма ЛЖ (% случаев)	8 %
Пролапс митрального клапана (% случаев)	42 %
Аневризма овальной ямки (% случаев)	4 %

Примечание: ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек; ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка; индекс КДО ПЖ — отношение конечного диастолического объема правого желудочка к площади поверхности тела.

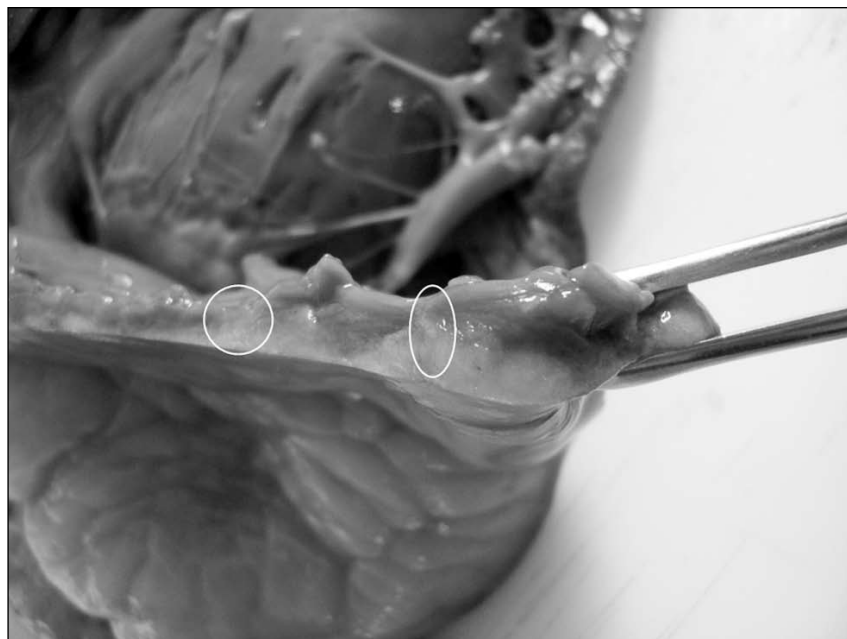
териум. У 1 из 5 пациентов без АДПЖ была выявлена десминопатия с фенотипом дилатационной кардиомиопатии и аневризмой верхушки ЛЖ, у 1 — винкулинопатия с фенотипом дилатационной кардиомиопатии, у 2 — алкогольная кардиомиопатия, у 1 — только активный миокардит.

При МРТ диссинхрония сокращения ПЖ была выявлена у 82 % пациентов, липоматоз ПЖ — у 65 %, отношение конечного диастолического объема ПЖ к площади поверхности тела ≥ 100 мл/мм² для мужчин и ≥ 90 мл/мм² для женщин было у 70 %, фракция выброса ПЖ ≤ 45 % — у 65 %, аневризма ПЖ — у 8 %, ЛЖ — у 8 %, овальной ямки — у 4 %. Акинезия ПЖ не выявлялась. Липоматоз ЛЖ наблюдался у 17 % пациентов, а межжелудочковой перегородки — у 21 %. Миокардит по ЭМБ был подтвержден МРТ во всех случаях. У 42 % пациентов был выявлен пролапс митрального клапана,

у 13 % — повышенная трабекулярность ЛЖ, у 4 % — некомпактный миокард ЛЖ.

У лиц с ВСС средняя масса сердца составила 380 ± 59 г. Средняя площадь ПЖ была значительно выше нормы — 145 ± 32 см², периметр трикуспидального клапана больше 12 см был у 72 % пациентов, аневризма ПЖ — у 30 %, средняя толщина передней стенки ПЖ — 0,14 ± 0,07 см. В 38 % наблюдений замещение жировой тканью миокарда передней стенки ПЖ составило более половины толщины стенки, еще в 38 % — была вовлечена практически вся толщина стенки (рис. 2), в 24 % — липоматоз ПЖ выглядел в виде вкраплений. Очаги фиброза в ПЖ макроскопически визуализировались только в 9 % случаев. В межжелудочковой перегородке макроскопически липоматоз определялся у 18 % пациентов, а очаги фиброза — у 6 %, а в ЛЖ очаги фиброза и липоматоза не были видны. В 12 %

Рисунок 2. Аритмогенная дисплазия правого желудочка.
Распространение жировой инфильтрации на всю толщину передней стенки правого желудочка (обведено)



случаев была обнаружена жировая инфильтрация правого предсердия, а в 6 % — левого, в 12 % — повышенная трабекулярность ПЖ с соотношением толщины трабекул к истинной толщине стенки 5:1 и 6:1, у 2 больных — дефект межпредсердной перегородки, у 1 — соединительнотканная дисплазия трикуспидального клапана, у 2 — соединительнотканная дисплазия митрального клапана с пролапсом створок (6 %). При гистологическом исследовании у всех пациентов остаточная площадь КМЦ в ПЖ была менее 50 % за счет жировой инфильтрации и фиброза, средний диаметр КМЦ — $8,9 \pm 1,2$ мкм. У 33 % был выявлен миокардит; у 6 из 11 больных — активный. Гистологически липоматоз в ЛЖ наблюдался в 54 % случаев, фиброз — в 33 %, а в межжелудочковой перегородке — соответственно в 39 % и 24 % наблюдений, причем преимущественно субэпикардially. Дискомплексация мышечных волокон была выявлена в ПЖ у 33 % больных, в ЛЖ — у 9 %, в правом предсердии — у 6 %.

При МРТ в 64 % случаях было получено совпадение результатов по локализации липоматоза в ПЖ. В некоторых случаях не удавалось достичь полного подавления сигнала от участков жировой инфильтрации из-за ее сочетания с фиброзом и мышечными пучками, хотя эти зоны имели типичный для липоматоза высокоинтенсивный сигнал на T1 взвешенных изображениях (рис. 3, 4, 5, 6). В остальных 36 % жировая инфильтрация не визуализировалась из-за мозаичного расположения мелких очажков липоматоза (и фиброза) размером до 1 мм.

Статистический анализ показал, что наиболее информативными признаками для диагностики АДПЖ при морфологическом исследовании являются остаточная площадь КМЦ менее 50 % и средний диаметр миоцитов ПЖ менее 12 мкм, а при МРТ сердца — диссинхрония сокращения ПЖ, увеличение индекса конечного диастолического объема ПЖ и визуализация липоматоза. Причем самый значимый признак — диссинхрония сокращения. Снижение фракции выброса, дилатация и аневризма ПЖ — менее значимые параметры. Чувствительность метода МРТ составила 91,3 %, а специфичность — 100 %.

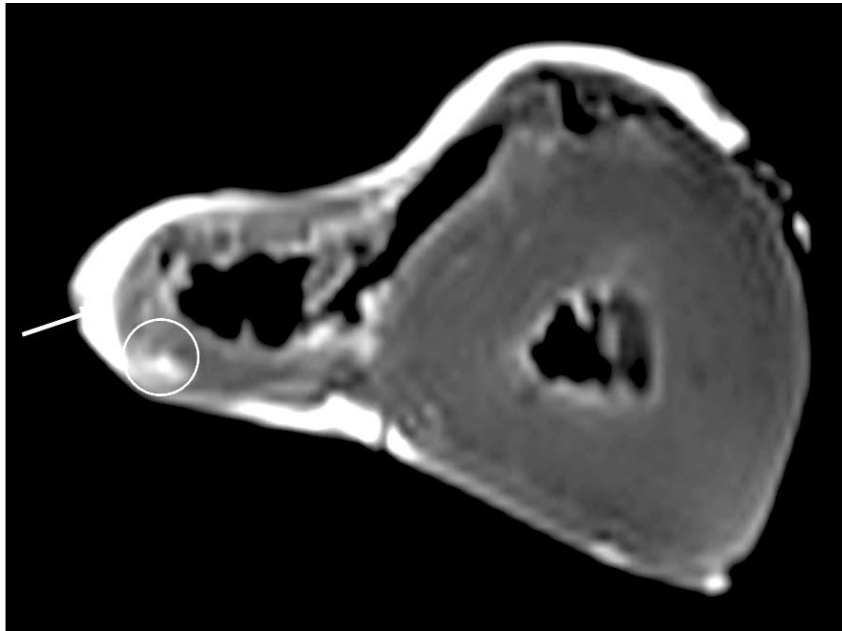
Обсуждение результатов

Результаты исследования показали, что наиболее информативным морфологическим признаком АДПЖ является остаточная площадь КМЦ в ПЖ менее 50 %, что полностью соответствует критериям заболевания. Обращает на себя внимание еще один достоверный признак заболевания — атрофия мышечных волокон, которая, выявлялась у 100 % исследованных пациентов и, по-видимому, генетически детерминирована. Об этом факте сообщают и другие авторы [5], уточняя, что в отличие от болезни Uhl, при рождении атрофия КМЦ не определяется, она прогрессирует с возрастом. На наш взгляд, именно этот процесс наряду с дефектом сцепления миоцитов во вставочных дисках из-за мутаций в генах белков десмосом, является ведущим звеном в процессе дилатации, формировании аневризмы ПЖ и прогрессировании сердечной недостаточности.

Рисунок 3. Аритмогенная дисплазия правого желудочка.

Посмертная поперечная двухкамерная магнитно-резонансная томограмма сердца, выполненная в режиме T1 взвешивания. В задней стенке правого желудочка выявляется интрамуральный участок с высокоинтенсивным сигналом (обведен).

На границе передней и задней стенок правого желудочка визуализируется зона с высокоинтенсивным сигналом, распространяющаяся от эпикардиальной жировой клетчатки (стрелка)

**Рисунок 4. Аритмогенная дисплазия правого желудочка.**

Посмертная поперечная двухкамерная томограмма сердца, выполненная в режиме T1 взвешивания с подавлением сигнала от жировой ткани.

В задней стенке правого желудочка выявляется интрамуральный участок без сигнала (обведен).

На границе передней и задней стенок правого желудочка визуализируется зона без полного подавления сигнала, распространяющаяся от эпикардиальной жировой клетчатки (стрелка). Обе зоны соответствуют расположению зон с высокоинтенсивным сигналом на T1 взвешенном изображении (рис. 3)

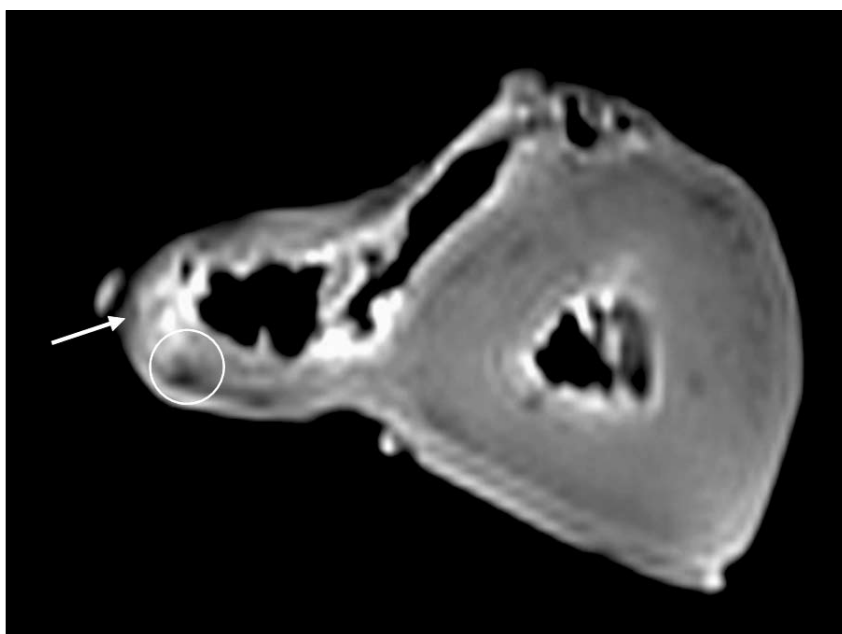


Рисунок 5. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Сердце, вскрытое по типу «буханки хлеба» параллельными срезами от верхушки до основания через 0,5 см после посмертной магнитно-резонансной томографии. Срез соответствует виртуальному срезу на рис. 3 и 4. Очаги интрамурального липоматоза и жировой инфильтрации, распространяющейся от эпикарда в миокард правого желудочка (обведены)

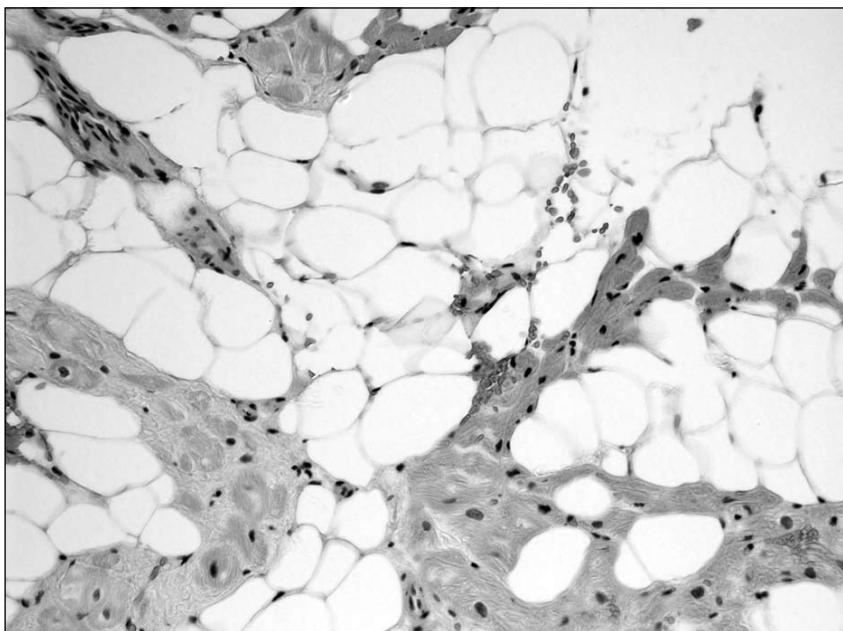


К нарушениям сердечного ритма, очевидно, приводит неоднородная структура миокарда за счет его фиброзно-жирового замещения. В нашем исследовании среднее соотношение — мышечные волокна: жировая инфильтрация: поля фиброза было 1:1:1, что полностью объясняет наличие жизнеугрожающих аритмий у пациентов. А. Asimaki et al [2009] во всех исследованных ими 11 ЭМБ с АДПЖ обнаружили снижение экспрессии плакоглобина. На нашем материале 47 ЭМБ мы убедились, что этот признак выявляется не во всех случаях (в 60 %). Исследуя аутопсийный материал, забранный из зоны «треугольника дисплазии» и сопоставляя гистологические изменения с макроскопическими (истончение стенки ПЖ, увеличение его площади, наличие липоматоза, аневризмы) мы пришли к выводу, что критерии Marcus F.I. et al. [2010] корректно экстраполировать и на результаты секционного анализа. Некоторые авторы сообщают о бивентрикулярных и леводоминирующих формах АДПЖ [6]. С последней формой мы не встречались, а мелкоочаговый фиброз в ЛЖ при прижизненной МРТ и посмертном морфологическом исследовании наблюдали у трети больных. Мелкоочаговую жировую инфильтрацию в боковой стенке ЛЖ гистологически диагностировали у половины больных с АДПЖ, что полностью соответствует данным Thiene G. et al [2007]. Детальная МРТ позволила выявить у 42 % больных пролапс митрального клапана. Подобную форму АДПЖ описывают как Венецианскую кардиомиопатию. Известна также

АДПЖ, обусловленная мутацией гена $TGF\beta 3$. В то же время, роль $TGF\beta 3$ доказана и в патогенезе пролапса митрального клапана [7]. Этот фактор участвует в эмбриогенезе клапанов сердца и противодействуют $TGF\text{-}\beta 1$ -индуцированной продукции внеклеточного матрикса фибробластами. Сочетание АДПЖ с повышенной трабекулярностью ПЖ, которое мы выявили у 12 % больных, впервые было описано в 2008 году [8] и, вероятно, является синдромом. Интересным фактом является и сочетание АДПЖ с повышенной трабекулярностью ЛЖ, в том числе, с некомпактным миокардом ЛЖ. Описания сочетания АДПЖ с дискомплексацией мышечных волокон не только в ПЖ, которое определялось у трети наших больных, но в ЛЖ и в правом предсердии, мы также не встретили в литературе.

По нашим данным чувствительность метода МРТ — 91,3 %, специфичность — 100 %, а наиболее значимым признаком является диссинхрония сокращения ПЖ, что объясняется, по-видимому, патологическими изменениями в межклеточных контактах сократительного миокарда, так как АДПЖ является болезнью десмосом. Предполагается [9], что наиболее чувствительным диагностическим признаком заболевания при МРТ является визуализация жира, а самым специфичным увеличение ПЖ. В то же время, как показывает наше исследование аутопсийного материала, МРТ может быть малоинформативной при мозаичном липоматозе, когда размер очажков менее 1 мм.

Рисунок 6. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Интрамуральный участок липоматоза правого желудочка (из обведенной зоны на рис. 5). Атрофия кардиомиоцитов, фиброз, жировая инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, х200



Выводы

1. Для объективного морфологического диагноза АДПЖ необходимо определение остаточной площади мышечных волокон и среднего диаметра КМЦ правого желудочка. Снижение или очаговое отсутствие экспрессии γ -катенина в мышечных волокнах наблюдается только у 60 % пациентов.
2. Наиболее значимым признаком АДПЖ по МРТ является диссинхрония сокращения ПЖ.
3. В ряде случаев выявлено сочетание АДПЖ с пролапсом митрального клапана, повышенной трабекулярностью и дискомплексацией мышечных волокон правого и левого желудочков.

*Работа выполнена в НИИ патоморфологии
ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.*

Литература

1. Elliot P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart. J.* — 2008. — Vol. 29, № 2. — P. 270–276.
2. Asimaki A., Tandri H., Huang H. et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1075–1084.
3. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed Modification of the Task Force Criteria // *European Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 806–814.
4. Митрофанова Л.Б., Бецул О.В., Наумова Е.Ю. Диагностика аритмогенной дисплазии правого желу-

дка по эндомикардиальной биопсии и роль вирусов в патогенезе заболевания // *Арх. Пат.* — 2011. — Vol. 73, № 5. — P. 27–30.

5. Thiene G., Corrado D., Basso C., et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // *J. of Rare Diseases.* — 2007. — Vol. 2. — P. 45.

6. Corrado D., Basso C., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update // *Heart.* — 2009. — Vol. 95. — P. 766–773.

7. Obayashi K., Miyagawa-Tomita S., Matsumoto H. et al. Effects of transforming growth factor- β 3 and matrix metalloproteinase-3 on the pathogenesis of chronic mitral valvular disease in dogs // *Am. J. Vet. Res.* — 2011. — Vol. 72, № 2. — P. 194–202.

8. Song Z.-Z. A combination of right ventricle hypertrabeculation/noncompaction and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Cardiovasc Ultrasound.* — 2008. — Vol. 6. — P. 63.

9. Tandri H., Castillo E., Ferrari V.A. et al. Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 11. — P. 2277–2284.