БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова

Санкт-Петербург
2011

БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

Главный редактор
Е.В. Шляхто

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

Секретарь
Н.Г. Авдонина

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)

Editor-in-Chief
E. Shlyakhto

Vice-editors
A. Konradi
M. Karpenko

Secretary
N. Avdonina

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 и социального развития 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, 702 37 34

Тираж 1100 экз. ISSN 2078–8150

Верстка
и оригинал макет ООО „ИнфоРА"

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

Тематическая рассылка по специалистам.

Подписка по каталогу агентства "Роспечать"-
подписной индекс 57992

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

СОДЕРЖАНИЕ

КАРДИОЛОГИЯ

Моисеева О.М. Спорные вопросы лечения миокардитов. 5

Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Профилактика рецидивирования фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии. 14

Богданов Д.В., Болдырева М.О. ЭКГ-диагностика при гипертрофической кардиомиопатии. 21

Масанова Ф.М. и др. Динамика параметров кардиореспираторной системы спортсменов в зависимости от периода годичного тренировочного цикла. 26

Карелкина Е.В. и др. Циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники у больных АГ с различной степенью поражения органов-мишеней. 31

Иванов С.Г. и др. Фенотипические особенности пациентов с ХСН ишемической этиологии с делеционным полиморфизмом гена АПФ (I/D). 37

Бармашева А.А. и др. Системные формы амилоидоза и локальный амилоидоз слизистой оболочки полости рта в структуре синдрома тяжелой сердечной недостаточности. 42

Сипсовский В.Г. и др. Случай диагностики тромботической микроангиопатии. 49

Митрофанова Л.Б. и др. Морфологические критерии аритмогенной дисплазии правого желудочка и роль вирусов в патогенезе заболевания. 55

КАРДИОХИРУРГИЯ

Гурщенков А.В. и др. Редукция полости левого предсердия при хирургической коррекции порока митрального клапана. 60

Успенский В.В. и др. Хирургическое лечение аневризм корня аорты, сочетающихся с аортальной недостаточностью. 66

Иртюга О.Б. и др. Частота выявления аневризмы восходящего отдела аорты и механизм развития по данным регистра ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. 73

Гордеев М.Л. и др. Хирургическая тактика при лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии с флотирующими тромбами в правом желудочке сердца (клиническое наблюдение). 79

Осадчий А.М. и др. Саркоматозная мезотелиома перикарда. 84

Шлойдо Е.А., Сухов В.К. Спиртовая абляция межжелудочковой перегородки и коронарное стентирование при сочетании обструктивной ГКМП и ИБС. 89

НЕОНАТАЛОГИЯ

Иванов Д.О. и др. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных. 94

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ

Малев Э.Г. и др. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. 113

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

Глубокоуважаемые читатели!

В очередном номере журнала мы познакомим Вас с результатами исследований в области диагностики и лечения некоронарогенной патологии сердца, которая традиционно представлена такими нозологическими формами как врожденные и приобретенные пороки сердца, эндо-, мио- и перикардиты, первичные и вторичные кардиомиопатии. В оригинальных работах анализируются возможности ЭКГ-диагностики гипертрофической кардиомиопатии и перспективы лечения данного заболевания с помощью спиртовой септальной абляции, а также опубликованы данные о частоте встречаемости системных форм амилоидоза и роли циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников в развитии хронической сердечной недостаточности. Отдельно обсуждаются вопросы патогенеза и хирургического лечения аневризм восходящего отдела аорты, распространенность пролапса митрального клапана в Российской популяции, а также влияние редукции полости левого предсердия на результаты клапанной хирургии у больных с митральными пороками сердца. Помимо этого, в журнале представлены интересные клинические случаи, обзор литературы, который знакомит читателей с легочной гипертензией у новорожденных, и анализ публикаций, посвященный спорным вопросам лечения воспалительных заболеваний миокарда.

Редакционная коллегия благодарит всех своих читателей за поддержку и надеется, что опубликованные в номере работы заинтересуют врачей различных специальностей и расширят их знания о патогенезе некоронарогенных заболеваний сердца.

С уважением, член редколлегии журнала,
заместитель директора института сердца и сосудов,
заведующая научно-исследовательским отделом
некоронарогенных заболеваний сердца
ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова,
д.м.н. О.М. Моисеева

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ МИОКАРДИТОВ

О.М. Моисеева

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.

Моисеева Ольга Михайловна – доктор медицинских наук, заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: omoiseeva@front.ru (Моисеева Ольга Михайловна).

Резюме.

Несмотря на значительный прогресс в изучении воспалительных заболеваний сердца, диагноз миокардит является непростой задачей для большинства врачей. В данном обзоре представлен современный подход к лечению миокардита. В статье проанализированы эффективность и безопасность различных методов лечении миокардита.

Ключевые слова: миокардит, лечение.

DISPUTABLE ISSUES OF TREATMENT OF MYOCARDITIS

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., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: omoiseeva@front.ru (Olga M. Moiseeva – DM, Vice-director of the Heart and Vascular Institute, Head of Research Departament noncoronary heart disease of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

Despite considerable progress in the study of inflammatory heart diseases, the diagnosis of myocarditis for most physicians is a challenge. The aim of this review is to provide a current approach to the treatment of myocarditis. Efficacy and safety of various treatments of myocarditis were analyzed in this article.

Key words: myocarditis, treatment.

Статья поступила в редакцию: 04.09.2011, принята к печати 12.09.2011.

Представления об эффективности и безопасности различных методов лечения сегодня формируются на основе принципов доказательной медицины. Однако, проведение контролируемых клинических исследований, без которых не существует современной доказательной медицины, при воспалительных заболеваниях миокарда крайне затруднено, что, вероятно, обусловлено отсутствием как патогномоничных симптомов заболевания, так и четкого алгоритма диагностики миокардита. Кроме того, высокая частота спонтанного выздоровления, нередко достигающая 57%, вносит дополнительные коррективы в результаты клинических исследований [1]. Поэтому рекомендации по применению большинства методов лечения миокардитов основаны на результатах неконтролируемых клинических исследований или представляют собой мнение экспертов. Спектр предлагаемых в настоящее время методов лечения воспалительных заболеваний миокарда чрезвычайно широк, но сравнительной оценки их эффективности и безопасности, по-прежнему, не существует. Попытаемся проанализировать возможности различных методов, руководствуясь основными принципами ведения больных с сердечной недостаточностью (СН), в соответствии с которыми терапия должна предотвращать развитие симптомов заболевания, устранять их, замедлять прогрессирование болезни, улучшать качество жизни и прогноз заболевания [2].

Пациентам с активным миокардитом в дебюте заболевания показано ограничение двигательного режима, так как физическая активность может усилить репликацию вируса и негативно влиять на прогноз заболевания [3, 4]. Всем пациентам с воспалительными заболеваниями миокарда показана стандартная терапия СН с учетом степени тяжести и темпов прогрессирования заболевания. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) не только относятся к препаратам первой линии для лечения СН, они оказывают прямое воздействие на основные звенья патогенеза воспалительных заболеваний миокарда. Антиапоптотическое и противовоспалительное действие блокады ренин-ангиотензиновой системы в миокарде связано со снижением продукции активированными Т-лимфоцитами провоспалительных цито- и хемокинов, с уменьшением повреждающего действия цитотоксических Т-лимфоцитов, а также с влиянием этих классов лекарственных препаратов на дифференцировку и миграцию В-лимфоцитов, продукцию ими миозин-специфичных аутоантител [5,6]. Однако, плейотропные свойства ингибиторов АПФ и АРА при воспалительных заболеваниях миокарда подтверждены только на экспериментальных моделях аутоиммунного миокардита.

В соответствии с общими принципами терапии СН гемодинамически стабильным пациентам с воспалительными заболеваниями миокарда должны быть назначены бета-адреноблокаторы, которые, наряду с подавлением активности симпато-адреналовой системы, снижают уровень провоспалительных цитокинов и обладают кардиопротективными свойствами [7,8].

В числе основных средств лечения СН остаются сердечные гликозиды. Но как показывают результаты экспериментальных исследований, назначение сердечных гликозидов при миокардите усиливает повреждение кардиомиоцитов, индуцирует экспрессию и продукцию провоспалительных цитокинов, увеличивает лимфоцитарную инфильтрацию в миокарде и снижает выживаемость экспериментальных животных [9]. Однако, дозы дигоксина, которые использовались в эксперименте, в 12 раз превышали среднетерапевтические дозы, применяемые в клинической практике. Учитывая экспериментальные данные, а также клинический опыт, назначение сердечных гликозидов у больных с подозрением на миокардит требует особого обоснования и в дальнейшем тщательного мониторирования в связи с высоким риском развития жизнеопасных нарушений ритма и проводимости.

У 50% больных с дифтерийным миокардитом, 19% больных с саркоидозом сердца, 18% больных с гигантоклеточным миокардитом и 19% больных с болезнью Лайма развиваются жизнеугрожающие брадиаритмии и/или атриовентрикулярные блокады, требующие проведения временной электрокардиостимуляции (ВЭКС) [10-12]. ВЭКС позволяет снизить риск развития неблагоприятных исходов и обеспечивает безопасный регресс тяжелых нарушений проводимости на фоне этиопатогенетической терапии (класс рекомендаций I, уровень доказательности С) [13]. Напротив, имплантация постоянного ЭКС у больного с атриовентрикулярной блокадой или кардиовертера-дефибриллятора при жизнеопасных желудочковых нарушениях ритма в соответствии с существующими рекомендациями может обсуждаться только при отсутствии клинико-морфологических признаков активного миокардита, а также при наличии оптимальной поддерживающей терапии, в том числе и антиаритмической терапии амиодароном, и только в том случае, если актуриальная выживаемость больного превышает 1 год (класс рекомендаций IIа, уровень доказательности С).

При фульминантном течении миокардит может приводить к развитию острой СН. В этом случае больные нуждаются в госпитализации в блок интенсивной терапии, где для поддержания гемодинамики должны использоваться негликозидные инотропные средства (вазопрессорные амины, ингибиторы фосфодиэстеразы III типа) [14]. Возможность применения левосимендана, препарата нового класса, относящегося к группе сенситизаторов кальция, для лечения миокардита, осложненного острой СН, продемонстрирована лишь в единичных клинических случаях [15]. Вместе с тем, имеются данные, подтверждающие способность левосимендана блокировать апоптоз кардиомиоцитов, оказывая положительное влияние на сократительную способность левого желудочка при остром экспериментальном миокардите, вызванном вирусом Коксаки [16].

Пациентам, резистентным к инотропным лекарственным препаратам, рекомендуется проводить механическую поддержку кровообращения, которая может рассматривать или как «мост к выздоровлению», или как «мост к трансплантации сердца». В качестве вспомогательных средств может применяться баллон для внутриаортальной контрпульсации (класс рекомендаций I, уровень доказательности В), при неэффективности ко-

торого может обсуждаться вопрос об имплантации «искусственного левого желудочка» или «искусственных желудочков сердца» (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [14,17]. Исключение составляют пациенты с тяжелыми системными заболеваниями, полиорганной недостаточностью и активным инфекционным процессом. Преимущества имеют вспомогательные устройства с постоянным типом кровотока, такие как «Импелла», рассчитанные на короткий срок функционирования, или «Инкор» с длительным сроком действия. По данным M.A. Simon и соавторов только у 6,5% больных с имплантированными механическими устройствами, среди которых 11% пациентов с некоронарогенной патологией, зафиксировано долгосрочное восстановление сократительной способности миокарда [18]. У большинства реконвалесцентов с некоронарогенной патологией в процессе обследования диагностирован острый миокардит или перипартальная кардиомиопатия. Применение вспомогательных механических устройств в комплексной терапии острого миокардита позволяет увеличить выживаемость больных и снизить потребность в трансплантации сердца. Причем наиболее востребованными, как показывают результаты исследования M.A. Simon, являются бивентрикулярные вспомогательные устройства.

В случае невозможности имплантации «искусственных желудочков сердца» для коррекции гипоксемии, развивающейся у больных с острой резистентной СН, применяется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). ЭКМО представляет собой видоизмененный экстракорпоральный контур для искусственного кровообращения. Поэтому его использование у терминального больного нецелесообразно. В связи с этим чрезвычайно важно перед применением ЭКМО оценить перспективы восстановления сократительной способности миокарда [19]. По мнению Y.-S.Chen и H.-Y.Yu, ЭКМО более эффективный метод лечения резистентной СН у больных с фульминантным миокардитом, чем «искусственный желудочек», так как приводит к более частому выздоровлению (93% против 73%), при этом сопровождаясь меньшими тромбэмболическими осложнениями (6,7% против 27,3-40%) и коагулологическими проблемами (20% против 45,5%) [20].

Несмотря на интенсивное лечение, трансплантации сердца не удается избежать 1-8% больных с лимфоцитарным и 54% больных с гигантоклеточным миокардитом [21]. Выполнение аллотрансплантации сердца на фоне активного миокардита ассоциировано с увеличением риска возникновения реакции отторжения и нарушений проводимости в донорском органе. В частности, у больных с лимфоцитарным миокардитом риск отторжения возрастает в 2,2 раза, тогда как у больных с гигантоклеточным миокардитом рецидив заболевания в донорском сердце возникает у каждого четвертого пациента и требует проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии.

Как показывает клинический опыт, основные трудности при выборе оптимального метода лечения воспалительных заболеваниях миокарда возникают не в отношении поддерживающей, а этиопатогенетической терапии. Учитывая роль нарушений Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе миокардита, наиболее дискутабельным является вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии. За последние 15 лет эффективность глюкокортикостероидной терапии, а также комбинированной иммуносупрессивной терапии и терапии с использованием биологически активных препаратов в лечение больных с лимфоцитарным миокардитом, диагноз которого подтвержден на основании эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), оценивалась в более чем 20 неконтролируемых клинических исследованиях. Неожиданным оказался тот факт, что назначение иммуносупрессивной терапии, приводившее к быстрому разрешению морфологических изменений, свойственных активному миокардиту, и регрессу неспецифических воспалительных маркеров заболевания, не сопровождалось положительной динамикой глобальной сократительной способности левого желудочка. Поэтому неконтролируемые клинические исследования не ответили на вопрос, связано ли улучшение сократительной способности левого желудочка с проводимой иммуносупрессивной терапией или обусловлено стандартной терапией СН и процессом спонтанного выздоровления [22].

В отечественной литературе для лечения миокардитов легкой и средней степени тяжести рекомендуется назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хорошо известные как эффективные лекарственные средства для лечения воспалительных заболеваний перикарда [3,23]. Вместе с тем, многочисленные экспериментальные исследования показали, что НПВП в 2-3 раза увеличивают некроз кардиомиоцитов и выраженность воспалительных изменений в миокарде. Кроме того, препараты негативно влияют на выживаемость экспериментальных животных с миокардитом, вызванном Коксаки вирусом B3 и B4 [24]. Причиной парадоксального влияния НПВП на течение миокардита может быть нарушение элиминации вируса на фоне подавления продукции интерферона, усиление интерлейкин-2-опосредованных цитотоксических эффектов и микроциркуляторные нарушения, обусловленные снижением синтеза простациклина. Учитывая механизм действия НПВП при миокардите, становится понятным, почему максимальный отрицательный эффект зафиксирован при назначении препаратов в острую стадию заболевания. Кроме того, НПВП снижают эффективность диуретиков и ингибиторов АПФ, применяемых в качестве стандартной терапии у больных с миокардитами [25]. Ввиду отсутствия контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности НПВП у больных с миокардитом, в настоящее время не рекомендуется рутинно назначать НПВП больным с миокардитом при отсутствии клинических проявлений перикардита.

Пациентам с тяжелым течением миокардита в отечественной литературе рекомендуется назначать преднизолон в дозе 30-40 мг/сутки в течение 1,5-2 месяцев с постепенной отменой и переходом на терапию НПВП и препараты аминохинолиного ряда [26]. Последние, несмотря на свои положительные плейотропные эффекты: антитромботические, гиполипидемические и гипогликемические, не имеют доказательной базы, подтверждающей эффективность данного класса лекарственных препаратов при воспалительных заболеваниях миокар-

да. Напротив, в литературе можно найти описания отдельных клинических случаев развития нарушений проводимости и токсических повреждений миокарда при длительном применении аминохинолиновых препаратов [27].

Возвращаясь к анализу результатов рандомизированных клинических исследований эффективности иммуносупрессивной терапии у больных с миокардитами, следует отметить, что во всех исследованиях преднизолон назначался в дозе 1мг/кг веса/сутки. Дело в том, что при выборе оптимальной дозы преднизолона руководствуются, прежде всего, достижением максимального противовоспалительного эффекта. Известно, что назначение преднизолона в дозах, превышающих 1 мг/кг веса/сутки, не сопровождается дальнейшим усилением иммуносупрессивного эффекта, но приводит к значительному увеличению частоты побочных явлений. Снизить суточную дозу преднизолона при сохранении необходимого уровня иммуносупрессии, за счет так называемого стероид-сберегающего эффекта, позволяет комбинированная иммуносупрессивная терапия.

Результаты первого рандомизированного клинического исследования, в котором оценивалась эффективность терапии преднизолоном у 52 пациентов с недавно возникшей дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), чрезвычайно сложны для интерпретации. Дело в том, что Далласские критерии миокардита выявлены только у 13% обследованных. Кроме того, биопсийный материал не анализировался ни на наличие вирусного генома, ни на иммуногистохимические маркеры воспаления [28]. По данным этого исследования кортикостероидная терапия в сочетании со стандартной терапией СН не приводила к увеличению 2-х летней выживаемости больных. Вместе с тем, у всех пациентов с гистологически документированным миокардитом при контрольной ЭМБ признаки активного воспалительного процесса отсутствовали.

Практически одновременно с работой R.D. Latham опубликованы и данные рандомизированного клинического исследования J.E. Parrillo и соавторов, анализирующего эффективность кортикостероидов у больных с «воспалительными кардиомиопатиями» [29]. Среди 102 больных с ДКМП, включенных в исследование, у 60 пациентов выявлены гистологические, лабораторные или МРТ признаки миокардита. На фоне 3-х месячной терапии преднизолоном (60мг/сутки) отмечено увеличение глобальной сократительной способности на 4,3±1,5% (p=0,005) по сравнению с 2,1±0,8% (p=0,054) в группе, где пациенты получали только стандартную терапию СН. Интересен тот факт, что положительная динамика зарегистрирована только у больных с документированным миокардитом: в 67% случаев в группе терапии преднизолоном и в 28% случаев в группе стандартной терапии (p=0,004). Дальнейшая терапия преднизолоном сроком до 6 месяцев по интермиттирующей схеме приема (60мг через день) не улучшала клиническую ситуацию. По мнению авторов, причиной снижения эффективности преднизолона было уменьшение дозы препарата. Впрочем, этот аргумент представляется достаточно спорным, учитывая минимальные, хотя и достоверные изменения эхокардиографических показателей, при тех многочисленных побочных эффектах, которые связаны с приемом больших доз преднизолона.

В 1995г опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования MTT (Myocarditis Treatment Trial), в которое из 2233 больных с подозрением на миокардит отобрано 111 пациентов с морфологически документированным заболеванием и фракцией выброса 0,24±0,10 [30]. Больные были рандомизированы на 3 равные по количеству больных группы в зависимости от характера лекарственной терапии: группу преднизолон + азатиоприн, группу преднизолон + циклоспорин А и группу без иммуносупрессивной терапии. Отдельно следует остановить на алгоритме назначения иммуносупрессивных препаратов. Азатиоприн назначался в течение 24 недель в дозе 1 мг/кг веса/сутки. Стартовая доза преднизолона в схеме с азатиоприном составляла 1,25 мг/кг веса/сутки. Через 1 неделю доза снижалась по 0,08 мг/кг веса в неделю и к концу 12 недели составляла 0,33 мг/кг веса/сутки. С 20 по 24 неделю препарат отменялся из расчета 0,08 мг/кг веса в неделю. В группе больных, получавших терапию циклоспорином А в дозе 5 мг/кг веса/сутки, схема назначения преднизолона была иная: после первой недели препарат быстро отменялся из расчета 0,15 мг/кг веса в неделю. С конца 3 и до 23 недели доза преднизолона была неизменной. На 24 неделе провдилась отмена препарата. Доза циклоспорина А в процессе лечения корректировалась в зависимости от концентрации препарата в плазме крови: для первой недели целевым был признан уровень 200-300 нг/мл, для 2-4 недели – 100-200 нг/мл, для 4-24 недели - 60-150 нг/мл. По данным проведенного исследования иммуносупрессивная терапия не сопровождалась увеличением выживаемости больных с миокардитом и снижением потребности в трансплантации сердца, а также улучшением глобальной сократительной способности левого желудочка. К сожалению, в работе не проводился анализ эффективности иммуносупрессивной терапии с учетом дополнительных лабораторных тестов: оценки профиля аутоантител, принадлежащих к классу JgG, и показателей Т-клеточного иммунитета, которые выполнялись всем пациентам, включенным в исследование.

Независимо от характера лекарственной терапии наибольший прирост фракции выброса к 28 неделе наблюдения отмечен у пациентов со сроком заболевания менее 1 месяца (p=0,007). В настоящее время увеличение глобальной сократительной способности левого желудочка к 28 неделе терапии признается многими авторами как независимый предиктор благоприятного исхода миокардита [Myocarditis]. Интенсификация терапии в рамках MTT исследования приводила к увеличению частоты развития побочных эффектов: 46% в группе циклоспорина А, 16% в группе азатиоприна и 9% в контрольной группе (p<0,001). Поэтому наиболее безопасной на сегодняшний день признана комбинированная терапия преднизолон+азатиоприн.

Опубликованные в 1998 году результаты мета-анализа подтвердили представление о том, что эффективной специфической терапии лимфоцитарного миокардита не существует [31]. Поэтому авторы обзора поставили под сомнение целесообразность выполнения ЭМБ для выбора метода лечения и рекомендовали начинать стандарт-

ную терапию СН без окончательного морфологического диагноза.

Активное внедрение иммуногистохимических методов анализа ЭМБ существенно изменило отношение к иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите. Об этом свидетельствуют результаты двухлетнего клинического исследования эффективности медикаментозного лечения у больных с ДКМП воспалительного генеза, диагноз которой верифицирован на основании экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса в биоптатах миокарда [32]. Среди 84 пациентов Далласские критерии активного и пограничного миокардита подтверждены только у 8,3% и 19% больных, соответственно. Тогда как экспрессия МНС II класса выявлялась в 80,9% гистологических препаратов. 41 пациент рандомизирован в группу комбинированной иммуносупрессивной терапии: преднизолон в дозе 1 мг/кг веса/сутки в течение 12 дней с последующим снижением дозы по 5 мг в 5 дней до поддерживающей дозы 0,2 мг/кг веса/сутки (общая продолжительность курса 90 дней) + азатиоприн 1мг/кг веса/сутки в течение 100 дней. 43 пациентам проводилась только стандартная терапия СН. Несмотря на отсутствие значимых различий в показателях общей смертности, частоты трансплантаций сердца и госпитализаций по поводу нарастания клинических проявлений СН, иммуносупрессивная терапия через 3 месяца приводила к улучшению глобальной сократительной способности левого желудочка (+12,1%) у 71,8% больных по сравнению с 20,9% в группе стандартной терапии (+2,3%), а через 6 месяцев у 81,1% больных (+15,7%) против 24,4% (+5,3%), соответственно. Таким образом, экспрессия МНС II класса на клетках лимфоцитарно-макрофагального ряда, эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах, выявляемая при иммуногистохимическом исследовании биоптатов, может рассматриваться в качестве одного из важных предикторов эффективности иммуносупрессивной терапии. Отсутствие принципиальных различий в группах по частоте летальных исходов, свободе от трансплантаций и госпитализаций служит дополнительным подтверждением того, что неблагоприятный прогноз заболевания, в первую очередь, определяется тяжестью СН, а не особенностями этиопатогенеза.

По данным A. Frustaci (2003) 49% включенных в исследование больных с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным лимфоцитарным миокардитом не отвечали на комбинированную иммуносупрессивную терапию: преднизолон с начальной дозы 1мг/кг веса/сутки и азатиоприн 2 мг/кг веса/сутки в течение 6 месяцев [33]. У большинства из этих больных (85%) при молекулярно-биологическом исследовании биопсийного материала выявлены вирусы в миокарде. Напротив, у больных с положительной динамикой фракции выброса на фоне специфического лечения (+83%) в 90% случаев зарегистрирован повышенный титр антимиокардиальных антител и только в 14% случаев вирусы в миокарде. Высокий процент вирусного генома в группе пациентов, не отвечавших на иммуносупрессивную терапию, указывает на возможную реактивацию вирусной инфекции как причину неблагоприятного исхода при миокардите. Однако, отсутствие контрольной группы, данных о репликативной способности кардиотропных вирусов, а также рандомизации при проведении исследования затрудняет интерпретацию полученных данных.

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании TIMIC (2009) учтены недостатки дизайна предыдущего исследования [34]. Для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии в исследование TIMIC отобраны пациенты с гистологическими и иммуногистохимическими признаками миокардита с отсутствием вирусного генома в миокарде, длительным анамнезом (>6 месяцев) СН и фракцией выброса <45%, не отвечавшие на стандартную терапию т.е. потенциальными кандидатами для специфической терапии были пациенты с подострым или хроническим миокардитом, о чем свидетельствовал высокий процент фиброзных изменений в миокарде (22-23%). Через 6 месяцев на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии, включающей преднизолон с начальной дозы 1мг/кг веса/сутки и азатиоприн 2 мг/кг веса/сутки, отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка (+72%; $p<0,001$) по сравнению с контрольной группой стандартной терапии СН (-23%; $p<0,001$).

Полученные данные послужили дополнительным подтверждением представлению о том, что рутинное использование иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите не показано (уровень доказательности А) [22]. Решение о назначении патогенетического лечения должно приниматься при неэффективности стандартной терапии у больных с умеренной или тяжелой СН, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда с аутоиммунным компонентом, в пользу которого свидетельствует экспрессия МНС II класса на клетках миокарда и повышенный титр кардиотропных антимиокардиальных антител в сыворотке крови. Кроме того, перед началом иммуносупрессивной терапии необходимо исключить персистирующую или латентную вирусную инфекцию в миокарде с помощью ПЦР методов.

В отличие от острого лимфоцитарного миокардита, где перспективы широкого применения иммуносупрессии сомнительны, комбинированная иммуносупрессивная терапия (азатиоприн, циклоспорин А и биологический препарат муромонаб, который представляет собой моноклональные антитела к специфическим рецепторам Т-лимфоцитам CD3) благоприятно влияет на исход гигантоклеточного миокардита [35,36]. Кроме того, иммуносупрессивная терапия показана всем больным с поражением миокарда в рамках системных заболеваний соединительной ткани, при аллергическом и гранулематозном (саркоидоз сердца) миокардитах [37,38].

По мнению R.Dennert, наряду с отсутствием вирусной инфекции, для решения вопроса о назначении иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии у пациентов без иммуногистологических признаков воспаления может быть повышенный титр антимиокардиальных антител [39]. Однако, изменения в содержании аутоантител конкретной антигенной специфичности могут быть не только патогенными (первичными), ведущими к развитию аутоиммунных заболеваний, но и

саногенными, т.е. адаптивными или компенсаторными [40]. В частности, показано, что кардиотоксическими свойствами обладают только аутоантитела, относящиеся к иммуноглобулинам G (JgG) 3 класса, о чем свидетельствует улучшение гемодинамических показателей у больных ДКМП в процессе избирательной иммуносорбционной терапии [41]. Поэтому дополнительные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства JgG позволяют активно использовать их в качестве лекарственного препарата для лечения больных с СН и воспалительными заболеваниями миокарда [42]. Положительный эффект антиидиотипических JgG, прежде всего, связан с нейтрализацией аутоантител за счет имитации конфигурации антигенов. Кроме того, экзогенные JgG опосредованно через Fc-рецепторы блокируют выработку патологических аутоантител В-лимфоцитами и активируют процесс их деградации в лизосомах, а также оказывают прямое воздействие на инфекционный агент за счет присутствия в них высокого титра противовирусных и антибактериальных антител. Наряду с этим, внутривенные JgG влияют на состояние клеточного иммунитета, подавляя продукцию провоспалительных цито- и хемокинов, выработку матриксных металлопротеиназ и цитотоксические эффекты, а также восстанавливая баланс Th_1/Th_2-клеток и нарушая дифференцировку дендритных клеток, регулирующих процесс антиген-презентации и активации Т-лимфоцитов, что имеет ключевое значение в патогенезе СН [43].

Эффективность поливалентных JgG для внутривенного введения при воспалительных заболеваниях миокарда подтверждена только пилотными нерандомизированными клиническими исследованиями или описанием единичных клинических случаев на примере больных с фульминантным или острым миокардитами [44,45]. Исключение составляют два плацебо-контролируемых рандомизированных исследования. В первом из них, эффективность внутривенных JgG оценивалась у больных с хронической СН, до 60% которых составляли пациенты с ишемической болезнью сердца. На фоне лечения JgG отмечено снижение уровня предсердного натрийуретического пептида, провоспалительных цитокинов (ФНО-α, интерлейкина-1β), а также повышение концентрации противовоспалительного интерлейкина-10, несмотря на отсутствие положительной динамики глобальной сократительной способности левого желудочка [46]. Во втором исследовании поликлональные JgG применялись для лечения пациентов с недавно возникшей ДКМП (<6 месяцев), 16% из которых имели морфологические признаки воспалительного процесса в миокарде [47]. К сожалению, применение высоких доз JgG (по 1г/кг веса больного в течение 2 дней подряд) у этой категории больных также не сопровождалось увеличением фракции выброса левого желудочка, что, возможно, обусловлено не совсем правильным подбором потенциальных кандидатов для терапии. Вероятно, данный класс препаратов будет наиболее эффективен в ранние сроки заболевания или у пациентов с острым миокардитом. Кроме того, внутривенные JgG у больных с миокардитом назначались в дозах, которые изначально одобрены для лечения болезни Кавасаки. Возможно, режим дозирования также будет пересмотрен в процессе дальнейших клинических исследований. Таким образом, несмотря на оптимистичные результаты пилотных исследований, внутривенные JgG сегодня не могут быть рекомендованы для широкого применения пациентам с воспалительными заболеваниями миокарда.

Период репликации вируса, наиболее уязвимый для специфической противовирусной терапии, занимает короткий временной интервал в начальной стадии заболевания [48]. Клинически он соответствует фульминантному или острому вирусному миокардиту. К сожалению, даже в этот короткий период использовать этиотропную терапию для вирусных инфекций, вызывающих развитие воспалительного заболевания миокарда, не представляется возможным, что связано с отсутствием специфических препаратов против кардиотропных вирусов в отличие от герпетической и цитомегаловирусной инфекций. Вместе с тем, на примере исследований in vitro и in vivo наглядно продемонстрирована способность интерферонов предупреждать развитие вирусного миокардита [49,50]. В частности, интерферон-β, наряду с прямым виростатическим эффектом, препятствует распространению вируса за счет активации клеточного иммунитета. Несмотря на очевидные преимущества данного класса лекарственных препаратов, превентивное назначение интерферона до развития заболевания или на стадии латентной инфекции в клинической практике нереально. Поэтому информацию о клинической эффективности интерферонов при воспалительных заболеваниях миокарда можно получить, анализируя результаты лечения больных, уже имеющих ДКМП. В частности, в одноцентровом рандомизированном клиническом исследовании M. Miric и соавторов на примере 38 пациентов показано, что 6-месячная терапия интерфероном-α (3миллиона ед/$м^2$) или тимомодулином в сочетании со стандартной терапией в 73% случаев по сравнению с 25% в контрольной группе улучшает глобальную сократительную способность левого желудочка у больных с морфологически документированным идиопатическим миокардитом или ДКМП [51]. Однако, терапия интерфероном-α может приводить к развитию тяжелых аутоиммунных побочных явлений (волчаночно-подобный синдром, демиелинизирующий процесс), что ограничивает применение данного препарата у пациентов с миокардитом [52].

Напротив, терапия интерфероном-β (18 миллионов ед/неделю в течение 24 недель) у больных энтеро- и аденовирусной инфекцией в миокарде без морфологических признаков активного или пограничного миокардита не только приводила к элиминации вирусов и улучшению глобальной сократительной способности левого желудочка, но и сопровождалась минимальными (по типу простудо-подобного синдрома) побочными явлениями [53]. При столь оптимистичных результатах пилотного исследования большие надежды возлагались на II фазу многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования BICC (Betaferon In Patients with Chronic Viral Cardiomyopathy), которое было завершено в 2008г [54]. По предварительным данным терапия интерфероном-β у больных с фракцией выброса около 44% и анамнезом СН более 6 месяцев в 2 раза уменьшала вирусную нагрузку в миокарде (32% против 17%; p=0,048), но не влияла на гемодинамические

показатели, лабораторные маркеры и воспалительные изменения в миокарде. Эффект снижения функционального класса СН на фоне 12 недель терапии (p=0,013) нивелировался к 24 неделе лечения (p=0,073). Однако, при оценке комбинированной конечной точки выявлен положительный эффект на фоне терапии интерфероном-β. Нерешенными в процессе исследования остались вопросы экономической эффективности и безопасности терапии интерфероном-β, так как назначение препарата требовало не только обязательного проведения ЭМБ, но и молекулярно-биологического исследования на вирусный геном с оценкой репликативной активности вируса. Кроме того, не определены и оптимальные сроки для начала терапии интерфероном. Нет и убедительных доказательств негативного влияния персистирующей или латентной вирусной инфекции на прогноз больных с воспалительными заболеваниями миокарда [55,56]. Вместе с тем, проведение терапии интерфероном может обсуждаться в качестве первого этапа у пациентов с персистирующей вирусной инфекцией перед назначением иммуносупрессивных препаратов.

Параллельно с изучением эффективности различных противовирусных препаратов в течение 20 лет ведется активная разработка технологии иммунизации и вакцинации против Коксаки вируса B3, одного из основных агентов, вызывающих развитие воспалительных заболеваний миокарда, особенно в педиатрической практике [57]. Но за последние полвека существенно изменился спектр кардиотропных вирусов, вызывающих развитие воспалительных заболеваний миокарда: уменьшилась частота миокардитов, вызванных Коксаки вирусом, и увеличилась заболеваемость Эпштейн-Барр и герпес-вирусными (6 тип) миокардитами, что снижает эффективность подобных разработок [58].

Таким образом, этиопатогенетическая терапия воспалительных заболеваний миокарда сегодня представлена широким спектром иммуносупрессивных, иммуномодулирующих и противовирусных препаратов. Эффективность иммуносупрессивной терапии в соответствии с принципами доказательной медицины сегодня подтверждена только для больных с гигантоклеточным, гранулематозным, аутоиммунными и аллергическими миокардитами. Рутинное назначение иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите не показано и может обсуждаться в случае неэффективности стандартной терапии у больных с умеренной или тяжелой СН (Табл.1). Требуют дальнейших исследований перспективы применения иммуномодулирующей и противовирус-

Таблица 1

Этиопатогенетическая терапия воспалительных заболеваний миокарда.

Вид терапии	Показания	Уровень доказательности
Иммуносупрессивная терапия	Рутинное назначение иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите не показано.	A
	При лимфоцитарном миокардите иммуносупрессивная терапия показана при неэффективности стандартной терапии у больных с умеренной или тяжелой СН и/или	B
	при наличии жизнеопасных нарушений ритма, проводимости у больных с гистологическими и иммуногистохимическими признаками миокардита при отсутствии вирусного генома.	A
	Иммуносупрессивная терапия показана: - при гигантоклеточном миокардите - при аутоиммунных миокардитах; - при аллергических миокардитах и остром некротизирующем эозинофильном миокардите; - при саркоидозе.	
Иммуномодулирующая терапия	Иммуноглобулины G для внутривенного введения не рекомендуются для широкого применения пациентам с воспалительными заболеваниями миокарда.	B
	Иммуноглобулины G для внутривенного введения могут быть эффективны у больных с фульминантным и острым лимфоцитарным миокардитом.	C
Иммуносорбционная терапия	Показана больным с повышением уровня аутоантител, относящихся к иммуноглобулинам G 3 класса.	C
Противовирусная терапия	Терапия интерфероном-β в два раза уменьшает вирусную нагрузку в миокарде, но существенно не влияет на гемодинамические показатели у больных с миокардитом. Показания к терапии вирусных миокардитов не определены.	A

ной терапии с определением потенциальных кандидатов и режима дозирования препаратов. Но без сомнения, очевидным является то, что пациенты с умеренным и тяжелым течением воспалительного заболевания миокарда нуждаются в верификации диагноза и подборе индивидуальной терапии в условиях специализированной клиники, имеющей опыт не только проведения и оценки ЭМБ, но и молекулярно-биологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *D'Ambrosio A., Patti G., Manzoli A. et al.* The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review // Heart. – 2001. – Vol. 85, N 5. – P. 499–504.

2. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная Недостаточность. – 2010. - Том 11, № 1. – С. 57.

3. *Палеев Н.Р., Одинокова В.А., Гуревич М.А., Найштут Г.М.* Миокардиты. - М.:Медицина, 1982. - 272с.

4. Woodruff J.F. Viral myocarditis. A review // Am. J. Pathol. – 1980. – Vol. 101, N 2. – P. 425–484.

5. *Godsel L.M., Leon J.S., Engman D.M.* Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis // Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol. 9, N 9. – P. 723–735.

6. *Bahk T.J., Daniels M.D., Leon J.S. et al.* Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 125, N 1. – P. 85-93.

7. *Jankowska E. A., Ponikowski P., Piepoli M. F. et al.* Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure – Pathophysiological links // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 70, N 3. – P. 434-445.

8. *Liu H., Li W., Gu W. et al.* Immunoregulatory effects of carvedilol on rat experimental autoimmune myocarditis // Scand. J. Immunol. – 2010. - Vol. 71, N 1. – P. 38-44.

9. *Matsumori A., Igata H., Ono K et al.* High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity // Jpn. Circ. J. – 1999. – Vol. 63, N 12. – P. 934-940.

10. *Okura Y., Dec G.W., Hare J.M. et al.* A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, N 2. – P. 322-329.

11. *Dung N. M., Kneen R., Kiem N. et al.* Treatment of severe diphtheritic myocarditis by temporary insertion of a cardiac pacemaker // Clinical Infectious Diseases. – 2002. - N 35. – P. 1425–1429.

12. *Fish A.E., Pride Y.B., Pinto D.S.* Lyme Carditis // Infect. Dis. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 275–288.

13. *Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death // Circulation. – 2006. – Vol. 114, N 10. – P. 385-484.

14. *Nieminen M.S., Bohm M., Cowie M.R. et al.* Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, N 4. – P. 384-416.

15. *De March Ronsoni R., Feijo R.V., Melo L.H. et al.* The use of Levosimendan for myocardiopathy due to acute Chagas' disease // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 136, N 2. – P. 233-235.

16. *Latva-Hirvela J., Kyto V., Saraste A. et al.* Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis // Eur. J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 39, N 10. – P. 876-882.

17. *Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. et al.* 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure // Eur. Heart J. – 2010, Aug 27.

18. *Simon M. A., Kormos R.L., Murali S. et al.* Myocardial recovery using ventricular assist devices // Circulation. – 2005. – Vol. 112, 9 Suppl. – P. 32-36.

19. *Schuerer D.J., Kolovos N.S., Boyd K.V., Coopersmith C.M.* Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement // Chest. – 2008. – Vol. 134, N 1. – P. 179-184.

20. *Chen Y.S., Yu H.Y.* Choice of mechanical support for fulminant myocarditis: ECMO vs. VAD? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2005. – Vol. 27, N 5. – P. 932.

21. *Moloney E.D., Egan J.J., Kelly P. et al.* Transplantation for myocarditis: a controversy revisited // J. Heart. Lung Transplant. – 2005. – Vol. 24, N 8. – P. 1103-1110.

22. Myocarditis: Current Treatment. Overview. (Section 16) // Journal of Cardiac Failure. – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 120-122.

23. *Палеев Н.Р., Гуревич М.А.* Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы // Клин. мед. – 1998. - Том 76, № 9. – С. 4-8.

24. *Meune C., Spaulding C., Mahé I. et al.*Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis: a review of the evidence from animal studies // Drug. Saf. – 2003. – Vol. 26, N 13. – P. 975-981.

25. *Bleumink G.S., Feenstra J., Sturkenboom M.C., Stricker B.H.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure // Drugs. – 2003. – Vol. 63, N 6. – P. 525-534.

26. Палеев Ф.Н. Миокардиты // Мед. помощь. – 2002. – № 6. – С. 3–9.

27. *Keating R.J., Bhatia S., Amin S. et al.* Hydroxychloroquine-induced cardiotoxicity in a 39-year-old woman with systemic lupus erythematosus and systolic dysfunction // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18, N 9. – P. 981.

28. *Latham R.D., Mulrow J.P., Virmani R. et al.* Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy // Am. Heart. J. – 1989. – Vol. 117, N 4. – P. 876–882.

29. *Parrillo J.E., Cunnion R.E., Epstein S.E. et al.* A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321, N 16. – P. 1061-1068.

30. *Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. et al.* A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333, N 5. – P. 269-275.

31. *Gard A., Shiau J., Guyatt G.* The ineffectiveness of immunosuppressive therapy in lymphocytic myocarditis: an overview // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129, N 4. – P. 317-322.

32. *Wojnicz R., Nowalany-Kozielska E., Wojciechowska C. et al.* Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N 1. – P. 39–45.

33. *Frustaci A., Chimenti C., Calabrese F. et al.* Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders // Circulation. – 2003. – Vol. 107, N 6. – P. 857–863.

34. *Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C.* Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, N 16. – P. 1995–2002.

35. *Cooper L.T. Jr., Berry G.J., Shabetai R.* Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336, N 26. – P. 1860-1866.

36. *Cooper L.T. Jr., Hare J.M., Tazelaar H.D. et al.* Usefulness

of immunosuppression for giant cell myocarditis // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102, N 11. – P. 1535-1539.

37. *Sabatine M.S., Poh K.K., Mega J.L. et al.* Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36-2007. A 31-year-old woman with rash, fever, and hypotension // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, N 21. – P. 2167-2178.

38. *Kim J.S., Judson M.A., Donnino R. et al.* Cardiac sarcoidosis // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157, N 1. – P. 9-21.

39. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, N 17. – P. 2073–2082.

40. *Полетаев А.Б.* Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). – М.: «МИКЛОШ», 2010. – 218 с.

41. *Staudt A., Bohm M., Knebel F. et al.* Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy // Circulation. – 2002. – Vol. 106, N 19. – P. 2448 – 2453.

42. *Udi N., Yehuda S.* Intravenous immunoglobulin. Indications and mechanisms in cardiovascular diseases // Autoimmunity Reviews. – 2008. – N 7. – P. 445–452.

43. *Kazatchkine M.D., Kaveri S.V.* Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin // N. Engl. J. Med. – 2001. – N 345. – P. 747–755.

44. *McNamara D.M., Rosenblum W.D., Janosko K.M. et al.* Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy // Circulation. – 1997. – Vol. 95, N 11. – P. 2476-2478.

45. *Goland S., Czer L.S.C., Siegel R.J. et al.* Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature // Can. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 24, N 7. – P. 571-574.

46. *Gullestad L., Aass H., Fjeld J.G. et al.* Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure – Circulation. – 2001. – Vol. 103, N 2. – P. 220-225.

47. *McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C. et al.* Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy // Circulation. – 2001. – Vol. 103, N 18. – P. 2254-2259.

48. *Yajima T., Knowlton K.U.* Viral Myocarditis: From the Perspective of the Virus // Circulation. – 2009. – Vol. 119, N 19. – P. 2615-2624.

49. *Matsumori A., Tomioka N., Kawai C.* Protective effect of recombinant alpha interferon on coxsackievirus B3 myocarditis in mice // Am. Heart J. – 1988. – Vol. 115, N 6. – P. 1229–1232.

50. *Li L., Sherry B.* IFN-α expression and antiviral effects are subtype- and cell type specific in the cardiac response to viral infection // Virology. – 2010. – Vol. 396, N 1. – P. 59–68.

51. *Miric M., Vasiljevic J., Bojic M. et al.* Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones initial results // Heart. – 1996. – Vol. 75, N 6. – P. 596–601.

52. *Nishio K., Konndo T., Okada S. et al.* Pericarditis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during therapy with pegylated interferon alfa-2a for chronic hepatitis C // World J. Hepatol. – 2010. – Vol. 2, N 9. – P. 358-361.

53. *Kühl U., Pauschinger M., Schwimmberk P.L. et al.* Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction // Circulation. – 2003. – Vol. 107, N 22. – P. 2793-2798.

54. *Zimmermann O., Rodewald C., Radermacher M. et al.* Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy-is there a role for specific therapy? // J. Card. Fail. – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 348-356.

55. *Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al.* High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with ‘‘idiopathic’’ left ventricular dysfunction // Circulation. – 2005. – Vol. 111, N 7. – P. 887—893.

56. *Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R. et al.*Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis // Circulation. – 2008. – Vol. 118. –P. 639-648.

57. *Henke A., Jarasch N., Wutzler P.* Coxsackievirus B3 vaccines: use as an expression vector for prevention of myocarditis // Expert Rev. Vaccines. – 2008. – Vol. 7, N 10. – P. 1557-1567.

58. *Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T., Rihal C.S.* Diagnosis and treatment of viral myocarditis // Mayo Clin. Proc. – 2009. – Vol. 84, N 11. – P. 1001–1009.

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ

Б.А.Татарский, И.Н.Бисерова

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

Татарский Борис Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ нарушений ритма сердца Института сердца и сосудов ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; *Бисерова Ирина Николаевна* – научный сотрудник НИЛ нарушений ритма сердца Института сердца и сосудов ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минзравсоцразвития России», ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341.

Резюме.

На сегодняшний день показано, что фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца. Наиболее эффективным методом восстановления ритма является электрическая кардиоверсия, но использование лимитировано значимым числом рецидивов. Применение антиаритмической терапии для профилактики рецидивов ограничено умеренной эффективностью и возможным развитием осложнений. Использование элементов терапии «вверх по течению», в частности прямого блокатора ренина и ω-3 ПНЖК, в дополнении к амиодарону значительно уменьшает число рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с использованием только амиодарона. Выраженный протекторный эффект, вероятно, обусловлен обратным развитием предсердного электрофизиологического ремоделирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пароксизмальные формы фибрилляции предсердий, предсердное ремоделирование, электроимпульсная терапия, прямой блокатор ренина, амиодарон, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

PREVENTION OF RECURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER ELECTRIC CARDIOVERSION

B.A.Tatarsky, I.N.Biserova

Almazov Federal Heart, Blood end Endocrinology Centre, Saint Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341 (Boris A. Tatarsky – MD, professor, Head of the Laboratory of cardiac arrhythmias of Heart and Vascular Institute, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

Current date shows that atrial fibrillation (AF) is the most common disorder of heart rhytm. The most effective method of restoration rate is electrical cardioversion, but its use is limited by a significant number of AF recurrences. However the use of antiarrhythmic drugs for prophylaxis of AF recurrences is limited to moderate efficacy and the possible development of complications. The use of «upstream» therapy, in particular the direct reninblockers and ω-3 PUFAs in combination with amiodarone significantly reduces the number of AF recurrences after cardioversion compared with amiodarone only. Probably the significant effect is due to regression of atrial electrophysiologic remodeling.

Key words: atrial fibrillation, paroxysmal atrial fibrillation, atrial remodeling, cardioversion, a direct renin blockers, amiodarone, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Статья поступила в редакцию:02.09.2011, принята к печати 12.09.2011.

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой одну из наиболее распространенных аритмий и в настоящее время ее распространенность имеет эпидемический характер. Так, в мире этим нарушением ритма сердца страдают 1-1.5% населения [1,2]. Жизненные риски развития ФП составляют 1 к 4 у мужчин и женщин старше 40 лет [3]. Основную группу больных ФП составляют пожилые пациенты в возрасте 80-85 лет, где инцидентность аритмии в 12-20 раз выше, чем у лиц в возрасте 50-60 лет [2,4]. ФП является независимым предиктором повышения смертности [4]. Клиническое значение ФП заключается в 5-кратном повышении риска инсульта, а также 3-кратном повышении риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5,6]. Прогнозы на будущее представляются неутешительными: к 2050 году ожидается 3-кратное увеличение количества лиц, страдающих ФП [7].

Несмотря на развитие новых методов лечения ФП, большинство пациентов являются кандидатами для традиционного лечения антиаритмическими препаратами (ААП) и/или электрической кардиоверсией (ЭКВ). Прямая КВ персистирующей формы ФП – наиболее эффективный способ восстановления СР [8], но может быть лимитирован большим количеством рецидивов. Так, после проведения ЭКВ у пациентов персистирующей ФП регистрируется 25% рецидивов в течение месяца и 44-77% в течение года [9,10]. Использование ААП различных классов для профилактики немедленных и отсроченных рецидивов показало их ограниченную эффективность и наличие органо-токсических эффектов [11].

Углубленное понимание интимных механизмов, способствующих ФП, может привести к более эффективному проведению терапии, направленной на контроль ритма. Вмешательство, направленное на предотвращение или задержку ремоделирования предсердного миокарда, которое способствует «установлению» ФП, вероятно, может привести к позитивному влиянию на течение аритмии. В последние годы появились экспериментальные и клинические доказательства наличия антиаритмических эффектов у препаратов, которые не являются традиционными антиаритмическими средствами. Препараты, влияющие на электрическое и структурное ремоделирование, воспаление, оксидантное повреждение, предсердный метаболизм миоцитов имеют теоретическое преимущество как потенциально новые терапевтические стратегии [12,13]. Это способствовало разработке терапии «вверх по течению» – лечебной тактики, целью которой является лечение основного заболевания, приводящего к ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития предсердной патологии.

Терапия «вверх по течению» включает разнообразное множество препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензина II (БРА II), антагонисты альдостерона, статины, кортикостероиды, омега-3 полиненасыщенные кислоты (ω-3 ПНЖК) и некоторые другие [14]. Основная задача терапии «вверх по течению» – предотвращение предсердного ремоделирования. Учитывая, что большинство рецидивов ФП после ЭКВ, вероятно, являются следствием электрического ремоделирования, использование средств, влияющих на функциональные изменения предсердий, вызванных ФП, возможно, будут способствовать уменьшению рецидивов. Так, добавление БРА II к амиодарону при проведении ЭКВ [15] показало, что наибольший эффект ирберсартана возникал в течение первых 2 месяцев, после этого две кривые были параллельными. В другом исследовании, использование теветена сопровождалось на треть уменьшением рецидивов ФП [16].

В тоже время, в исследовании CAPRAF [17] было показано, что лечение БРА II кандесартаном 3-6 недель до и 6 месяцев после ЭКВ персистирующей ФП не предупреждает рецидивирование ФП и не увеличивает время до первого рецидива.

Использование прямого блокатора ренина (ПБР) представляется достаточно перспективным, поскольку именно секреция ренина является первым и важнейшим этапом в повышении синтеза ангиотензина I, ангиотензина II и других продуктов каскада РААС в целом [18,19]. Логично предположить, что недостаточный эффект ИАПФ/БРА обусловлен наличием альтернативных механизмов, которые ассоциированы с рецепторами ренин/проренин [20,21].

Другой препарат, представляющий значительный интерес – ω-3 ПНЖК (омакор). Он также не относится к группе классических антиаритмиков, но обладает рядом потенциально благоприятных эффектов, в том числе возможностью предотвращать индуцированное ФП укорочение предсердной рефрактерности и замедление скорости проведения [22]. Кроме того, омакор способствует уменьшению мембранной анизотропии, что приводит к модуляции множественных ионных каналов [23]. Считается, что антиаритмический эффект ω-3 ПНЖК обусловлен прямым стабилизирующим действие на миокард, угнетением быстрого входящий тока Na, предотвращением перегрузки кардиомиоцитов кальцием, и снижением их чувствительности бета-адренергической стимуляции. В единственном на сегодняшний день небольшом исследование S.Nodari с соавт. [24] было показало, что добавление омакора к амиодарону и БРАII сопровождалось достоверным уменьшение рецидивов ФП: через год сохранение синусового ритма (СР) отмечалось в 37%, а в группе омакора – 60%.

Целью данной работы было подтверждение гипотезы, что снижение рецидивов ФП после ЭКВ может быть обусловлено предшествующим лечением препаратами, направленными на регресс электрического ремоделирования предсердий.

Материал и методы.

В клинике ФГУ ФЦСКЭ кардиологии им. В.А. Алмазова было обследовано 97 пациентов персистирующей ФП и АГ без структурных изменений сердца. При обследовании больных использовался системный подход, включающий тщательный сбор анамнестических данных, обследование по единому протоколу, охватывающему совокупность клинических, лабораторных и инструментальных методов.

Из лабораторных методов использовались клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-основного состояния, электролитов сыворотки крови. Инструментальные методы исследования сердца включали регистрацию стандартной ЭКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование, эхокардиографию (ЭХО КГ), нагрузочные пробы. В ряде случаев использовали допплерографию сосудов вертебро-базиллярного бассейна, ультразвуковое исследование щитовидной железы, рентгенологические методы исследования

ЭКГ регистрировалась в 12 общепринятых отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1-V6), применялся электрокардиограф «BIOSET-3500» (Германия). Всем пациентам проводилось холтеровское ЭКГ-мониторирование в течение 24 часов с использованием системы полной суточной записи («Кардиотехника-4000» ИНКАРТ, г. Санкт-Петербург, Россия) для выявления нарушений ритма, проведения возбуждения и оценки функции автоматизма синусового узла.

Проба с физической нагрузкой проводилась на вертикальном велоэргометре «Marquitte» (Германия) по стандартному протоколу. Для исключения патологии клапанного аппарата, наличия тромбов в полостях, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, глобальной (по Simpson) и локальной сократительной способности миокарда всем пациентам выполнена ЭХО КГ на системе «Vingmed CFM-800», фирма «Sonotron» (Германия). Также проводилась допплерографическая оценка регургитации, трансклапанных потоков и диастолической функции левого желудочка. Для диагностики ишемической болезни сердца, по показаниям выполнялась стресс-ЭХО КГ.

Из общего количества обследованных пациентов 37 пациентов были выведены из исследования из-за наличия критериев исключения. В исследование были включены 60 пациентов персистирующей формой ФП и АГ без структурных изменений.

Первую группу составили 32 пациента (13 мужчин и 19 женщин), принимавших амиодарон, алискирен и омакор до и после ЭКВ. Возраст больных составил от 26 до 67 лет (средний возраст 43.9±8.7 лет). Давность аритмического анамнеза составила от 9 месяцев до 2 лет (в среднем 14.7±5.3 месяцев). Продолжительность последнего приступа – от полутора месяцев до года (в среднем 6.1±4.2 месяцев).

Вторая группа – 28 пациентов (23 мужчин и 15 женщин), принимавших амиодарон до и после ЭКВ. Возраст больных составил от 29 до 65 лет (в среднем 49.5±9.8 лет). Давность аритмического анамнеза составила от 8 месяцев до 3 лет (в среднем 15.4±7.1 месяцев). Продолжительность последнего приступа от двух месяцев до года (в среднем 6.2±4.1 месяцев).

У всех пациентов должен был быть эпизод ФП более 7 дней, подтвержденный либо ЭКГ, либо результатами мониторирования ЭКГ. Пациенты пароксизмальной формой ФП в исследование не включались. Пациенты исключались из исследования по следующим критериям: наличие структурных изменений левого предсердия (ЛП), систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), заболевания щитовидной железы, легких или печени и/или имеющих противопоказания к лечению амиодароном (значительное снижение почечной функции, беременность, длительность интервала QT более 480 мс в отсутствие блокад ножек пучка Гиса, брадикардия менее 50 уд. минуту при бодрствовании или выраженные нарушения атриовентрикулярного проведения, синдром слабости синусового узла).

Были стандартизированы все компоненты пре- и посткардиоверсионной фазы. Вначале, все пациенты были рандомизированы на пациентов, принимающих амиодарон и амиодарон+алискирен+омакор. Те пациенты, у которых ранее не были назначены антикоагулянты, начинали получать варфарин в адекватной дозировке для достижения МНО более 2.0 в течение 4 недель. Амиодарон назначался по схеме от насыщающей дозы 800 мг до 200 мг в сутки. Алискирен назначался в дозе 150 мг, доза омакора составляла 1000 мг/сутки. Все пациенты до исследования принимали ранее назначенную антигипертензивную терапию (ИАПФ, бета-блокаторы, Са-блокаторы).

ЭКВ выполнялась в утренние часы. После введения пропофола в/в 1.5мг/кг пациенты были подвергнуты процедуре R-синхронизированной ЭКВ (антеролатеральнная позиция) с воздействием 200 ДЖ с увеличением до 360 ДЖ при неуспешности двух разрядов. Те пациенты, у которых не происходила трансформация в СР, исключались из исследования. Успешная ЭКВ рассматривалась при длительности СР минимум 1 мин после разряда. После ЭКВ медикаментозное лечение продолжалось в тех же дозировках. Контрольный осмотр осуществлялся каждую неделю в течение первого месяца, а затем через 3, 6 и 12 месяцев либо при ухудшении состояния. Мониторирование ЭКГ выполнялось через 3, 6, 12 месяцев или при появлении симптомов сердцебиения, головокружения, синкопе.

Результаты и их обсуждение.

Проведенный анализ показал, что значимых различий в используемых антигипертензионных препаратах до проведения ЭКВ в выделенных группах не было. Основные демографические и клинические характеристики для каждой группы приведены в таблице 1.

Как следует из представленных данных, при сравнении пациентов выделенных групп, не отмечено достоверных различий по среднему возрасту, длительности эпизода ФП, исходному уровню АД, эхокардиографическим показателям (размер ЛП, ГЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ, ФВ ЛЖ), курению. Продолжительность эпизода ФП до рандомизации была без особой разницы между обеими группами. Таким образом, обе груп-

Таблица 1

Демографические и клинические данные у пациентов выделенных групп.

	I группа (n=32)	II группа (n=28)	P
Возраст, года	45±7	44±9	0.917
Ж/М	14/11	11/96	0.871
Масса тела, кг	76.2+11.25	76.1± 13.66	0.943
Алкоголь, %	5	4	0.533
Диабет, %	3	4	0.431
Курение, %	5	3	0.854
Систол.АД, мм.рт.ст	142±20	143±22	0.414
Диаст АД, мм.рт.ст	84±12	85±10	0.741
ЭХО-КГ			
РЛП, мм	38.11±0.6	37.9±0.5	0.267
Объем левого предсердия, мл	67.3±0.8	68.1±0.6	0.337
Индекс максимального объема ЛП, мл/м2	29.75±7.02	29.69±7.03	0.147
Индекс минимального объема ЛП, мл/м2	9,86±3,81	9.89±8.79	0.513
КДР ЛЖ, мл	5.36±0.39	5.32±0.63	0.217
КСР ЛЖ, мл	3.42±0.29	3.43±0.30	0.217
Толщина МЖП, мм	8.6±0.59	8.9±0.53	0.217
ТЗС ЛЖ,мм	9.9±0.11	9.8±0.13	0.217
ФВ ЛЖ, %	62.86±8.49	64.09±10.83	0.217
Фракция укорочения, %	34±6	35±5	0.217
Длительность эпизода ФП, мес	5.03±1.32	5.09±1.48	0.620
Число предыдущих ЭКВ	0.13±0.63	0.11±0.71	0.620
Число предыдущих симптомных эпизодов ФП, в мес	1.4±0.9	1.5±0.8	0.578
Частота сокращений желудочков	98±32	97±38	0.368
Длительность QT, мс	389.4±44.7	391.5±42.1	0.578

Примечание: РЛП – размер левого предсердия; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка, ФВЛ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

пы были одинаковыми в отношении всех предлечебных характеристик. По финальным конечным точкам АД не отмечено значительных различий в основной и контрольной группах (группа I – систолическое АД 142±20 и диастолическое 84±12 мм.рт.ст, во II – 143±22 и 85±10 мм.рт.ст., соответственно).

К моменту проведения ЭКВ фармакологическая КВ была зарегистрирована у 9 пациентов, из которых 5 (0.08) находились в группе амиодарона и 4 (0.06) были в группе алискирен+омакор+амиодарон. Восстановление СР происходило в среднем через 21±4 дня после рандомизации. Пациенты, у которых не происходила фармакологическая КВ, обычно имели более длительный период ФП до рандомизации (7 месяцев против 3).

ЭКВ была проведена у 51 пациента. Учитывая задачи исследования и согласно мнениям экспертов [25], в данной работе было выделено несколько условных групп рецидивирования (ГР) ФП после ЭКВ: I – применение ЭКВ не позволяло вызвать хотя бы единичный синусовый или эктопический предсердный импульс, что эквивалентно высокому порогу дефибрилляции; II - ФП рецидивировала в течение нескольких минут периода СР; III – рецидивы ФП могли возникать лишь спустя дни и недели после ЭКВ.

Проведенный анализ показал, что I ГР - «истинная» неэффективность – была отмечена в одном случае (0.02) в группе амиодарон+ПБР+омакор и двух случаях (0.03) в группе только амиодарона. II ГР регистрировалась в трех случаях (0.05) только в группе амиодарона. Таким образом, ЭКВ была успешной у 45 (0.88) из 51 пациента (таблица 2). Пациенты II группы имели среднюю массу тела 76.1±13.66 кг и средний рост 168±8 см. Им требовалось в среднем 1.6±1.7 разряда, а эффективным разрядом был 276±79 ДЖ. В I группе у больных зарегистрирован примерно тот же вес и рост (76.2+11.25 кг и 167±10 см, P=0.470 и 0.350, соответственно), но отмечалась тенденция к меньшей силе и количеству разрядов (259±75 ДЖ и 1.4±1.6), но разница была статистически незначимой (P=0.13 и 0.270, соответственно).

При контрольном осмотре через 1 месяц из 45 пациентов у 37 (0.82) регистрировался СР. У 8 (0.18) пациентов отмечался рецидив ФП с пиком возникновения в

Таблица 2

Некоторые показатели в выделенных группах после проведения ЭКВ.

	А+О+Амио	Амио
Число пациентов	32	28
Фармакологическая конверсия после рандомизации	4 (0.13)	5(0.18)
Эффективная ЭКВ, n	27	18
Неэффективная ЭКВ:		
«истинная» неэффективность	1	2
немедленный рецидив	0	3
Значения в ДЖ	259±75 ДЖ	276±79
Число разрядов, n	1.4±1,6	1.6±1.7
СР через 1 месяц, n	26	11
СР через 6 месяцев, n	23	6
СР через 12 месяцев, n	22	5
АД сист. в конце исследования, мм.рт.ст.	138±18	139±16
АД диаст. в конце исследования, мм.рт.ст	82±9	81±7
Побочные эффекты в конце исследования	1	2
Смертность в конце исследования	0	0

Примечание: А – алискирен; О – омакор; Амио – амиодарон.

течение первых 10 дней после ЭКВ (один пациент основной группы и 7 больных контрольной). Через 6 и 12 месяцев количество рецидивов также было ниже в основной группе, чем контрольной (3 и 5 пациентов, 0.07 и 0.11, соответственно) (диаграмма 1).

Проведенный анализ продемонстрировал 6-ти месячную возможность у 0.71 пациентов, получавших алискирен+омакор+амиодарон, поддержания СР по сравнению с 0.53 пациентов, принимавших только амиодарон.

К концу наблюдения устойчивый СР регистрировался в основной группе в 0.69 случаев, тогда, как в контрольной – 0.19. Обращает на себя внимание значительное число выбывших пациентов контрольной группы за период наблюдения, в основном это были больные с рецидивом ФП в течение полугода после ЭКВ. Побочные эффекты отмечались в 3 случаях: у одного пациента, принимавшего амиодарон+омакор+алискирен, развилась фотосенсибилизация; а в группе амиодарона у одного больного развилось устойчивое трепетание предсердий, что потребовало проведение радиочастотной аблации, у другого – брадикардия, потребовавшая коррекции дозы амиодарона.

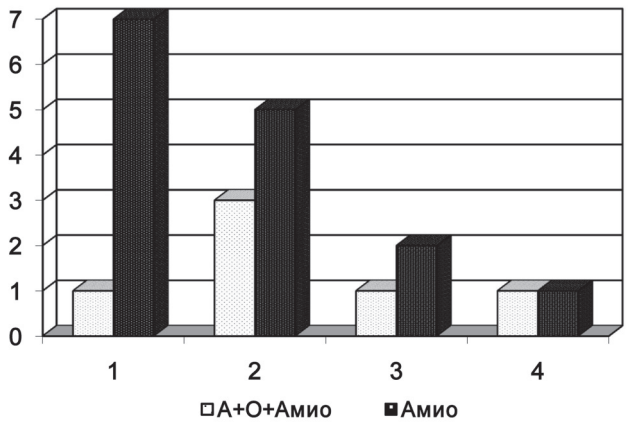


Диаграмма 1.

Количество рецидивов фибрилляции предсердий в выделенных группах.

Примечание: А – алискирен; О – омакор; амио – амиодарон. 1 – количество рецидивов через 1 месяц; 2 – количество рецидивов через 3 месяца; 3 – количество рецидивов через 6 месяцев; 4 – количество рецидивов через 12 месяцев.

Таким образом, данное исследования показало, что добавление ПБР и омакора к амиодарону до и после ЭКВ, более эффективно в поддержании СР у пациентов персистирующей формой ФП и АГ без структурных изменений, чем только назначение амиодарона.

Как уже отмечалось, ЭКВ является достаточно эффективным методом восстановления СР у пациентов ФП, однако достаточно часто возникают рецидивы аритмии. Использование ААП у пациентов ФП после КВ обладает умеренной эффективностью в течение года, но сопровождается ростом побочных явлений. Причины рецидивирования ФП после ЭКВ полностью не определены. Установлено, что такие факторы, как длительность ФП, увеличенные размеры ЛП, сопутствующая патология сердца и т.д., являются предикторами рецидива аритмии, однако прогностическая ценность их ограничена [26]. В настоящее время ведущую роль в возникновении рецидивов ФП после ЭКВ отводят процессам электрического ремоделирования предсердий. Под ремоделированием понимают электрофизиологические изменения в предсердиях на фоне частой предсердной деполяризации. В начале развития ФП, перегрузка миоцитов предсердий СА++ приводит к уменьшению эффективного

рефрактерного периода предсердий за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что в свою очередь способствует множественным re-entry. Повышение уровня СА++ в клетках миофиламентов способствует генерированию кальциевого тока, обеспечивающего задержку последеполяризации и триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода – это две других составляющих электрофизиологического ремоделирования [27]. Механизмы, обусловливающие отдаленные структурные и электрофизиологические процессы ремоделирования, включают в себя активацию клеточных протеаз, активацию кальций зависимой киназы или фосфатазы, повышенный оксидантный стресс, изменения митохондриальной функции и/или воспалительный механизм. Структурное ремоделирование включает в себя гибернацию, изменение числа, а также размеров миоцитов, развитие жировой дегенерации, накопление внеклеточного матрикса и фиброза [28]. Ангиотензин II является ключевым элементом предсердного ремоделирования при ФП. Известно, что плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях больше, чем в желудочках, что делает предсердия более уязвимыми к эффектам ангиотензина II [29]. Стимуляция рецепторов I ангиотензина II начинает каскад процессов фосфорилирования, что активизирует семейство митоген-активных протеинкиназ, которые вызывают гипертрофию миоцитов, пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и апоптоз, способствуя структурному ремоделированию. Кроме того, ангиотензин II изменяет предсердную электрофизиологию, косвенно воздействуя на ионные каналы, что может ухудшить межклеточное сцепление, связанное с ремоделированием межклеточного соединения [30,31]. Ранее нами было показано, что использование блокаторов РААС приводит к изменению течения ФП: пароксизмы не только изменились по частоте возникновения, но стали легче переносимыми, достаточно часто трансформировались в бессимптомную форму без выраженной тахисистолии с быстрым спонтанным купированием [32]. Работ по применению ИАПФ и БРА II в качестве вторичной профилактики ФП у пациентов после ЭКВ значительно меньше, чем при ИБС, ХСН. Кроме уже упоминавшихся исследований, также была проведена работа оценки эффективность эналаприла [33]. Было показано, что при передне-заднем размере ЛП более 40 мм, эффективность эналаприла и амиодарона была значительно выше, чем только амиодарона. Также установлено, что число попыток электрической КВ, требуемых для восстановления СР, было значительно ниже у больных, получающих ИАПФ, а продолжительность Р-волны, которая увеличена при ФП, значительно сокращалась. Ретроспективный анализ 732 пациентов, рандомизированных к контролю ритма (после ЭКВ) в исследовании AFFIRM, [34] продемонстрировал уменьшение рецидивов ФП у пациентов, получающих ИАПФ при СН. Использование ИАПФ сопровождалось благоприятными гемодинамическими эффектами и тенденцией к улучшению поддержания СР (71%) по сравнению с плацебо (36%) после ЭКВ. Как уже отмечалось, проведенный анализ использования теветена и амиодарона у пациентов идиопатической формой ФП [16] показал 6-ти месячную возможность в 78.8% поддержания СР у пациентов, которые получали теветен в сравнении с 41.9% больных, не получавших БРА II.

Особенностью данного проведенного исследования являлось изучение предложенного метода снижения рецидивов ФП у пациентов АГ без структурных заболеваний сердца. Данный подход был обусловлен представлением о том, что наиболее позитивный эффект использования терапии «вверх по течению», следует ожидать у пациентов без выраженного структурного ремоделирования, куда можно отнести данную категорию больных АГ. В качестве блокатора РААС был выбран ПБР, поскольку недостаточный эффект ИАПФ/БРА после ЭКВ, возможно, обусловлен наличием ангиотензин II-опосредованных и ангиотензин II-независимых механизмов, которые ассоциированы с рецепторами ренин/проренин. В первом случае это приводит к энзиматической активации проренина и повышению каталитической активности, а во втором случае – к активации внутриклеточного сигнального каскада [35].

Назначение омакора до и после ЭКВ было обусловлено тем, что препарат способен увеличивать эффективный период предсердий, уменьшать дисперсию рефрактерности и ускорять нарушенное внутри- и межпредсердное проведение.

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия «вверх по течению», направленная на угнетение ремоделирования, блокаду субстрата, re-entry и эктопической активности, способствует уменьшению рецидивирования ФП после ЭКВ. Крайне важным является установленный факт, что при таком выборе терапии отсутствовало немедленное рецидивирование ФП и минимизировалось количество подострых рецидивов в течение первых недель. Кроме того, число рецидивов на фоне использования терапии «вверх по течению» на протяжении наблюдения было достоверно меньше, чем при стандартном подходе. Несмотря на небольшое количество пациентов в исследуемых группах, можно предположить, что данный способ сочетанного использования ПБР+ω-3 ПНЖК+амиодарон является более эффективным методом профилактики постконверсионных ФП, чем раздельное использование этих медикаментов.

Не вызывает сомнения, что требуется дальнейшее изучение причин развития рецидивов ФП после ЭКВ для выявления четких и доступных предикторов этого состояния. Знание факторов риска рецидивирования ФП после ЭКВ позволит корректировать медикаментозную терапию определенным группам пациентов, а также выделить пациентов группы высокого риска рецидивирования ФП для решения вопроса о более агрессивной тактике ведения, в том числе проведении радиочастотной аблации очагов аритмии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Kannel W., Wolf P., Benjamin E. et al.* Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // Am. J. Cardiol. – 1998. - № 82. – P. 2N–9N.

2. *Benajmim E., Levy D., Vaziri S. et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The

Framingham Heart Study // JAMA. – 1994. - № 171. – P. 840-844.

3. Мерцательная аритмия. Под ред. С.А. Бойцова. - Санкт-Петербург, 2001. – 335 с.

4. *Miller J., Zipes D.* Management of the patient with cardiac arrhithmias. A textbook of cardiovascular medicine. - Philadelphia: W. B. Saunders company, 2001. - P. 731-736.

5. *Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation -- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society// J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. - № 48. – P. 854-906.

6. *Сулимов В.А.* Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее // Кардиология. – 1999. - № 7. – С. 69-75.

7. *Allessie M., Boyden P., Camm A. et al.* Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // Circulation. – 2001. - № 103. – P. 769–777

8. *Голицин С.П.* Рецидивирование фибрилляций предсердий после электрической кардиоверсии // Сердечная недостаточность. – 2003. - № 1. – С. 51-52.

9. *Joglar J., Hamdan M., Ramaswamy K. et al.* Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2000. - № 86. – P. 348–350.

10. *Кушаковский М.С.* Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). - Ст- Петербург: Фолиант, 1999. – 70 с.

11. *Savelieva I., Camm J.* Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches // Europace. – 2008. - № 10. – P. 647–665.

12. *Allessie M., Ausma J., Schotten U.* Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation // Cardiovasc. Res. – 2002. - № 54. – P. 230-246.

13. *Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Кочладзе Н. Г. и др.* Прогностическое и клиническое значение маркеров ремоделирования предсердий при фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2004. - № 1. – С. 71-77.

14. *Yamashita T., Ogawa S., Aizawa Y. et al.* Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation // Circ. J. – 2008. - № 67(9). – P. 738-741.

15. *Madrid A., Bueno M., Rebollo J. et al.* Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study // Circulation. – 2002. - № 106. – P. 331– 336.

16. *Б.А.Татарский, С.В.Попов, В.А.Сулимов.* Идиопатическая форма фибрилляция предсердий. – Томск, 2009

17. *Tveit A. et al.* Results from the CAPRAF Study, a Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study // International Journal of Cardiology. - 2007.- № 111. – P. 30-35.

18. *Nattel S., Ehrlich J.* Atrial fibrillation. In: Zipes D, Jalife J. eds. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 4th ed. - Saunders: Philadelphia, 2004. – 521 p.

19. *Futterman L., Lemberg L.* Atrial Fibrillation // Am. J. Crit. Care. – 2005. - № 14. – P. 438-440

20. *Danser A.* Renin, prorenin and the putative prorenin receptor // Hypertension. – 2005. - № 46. – P. 1069-1076.

21. *И.Антонченко, Б.Татарский, С.Попов и др.* Лечение пароксизмальных форм фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2009. - № 53. – С. 3-7

22. *Mavrakis H., Kanoupakis E., Kallergis E. et al.* Acute electrophysiological effects of omega-3 fatty acids in human atrial myocardium // Eur. Heart. J. – 2006. - № 27 (Abstract Suppl.). – P. 663.

23. *Nodari S., Manerba A., Madureri A. et al.* Effects of Polyunsaturated Fatty Acids n-3 (PUFA n-3) in the prophylaxis of atrial fibrillation relapses after external electric cardioversion // Eur. Heart. J. – 2006. - №27 (Abstract Suppl.). – P. 887.

24. *Prystowsky E., Benson D., Fuster V. et al.* Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association // Circulation. – 1996. - № 93. – P. 1262–1277.

25. *Boriani G., Diemberger I., Biffi M. et al.* Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: Predictors of long-term outcome // Int. J. Clin. Pract. – 2007. - № 61(5). – P. 748-756.

26. *Nattel S, Burstein B, Dobrev D.* Atrial remodeling and atri¬al fibrillation: mechanisms and implications // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2008. - № 1. – P. 62-73.

27. *Schotten U., Allessie M.A.* Electrical and contractile remodelling due to atrial fibrillatione // European Heart Journal. – Vol. 22, Abstr. Suppl. September. – 2001. – P. 550.

28. *Gillis A.* Angiotensin-Receptor Blockers for Prevention of Atrial Fibrillation -- A Matter of Timing or Target? // N.Engl.J.Med. – 2009. - № 360(16). – P. 1669 - 1671.

29. *Thijssen V., Ausma J., Allessie M. et al.* Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation // Cardiovasc. Pathol. – 2000. - № 9. – P. 17-28.

30. *Everett T., Li H., Mangrum J. et al.* Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation // Circulation. – 2000. - № 102. – P. 1454-1460.

31. *Б.А.Татарский* Использование ингибиторов АПФ при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2005. - № 5. – С. 58-62.

32. *Zaman A., Kearney M., Schecter C. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation // Am. Heart. J. – 2004. - № 147. – P. 823–827.

33. *Sanders P., Morton J., Davidson N. et al.* Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans // Circulation. – 2003. - № 108. – P. 1461–1468.

34. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2002. - № 347. – P. 1825-1833.

35. *Atlas S.* The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition // J. Manag. Care Pharm. – 2007. - № 13(Suppl B). – P. 9–20.

ЭКГ-ДИАГНОСТИКА ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Д.В. Богданов, М.О. Болдырева

ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск, Россия.

Богданов Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Челябинской государственной медицинской академии; *Болдырева Мария Олеговна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Челябинской государственной медицинской академии.

Контактная информация: ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, Россия, 454092. Тел./Факс: +7 (351) 232-73-69. E-mail: dmitrchel@mail.ru (Богданов Дмитрий Владимирович).

Резюме.

Цель исследования: Оценка информативности ЭКГ-критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и других ЭКГ-признаков для диагностики гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). **Материал и методы:** 161 больной, 50 с ГКМП, 111 с ИБС и артериальной гипертензией. Верифицирующий метод – ЭхоКГ. ЭКГ признаки: индекс Sokolov-Lyon для левого и правого желудочка, Корнельское произведение, депрессия сегмента ST в левых грудных отведениях. Признаки были сгруппированы в 3 набора, где признаки ГЛЖ (один из двух, а также оба признака вместе) сочетались с критерием гипертрофии правого желудочка и с признаком нарушения реполяризации. Диагностичным для ГКМП считали наличие 2 и более из 3 признаков. **Результаты:** Для ЭКГ-диагностики ГКМП целесообразно применять набор ЭКГ-критериев, включающий в себя ЭКГ-признак ГЛЖ, ЭКГ-признак гипертрофии правого желудочка, наличие депрессии сегмента ST в левых грудных отведениях. Чувствительность такого комплекса составляла 38–56%, специфичность – от 88 до 94%, диагностическая точность – от 74 до 80%.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, ЭКГ, гипертрофия левого желудочка

ECG DIAGNOSIS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

D.V. Bolgdanov, M.O. Boldyreva

Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Russia.

Corresponding author: Chelyabinsk State Medical Academy, 64 Vorovskogo st., Chelyabinsk, Russia, 454092. Tel./Fax: +7 (351) 232-73-69. E-mail: dmitrchel@mail.ru (Dmitriy V. Bogdanov – PhD, Assistant Professor of internal medicine propedevtik Chelyabinsk State Medical Academy).

Abstract.

Objective: Evaluation of ECG criteria of informativeness of left ventricular hypertrophy (LVH) and other ECG-signs for the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Material and methods:** 161 patients, 50 with hypertrophic cardiomyopathy, 111 with coronary artery disease and hypertension. Verified method – echocardiography. ECG signs: Sokolov-Lyon index for the left and right ventricle, Cornell product, ST-segment depression in left precordial leads. Symptoms were grouped into 3 sets, where the signs of LVH (one of two, and both signs together) combined with the criterion of right ventricular hypertrophy and repolarization disorders. The diagnosis of HCM was assumed in the presence of 2 or more of

three attributes. **Results:** The ECG diagnosis of HCM is advisable to use a set of ECG criteria, which includes ECG-LVH sign, ECG sign of right ventricular hypertrophy, ST-segment depression. The sensitivity of such a complex subject was 38-56%, specificity - 88 to 94%, diagnostic accuracy – from 74 to 80%.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, ECG, left ventricular hypertrophy.

Статья поступила в редакцию 28.09.2011, принята к печати 02.10.2011.

Электрокардиографические критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) достаточно многочислены. Однако на практике используются лишь немногие из них. Корнельское произведение (КП) и индекс Sokolov-Lyon для левого желудочка входят в число критериев диагностики ГЛЖ для оценки поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ)[1]. Аналогичные ЭКГ критерии используются и для диагностики ГЛЖ при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Вместе стем, ЭКГ при ГКМП имеет ряд особенностей, связанных с преобладанием гипертрофии межжелудочковой перегородки (МЖП), появлением глубоких зубцов Q в грудных отведениях. Чувствительность индекса Sokolov-Lyon для диагностики ГЛЖ в среднем составляет 22%, а КП – 42%, тогда как специфичность составляет 100 и 96%, соответственно [2,3]. Следует отметить, что эти показатели рассчитаны независимо от этиологии ГЛЖ. Поэтому особый интерес представляет сравнение информативности двух основных критериев ГЛЖ при ГКМП и других заболеваниях, приводящих к развитию ГЛЖ. Кроме того, необходима оценка диагностического значения ЭКГ-исследования в диагностике ГКМП, поскольку ЭКГявляется скрининговым методом исследования. В связи с этим цель настоящего исследования – оценить информативность ЭКГ-критериев ГЛЖ при ГКМП и других заболеваниях, сопровождающихся ГЛЖ.

Материалы и методы.

Обследован 161 больной, из них 50 с ГКМП (20 женщин и 30 мужчин, средний возраст – 44,6 ±2,20 лет), 60 – с ИБС и 51 – с АГ (56 женщин и 55 мужчин, средний возраст – 49,5 ±1,46 года). Исследование проводилось в ходе длительного наблюдения над больными ГКМП в Городской больнице №1 города Челябинска. Диагноз ГКМП устанавливали согласно существующим рекомендациям [4]. Критерии ГКМП: толщина миокарда левого желудочка (ЛЖ) более 1,5 см, увеличение массы сердца без увеличения размеров полостей желудочков, наличие диастолической дисфункции ЛЖ. ЭКГ-критерии ГЛЖ: индекс Sokolov-Lyon для ЛЖ: $R_{v5}+S_{V1} > 38$ мм, а также Корнельское произведение: $Ra_{VL}+S_{V3}$ + (6 мм для женщин) ×ширину QRS >2440 мм×мс. Из исследования исключили больных с блокадами ножек пучка Гиса. Верифицирующий метод – ЭхоКГ по стандартной методике в одно- и двухмерном режиме. Определяли структурные показатели ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДРЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) на разных уровнях, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Измеряли толщину передней стенки правого желудочка (ПЖ) в районе выносящего тракта (ТПСПЖ), размер полости ПЖ в диастолу (КДРПЖ). Критерий ГЛЖ: индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ≥125г/м2 для мужчин и ≥110 г/м2 для женщин. Информативность ЭКГ-критериев рассчитывали по общепринятым формулам. Определяли чувствительность, специфичность, диагностическую точность (ДТ), частоту ложноотрицательных (ЛО) и ложноположительных результатов (ЛП) для каждого критерия и для обоих критериев одновременно. Для статистической обработки использовали непараметрические критерии согласия, для сравнения качественных показателей – критерий $\chi 2$. Количественные показатели представлены в виде M±m, где m – ошибка средней.

Результаты и обсуждение.

ГЛЖ при ГКМП по ЭКГ данным выявлена в 23 случаях из 50, то есть в 46% случаев, а по показателю ИММЛЖ – у 47 (94%) больных. В трех случаях ГКМП выявлена гипертрофия МЖП более 1,5 см без увеличения ИММЛЖ. По данным других исследователей ГЛЖ по ЭКГ выявлялась у 50–85% пациентов ГКМП[5,6,7]. Не исключено, что распространенность ГЛЖ зависит от особенностей анализируемой выборки. ГЛЖ при ИБС и АГ по ЭКГ данным выявлена в 28 (25%) случаях из 111, а по показателю ИММЛЖ – у 72 (65%). Распространенность ГЛЖ при АГ по данным ЭхоКГ составляла от 45 до 63% и по данным ЭКГ 5–15% [8,9,10]. Более высокие цифры распространенности ГЛЖ в нашей выборке связаны, вероятно, наличием в ней больных с ИБС.

Проведена оценка информативности ЭКГ-критериев ГЛЖ в общей группе (161 пациент), результаты представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, используемые ЭКГ-критерии отличались почти абсолютной специфичностью, но низкой чувствительностью, с высокой частотой ложноотрицательных результатов. Применение двух критериев приводило к недостоверному увеличению чувствительности и достоверному (во всех случаях $p<0,05$) – числа ложноположительных ответов.

Проведено сравнение информативности ЭКГ-критериев при ГКМП и у пациентов с ИБС и АГ. Результаты представлены в таблице 2. При ГКМП критерии ГЛЖ обладали в целом более высокой чувствительностью. Отмечено достоверное снижение специфичности при использовании КП как по сравнению с индексом Sokolov-Lyon, так и при сравнении его специфичности с таковой в общей группе больных ($p<0,0001$). Частота ложноотрицательных результатов недостоверно снизилась, а ложноположительных достоверно увеличилась для КП и двух критериев ($p < 0,0001$). При ИБС и АГ исследуемые критерии показали низкую чувствительность

Таблица 1

Информативность ЭКГ-критериев ГЛЖ.

Информативность	Индекс Sokolov-Lyon	Корнельское произведение	2 критерия
Чувствительность	32,5%	31,1%	36,8%
Специфичность	100%	95,4%	95,6%
ДТ	50,0%	48,2%	49,3%
ЛО	67,5%	69,0%	63,3%
ЛП	0%	4,70%	4,44%

Таблица 2

Информативность ЭКГ-критериев ГЛЖ при ГКМП, ИБС и АГ.

Информативность	Индекс Sokolov-Lyon		Корнельское произведение		2 критерия	
	ГКМП	ИБС и АГ	ГКМП	ИБС и АГ	ГКМП	ИБС и АГ
Чувствительность	48,9%	22,2%	44,7%	22,2%	47,9%	28,4%
Специфичность	100%	100%	66,7%	97,4%	80,0%	97,5%
ДТ	52,0%	49,0%	46,0%	48,7%	50,0%	48,9%
ЛО	51,0%	78,0%	55,0%	77,8%	52,1%	71,6%
ЛП	0%	0%	33,0%	2,60%	20,0%	2,50%

Таблица 3

Основные структурные показатели в зависимости от наличия ГЛЖ по двум ЭКГ-критериям.

Показатель	ГЛЖ (n=61)	Нет ГЛЖ (n=100)	p
ММЛЖ, г	363 ±12,5	253 ±8,88	0,000
ИММЛЖ, г/м2	190 ±6,60	133 ±4,06	0,000
КДР ЛЖ, см	5,00 ±0,01	4,95 ±0,05	0,705
ТМЖП, см	1,71 ±0,06	1,18 ±0,03	0,000
ТЗСЛЖ, см	1,22 ±0,02	1,06 ±0,02	0,000
ТПСПЖ, см	0,60 ±0,02	0,43 ±0,01	0,000

(достоверно ниже, чем при ГКМП, p = 0,03). Специфичность КП оказалась достоверно выше (p = 0,02), чем при ГКМП. Частота ложноотрицательных результатов в данной группе оказалась достоверно выше, чем при ГКМП (p = 0,04). Таким образом, исследуемые критерии лучше «работали» при ГКМП, что потребовало выяснения их взаимосвязи со структурными изменениями левого желудочка.

Проведено сравнение основных структурных показателей в группах больных с наличием и отсутствием ЭКГ-критериев ГЛЖ (таблица 3). При наличии любых ЭКГ-критериев ГЛЖ (или их сочетания) выявлена достоверно большая толщина стенок ЛЖ, но не размер его полости. Таким образом, исследуемые ЭКГ-критерии в изучаемой группе больных практически полностью определялись толщиной миокарда ЛЖ, что объясняет их большую информативность при ГКМП. ИММЛЖ при ГКМП составил 173 ±7,16 г/м^2, при ИБС и АГ – 146 ±4,76 г/м^2 (p=0,002), КДРЛЖ, соответственно 4,68 ±0,09 см и 5,11 ±0,05 см (p=0,000). Нельзя исключать, однако, что при выраженной дилатации полости левого желудочка указанные ЭКГ-критерии также показали бы высокую информативность. Вопрос этот требует дальнейшего изучения.

Обнаружена взаимосвязь гипертрофии ЛЖ и ПЖ. У больных с ЭКГ-признаками ГЛЖ выявлена достоверно большая ТПСПЖ. Вероятно, это связано с включением в исследование пациентов с ГКМП, при которой может иметь место гипертрофия передней стенки ПЖ [11].

Проведена оценка наличия в исследуемой группе ЭКГ-признаков гипертрофии ПЖ. Использовали стандартный амплитудный критерий – индекс Sokolov-Lyon для ПЖ ($R_{v1} + S_{v5}$ >10,5 мм), который оказался положительным у 17 (10,6%) пациентов, из них у 16 – с ГКМП. Таким образом, при ГКМП достоверно преобладали ЭКГ-признаки гипертрофии не только ЛЖ, но и ПЖ. В то же время, наши исследования показали,что при ГКМП появление ЭКГ-признаков гипертрофии ПЖ может быть связано с выраженной гипертрофией межжелудочковой перегородки (то есть, признаки могут быть «ложными») [12]. ЭКГ больных ГКМП характеризовалась и другими изменениями. У 34 (21,1%) обследованных имели место глубокие (>1/4 R) и/или широкие (>0,03'') зубцы Q преимущественно в грудных отведениях. При ГКМП такие изменения выявлены в 21 случае, при других заболеваниях – в 13 (только при постинфарктном кардиосклеро-

зе). При ГКМП зубцы Q отличались значительной глубиной при нормальной продолжительности зубца и могут называться «патологическими» условно. По литературным данным, частота их выявления при ГКМП может достигать 38% [5,7]. В 22 (13%) случаях у пациентов обнаружены отрицательные либо высокие положительные зубцы Т в грудных отведениях, в 46 (28,9%) случаях – депрессия сегмента ST в левых грудных отведениях. При ГКМП такие изменения имели место, соответственно, в 12 и 24 случаях, при ИБС и АГ в 10 и 22 случаях. Таким образом, изменения ST-T были достоверно ($p<0,05$) более частыми при ГКМП, по данным литературы частота таких изменений достигает 81% [5,7]. Их распространенность, по-видимому, зависит от особенностей выборки и может определяться локализацией гипертрофии и наличием фиброзных изменений миокарда.

ЭКГ рекомендуют как скрининговый метод диагностики ГКМП, в связи с чем представляет интерес оценка диагностического значения появления тех или иных ЭКГ-признаков при данном заболевании. Проведена оценка информативности изменений ЭКГ для диагностики ГКМП. Выбраны были следующие признаки: наличие ГЛЖ и гипертрофии ПЖ по соответствующим индексам Sokolov-Lyon, наличие депрессии сегмента ST в левых грудных отведениях. Второй набор критериев: КП вместо индекса Sokolov-Lyon для гипертрофии ЛЖ. Третий набор критериев: наличие ГЛЖ по любому из двух ЭКГ-признаков. Остальные два признака во втором и третьем наборах совпадали с таковыми для первого набора. Диагноз ГКМП предполагался при наличии 2 и более из трех признаков. Информативность данных наборов критериев представлена в таблице 4. Указанные критерии оказались весьма информативны для диагностики ГКМП. Чувствительность такого комплекса при условии наличия 2 и более признаков составляла 38 – 56%, специфичность – от 88 до 94%, диагностическая точность – от 74 до 80%. Включение в число критериев КП недостоверно увеличивало основные показатели информативности, использование обоих критериев ГЛЖ недостоверно повышало чувствительность. Следует отметить, что ранее подобная оценка информативности ЭКГ–признаков для диагностики ГКМП не проводилась. Несмотря на достаточную информативность изменений ЭКГ при ГКМП, следует помнить, что строго специфичных ЭКГ-признаков данного заболевания не существует. В силу этого, предложенный диагностический комплекс пригоден для использования в сомнительных случаях ЭКГ-изменений, при решении вопроса о необходимости проведения ЭхоКГ.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. При ГКМП гипертрофия ЛЖ по ЭКГ обнаружена у 46% пациентов, по ЭхоКГ – у 94%. При ИБС и АГ гипертрофия ЛЖ по ЭКГ выявлена в 25% случаев, по ЭхоКГ – в 65%.
2. Наиболее специфичным (100%) из исследованных ЭКГ-критериев гипертрофии ЛЖ являлся индекс Sokolov-Lyon. Специфичность Корнельского произведения составляла от 66 до 97%.
3. Чувствительность ЭКГ-критериев ГЛЖ – от 22 до 49%. Наиболее чувствительным (49%) оказался индекс Sokolov-Lyon. Наибольшую чувствительность данные критерии проявляли при ГКМП, в связи с большей выраженностью гипертрофии миокарда. Диагностическая точность исследованных критериев при любой причине ГЛЖ составляла около 50%.
4. Наличие ЭКГ-критериев ГЛЖ в обследованной группе больных ГКМП определялось толщиной миокарда, а не размером полости ЛЖ.
5. Для ЭКГ-диагностики ГКМП целесообразно применять набор ЭКГ-критериев, включающий в себя ЭКГ-признак ГЛЖ, ЭКГ-признак гипертрофии ПЖ, наличие депрессии сегмента ST в левых грудных отведениях. Чувствительность такого комплекса при условии наличия 2 и более признаков составляла 38-56%, специфичность – от 88 до 94%, диагностическая точность – от 74 до 80%.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (четвертый пересмотр)//Системные гипертензии. – 2010. – № 3 – С. 5–26.
2. *Горбаченков, А.А., Поздняков, Ю.М.* Хронические болезни миокарда: дилатационные, гипертрофические, легочные. – М.: Постдиплом. образование, 2005. – С. 120–126.
3. *Карпов, Р.С., Дудко, В. А., Кляшев, С. М.* Сердце – легкие. Патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца, хронических обструктивных болезней легких. – Томск; 2004. – С. 298–301.
4. *B.J. Maron, W.J. McKenna, G. Danielson et al.* European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1965–1991.
5. *С.С. Якушин, Е.В. Филиппов* Гипертрофическая кардиомиопатия: результаты пятилетнего наблюдения // Болезни

Таблица 4

Информативность ЭКГ-критериев для диагностики ГКМП.

Параметры	1 набор критериев	2 набор критериев	3 набор критериев
Чувствительность	38%	47%	56%
Специфичность	89%	94%	88%
ДТ	74%	80%	78%
ЛО	62%	53%	44%
ЛП	11%	6%	12%

сердца и сосудов. – 2006. – Том 2, №2 – С. 38-41.

6. *B. Erice, C. Romero, M. Anderiz et al.* Diagnostic value of different electrocardiographic voltage criteria for hypertrophic cardiomyopathy in young people // Scand. J. Med. Sci Sports. – 2009.–19.–P. 356–363.

7. *T. Kubo, H. Kitaoka, M. Okawa et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly // Geriatr Gerontol Int. – 2010. – Jan; №10(1) – P. 9-16.

8. *Горбаченков, А.А., Поздняков, Ю.М.* 2005. – С. 120–126.

9. *Гуревич М.А.* Артериальная гипертония у пожилых. – М., Универсум Паблишинг; 2005. – С. 34-37.

10. *Карпов Р.С., Дудко В. А. и др.* 2004. – С. 298–301.

11. *M.S. Maron, T.H. Hauser, E. Dubrow et al.* Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy // American Journal of Cardiology – 2007. – №100 (8). – P. 1293.

12. *Богданов Д.В.* Ремоделирование правого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии // Сердечная недостаточность. - 2009. - Т.10, №5. – С. 263-265.

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА ГОДИЧНОГО ТРЕНИРОВОЧНОГО ЦИКЛА

Ф.М. Масанова[1], С.В. Черенина[2], А.В. Козленок[1]

[1]ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.
[2]ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры», Санкт-Петербург, Россия.

Масанова Фатима Мухамедовна – старший научный сотрудник, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»; *Черенина Светлана Владимировна* – старший научный сотрудник, ФГУ «СПбНИИФК»; *Козленок Андрей Валерьевич* – кандидат медицинских наук, заведующий НИО физиологии кровообращения, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Минздоавсоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: massanova@mail.ru (Масанова Фатима Мухамедовна).

Резюме.

Данная работа выполнена **с целью** исследовать динамику параметров кардиореспираторной системы спортсменов в зависимости от периода годичного тренировочного цикла с более углубленным анализом ЭКГ- показателей. **Материалы и методы исследования.** Было обследовано 59 спортсменов циклических видов спорта, высокой квалификации. Применялись следующие методы: тестирования физической подготовленности, электрокардиографический, статистический. **Результаты.** При анализе ЭКГ были обнаружены следующие отклонения: атриовентрикулярная блокада 1ст. и 2ст. I типа, эпизоды ускоренного предсердного ритма, эпизоды ускоренного узлового ритма. Факторный анализ показал, что параметры, характеризующие высокую физическую работоспособность и функциональные возможности кардиореспираторной системы, выше в начале подготовительного периода, чем в конце, но при этом чаще наблюдаются изменения ЭКГ-показателей (признаки перегрузки предсердий и желудочков, нарушения ритма и проводимости сердца) соответственно. Выводы. Снижение функциональных резервов кардиореспираторной системы приводит к улучшению функционирования сердца, что говорит об обратимости большинства наблюдаемых нарушений ЭКГ-показателей.

Ключевые слова: кардиореспираторная система, работоспособность, ЭКГ-показатели, подготовительный период.

THE DYNAMICS OF PARAMETERS OF THE SYSTEM CARDIORESPIRATORY ATHLETES DEPENDING ON THE PERIOD OF ONE YEAR TRAINING CYCLE

F.M. Masanova[1], S.V. Cherenin[2], A.V. Kozlenok[1]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre.
[2]Saint-Petersburg Scintific-Research Institute for Physical Culture.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: massanova@mail.ru (Fatima M. Masanova – senior researcher, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.
This work was to study the dynamics of the parameters of the cardiorespiratory system in athletes depending on the period of one year training cycle with a more in-depth analysis of ECG parameters. **Design and methods.** Were examined 59 athletes cyclic sports, high skills. We used the following methods: anthropometric, physical fitness testing, biochemical, electrocardiographic, statistical. **Results.** In the analysis of the ECG were observed the following deviations: atrioventricular block 1st. and 2st. Type I, the episodes of accelerated atrial rhythm, episodes of accelerated nodal rhythm. Factor analysis showed that the parameters characterizing the high physical performance and functionality of the cardiorespiratory system is higher at the beginning of the preparatory period than at the end, but more frequent changes in ECG parameters (signs of overload of the atria and ventricles, arrhythmias and conduction of the heart), respectively. Conclusions. Reduction of functional reserves of the cardiorespiratory system of qualified athletes leads to a better functioning of the heart, which indicates that most of the observed violations of the ECG is reversible.

Keywords: cardio-respiratory system, performance, ECG parameters, the preparatory period.

Статья поступила в редакцию: 25.08.2011, принята к печати 21.09.2011.

В медико-биологическом обеспечении спорта одно из главных направлений принадлежит изучению адаптации кардиореспираторной системы к физическим нагрузкам [1,2]. Адаптацию к физическим нагрузкам следует рассматривать как динамический процесс, где его динамика и физиологические механизмы определяются состоянием и соотношением внешних и внутренних условий деятельности. В процессе тренировки в каждом виде спорта формируются комплексы приспособительных реакций, которые обеспечивают морфологическую и функциональную перестройку систем организма применительно к специфике спортивной деятельности [2-5].

Многие авторы исследуют состояние сердечнососудистой системы спортсменов в отрыве от более широкой функциональной системы, характерной для адаптации в спорте, – кардиореспираторной, и без учета периода годичного тренировочного цикла [6,7]. Поэтому **целью нашей работы** было исследовать динамику параметров кардиореспираторной системы спортсменов в зависимости от периода годичного тренировочного цикла с более углубленным анализом ЭКГ- показателей.

С учетом поставленной цели, были выбраны сроки обследования спортсменов: 1 – начало подготовительного периода, так как этот момент отражает совокупность воздействия предельных нагрузок предшествующего соревновательного периода; 2 – конец подготовительного периода, – отражает процессы восстановления функционирования различных систем организма при выполнении неспецифических физических нагрузок (общая физическая подготовка в режиме самоконтроля) [5,8,9].

В исследовании участвовали спортсмены лыжных видов спорта, специфика нагрузок которых предъявляет высокие требования к работоспособности кардиореспираторной системы [8]. Было обследовано 59 человек, средний возраст –19,8 ±1,9 лет, квалификация: 1 – мастер спорта международного класса, 22 – мастер спорта, 32 – кандидат в мастера спорта, 4 – 1 разряд.

Методы исследования: антропометрический метод, методы тестирования физической подготовленности, биохимический метод, метод электрокардиографии, статистические методы обработки информации.

Регистрация ЭКГ покоя (перед физической нагрузки) и ЭКГ после нагрузки (на 3-5 минуте восстановления) проводилась в положении лежа, по общепринятой методике в 12 стандартных отведениях на 12-канальном электрокардиографе «Валента» (Россия). Для анализа использовались стандартные ЭКГ- показатели и выявленные по ним нарушения – блокада 1 и 2 степени, процессов реполяризации, изменения узлового ритма [2,10]. Состояние обменных процессов сердца у спортсменов оценивалось по соотношению величины зубца Т к зубцу R в отведениях aVF и V5 [11-13].

Общим для спортсменов этих специализаций было развитие качества выносливости, что позволяло применять адекватную для всех обследованных спортсменов

стандартную тестирующую нагрузку. Тест включал в себя стандартную ступенчато возрастающую физическую нагрузку, с контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и выдыхаемого воздуха (объём, содержание O_2 и CO_2). Длительность каждой ступени была 3 мин. Нагрузка выполнялась до индивидуального максимума. На основании полученных данных определялось потребление O_2 мл/мин, выделение CO_2 мл/мин, величину выполненной работы, Вт. В результате рассчитывалось максимальное потребление кислорода (МПК), мл/мин/кг, частота сердечных сокращений на уровне МПК, критическая мощность, работоспособность, мин. Порог анаэробного обмена (ПАНО) определялся газометрическим методом – по адаптивной реакции респираторной системы: динамика объёма вентиляции, вентиляционного эквивалента по O_2, эксцесс CO_2. При этом регистрировали ЧСС на уровне ПАНО и мощность ПАНО. Для качественной оценки подготовленности спортсмена рассчитывались соотношения мощности на уровне ПАНО относительно к критической мощности и потребление кислорода на уровне ПАНО к МПК [3,14,15].

Для оценки работы в лактатной зоне энергообеспечения определялось содержание лактата в капиллярной крови спортсмена перед нагрузкой и на третьей минуте восстановления [14,16]. Забор капиллярной крови производился из фаланги пальца. Уровень лактата определялся с помощью рефлексивного фотометра путем колориметрической лактат-оксидазной реакции, для чего использовался портативный лактометр «Accutrend Lactate» фирмы «Roche Diagnostics GmbH» (Германия). В работе использовалось специальное устройство для прокалывания пальца «Accu-Chek Softclix Pro» и одноразовые ланцеты.

Результаты и обсуждения исследований.

В таблице №1 представлены средние значения показателей ЭКГ у спортсменов в разные периоды годичного тренировочного цикла (начало и конец подготовительного периода), в состоянии относительного покоя. Показатели не выходят за пределы нормы. Значимых различий между ними не обнаружено.

При анализе ЭКГ были обнаружены следующие отклонения: атриовентрикулярная блокада 1 и 2 степени I типа, эпизоды ускоренного предсердного ритма, эпизоды ускоренного узлового ритма. Частота встречаемости этих изменений представлена в таблице №2.

В состоянии покоя, атриовентрикулярная блокада 1 и 2 степени I типа встречается у 28,8 % , эпизоды ускоренного предсердного ритма у 3,4%, эпизоды ускоренного узлового ритма у 5%. Они не регистрировались в первые пять минут восстановления, что свидетельствовало об их вагусной зависимости и обратимости. При сравнении групп с указанными нарушениями на ЭКГ и без изменений в биохимических показателях, показателях физической работоспособности, функционального состояния достоверных различий не выявлено.

Для выявления особенностей состояния кардиоре-

Таблица 1

Средние значение показателей ЭКГ у спортсменов в разные периоды годичного тренировочного цикла, M±σ.

	Начало ПП	Конец ПП
PQ	0.16±0.02	0.15±0.02
QS	0.09±0.01	0.09±0.01
QT	0.38±0.02	0.39±0.03
ЧСС	64.3±11.1	62.69±10.58
aR	70.07±37.41	73.16±19.12
aT	36.67±26.34	38.28±20.93
УгQRST	34.7±24.98	37.0±20.22
P2мм	1.24±0.67	1.38±0.71
T/R aVF	20.92±9.05	18.85±17.04
T/R V5	32.19±15.61	31.47±19.25
RV1+SV5	8.07±3.7	9.34±5.26
RV5+SV1	33.69±10.93	32.69±9.82

ПП – подготовительный период

Таблица 2

Частота встречаемости различных изменений на ЭКГ, %.

	Кол-во чел.	%
Атриовентрикулярная блокада 1 ст. и 2 ст. I типа	17	28,8
Эпизоды ускоренного предсердного ритма	3	3,4
Эпизоды ускоренного узлового ритма	2	5

спираторной системы спортсменов в зависимости от периода годичного тренировочного цикла был проведен факторный анализ по 44 параметрам. Данные были сгруппированы в зависимости от периода подготовки: группа №1 – показатели полученные в начале подготовительного периода, группа №2 – в конце подготовительного периода. Анализ проводился по 5 факторам в каждой группе. Результаты факторного анализа представлены в таблице №3.

Факторные веса в группе №1 распределились следующим образом: фактор №1 – фактор высокой работоспособности на фоне максимальной реализации аэробных и анаэробных резервов организма, что вероятно и приводит к появлению признаков перегрузки правого желудочка. Факторы №2, №3 и №4 отражают различные взаимосвязи показателей сердечнососудистой системы сформировавшиеся в соревновательном периоде подготовки. Фактор №5 – фактор низкой физической подготовленности, при которой даже достаточно высокие аэробные возможности не используются, а работа выполняется за счет анаэробных источников энергии. С чем может быть, и связаны выявленные признаки перегрузки предсердий.

Во второй группе фактор №1 – фактор недостаточ-

Таблица 3

Распределение значимых параметров по факторам в изучаемых группах.

Группа	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
№1	Масса 0,74 Длина 0,77 ЖЕЛ 0,66 фСАд 0,45 фДАд 0,39 NKP 0,86 МПК 0,46 АФКД 0,49 пLa 0,53 $N_{ПАНО}$ 0,85 $N_{ПАНО}$/ NKP 0,47 $VO_{2ПАНО}$0,78 траб 0,61 Hb 0,59 фQS 0,53 фaR 0,46 паR 0,40 п∟QRS-T 0,51 T/RV5 0,40 RV1+SV5 0,52	паR 0,44 фаT 0,83 T/RaVF 0,86 T/RV5 0,43 фСАд -0,41 пДАд -0,59 ф∟QRS-T - 0,40 бл1 -0,40	АФКД 0,39 фаR 0,62 паR 0,61 ф∟QRS-T 0,67 T/RV5 0,52 Рузл 0,45 Масса -0,42 Длина -0,50 пQS -0,46 паT -0,44	ЖЕЛ 0,40 $ЧСС_{МПК}$ 0,63 АФКД 0,40 $ЧСС_{ПАНО}$ 0,52 пQS -0,46 пQT -0,43 фР2мм -0,45 бл1 -0,43	МПК 0,48 пLa 0,43 фР2мм 0,51 пР2сек 0,50 бл1 0,47 пСАд -0,61 $VO_{2ПАНО}$/МПК -0,39 траб -0,41
№2	Масса 0,87 фСАд 0,45 фLa 0,37 $VO_{2ПАНО}$/МПК 0,51 пQS 0,91 Длина -0,82 пДАд -0,65 МПК -0,37 $ЧСС_{МПК}$ -0,50 траб -0,36 фQT -0,41 фР2мм -0,43 пР2сек -0,83	Длина 0,40 ЖЕЛ 0,61 фДАд 0,45 $N_{КР}$ 0,80 пLa 0,65 $N_{ПАНО}$ 0,85 траб 0,62 фаT 0,62 RV5+SV1 0,48 паR -0,38 паT -0,39 ф∟QRS-T -0,41	$N_{ПАНО}/N_{КР}$ 0,37 фPQ 0,44 пPQ 0,67 фР2мм 0,37 МПК -0,55 $ЧСС_{МПК}$ -0,57 АФКД -0,45 фLa -0,48 $VO_{2ПАНО}$ -0,59 Hb -0,38 пQT -0,51 T/RaVF -0,44 T/RV5 -0,51	фДАд 0,47 пСАд -0,74 фаR -0,71 паR -0,43 п∟QRS-T -0,60 фР2мм -0,47 RV1+SV5 -0,66	пДАд 0,49 Hb 0,52 п∟QRS-T 0,40 Рузл 0,58 АФКД -0,37 $VO_{2ПАНО}$ -0,43 бл1 -0,44

ЖЭЛ – жизненная ёмкость легких, САд – систолическое артериальное давление, ДАд – диастолическое артериальное давление, $N_{КР}$ – мощность критическая, МПК – максимальное потребление кислорода, $ЧСС_{МПК}$ – частота сердечных сокращений на уровне МПК, АФКД – алактатная фракция кислородного долга, La – лактат, $N_{ПАНО}$ – мощность на уровне ПАНО, $VO_{2ПАНО}$ – потребление кислорода на уровне ПАНО, траб – время выполненной работы, Hb – гемоглобин, бл1 – блокада первой степени.

ф – фон относительного покоя, стоит перед показателем.

п – после физической нагрузки, стоит перед показателем.

ной работоспособности, связанный со снижением уровня тренированности и увеличением массы тела. При этом возможно улучшение функционального состояния предсердий. Фактор №2 – фактор высокой работоспособности за счет использования анаэробных источников энергообеспечения, что сопровождается признаками перегрузки левого желудочка. Фактор №3 – фактор снижения функционального резерва кардиореспираторной системы, который сопровождается замедлением предсердно-желудочковой проводимости и появлением признаков перегрузки предсердий. Фактор №4 – фактор нормализации состояния сердечнососудистой системы. Фактор №5 выявил недостаточный уровень энергообеспечения работы средней интенсивности, что вероятно связано с изменениями работы сердца.

Сравнения содержания факторов двух групп следует отметить, что параметры характеризующие высокую физическую работоспособность и функциональные возможности кардиореспираторной системы выше в первой группе, чем во второй, но при этом чаще наблюдаются функциональные изменения ЭКГ-показателей (признаки перегрузки предсердий и желудочков, нарушения ритма и проводимости сердца) соответственно.

Выводы.

1. Для обеспечения высокой физической работоспособности спортсмена требуется максимальная мобилизация кардиореспираторной системы, что приводит к достоверным изменениям ЭКГ-показателей.
2. Предельные соревновательные нагрузки приводят к функциональным нарушениям работы сердечнососудистой системы.
3. Снижение функциональных резервов кардиореспираторной системы квалифицированных спортсменов приводит к улучшению функционирования сердца, что говорит об обратимости большинства наблюдаемых нарушений ЭКГ-показателей.
4. Сравнительный анализ результатов наблюдения за работой сердечнососудистой системы спортсмена, в данные сроки годичного тренировочного цикла, выявит границы возможных индивидуальных изменений этой системы, нарушение которых приведёт к развитию патологических состояний.
5. Регулярный медико-биологический контроль функционального состояния спортсмена в разные периоды годичного тренировочного цикла поможет своевременно обнаруживать признаки перехода физиологических изменений в патологические.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Губа В.П., Чесноков Н.Н.* Резервные возможности спортсменов: монография. – М.: Физическая культура, 2008. – 146с.
2. *Дембо А.Г., Земцовский Э.В.* Спортивная кардиология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – 464 с.
3. *Аулик И.В.* Определение физической работоспособности в клинике и спорте. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 192с.
4. *Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с., ил.
5. *Солодков А.С.* Физиологические основы адаптации к физическим нагрузкам. - Л.: ГДОИФК им. П.Ф. Лесгафта, 1988. - 38 с.
6. *Hevia A.C., Fernández M.M., Palacio J.M. et al.* ECG as a part of the preparticipation screening programme: an old and still present international dilemma // Br. J. Sports Med. – 2011. - Vol. 45, №10. – P. 776-779.
7. *Sofi F., Capalbo A., Pucci N. et al.* Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study // BMJ. - July 12, 2008. – P. 337-346.
8. *Платонов В.Н.* Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения. – М.: Советский спорт, 2005. – 820 с.
9. *Полищук Д.А.* Велосипедный спорт. – К.: Олимпийская литература, 1997. – 344 с.
10. *Орлов В.Н.* Руководство по электрокардиографии. – М.: МИА, 1997. – 528с.
11. *Пышняк Э.И., Соколова Л.С., Родионова М.А. и др.* Энергетическое обеспечение, электролитный баланс и гормональная регуляция при предельных нагрузках // Теория и практика физ. культуры. - 1985. - N 9. - С. 16-17
12. *Пышняк Э.И., Черенина С.В., Малышева Н.М.* Физиологические критерии специальной работоспособности у спортсменок, тренирующихся в академической гребле // Теория и практика физ. культуры. - 1978. - N 7. - С. 24-28.
13. *Пышняк Э.И., Черенина С.В.* Функциональное состояние сердца и физическая работоспособность у гребцов // Теория и практика физ. культуры. - 1975. - N 7. - С. 29-32.
14. *Уилмор Дж. Х., Костилл Д.Л.* Физиология спорта. – Киев: Олимпийская литература, 2005г. – 504 с.
15. *Шпагин Ю.А.* Общее определение и структура понятия «физическая работоспособность человека» // Вопросы общей и специальной работоспособности спортсмена. Сборник трудов по физиологии спорта. – Л.: ЛНИИФК, 1974. – 130 с.
16. *Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.Н.* Биохимия мышечной деятельности. – К.: Олимпийский спорт, 2001. – 504 с.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ-ПРЕДШЕСТВЕННИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Е.В. Карелкина[1], В.С. Морошкин[1], О.Б. Иртюга[1], А.В. Селютин[2], О.А. Быстрова[3], П.С. Козлов[1], О.М. Моисеева[1]

[1]ФГБУ «Федеральный центр сердца крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия.
[2]НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия.
[3]Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Карелкина Елена Викторовна – научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Морошкин Виктор Сергеевич* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ультразвуковых методов исследования, ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Иртюга Ольга Борисовна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Селютин Александр Васильевич* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта РАМН; *Быстрова Ольга Александровна* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела морфологии Института цитологии Российской академии наук (РАН); *Козлов Павел Станиславович* – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории ультразвуковых методов исследования ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Моисеева Ольга Михайловна* – доктор медицинских наук, заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: ekarelkina@mail.ru (Карелкина Елена Викторовна).

Резюме.

В работе изучаются профиль и функциональные свойства циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) в периферической крови больных с АГ с различной степенью поражения органов-мишеней. Обследованы 18 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 58 больных с ХСН с указанием в анамнезе на АГ и без данной патологии, выполнено клинико-лабораторное обследование, а так же оценка представительства и функциональных свойств циркулирующих ЭКП периферической крови. Выявлено, что для больных с АГ характерно относительное, уменьшение количества циркулирующих ЭКП и снижение их пролиферативной активности. Нарушение качественного и количественного состава ЭКП как у больных АГ, так и у пациентов с ХСН тесно связано с патологическим ремоделированием левого желудочка.

Работа выполнена в ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Ключевые слова: циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники, гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия

CIRCULATING ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIFFERENT LEVEL OF LESION OF TARGET ORGANS

E.V. Karelkina[1], V.S. Moroshkin[1], O.B. Irtuga[1], A.V. Selutin[2], O.A. Bistrova[3], O.M. Moiseeva[1]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
[2]Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint-Petersburg, Russia.
[3]Institute of Cytology RAS, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: ekarelkina@mail.ru (Elena V. Karelkina - Researcher Research Laboratory cardiomyopathy Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.
We have studied the number and functional activity of circulating endothelial progenitor cells (EPC) as well as the number of EPC endothelial colony-forming units in a carefully selected groups of hypertensive patients with different level of lesion of target organs. 18 patients with hypertension and 58 pts with chronic heart failure with/without hypertension were enrolled. The present study shows that hypertension has a negative impact on the number of CEPC and their proliferative activity. Changing the qualitative and quantitative composition of cells as in patients with hypertension and in patients with chronic heart failure is closely related to pathological remodeling of the left ventricle.

Key words: circulating endothelial progenitor cells, essential hypertension.

Статья поступила в редакцию: 29.08.2011, принята к печати 15.09.2011.

Среди основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущее место. Результаты многочисленных многоцентровых клинических исследований, а также данные российских популяционных исследований наглядно показали, что стойкое снижение артериального давления (АД) уменьшает сердечно-сосудистую летальность и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта [1-4]

Развитие осложнений у больных с АГ тесно связано со структурными изменениями сосудов микроциркуляторного русла. В 1998 году F.A.C. Le Noble впервые высказал предположение, что причиной нарушения кровоснабжения органов и тканей при АГ может быть неэффективный постнатальный ангиогенез [5]. Долгое время процесс образования сосудов в постнатальном периоде отождествлялось с пролиферацией, миграцией и дедифференцировкой эндотелиальных клеток из уже существующих сосудов [6]. Однако, нарушение функционального состояния эндотелия при АГ приводит к увеличению числа эндотелиальных клеток, находящихся в апоптозе, что служит главным лимитирующим фактором в образовании новых сосудов с помощью данного механизма. Благодаря работам J.M. Isner, T. Asahara (1999) и C.Kalka с соавторами (2000), доказана возможность образования новых сосудов во взрослом организме за счет появления в кровотоке костномозговых клеток-предшественников, которые обладают способностью дифференцироваться в эндотелиальные клетки в зоне ишемии [6,7]. Поэтому роль циркулирующих стволовых или частично дифференцированных (прогениторных) клеток в условиях эндотелиальной дисфункции значительно возрастает. Более того, существует мнение, что количество циркулирующих в периферической крови прогениторных клеток является индивидуальным маркером регенераторной способности организма. В пользу данной теории свидетельствуют работы J.M. Hill с соавторами и N.Werner с соавторами, показавшие существование тесной связи между числом эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) в периферической крови и частотой развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с факторами риска и больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [8,9].

В связи с этим особый интерес представляет изучение профиля и функциональных свойств циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у больных с АГ с различной степенью поражения органов- мишеней.

Материалы и методы.

Обследовано 18 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 2 степени (ВНОК, 2008), не получавших антигипертезивной терапии в течение последних 14 дней. Группу сравнения составили 58 больных с ХСН (фракция выброса по Симпсону<40%) с указанием в анамнезе на АГ (n=36) и без данной патологии (n=22). Все пациенты имели синусовый ритм и стабильное клиническое состояние в отношении симптомов ХСН и неизменную терапию в течение не менее чем 4 недель до включения в исследование. 19 практически здоровых лиц составили контрольную группу. Клинико-демографическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Всем пациентам выполнялось стандартное эхокардиографическое обследование на аппарате Philips iE33

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов.

	Больные с ХСН M ± m		Больные АГ M ± m n=18	Контрольная группа M ± m n=19
	Без АГ n=36	с АГ n=22		
Возраст, лет	45,1±2,9	55,4±1,5	54,8±4,0	40±1,9
Пол (м:ж)	27:8	18:4	11:7	13:6
Индекс массы тела, кг/м²	26,3±1,0	30,1±1,0	29,1±1,5	25,1±0,7
Курение, %	32	29	85	50
Давность АГ, лет	-	10,5±7,8	7,0±1,4	-
Терапия: ИАПФ или АРА, % статины, %	 100 60	 100 60	 - -	 - -
Ультразвуковое исследование сердца и сосудов				
Левое предсердие, см	4,64±0,17	4,96±0,1	3,82±0,06	3,70±0,14
КДР ЛЖ, см	6,74±0,16	7,00±0,09	5,02±0,11	4,84±0,14
КСР ЛЖ, см	5,55±0,24	5,84±0,13	3,54±0,14	3,06± 0,12
МЖПд, см	0,94±0,05	1,37±0,36	1,26±0,03	0,88±0,01
ЗСд, мм	0,94±0,04	1,34±0,38	1,25±0,03	0,87±0,01
ФВ по Симпсону, %	28,1±1,7	32,4±1,4	63,1±0,7	69,9±2,0
ИММЛЖ, г/м2	176,9±12,0	190,0 ±8,4	160,3±10,2	90,5±4,5
Величина ЭЗВД, %	11,5±1,4	9,4±1,1*	10,4±1,3*	14,6±0,5
Толщина КИМ общих сонных артерий, мм	0,735±0,028	0,832±0,025	0,741±0,01	0,612±0,031

Достоверность различий: * - p<0,05; ** - p<0,01. Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА – антагонисты ангиотензиновых рецепторов, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, МЖПд –толщина межжелудочковой перегородки в диатолу, ЗСд – толщина задней стенки в диастолу, ФВ – фракция выброса, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация в пробе с реактивной гиперемией, КИМ- комплекс интима-медиа.

(США) с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле R. Devereux [14]. Для оценки функционального состояния эндотелия и толщины комплекса интима-медиа проводилось ультразвуковое исследование плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с помощью ультразвука высокого разрешения и дуплексное сканирование общих сонных артерий на аппарате VIVID 7 (GE, США). Больным с АГ выполнялось суточное мониторирование АД с помощью автоматической системы «Tonoport» (Германия) с интервалами между измерениями днём 15 мин, ночью 30 мин.

Концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов в сыворотке крови определяли энзиматическим методом на биохимическом анализаторе Hitachi 902 с помощью реактивов фирмы Roche. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли ультрачувствительным латексным методом (TINA-QUANT, Roche). Количество $CD34^+$, $CD133^+$, $VEGFR\text{-}2^+$ -клеток в периферической крови оценивали методом проточной цитометрии («FACSCalibur», Becton Dikinson, США) с использованием моноклональных антител фирм Immunotech™, Macs™ и R&D™. Пролиферативная активность эндотелиальных клеток-предшественников оценивалась с помощью подсчета колониеобразующих единиц по методу J.M.Hill [9]. Колониеобразующей единицей считались группы из 4 и более клеток. Подсчет колоний осуществлялся в 10 произвольно взятых полях зрения, соответствующих 1мм^2, в 5 паралельных пробах. Результат представлен в виде среднего количества колоний на 1 мм^2. Принадлежность культивируемых клеток к ЭКП подтверждалась методами проточной цитометрии или иммуннофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител CD34, CD31, VEGFR-2, CD117, CD105, CD90, CD45, CD14.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 6.0. Различия считались достоверными при p<0,05. Результаты представлены в виде M ± m.

Результаты и обсуждение.

Больные с АГ без и с клиническими проявлениями ХСН были старше пациентов контрольной группы и

пациентов с ХСН, у которых в анамнезе отсутствовала АГ (Табл.1). Кроме того, все пациенты с АГ имели избыточную массу тела. У больных с АГ (p=0,02) и ХСН (p<0,001) выявлено повышение уровня СРБ по сравнению с контрольной группой (Табл.2). Пациенты с ХСН без и с АГ в анамнезе не различались по эхокардиографическим показателям. Однако, у больных АГ с ХСН выявлено увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и более низкие значения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, что подчеркивает тяжесть атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Для выявления ЭКП в настоящее время предложено более 20 иммунофенотипических маркеров, затрудняющих интерпретацию и сопоставление получаемых в различных клинических исследованиях данных [10]. Возможно, это связано с наличием различных субпопуляций ЭКП, к которым относятся разнообразные по своему происхождению клетки: гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимные стволовые клетки и резидентные клетки сосудистой стенки [9]. В зависимости от фенотипа клетки обладают либо высокой пролиферативной способностью и участвуют в процессах васкулогенеза, либо восстанавливают целостность поврежденного эндотелия за счет продукции ангиогенных факторов, стимулирующих пролиферацию собственных резидентных ЭКП сосудистой стенки. В последние годы показано, что резидентные ЭКП могут участвовать в формировании интимальной гиперплазии, ускорять процессы атерогенеза и вызывать дестабилизацию атеросклеротической бляшки за счет активного неоангиогенеза [12].

Несмотря на продолжающиеся дискуссии, для идентификации ЭКП большинство исследователей использует следующую комбинацию маркеров: CD34 (гемопоэтические стволовые клетки), CD133 (незрелые гемопоэтические стволовые клетки) и специфические эндотелиальные маркеры, среди которых наибольшее значение имеет выявление рецепторов 2 типа к сосудистому ростовому фактору (VEGFR-2) [13]. Вместе с тем, существует мнению, что $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клетки относятся не к популяции ЭКП, а к ранним гемопоэтическим стволовым клеткам [14].

Анализ количественного состава прогениторных клеток не выявил различий в представительстве циркулирующих $CD34^+CD133^+$ и $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток у больных с АГ и ХСН по сравнению с контрольной группой (Табл.2). Однако, в периферической крови пациентов с АГ отмечена тенденция к снижению уровня $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток и уменьшение количества $CD34^-CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток при развитии систолической дисфункции левого желудочка. У больных с нарушением функционального состояния эндотелия в пробе с реактивной гиперемией выявлено увеличение количества циркулирующих $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток, что обусловлено или компенсаторной мобилизацией ЭКП из костного мозга или дефектом поступления клеток в зону повреждения эндотелия ($r=-0,333$; $p< 0,05$).

В ранее опубликованных исследованиях M. Valgimigli и M. Nonaka-Sarukawa продемонстрирован бифазный характер изменения числа циркулирующих $CD34^+$ и $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток у больных ХСН: повышение на начальных стадиях заболевания и снижение у больных с III-IV функциональным классом [13,15]. Авторы объясняют полученные данные дефектом миокардиального «хоминга», т.е. нарушением поступления клеток в зону повреждения миокарда вследствие особенностей продукции провоспалительных цито- и хемокинов, а также ростовых факторов [16]. При этом в качестве контрольной группы авторы выбрали пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, получающих терапию бета-адреноблокаторами (70%), ингибиторами

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования больных.

	Больные с ХСН M ± m		Больные АГ M ± m n=18	Контрольная группа M ± m n=19
	Без АГ n=36	с АГ n=22		
Биохимические показатели				
Общий холестерин, ммоль/л	5,34±0,24	5,50±0,22	5,56±0,19	5,20±0,21
Триглицериды, ммоль/л	1,68±0,14	1,92±0,15	1,66±0,34	1,39±0,14
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,58±0,22	1,17±0,01	3,44±0,19	3,31±0,21
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,09	3,59±0,19	1,47±0,11	1,41±0,10
СРБ, мг/л	5,11±1,12***	6,76±0,94***	2,89±0,86*	0,96±0,20
Характеристика циркулирующих ЭКП				
$CD34^+CD133^+ *10^6$ MNC	1975±237	2105±245	2048±171	1936±172
$CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+ *10^6$ MNC	104±16	90±16	88±14	125±41
$CD34^-CD133^+VEGFR\text{-}2^+ *10^6$ MNC	683±162	593±113	1046±262	858±154
КОЕ ЭКП, колоний/мм^2	1,29±0,29**	1,34±0,33**	1,34±0,25**	2,56±0,30

Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

Примечание: КОЕ ЭКП – количество колониеобразующих единиц эндотелиальных клеток-предшественников.

АПФ (30%) и диуретиками (10%), которая, несомненно, могла оказывать модифицирующее воздействие на представительство циркулирующих прогениторных клеток.

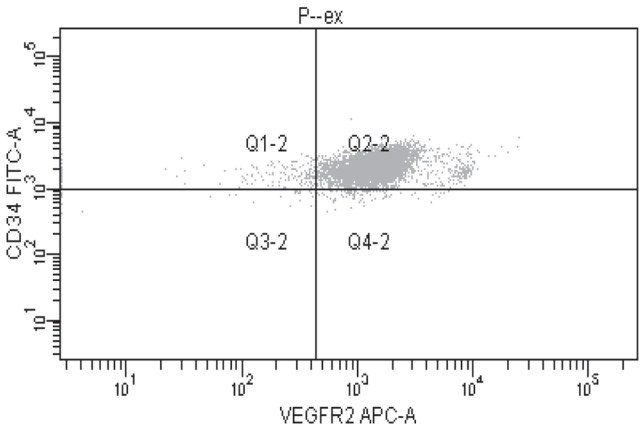
При анализе собственных данных у больных с АГ с и без клинических проявлений ХСН уровень $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток принципиально не различался, но имел тенденцию к снижению при сравнении с контрольной группой. Наиболее значимым фактором, влияющим на снижение числа $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток как в контрольной группе (r=–0,557; p=0,03), так и у больных основных групп (r=–0,296; p=0,03) был возраст обследованных пациентов. Аналогичные данные получены G.Hoetzer с соавторами, продемонстрировавшими уменьшение пролиферативной и миграционной способности циркулирующих ЭКП в старшей возрастной группе у практически здоровых пациентов [17]. Наряду с возрастом, снижение числа $CD34^+CD133^+$-клеток было ассоциировано с повышением уровня СРБ в сыворотке крови (r=–0,286; p=0,03). Больные с АГ имели более высокий уровень СРБ (5,61±0,71 мг/л), чем пациенты без АГ (3,31±0,71 мг/л), что может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска развития сердечнососудистых осложнений у этой категории больных [18]. Нельзя исключить, что одним из механизмов реализации этого фактора риска является нарушение процессов постнатального ангиогенеза.

У больных с систолической дисфункцией ЛЖ выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем офисного диастолического АД и числом циркулирующих $VEGFR\text{-}2^+$-клеток (r=–0,302; p<0,05). Вместе с тем, у больных АГ без клинических проявлений ХСН количество циркулирующих ЭКП не зависело от суточного профиля и офисного АД. В работе P.Delva с соавторами также не подтверждено негативное влияние повышенного АД на количество циркулирующих ЭКП, что, возможно, как и в нашем исследовании, связано с ограниченным числом обследованных [19]. При этом авторы особый акцент делают на снижении числа циркулирующих прогениторных клеток у больных АГ в зависимости от концентрации общего холестерина и ХС ЛПНП. Аналогичные результаты получены и в настоящем исследовании: выявлено снижение числа циркулирующих $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток у больных АГ с повышенным уровнем общего холестерина (r=–0,350; p=0,03) и ХС ЛПНП (r=–0,460; p<0,01).

Учитывая отсутствие единого подхода к выявлению циркулирующих ЭКП методом проточной цитометрии, для оценки функционального состояния клеток активно используют культуральные методы, позволяющие с помощью экзогенных ростовых факторов индуцировать появление эндотелиальных фенотипов, свойственных ранним и/или поздним клеткам-предшественникам. В настоящей работе наличие ЭКП фенотипа подтверждалось присутствием $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$ и $CD34^-CD133^+VEGFR\text{-}2^+$- клеток в культуре (Рис.1), а также экспрессией типичных эндотелиальных маркеров: $CD31^+$, VE-кадгерина и VCAM-1 (рис.1). Популяция культивируемых клеток содержала незначительный процент клеток моноцитарного ряда, экспрессирующих $CD14^+$, и ЭКП мезенхимального происхождения, о чем свидетельствовала экспрессия поверхностного белка из семейства

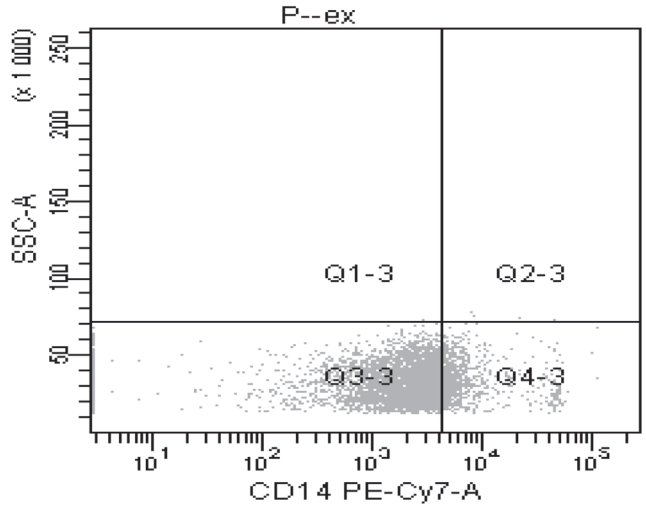
Рис. 1. Фенотипическая характеристика клеток в культуре методом проточной цитометрии.

а:



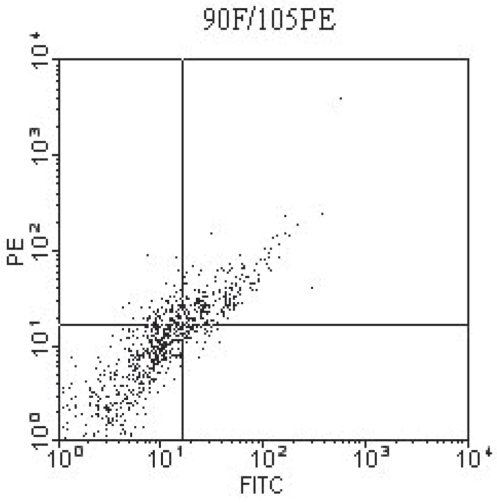
$Q_{1\text{-}2}$- пул $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^-$-клеток;
$Q_{2\text{-}2}$- пул $CD34^+CD133^+VEGFR\text{-}2^+$-клеток;
$Q_{3\text{-}2}$- пул $CD34^-CD133^+VEGFR\text{-}2^-$-клеток;
$Q_{4\text{-}2}$- пул $CD34^-CD133^+VEGFR\text{-}2^{+-}$-клеток.

б:



$Q_{4\text{-}3}$ – пул клеток моноцитарно-макрофагального происхождения $CD14^+$.

в:



пул клеток мезенхимального происхождения ($CD90^+CD105^+$)

иммуноглобулинов ($CD90^+$) и белка эндоглина ($CD105^+$), играющего важную роль в процессе ангиогенеза. Применение в настоящем исследовании культуральных методов позволило выявить снижение колониеобразующей способности ЭКП у пациентов с АГ и больных с ХСН (Табл.2). Среди факторов, определяющих снижение пролиферативной активности ЭКП, наибольшее значение, по-прежнему, имел возраст обследуемых пациентов (r=-0,312; p=0,01), а также уровень СРБ в сыворотке крови (r=-0,378; p<0,01). Ранее в исследованиях in vitro показано негативное влияние СРБ, а также эндогенной интоксикации на жизнеспособность, дифференцировку и пролиферативную активность ЭКП [20,21]. Уменьшение пролиферативной активности ЭКП в основных группах было ассоциировано со снижением сократительной способности левого желудочка (r=-0,326;p< 0,05). Кроме того, у больных АГ без предшествующей антигипертензивной терапии установлено негативное влияние повышенного офисного систолического АД на пролиферативную активность ЭКП (r=-0,627; p=0,02). В отличие от ранее опубликованных работ, нами не выявлено негативного влияния курения и избыточной массы тела на количество и функциональные свойства ЭКП как у пациентов с АГ, так и у больных с ХСН [22].

Принимая во внимание полученные в настоящем исследовании данные, можно сделать следующие выводы. Для больных с АГ характерно относительное, если говорить о повышенном потреблении в условиях эндотелиальной дисфункции, уменьшение количества циркулирующих ЭКП. Кроме того, прогениторные клетки у больных с АГ имеют сниженную пролиферативную активность. Нарушение функциональных свойств ЭКП как у больных АГ, так и у пациентов с ХСН тесно связано с патологическим ремоделированием левого желудочка. Отсутствие различий в количественном составе циркулирующих ЭКП и их функциональной активности у больных с АГ без и с систолической дисфункцией левого желудочка, вероятно, связано с тем, что больные с ХСН в процессе обследования получали медикаментозную терапию. В частности, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов обладают не только способностью к мобилизации ЭКП из костного мозга, но и стимулирующее действуют на их пролиферативную активность. Кроме того, большинство больных с ХСН и АГ получали терапию статинами, которые в терапевтических дозах увеличивают представительство ЭКП, их пролиферативную и миграционную способность [20,21].

Нарушение качественного и количественного состава ЭКП может рассматриваться в качестве одного из факторов риска развития эндотелиальной дисфункции и патологического ремоделирования сердечнососудистой системы при АГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и соавт.* Роль систолического и диастолического давления для прогноза смертности от сердечно–сосудистых заболеваний// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2002.- №1.- С.10–15.

2. *Stamler J., Stamler R., Neaton J.D.* Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data// Arch. Intern. Med.- 1993.- Vol.153, № 5.- P. 598-615.

3. *Flack J.M., Neaton J., Grimm R. et al.* Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction// Circulation.- 1995.-Vol. 92, № 9.- P. 2437 – 2445.

4. *Moser M., Hebert P.R.* Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials// J. Am. Coll. Cardiol.- 1996.- Vol. 27, № 5.- P.1214-1218.

5. *Noble F., Stassen F., Hacking W. et al.* Angiogenesis and hypertension// J. Hypertens. - 1998. – Vol.16, №11. – P.1563-1572.

6. *Isner J.M., Asahara T.* Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization// J. Clin. Invest. – 1999. - № 103. – P. 1231 – 1236.

7. *Kalka C., Masuda H., Takahashi T. et al.* Vascular endothelial growth factor(165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects// Circ. Res. – 2000. - № 86. – P. 1198 – 1202.

8. *Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P.J. et al.* Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk// N. Engl. J. Med. – 2003. - № 348. – P. 593 - 600.

9. *Werner N., Kosiol S., Schiegl T. et al.* Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes// N. Engl. J. Med. – 2005. - № 353. – P. 999 - 1007.

10. *Pu D.R., Liu L.* HDL slowing down endothelial progenitor cells senescence: a novel anti-atherogenic property of HDL// Med. Hypotheses. – 2008. – Vol. 70, № 2. – P. 338-342.

11. *Chen Q.M., Liu J., Merrett J.B.* Apoptosis or senescence-like growth arrest: influence of cell-cycle position, p53, p21 and bax in H2O2response of normal human fibroblasts// Biochem. J. – 2000. - № 347. – P. 543–551.

12. *Wang C., Verma S., Hsieh I. et al.* Enalapril increases ischemia-induced endothelial progenitor cell mobilization through manipulation of the CD26 system// J. Mol. Cell. Cardiol. – 2006, Jul. – Vol. 41, № 1. – P. 8-10.

13. *Nonaka-Sarukawa M., Yamamoto K., Aoki H. et al.* Circulating endothelial progenitor cells in congestive heart failure// Int. J. Cardiol. – 2007. - № 119(3). – P. 344-348.

14. *Theiss H.D., David R., Engelmann M.G. et al.* Circulation of CD34+ progenitor cell populations in patients with idiopathic dilated and ischaemic cardiomyopathy (DCM and ICM)// Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, №10. – P. 1258-1264.

15. *Valgimigli M., Rigolin G.M., Fucili A. et al.* CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure// Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 10. – P. 1209-1212.

16. *Theiss H.D., David R., Engelmann M.G. et al.* Circulation of CD34+ progenitor cell populations in patients with idiopathic dilated and ischaemic cardiomyopathy (DCM and ICM) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 10. – P. 1258-1264.

17. *Hayflick L., Moorhead P.S.* The serial cultivation of human diploid cell strains// Exp. Cell. Res. – 1961. - № 25. – P. 585–621.

18. *Ridker P.* C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus// J. Am. Coll. Cardiol. – 2007, May 29. – Vol. 49, № 21. – P. 2129-2138.

19. *Delva P., Degan M., Vallerio P. et al.* Endothelial progenitor cells in patients with essential hypertention// J. Hypertens. – 2007, Jan. – Vol. 25, № 1. – P. 127-132.

20. *Schober A.* Chemokines in vascular dysfunction and remodeling// Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28, № 11. – P. 1950-1951.

21. *Verma S., Kuliszewski M.A., Shu-Hong Li. et al.* C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation and function// Circulation. - 2004. – Vol. 109, № 17. – P. 2058-2067.

22. *Ballard V.L., Edelberg J.M.* Stem cells and the regeneration of the aging cardiovascular system// Cir. Res. – 2007. – Vol. 100, № 8. – P. 1116-1127.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ С ДЕЛЕЦИОННЫМ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА АПФ (I/D)

С.Г.Иванов[1], О.А.Краснова[1], М.Ю.Ситникова[1], Е.В.Шляхто[1], В.И.Ларионова[2]

[1]ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.
[2]Санкт-Петербургская Медицинская Педиатрическая Академия, Санкт-Петербург, Россия.

Иванов Сергей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО «Сердечная недостаточность» ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Краснова Ольга Александровна* – аспирант, младший научный сотрудник НИО «Сердечная недостаточность» ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Ситникова Мария Юрьевна* – профессор, доктор медицинских наук, руководитель НИО «Сердечная недостаточность» ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Ларионова Валентина Ильинична* – профессор, доктор медицинских наук, заведующая лаборатории «Молекулярной генетики с расширенной группой молекулярной кардиологии» СПБГПМА.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития России, Ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: ivanov.s.g@mail.ru (Иванова Сергей Геннадьевич).

Резюме.

Цель исследования: изучение распределения генотипов АПФ(I/D) и их фенотипические особенности у пациентов с систолической ХСН ишемической этиологии. **Материалы и методы:** включены 248 человек, из них 149 пациентов с систолической ХСН II-IV ФК ишемической этиологии средний возраст 60±7,7 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ лж, Simpson) колебалась от 13 до 45% (в среднем–35,5±9,5%). Давность ХСН, в среднем, составила 4,3 лет. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН. Контрольную группу составили 99 мужчин без клинических проявлений ХСН в возрасте 52,4±6,4 года. ЭХО-кардиографическое исследование проводилось по стандартной методике с вычислением ФВ (Simpson). Амплификация полиморфного участка исследуемого гена осуществлялась методом ПЦР. Статистический анализ проводился с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционного и регрессионного анализа. Уровень $p \leq 0,05$ считался статистически достоверным. **Выводы:** Пациенты, имеющие II генотип гена АПФ по сравнению с DD-генотипом, ассоциированы с большей распространенность АГ (83% против 51%, p=0,02), более поздним началом (61 год, против 57, p=0,05) и более высоким ФК ХСН (3,1, против 2,7, p=0,03) с большим проявлениями ремоделирования ЛЖ (КСР лж 5,5, против 5,1, p=0,05). Корреляционный анализ подтверждает взаимосвязь II-генотипа гена АПФ с АГ и высокой частотой ОНМК. Ассоциация DD-генотипа с артериальной гипертензией не выявлена.

Ключевые слова: фенотип, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена АПФ.

PHENOTYPIC FEATURES OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ETIOLOGY WITH ACE GENE DELETIONPOLYMORPHISM (I / D)

S.G.Ivanov[1], O.A.Krasnova[1], M.Y.Sitnikova[1], E.V.Shlyakhto[1], V.I.Larionova[2]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
[2]Saint-Petersburg Medical Academy of Pediatrics, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: ivanov.s.g@mail.ru (Sergei G. Ivanov – PhD, senior researcher of research department «Heart Failure»).

Abstract.
Objective: to study the distribution of genotypes of ACE (I / D) and their phenotypic characteristics in patients with systolic heart failure of ischemic etiology. **Materials and methods:** included 248 people, including 149 patients with systolic heart failure II-IV ischemic etiology FC mean age 60 ± 7,7 years, left ventricular ejection fraction (LVEF, Simpson) ranged from 13 to 45% (on average - 35,5 ± 9,5%). Age of CHF, the average was 4.3 years. All patients received standard therapy of CHF. Control group consisted of 99 men without clinical manifestations of heart failure at the age of 52,4 ± 6,4 years. Echocardiography was carried out by the standard method of calculating EF (Simpson). Amplification of the polymorphic site of the gene under study was carried out using PCR. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney test, correlation and regression analysis. The level of p≤0,05 was considered statistically significant. **Conclusions:** Patients with genotype II of the ACE gene compared with the DD-genotype, are associated with a higher prevalence of hypertension (83% vs. 51%, p = 0.02), a late-onset (61 years vs. 57, p = 0.05) and higher FC of CHF (3.1, versus 2.7, P = 0.03) with a great manifestation of LV remodeling (LVDs write 5.5 vs. 5.1, p = 0.05). Correlation analysis confirms the relationship of genotype II-ACE gene with hypertension and high frequency of stroke. DD-genotype association with hypertension was not found.

Keywords: phenotype, chronic heart failure, ACE gene polymorphism.

Статья поступила в редакцию:30.08.2011, принята к печати 12.09.2011.

Введение.

Основными этиологическими факторами ХСН в настоящее время выступают артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также их сочетание (Рис. 1; Рис. 2) В качестве основного патогенетического механизма развития этих заболеваний признана гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой систем (САС). В последние 10-летия активно изучаются генетические маркеры, определяющие экспрессию генов, ответственных за модуляцию различных сердечно-сосудистых реакций, и в частности, полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Сегодня известно более 100 вариантов этого гена, но наиболее изучен связанный с инсерцией (I) или делецией (D) в 16-м интроне 287 пар

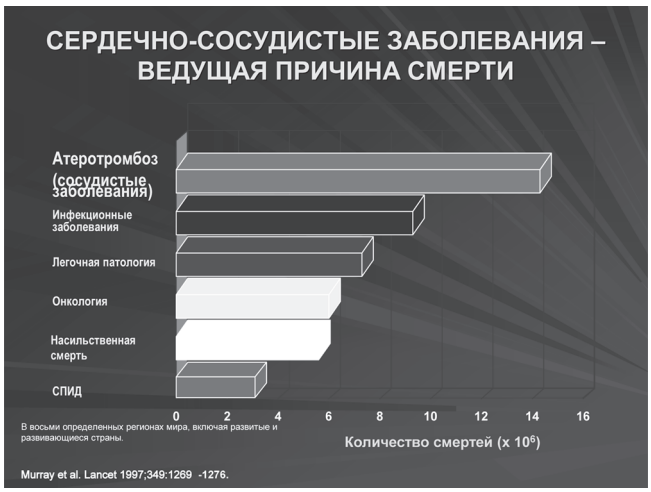


Рис. 1. Сердечно-сосудистые заболевания – ведущая причина смерти.

Рис. 2. Статистика смерти в РФ за 2008 год.

нуклеотидов [1]. Ранее проведенные исследования показали, что D-аллель ассоциируется с более высокой концентрацией АПФ в плазме [2]. Тем не менее, функциональная роль этого полиморфного варианта гена АПФ активно обсуждается, а полученные результаты не однозначны [3,4].

Материалы и методы.

В исследование включены 149 пациентов с систолической ХСН II-IV ФК ишемической этиологии, средний возраст 60±7,7 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВлж, Simpson) колебалась от 13 до 45% (в среднем – 35,5±9,5%). У 70% больных была отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям; 69% страдали артериальной гипертензией; 85% перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 8,7% – острое нарушение мозгового кровоснабжения (ОНМК), у 8% был выявлен сахарный диабет тип 2. Давность ХСН, в среднем, составила 4,3 лет. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН. Контрольную группу составили 99 мужчин без клинических проявлений ХСН в возрасте 52,4±6,4 года. ЭХОКГ проводили по стандартной методике с вычислением ФВ (Simpson). Амплификацию полиморфного участка исследуемого гена осуществляли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом и электрофоретическим расхождением фрагментов в полиакриламидном или агарозном геле. Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционного и регрессионного анализа. Уровень $p \leq 0,05$ считался статистически достоверным.

Результаты: Пациенты, имеющие I-аллель в гомозиготном состоянии, составили 19% (n=29), в гетерозиготном состоянии – 52% (n=77), имеющие D-аллель в гомозиготном состоянии, составили 29% (n=43). В контрольной группе распределение генотипов достоверно не различалось, что позволяет говорить о репрезентативности выборки пациентов с ХСН. Встречаемость генотипов АПФ соответствовало равновесию Харди-Вейнберга. При анализе демографических, фенотипических и клинических показателей выявлено, что по сравнению с пациентами, имеющими II генотип, пациенты с DD-генотипом имели достоверно меньший возраст (DD-57,1±7,7 лет, II-60,9±7,9 лет; 1-3,p=0,05), меньший ФК ХСН (DD-2,7±0,7; II-3,1±0,7; 1-3,p=0,03) и ЧСС (DD-72±9; II-78±13; 1-3,p=0,05) (табл.1). Анализ структурно-

Таблица 1

Клинико-фенотипические показатели больных ХСН в зависимости от полиморфного варианта гена АПФ.

Генотип/показатель	1-II n=29	2-ID n=77	3-DD n=43
возраст	60,9±7,9	61,3±7,1	57,1±7,7; 1-3,p=0,05
ФК ХСН	3,1±0,7	2,8±0,7	2,7±0,7 1-3,p=0,03
длительность ХСН (лет)	4±2,9	4,2±3,5	4,7±4,4 1-3,p н/д
АГ (%)	83	74	51 1-3,p=0,02
ИМ (%)	93	84	81 1-3,p н/д
ОНМК (%)	24,1	7,7	0 1-3,p=0,01
СД 2 тип (%)	6,8	6,4	12 1-3,p н/д
ФП (%)	3,1	2,5	28 1-3,p н/д
АДсист (мм.рт.ст.)	133±24	129±18	128±20 1-3,p н/д
АДдиаст (мм.рт.ст.)	84±14	79±11	81±11 1-3,p н/д
ЧСС (в мин.)	78±13	75±12	72±9 1-3,p=0,05

ФК ХСН – функциональный класс (NYHA).
АГ – артериальная гипертензия.
ИМ – инфаркт миокарда.
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.
СД – сахарный диабет 2 тип.
ФП – фибрилляция предсердий.
АД сист – артериальное давление систолическое.
АД диаст – артериальное давление диастолическое.
ЧСС – частота сокращения сердца.

Таблица 2

Структурно-функциональные показатели больных ХСН в зависимости от полиморфного варианта гена АПФ.

Генотип/показатель	1-II n=29	2-ID n=77	3-DD n=43
ВФ лж (%)	32±9	34±9	40±9; 1-3,p=0,003
КСР лж (см)	5,5±1,0	5,3±0,9	5,1±0,9 1-3,p=0,05
КДР лж (см)	6,6±0,8	6,5±0,9	6,4±0,8 1-3,p н/д

ФВ лж – фракция выброса левого желудочка.
КСР лж – конечный систолический размер левого желудочка.
КДР лж – конечный систолический размер левого желудочка.

функциональных показателей сердца показал большую фракцию выброса у пациентов с DD-генотипом по сравнению с II (DD-40±9; II-32±9; 1-3,p=0,03), и достоверно меньший размер левого желудочка (DD-5,1±0,9; II-5,5±1,0; 1-3,p=0,05). Выявлены корреляционные связи между II-вариантом гена АПФ с одной стороны и высокой частотой АГ (r=0,2; p=0,03) и развития ОНМК (r=0,3; p=0,0001) – с другой. При регрессионном анализе основным фактором различия между DD и II генотипов являлся возраст пациентов (Beta=0,46; p<0,0001). Разделение пациентов по ФК ХСН достоверных различий в длительности ХСН не выявило.

Выводы: Пациенты, имеющие II генотип гена АПФ по сравнению с DD-генотипом, ассоциированы с большей распространенность АГ (83% против 51%, p=0,02), более поздним началом (61 год, против 57, p=0,05) и более высоким ФК ХСН (3,1, против 2,7, p=0,03) с большим проявлениями ремоделирования ЛЖ (КСР лж 5,5, против 5,1, p=0,05). Корреляционный анализ подтверждает взаимосвязь II-генотипа гена АПФ с АГ и высокой частотой ОНМК.

Ассоциация DD-генотипа с артериальной гипертензией не выявлена.

Обсуждение.

Результаты исследований роли гена, кодирующего ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), в реализации сердечно-сосудистого континуума противоречивы, что вероятно связано со значимыми популяционными и этническими различиями в распространенности их полиморфных вариантов [5,6]. На сегодняшний день, опубликованы результаты большого количества работ по изучению полиморфизма гена АПФ у больных с ИМ, АГ, в которых была выявлена высокая встречаемость DD-генотипа [7-10], однако другие исследователи не обнаружили такой ассоциации [11-13]. Tsai C.T. et al. связывают с АГ аллель I [14], а Cuoco M. et al. сообщили об ассоциации генотипа DD с ранним появлением симптомов ХСН [15], что согласуется с результатами нашего исследования. Необходимо отметить, что многие исследования включают небольшое число пациентов, поэтому они не являются репрезентативными, в то же время, частота выявления аллеля D гена АПФ в разных популяциях может существенно варьировать [16,17]. Возрастной фактор [18] и половая принадлежность также могут оказывать влияние на связь I/D полиморфизма гена АПФ с АД [19,20]. Вероятно, все эти факторы часто приводят к противоречивым результатам, что требует проведения более масштабных исследований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Rigat B., Hubert C., Corvol P.* Soubrier FPCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl 1 carboxypeptidase 1) // Nucl. Acids Res. – 1992. – Vol. 20. – P. 1433.

2. *Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. – 1990. - № 86. – P. 1343–1346.

3. *Bell D.M., Rutledge D.R., Pepine C.J.* Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-converting enzyme inhibitor cough in patients with congestive heart failure // Abstracts of the 19-th Congress of the European Society of Cardiology. Stockholm; 1997. – P. 976.

4. *Rudnicki M., Mayer G.* Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease // Pharmacogenomics. – 2009. - № 10. – P. 463–476.

5. *Sagnella G.A., Rothwell M.S., Onipinla A.K. et al.* A population study of ethnic variations in the angiotensinconverting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism // J. Hypertens. - 1999. - Vol. 17, № 5. - P. 657-664.

6. *Kunz R., Bork J.P., Fritsche L. et al.* // J. Am. Soc. Nephrol. - 1998. - Vol. 9, № 9. - P. 1653-1663.

7. *Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Кузнецов А.Е. и др.* Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и A/C полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Том 4, № 2. – С. 98-102.

8. *Cambien F., Poirier O., Lecerf L. et al.* Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction // Nature. – 1992. - № 359. – P. 641-644.

9. *Bohn M., Berge K.E., Bakken A. et al.* Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and parental history of myocardial infarction // Clin. Genet. – 1993. - № 44. – P. 298-301.

10. *Ruiz J., Blanche H., Cohen N. et al.* Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non–insulin-dependent diabetes mellitus // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1994. - № 91. – P. 3662-3665.

11. *Kupari M., Perola M., Koskinen P. et al.* Left ventricular size, mass, and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in humans // Am. J. Physiol. – 1994. - № 267. – P. H1107-H1111.

12. *Katsuya T., Horiuchi M., Chen Y.D. et al.* Relations between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1995. - № 15. – P. 779-782.

13. *Bohn M., Berge K.E., Bakken A. et al.* Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and myocardial infarction // Clin. Genet. – 1993. - № 44. – P. 292-297.

14. *Tsai C.T., Fallin D., Chiang F.T.* Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 9-15.

15. *Cuoco M.A., Periera A.C., de Freitas H.F. et al.* Angiotensin-converting enzyme gen deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure // Int. J. Cardiol. - 2005. - Vol. 99, № 1. – P. 97-103.

16. *Giuseppe A.S., Mishel J. et al.* A population study of ethnic variation in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17, № 5. – P. 34-37.

17. *Matsubara M., Suzuki M., Fujiwara T. et al.* Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study // Hypertension. – 2002. – Vol. 20, № 6. – P. 1121-1126.

18. *Бойцов С.А.* Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы // Артер. гипертензия. – 2002. – Т. 8. – № 5. – С. 4-9.

19. *Morshed M., Khan H., Akhteruzzaman S.* Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals of the Bangladeshi population // J. Biochem. Mol. Biology. – 2002. – Vol. 35, № 3. – P. 251-254.

20. *Gesang L., Liu G., Cen W. et al.* Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and its association with essential hypertension in a Tibetan population // Hypertens. Res. – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 481-485.

СИСТЕМНЫЕ ФОРМЫ АМИЛОИДОЗА И ЛОКАЛЬНЫЙ АМИЛОИДОЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.А. Бармашева[1,2], И.А. Кузнецова[1,2], Е.Н. Семернин[1,2], М.Г. Рыбакова[1], Л.Ю. Орехова[1], А.Я. Гудкова[1,2]

[1]ГУО ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава», Санкт-Петербург, Россия.
[2]ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.

Бармашева Анна Алексеевна – к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии СПбГМУ им. И.П.Павлова; *Кузнецова Ирина Анатольевна* – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии СПбГМУ им. И.П.Павлова; *Семернин Евгений Николаевич* – к.м.н., доцент факультетской терапии с курсом эндокринологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга, главный врач лечебно-реабилитационного корпуса ФЦСКиЭ им. В.А.Алмазова, *Рыбакова Маргарита Григорьевна* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии СПбГМУ им. акад. И.П.авлова; *Орехова Людмила Юрьевна* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии СПбГМУ им. акад И.П.Павлова, *Гудкова Александра Яковлевна* – д.м.н., профессор, заведующая лаборатории кардимиопатий.

Контактная информация: ГУО ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава», кафедра терапевтической стоматологии, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел./факс: +7 (812) 3474649. E-mail: barmashinka@mail.ru (Бармашева Анна Алексеевна).

Резюме.

Цель: изучить особенности стоматологического статуса больных раз-лич¬ными формами амилоидоза, а также оценить состояние тканевого кровотока слизистой оболочки полости рта (СОПР) у этих больных. **Материалы и методы:** проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов СОПР 103 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-IV функционального класса по NYHA в возрасте 32-72 лет с подозрением на системный амилоидоз. Транстеритиновый амилоидоз диагностирован генетическим исследованием. При стоматологическом обследовании больных проведена ультразвуковая допплерография микрососудов СОПР. **Результаты.** Амилоидные депозиты в СОПР выявлены у 73,6% больных ХСН. Системный амилоидоз диагностирован в 15,3% случаев, из них в 2,0% случаев установлен генетический транстеритиновый амилоидоз. У 58,3% больных обнаружен локальный амилоидоз СОПР. В структуре больных ХСН амилоидные депозиты в биоптатах СОПР чаще выявлялись у больных с метаболическим синдромом (63,5%). В 45,0% случаев амилоидные депозиты в СОПР были ассоциированы с тяжелым пародонтитом. У больных с локальным амилоидозом СОПР были ниже скорости кровотока в микрососудах СОПР и выше распространенность атипичного типа реакции сосудов на холодовую пробу. Описан случай локального амилоидоза слизистой оболочки полости рта у пациента 18 лет без синдрома ХСН и интактным пародонтом. **Выводы:** Локальный амилоидоз СОПР встречаются часто, протекает без значимых клинических проявлений, может быть диагностирован у пациентов в молодом возрасте без синдрома ХСН. Риск развития локального амилоидоза в полости рта повышен у больных с ХСН и метаболическим синдромом, страдающих тяжелым пародонтом. Нарушения функционирования сосудов микроциркуляторного русла СОПР в большей степени выражены у пациентов с локальным амилоидозом СОПР.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, системные формы амилоидоза, локальный амилоидоз слизистой оболочки полости рта, метаболический синдром, генерализованный пародонтит.

SYSTEMIC FORMS OF AMYLOIDOSIS AND LOCAL AMYLOIDOSIS OF THE ORAL MUCOSA IN THE STRUCTURE OF SEVERE HEART FAILURE SYNDROME

A.A. Barmasheva[1,2], I.A. Kuznetzova[1,2], E.N. Semernin[1,2], M.G. Ribakova[1], L.Y. Orekchova[1], A.J. Gudkova[1,2]

[1]Pavlov Saint Petersburg State Medical University.
[2]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre.

Corresponding author: Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Leo Tolstoi str., 6/8, StPetersburg, Russia, 197022. Tel/Fax: +7(812)3474649. E-mail: barmashinka@mail.ru (Barmasheva Anna – PhD, Therapeutic Dentistry assistant in the Pavlov Saint-Petersburg State Medical University).

Abstract.

Objective: to study the character of dental status in patients with different forms of the systemic amyloidosis and to evaluate the blood circulation in the oral mucosa of these patients. **Design and methods:** histological and immunohistochemical analysis of the 103 oral mucosa biopsies taken from patients with chronic heart failure (CHF) I-IV NYHA functional class aged 32-74 years suspected in systemic amyloidosis were conducted. Genetic study was performed to diagnose transthyretin amyloidosis. During dental examination ultrasound dopplerography of the oral mucosa microvessels was made. **Results.** Amyloid deposits in the oral mucosa had 73,6% patients with CHF. Systemic amyloidosis was confirmed in 15,3% cases including 2,0% cases of transthyretin amyloidosis. A local amyloidosis of the oral mucosa was found in 58,3% patients. Among patients with CHF amyloid deposits were revealed more often in patients with metabolic syndrome (63,5%). Amyloid deposits in the oral mucosa were associated with severe chronic generalized periodontitis in 45,0% of patients with CHF. Patients with local amyloidosis of the oral mucosa had reduced blood velocity indexes of oral mucosa microvessels and higher prevalence of the atypical type of the oral mucosa blood vessels reaction to cold functional test. A case of local amyloidosis of the oral mucosa in a 18 years patient without CHF and periodontal disease is described. **Conclusion:** A local amyloidosis of the oral mucosa is common, has no clinical signs and can be diagnosed in young patients without CHF. The risk of local amyloidosis in the oral cavity is higher in patients with CHF and metabolic syndrome who has a severe periodontal destruction. Dysfunction of the oral mucosa microvessels are more severe in patients with local amyloidosis of the oral mucosa.

Key words: chronic heart failure, systemic forms of amyloidosis, local amyloidosis of the oral mucosa, metabolic syndrome, generalized periodontitis.

Статья поступила в редакцию: 02.10.2011, принята к печати 08.10.2011.

Повышение эффективности методов диагностики системных форм амилоидоза выявило, что их распространенность среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, выше, чем предполагалось ранее [1,2]. Сегодня известно пять типов амилоидоза, при которых поражается сердечно-сосудистая система: AANF-амилоидоз предсердий, первичный (идиопатический) AL-амилоидоз, вторичный AA-амилоидоз, $A\beta_2M$-амилоидоз (гемодиализный), а также ATTR-амилоидоз (транстиретиновый), включающий в себя две формы – семейный и системный старческий амилоидоз [3].

В тоже время практически в любом органе и ткани организма возможно локальное отложение амилоидных депозитов. В отличие от системных форм амилоидоза локальный амилоидоз часто имеет минимальные клинические проявления и не склонен к прогрессированию или распространению в окружающие ткани [4]. Причины локального отложения амилоида остаются не известными. Предполагается, что локальный амилоидоз может быть идиопатическим заболеванием [5] или возникнуть вторично на фоне разных заболеваний, например, при хроническом инфекционном процессе [6].

В отечественной литературе встречаются ограниченные сведения о состоянии зубочелюстной системы у больных системными формами амилоидоза. В зарубежной литературе описано только несколько случаев развития локальных форм амилоидоза органов полости рта [7-13].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей стоматологического статуса больных различными формами амилоидоза, а также оценка состояния тканевого кровотока слизистой оболочки полости рта (СОПР) с помощью метода ультразвуковой доплерографии у этих больных.

Материалы и методы.

Обследовано 103 больных ХСН I-IV функционального класса (по NYHA) в возрасте от 32 до 72 лет с подозрением на системный амилоидоз в связи с наличием

фенотипа различных вариантов кардиомиопатий, ишемической болезни сердца, резистентной к терапии.

Обследование полости рта проводили основными и дополнительными (определение индексов КПУ, КПУпов, гигиенических и пародонтологических индексов, ортопантомография) методами. Исследование тканевого кровотока СОПР (неба и пародонта) выполняли на ультразвуковом приборе «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К» с компьютерным анализом допплерографиче-ского сигнала (Санкт-Петербург, фирма ООО «СП-Минимакс», г. Санкт-Петербург; регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/03061297/0052-00 от 06.03.2000 г.). Исследование тканевого кровотока СОПР осуществляли согласно методике описанной в патенте № 2161913 от 20.01.2001 [14], используя датчик с частотой сигнала 20 МГц. Для определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла СОПР применяли функциональную пробу по непрямому действию холода [14,15]. Сущность данной пробы заключается в динамическом наблюдении за исследуемыми показателями на фоне погружения пальца руки в сосуд с водой и измельченным льдом (2-5Cº) на 3 минуты. При оценке типа реакций сосудов пародонта после функцио-нальной пробы основное внимание уделяли изменению средних линейной (Vcp.) и объемной (Qcp.) скоростей кровотока. В зависимости от этого выделяли нормальную, ослабленную и два типа атипичной реакции на холодовую пробу.

Материалом для гистологического и иммуногистохимического исследования послужили слизистая оболочка щеки и десны, которые забирались по стандартной методике [16]. Использовали гистологические окраски гематоксилином и эозином, конго красным, пикрофуксином по ван Гизону, реактивом Шиффа, выполнялись иммуногистохимические реакции с антителами κ и λ, SAP, A-amyloid, prealbumin, P-амилоид (фирмы «DAKO»), а также изучаемые фрагменты просматривали в поляризованном свете. Генетическое исследование для исключения дефекта транстерритина было выполнено в институте экспериментальной медицины г. Санкт-Петербурга. Контролем результатов исследования были биопсии подкожной жировой клетчатки, кожный лоскут передней брюшной стенки, аутопсийный материал.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, использовали U-критерий Манна-Уитни с предварительной проверкой значений показателей на нормальность с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0, StatSoft Inc.). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования.

Амилоидные депозиты (конго-положительные с эффектом двойного лучепреломления в поляризованном свете) в СОПР были обнаружены у 73,6% больных с ХСН. Системный амилоидоз установлен у 15,3% пациентов: системный AL-амилоидоз был диагностирован на основании дисбаланса между вариабельными участками легких цепей моноклонального Ig (соотношение каппы к лямбде 6:1) у 9,3% больных; старческий амилоидоз (SAA-) был подтвержден у 4,0% обследованных на основании иммуногистохимического исследования с антителами к преальбумину; генетический транстиретиновый амилоидоз (гетерозигота Val30Met) был установлен у 2,0% больных. Генетическая форма амилоидоза, обусловленная мутацией гена транстиретина, была впервые диагностирована в когорте больных системными амилоидозами Российской Федерации.

Состояние органов полости рта у больных системными формами амилоидоза.

При стоматологическом обследовании больные системными формами AL- и AA- амилоидоза предъявляли жалобы на сухость полости рта (63%), неудовлетворительную эстетику зубных рядов (50%), отсутствие зубов (26%), плохую фиксацию съемных протезов (13%). Осмотр полости рта выявил нуждаемость в профессиональной гигиене полости рта и терапевтической санации в 88% случаях, нуждаемость в ортопедическом лечении – в 63% случаях, ортодонтическом лечении – в 50%, хирургической санации – в 26%.

При обследовании видимых слизистых оболочек и красной каймы губ больных системными формами амилоидоза, обращала на себя внимание бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Среди описанных в литературе высыпных элементов нам встретились пигментные пятна на коже лица. У одного больного AL-амилоидозом было пятно красного цвета с нечеткими контурами на коже в области нижней губы. У одной больной AL-амилоидозом, сопровождающимся анемией, выявлен ангулярный стоматит. СОПР у половины обследованных была пастозной и сухой. Изменения языка выявлены у 100% больных системными формами AL- и AA- амилоидоза: налет на языке обнаружен у 88% обследованных, увеличение языка в размере за счет отека наблюдалось у 50% пациентов, десквамативный глоссит диагностирован у 26% больных. Обращает внимание, что ни у одного больного системными формами AL- и AA- амилоидоза не было макроглоссии.

При осмотре зубных рядов больных системными формами AL- и AA- амилоидоза у 75% обследованных выявлены зубные отложения. Среднее значение индекса гигиены Федорова-Володкиной составило 2,90±0,68, индекса гигиены Грина-Вермиллиона – 3,24±0,81, индекса гигиены Силнесс-Лоу – 1,98±0,52. Среднее значение индекса КПУ составило 19,78±2,90, индекса КПУпов – 25,13±2,67. Клиновидные дефекты были у 26% больных, эрозии эмали – у 13% обследованных. На ортопантомограмме у 37% больных выявлены очаги хронической инфекции в периодонте. Обследование

состояния тканей пародонта диагностировало у 50% обследованных хронический генерализованный пародониит (ХГП) средней степени, у 37% больных – ХГП тяжелой степени, у 13% больных – адентию. Несмотря на наличие массивных зубных отложений, у больных системными формами амилоидоза десна была бледная, плотная. Кровоточивость десны при зондировании отсутствовала. Средняя глубина пародонтальных карманов составила 6,50±0,70мм. Среднее значение пародонтального индекса Рассел было 5,20±0,89, индекса заболеваний пародонта Рамфьорд – 4,86±0,73. При обследовании больных системными формами амилоидоза было выявлено, что степень подвижности зубов не соответствовала степени деструкции тканей пародонта: III степень подвижности зубов выявлена только в 13% случаев, I степень подвижности наблюдалась у 26% больных. Рецессия десны (IV класс рецессии по Миллер) установлена у 88% больных, среднее значение рецессии десны составило 5,42±1,34мм. У всех обследованных проба Шиллера-Писарева была отрицательной.

Результаты дополнительного обследования тканевого кровотока СОПР больных системными формами AL- и AA- амилоидоза методом ультразвуковой допплерографии выявило снижение линейной (V) и объемной (Q) скоростей кровотока по сравнению со средними значениями скоростей, встречающимися у здоровых лиц. Среднее значение V в области неба составило 0,162±0,026 мм/сек, Q в области неба – 0,0759±0,124мм^3/сек. В 50% случаев встречался атипичный тип реакции сосудов неба на холодовую пробу, в 50% случаев – нормальныйтип реакции сосудов неба. Среднее значение V в области десны составило 0,247±0,028 мм/сек, Q в области десны – 0,1166±0,131 мм^3/сек. В 50% случаев встречался ослабленный тип реакции сосудов десны на холодовую пробу, в 50% случаев – атипичный тип реакции сосудов десны.

У больных с семейной формой амилоидной полинейропатии, обусловленной мутацией в гене транстиретина (пациентка К., 72 года и пациент Б., 66 лет) на коже лица было множество пигментных пятен. У больной К. на нижней губе было обнаружено образование в виде узелка плотной консистенции, имеющего синий оттенок. В литературе описано отложение амилоидных депозитов в слизистой оболочке органов полости рта в виде подобных образований [8,10]. Слизистая оболочка у больных генетической формой амилоидоза отличалась от СОПР больных другими системными формами амилоидоза наличием иктеричного оттенка. У больных с амилоидной полинейропатией выявлены изменения языка: у больной К. диагностирован десквамативный глоссит, у больного Б. – складчатый язык. Полость рта больных была не санирована, на зубах верхней и нижней челюсти обнаружены зубные отложения. Однако признаки воспаления десны отсутствовали: десны была бледная, плотная, отек десны и кровоточивость при зондировании не наблюдались. У больной К. диагностирован хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, у больного Б. – пародонтит легкой степени. В анамнезе у больной К. длительное лечение пародонтита, включившее проведение лоскутных операций. Со слов пациентки три года назад состояние тканей пародонта стабилизировалось. При пародонтологическом обследовании больной К. обнаружено, как и у других больных системными формами амилоидоза и пародонтита тяжелой степени, несоответствие степени деструкции тканей пародонта степени подвижности зубов: подвижность зубов была 0-I степени. У пациентки К. выявило значимое снижение скоростных показателей кровотока в области неба и десны: среднее значение V в области неба составило 0,138 мм/сек, Q в области неба – 0,0649 мм^3/сек; среднее значение V в области десны было 0,127 мм/сек, Q в области десны – 0,0601 мм^3/сек. Тип реакции сосудов неба и десны на холодовую пробу атипичный. У больного Б. среднее значение V в области неба составило 0,385 мм/сек, Q в области неба – 0,1580 мм^3/сек; среднее значение V в области десны было 0,446 мм/сек, Q в области десны – 0,2197 мм^3/сек. Тип реакции сосудов неба на холодовую пробу ослабленный, тип реакции сосудов десны – ослабленный.

Таким образом, для больных системными формами амилоидоза характерно наличие бледной СОПР, слизистая полости рта часто сухая и бледная. Изменения языка диагностируются в 100% случаев, однако макроглоссия не является характерным признаком наличия системной формы амилоидоза. Результаты комплексного обследования показывают, что нельзя исключить влияние системной формы амилоидоза на состояние органов полости рта и тканевой кровоток СОПР.

Состояние органов полости рта у больных локальными формами амилоидоза.

Результаты гистологического исследования выявили у 58,3% больных ХСН амилоидные отложения в биоптатах СОПР, однако данные дополнительного обследования не подтвердили диагноз «системный амилоидоз» у этих пациентов. В 63,5% случаев причиной развития ХСН установили метаболический синдром, в 46,5% наблюдениях диагностирована другая этиология ХСН (ишемическая болезнь сердца, различные фенотипические варианты кардиомиопатий). Распространенность амилоидных депозитов в биоптатах слизистой оболочки десны у больных ХСН была выше, чем при биопсии слизистой оболочки щеки. Амилоидные отложения были представлены множественными мелкими диффузными депозитами, расположенными по ходу коллагеновых волокон.

На основании иммуногитохимических реакций системный амилоидоз диагностирован только в биоптатах слизистой оболочки щеки. Результаты иммуногистохимических исследований подтверждают наличие в десне больных хроническим пародонтитом амилоидоподобных структур, включающих Р компонент амилоида, но не реагирующих с доступными антителами к белкам-предшественникам.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии локальных форм амилоидоза СОПР. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, указывающих на возможность локального отложения амилоидных масс в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, первым отделом которого является полость рта. Описано изолированное отложение амилоидных де-

позитов в области базальной мембраны и собственной пластинки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также вдоль стенок кровеносных сосудов кишечника и печени [17].

Больные ХСН, не вызванной системным амилоидозом, были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия амилоидных отложений в СОПР. Первую группу составили больные с амилоидными отложениями в СОПР, вторую группу – больные с отрицательными результатами при гистологическом изучении биоптатов.

Результаты стоматологического обследования показали, что у больных 1 группы гигиеническое состояние полости рта было хуже, чем у больных 2 группы. Среднее значение индекса гигиены Федорова-Володкиной в 1 группе составило 3,08±0,68, во 2 группе – 1,83±0,81 (p=0,03). Среднее значение индекса гигиены Грина-Вермиллиона в 1 группе составило 3,50±0,73, во 2 группе – 2,40±0,79 (p < 0,05).

У больных ХСН и амилоидными депозитами в СОПР значение индекса КПУ было выше, чем у больных без отложений амилоида в слизистой оболочке, однако разница между показателями была статистически не достоверна (24,6 против 20,3, при p>0,05). В тоже время разница между значениями индекса КПУпов в группах обследования оказалась статистически достоверной (31,2 против 24,4, при p<0,01).

У больных 1 группы преимущественно диагностированы воспалительные заболевания пародонта (таб. 1). У 45,0% больных ХСН отложение амилоидных депозитов в СОПР было ассоциировано с пародонтитом тяжелой степени. Необходимо отметить, что пародонтит тяжелой степени в большинстве случаев (81,8%) был диагностирован у больных с метаболическим синдромом. Это согласуется с результатами других исследователей, которые указывают на более тяжелое течение заболеваний пародонта у больных с метаболическим синдромом [18-20].

У больных 2 группы диагностирован пародонтит средней степени (23,1% случаев) и пародонтоз различной степени (3,3% случаев).

Глубина пародонтальных карманов была достоверно больше у больных ХСН с амилоидными отложениями в СОПР (6,62 мм против 4,13 мм, при p=0,25) по сравнению с больными ХСН без амилоидных отложений в исследуемых биоптатах. Также у больных 1 группы значения пародонтального индекса и индекса заболеваний пародонта были достоверно выше, чем у больных 2 группы (5,43 против 3,97, при p=0,03 и 4,96 против 3,57, при p<0,05, соответственно). У больных ХСН и амилоидными депозитами в СОПР чаще наблюдалась кровоточивость десен при зондировании (76,0% против 55,6%), однако разница между средними значениями индекса кровоточивости десневых сосочков и индекса кровоточивости десневой борозды в группах обследования была статистически не достоверна (1,53 против 0,99 и 1,22 против 0,71, при p>0,05, соответственно).

Результаты гистологического исследования показали, что при выраженном хроническом воспалительном процессе в СОПР определялся интенсивный воспалительный инфильтрат, представленный лимфоцитами, макрофагами, плазмоцитами. Наблюдался преимущественно периколлагеновый тип отложения мелких амилоидных депозитов, расположенных в основном вокруг инфильтрата. Доминировали макрофаги.

Высокая частота ассоциации хронического генерализованного пародонтита и амилоидных депозитов в СОПР позволяет предположить, что хронический воспалительный процесс в тканях пародонта может являться триггерным механизмом локального отложения амилоида в полости рта у больных с ХСН. В связи с этим диагностическая значимость биопсии СОПР для подтверждения или исключения системного поражения органов амилоидозом сомнительна. При необходимости выполнения данной диагностической процедуры целесообразно предварительно провести комплексное стоматологическое обследование больного с целью выявления оча¬гов хронической инфекции в полости рта и оценки риска развития локального амилоидоза СОПР.

В структуре больных с ХСН чаще всего амилоидные депозиты в биоптатах СОПР выявлялись у больных с метаболическим синдромом (63,5%). Установленная зависимость имеет особую значимость в виду того, что пародонт является органом-мишенью ремоделирования при сахарном диабете [21], а развитие пародонтита рассматривается как неспецифическое осложнение этого заболевания. Вероятно, пациентов с метаболическим синдромом и сопутствующим пародонтитом средне-тяжелой степени можно отнести к группе риска по развитию локального амилоидоза в СОПР.

Результаты исследования микроциркуляции сосудов пародонта больных ХСН показали, что средние значения

Таблица 1

Пародонтологический статус и результаты гистологического исследования слизистой оболочки полости рта у больных ХСН.

Пародонтологический статус	Амилоидные отложения в СОПР	
	Выявлены	Отсутствуют
ХГП средней степени	12,2%	23,1%
ХГП тяжелой степени	45,0%	-
Пародонтоз легкой степени	1,1%	2,2%
Пародонтоз средней степени	-	1,1%
Всего	58,3%	26,4%

линейной (Vср.) и объемной (Qср.) скоростей кровотока тканей пародонта у больных с ХСН были значительно снижены по сравнению со средними значениями, встречающимися у здоровых лиц [22] (рис.1). В 1 группе скорости кровотока были снижены в большей степени, чем во 2 группе. У больных ХСН преобладал атипичный тип реакции сосудов пародонта при проведении холодовой пробы (рис.2). Однако у больных с амилоидными депозитами в СОПР атипичный тип реакции сосудов встречался несколько чаще, чем у больных без амилоидных депозитов в слизистой оболочке.

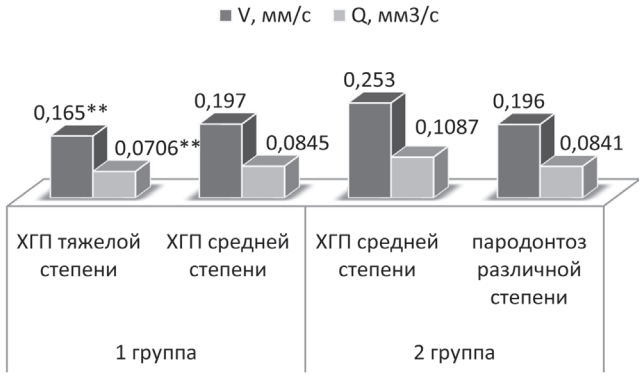


Рис. 1. Средние значения линейной (V) и объемной (Q) скоростей кровотока пародонта у больных ХСН в зависимости от пародонтологического статуса. Примечание: **p<0,02 – различия статистически достоверны между показателями у больных 1 группы с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) тяжелой степени и больных 2 группы с ХГП средней степени.

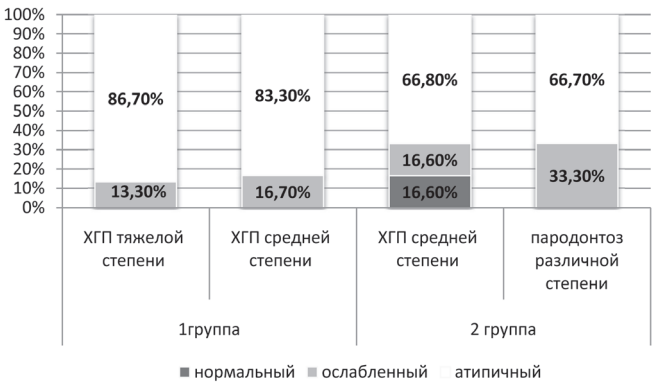


Рис. 2. Типы реакции сосудов пародонта у больных ХСН в зависимости от пародонтологического статуса.

Под наше наблюдение попал клинический случай пациента Ш. 18 лет с предсердной суправентрикулярной фокусной тахикардией, который находился на обследовании в специализированном кардиологическом центре для выяснения причин нарушений ритма. В 17 лет у пациента впервые была зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой 130 уд/мин. Во время обследования в стационаре выявлена атрио-вентрикулярная блокада II степени II типа, проводился дифференциальный диагноз с целью уточнения формы первичной кардиомиопатии, в том числе амилоидоза, аритмогенной дисплазии сердца, различных каналопатий. У пациента был взят биоптат десны, в котором при гистологическом исследовании были выявлены амилоидные депозиты. С целью купирования предсердных ритмов больному была выполнена катетерная абляция предсердной тахикардии в условиях КАРТО и взята эндокардиальная биопсия. Результаты эндокардиальной биопсии, а также биопсии подкожной жировой клетчатки не обнаружили отложений амилоида в биоптатах.

Стоматологическое обследование больного показало отсутствие у пациента заболеваний пародонта. Однако у пациента была выявлена пигментация десны коричневого цвета, возникновение которой не было связано с расовой принадлежностью. Обследование больного методом ультразвуковой допплерографии показало, что скоростные показатели кровотока СОПР пациента были в пределах физиологической нормы. Среднее значение линейной скорости кровотока в области неба составило 0,329 мм/сек, объемной скорости кровотока – 0,1549 мм^3/сек, тип реакции сосудов неба на холодовую пробу был нормальный. Среднее значение линейной скорости кровотока в области десны было 0,427 мм/сек, объемной скорости кровотока – 0,2227 мм^3/сек, тип реакции сосудов на холодовую пробу – ослабленный. Данный клинический пример демонстрирует, что локальную форму амилоидоза без значимых клинических проявлений можно выявить даже у пациента молодого возраста.

Выводы:

1. Локальный амилоидоз СОПР встречаются часто, протекает без значимых клинических проявлений и может быть диагностирован у пациентов в молодом возрасте без синдрома сердечной недостаточности.
2. У больных ХСН и сопутствующим хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени увеличивается риск развития локального амилоидоза в полости рта.
3. Больные с метаболическим синдромом и сопутствующим генерализованным пародонтитом тяжелой степени относятся к группе повышенного риска по развитию локального амилоидоза в полости рта.
4. У больных с ХСН установлены выраженные нарушения функционирования сосудов микроциркуляторного русла СОПР, которые в большей степени выражены у пациентов с локальным амилоидозом СОПР.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Семернин Е.Н., Баранова Е.И., Кузнецова И.А. и др.* Алгоритмы диагностики и врачебная тактика при поражении сердечно-сосудистой системы различными формами амилоидоза: Пособие для врачей / Под ред. Е.В. Шляхто. – СПб.: СПбГМУ, 2009. – 95 с.
2. *Соломахина Н. И., Варшавский В. А., Гундарова Л. В. и соавт.* Хроническая сердечная недостаточность у больных амилоидозом сердца // Клиническая медицина: научно-практический журнал. – 2009. – Том 87,N 3. – С. 26-30.
3. *Hassan W., Al-Sergani H., Mourad W. et al.* Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management // Tex Heart Inst J. – 2005. –V.32, №2. – P.178-184.

4. *Pentenero M., Davico Bonino L., Tomasini C. et al.* Localized oral amyloidosis of the palate // Amyloid. – 2006. – V.13. – P.42-46.

5. *Gillmore J.D., Hawkins P.N.* Amyloidosis and the respiratory tract // Thorax 1999. –V.54. – P.444-451.

6. *Senthilkumar S., Chang E., Jayakumar R.* Diffusible amyloid oligomers trigger systemic amyloidosis in mice // Biochem. J. – 2008. –V.415. – P.207–215.

7. *Aono J., Yamagata K., Yoshida H.* Local amyloidosis in the hard palate: a case report // Oral Maxillofac Surg. – 2009. – T.13, V.2. – P.119-122.

8. *Aries J.M., Martinez M.M., Borrego A. et al.* Amyloidosis of the submaxyllary gland // Med Oral. – 2003. – №8. – P. 66-70.

9. *Balatsouras D.G., Eliopoulos P., Assimakopoulos D. et al.* Primary local amyloidosis of the palate // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2007. – V.137, №2. – P.348-349.

10. *Diaz P.M., Perez J.S., Mancha de la Plata M. et al.* Oral nodular amyloidosis // Rev Esp Cir Oral Maxilofac. – 2008. – V.30, №1. – P.35-40.

11. *Nandapalan V., Jones T.M., Morar P. et al.* Localized amyloidosis of the parotid gland: a case report and review of the localized amyloidosis of the head and neck // Head Neck. – 1998. –V.20, №1. – P.73-78.

12. *Stoor P., Suuronen R., Lindqvist C. et al.* Local primary (AL) amyloidosis in the palate. A case report // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2004. –V.33, №4. – P.402-403.

13. *Takeda Y., Sekiyama S., Suzuki A. et al.* Localized oral amyloidosis: ultrastructural and immunohistochemical study // J Oral Pathol. – 1987. –V.16, №5. –P.278-281.

14. *Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Прохорова О.В. и соавт.* Оценка микроциркуляции пародонта методом ультразвуковой допплерографии // Пародонтология. – 2001. – № 3. – С.21-24.

15. *Кучумова Е.Д., Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В. и соавт.* Способ оценки функционального состояния сосудов тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта: Патент РФ № 2000101363/14. – Заявл. 17.01.2000; Опубл. 20.01.2001. – Бюл. 2.15.123.

16. *Артишевский А.А., Леонтюк А.С., Слука Б.А.* Гистология с техникой гистологических исследований. – Минск: Выш. шк., 1999. – 236 с.

17. *Demirhan B., Bilezikçi B., Kiyici H. et al.* Globular amyloid deposits in the wall of the gastrointestinal tract: report of six cases // Amyloid. – 2002. –V.9, №1. – P.42-46.

18. *D`Aiuto F., Sabbah W., Netuveli G. et al.* Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – V.93, №10. – P.3989-3994.

19. *Khader Y., Khassawneh B., Obeidat B. et al.* Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome // J Periodontol. – 2008. –V.79, №11. – P.2048-2053.

20. *Kowalski M., Brocka E., Barylski M. et al.* Assessment of the periodontal state in subjects with metabolic syndrome // Pol Merkur Lekarski. – 2009. –V.26, №156. –P.620-625.

21. *Орехова Л.Ю., Горбачева И.А., Мусаева Р.С. и соавт.* Факторы патогенетической обусловленности генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом // Ученые записки. – Т.XV, № 3. – Санкт-Петербург, 2007. – С.48-51

22. *Кречина Е.К., Рахимова Э.Н.* Оценка нарушений гемодинамики ткане¬вого кровотока в тканях десны в норме и при заболеваниях пародонта по данным ультразвуковой допплерографии. // Стомато-логия. – 2005. - №5. – С.24-27.

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГОПАТИИ

В.Г. Сиповский[1,2], В.А. Титова[1], И.А. Пирожков[1], А.В. Смирнов[1], В.А. Добронравов[1]

[1]ГОУ ВПО Санкт-Петербургский Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петерубрг, Россия.
[2]ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.

Сиповский Василий Георгиевич – заведующий НИЛ клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, старший научный сотрудник НИЛ патоморфологии ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; *Титова Валентина Алекеевна* – старший научный сотрудник НИЛ клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова; *Пирожков Иван Алексанрович* – младший научный сотрудник НИЛ клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии СПбГМУ им. И.П.Павлова; *Смирнов Алексей Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; *Добронравов Владимир Александрович* – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Контактная информация: ГОУ ВПО Ст-Петерубргский государственный университет им. акад. И.П.Павлова, ул. Льва Толстого, д. 12, Ст-Петерубрг, Россия, 197022. Тел.: +7 (812) 2346723. E-mail: sipovski@mail.ru (Сиповский Василий Георгиевич).

Резюме.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) включает два синдрома: тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитический уремический синдром (ГУС), каждый из которых связан с различными патофизиологическими механизмами и имеет особую картину клинических проявлений. Полиорганная патология может вызвать атипичные клинические проявления. Больная Ш., 26 лет, одышка при ходьбе, жажду, отеки, нарушение зрения, повышение АД до 220/140 мм рт. ст. В октябре 2008 г. после поездки усилилась слабость и головные боли, по поводу чего лечилась у невролога. При осмотре окулиста – ангиосклероз сосудов сетчатки. Анализ крови: Эр 1,6×1012/л; Тр 97×10^9/л; Л 85×10^9/л ; П. – 10%, С – 62%, лимф. 24%, М – 4%; СОЭ – 42 мм/час Анализ мочи: уд. вес 1025; Б – 1,6 г/л, Л. – 3- 6, Эр. 8-12 в поле зрения. Суточная потеря белка – 1,5 г. Биопсия почки: тромбоз капиллярных петель с участками мезангиолизиса и дезорганизации структуры капиллярных петель, гломерулярный фибриноидный некроз, фиброзные полулуния, репликация базальных гломерулярных мембран. Фокально – сегментарно в зонах деструкции капиллярных петель обнаружены отложения IgM (2+), С3 (2+), а так же фибриногена (2+) в стенке мелких артерий и интерстиция. Ультраструктурно: расширенная базальная мембрану за счет выраженного отека эндотелиальных клеток, их отделения от базальной мембрана и накопления между эндотелием и базальной мембраной электронно светлого вещества. Особенностью представленного к рассмотрению случая является стертая картина начала заболевания, преобладание неврологической симптоматики, что позволяет предположить, что в данном случае ТМА связана с клиническим синдромом не идиопатической ТТП.

Ключевые слова: Тромботическая микроангиопатия, гемолитический уремический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, нефробиопсия.

A CASE OF DIAGNOSIS OF THROMBOTIC MICROANGIOPATHIES

V.G. Sipovskiy[1,2], V.A.Titova[1], I.A. Pirojkov[1], A.V. Smirnov[1], V.A. Dobronravov[1]

[1]Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia.
[2]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Abstract.

Thrombotic microangiopathy (TMA) consists of two syndromes: thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS), which are associated with different pathophysiological mechanisms, and have a particular pattern of clinical manifestations. Multiple organ pathology may cause atypical clinical presentations. Patient Sh., aged 26, had dyspnea when walking, thirst, edema, dysopea, increased blood pressure to 220/140 mm Hg. of Art. In October 2008, after a trip there was weakness and headaches, about which she was treated with a neurologist. On examination, an ophthalmologist – angiosclerosis retinal vessels. Blood tests: Er $1,6\times10^{12}$ / l, Tr 97×10^{9}/ l. L 85×10^{9}/ l, St.L – 10 Seg.L – 62, lymph. 24%, M – 4%, ESR – 42 mm / h. Urinalysis: u.w 1025; Pr –1.6 g / l, L – 3 M 6, Er. 8-12 in the field of view. The daily proteinuria – 1.5 g. Kidney biopsy: thrombosis capillary loops with areas mesangiolisis, disruption the structure of capillary loops, glomerular fibrinoid necrosis, fibrosic crescents, the duplication of the basal glomerular membrane. Focally (in areas of segmental destruction of the capillary loop deposits) were found IgM (2 +), C3 (2 +), as well as fibrinogen (2 +)n and in the wall of small arteries of interstitium. Electron microscopy: enlargement of basal membrane due to edema of endothelial cells, their separation from the basement membrane and accumulation between endothelium and basement membrane electron light material. Presented case has a special features as the prevalence of neurological symptoms, suggesting that in this case, the TMA may be associated with a clinical syndrome of idiopathic TTP.

Key words: Thrombotic Microangiopathy, Hemolytic Uremic Syndrome, Thrombotic thrombocytopenic purpura, nephrobiopsy.

Статья поступила в редакцию: 08.09.2011 принята к печати 21.09.2012.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) характеризуется при патоморфологических исследованиях окклюзивными микрососудистыми тромбозами, а клинически тромбоцитопенией, микроангиопатией, гемолитической анемией и различными симптомами, вызванными органной ишемией. ТМА включает два синдрома: тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитический уремический синдром (ГУС), каждый из которых связан с различными патофизиологическими механизмами и имеет особую картину клинических проявлений [1-2]. Типичной преобладающей в клинике картиной у детей является нарушение функции почек, в связи с чем диагноз формулируется как ГУС. У взрослых часто преобладает неврологическая симптоматика, и синдром расценивается как ТТП [1]. Полиорганная патология может вызвать атипичные клинические проявления, что, в свою очередь, затрудняет диагностику на ранних этапах, а несвоевременное проведение патогенетической терапии ухудшает прогноз для больного.

В связи с этим мы предлагаем рассмотрение случая диагностики больной микроангиопатией.

Больная Ш., 26 лет, поступила в клинику с жалобами на одышку при ходьбе, сильную жажду, нарастающие отеки, нарушение зрения, повышение АД до 220/140 мм рт.ст. Из анамнеза известно, что несколько лет назад больной был поставлен диагноз пиелонефрита, однако впоследствии больная в медицинском учреждении не наблюдалась. С сентября 2008 г. было зарегистрировано повышение АД до 150/100 мм рт.ст., к врачу не обращалась. Самостоятельно принимала гипотензивные средства. В октябре 2008 г. после поездки усилилась слабость и головные боли, по поводу чего лечилась у невролога. Однако в связи с ухудшением самочувствия спустя месяц больная была госпитализирована. При поступлении были отмечены отеки лица и голеней. При осмотре окулиста – ангиосклероз сосудов сетчатки.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ: Эр $1,6\times10^{12}$/л; Тр 97×10^{9}/л; Л 85×10^{9}/л; П. – 10, С – 62, лимф. 24%, М – 4%; СОЭ – 42 мм/час . Протромбиновый индекс – 90, гемоглобин 52 г/л.

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ: Общий белок – 71 г/л, альбумины - 49,2 г/л; глобулины: α – 4,99, β – 5,23, γ – 7,0. Альбиново-глобулиновый индекс 11,36; мочевина – 227 ммоль/л, креатинин крови – 1,0 ммоль/л, холестерин 3,43 ммоль/л.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ: уд.вес 1025; Б. – 1,6 г/л , Л. – 3-6, Эр. – 8–12 в поле зрения. Суточная потеря белка до 1,5 г.

Результаты нефробиопсии.

Световая микроскопия. В срезах преимущественно мозговой и частично корковый слой с числом клубочков до 4, один из них склерозирован полностью. Во 2-м клубочке отмечается тромбоз капиллярных петель с участками мезангиолизиса и дезорганизации структуры капиллярных петель. Просвет капиллярных петель заполнен эозинофильными тромботическими массами, местами полностью обтурирующими просвет капилляров. В 3-м клубочке выявляются морфологические

признаки фокального сегментарного гломерулярного фибриноидного некроза с признаками мезангиолизиса и деструкции капиллярных петель (Рис. 1). Кроме этого, в данном клубочке наблюдается формирование фиброзных полулуний с умеренно выраженной клеточной реакцией. В оставшихся клубочках гиперклеточности мезангия, эндотелия, клеток капсулы не отмечается. Капиллярные петли глобально утолщены за счет экспансии мезангиального матрикса с признаками репликации базальной мембраны (Рис. 3) , а так же участками сморщивания (Рис. 2).

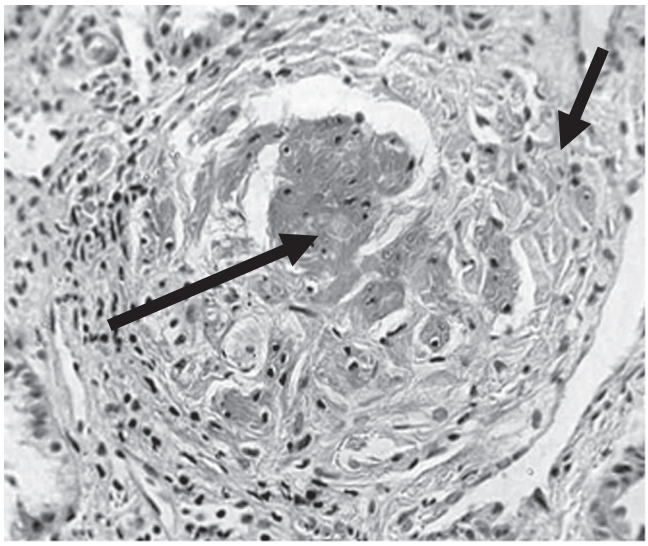


Рис. 1. Морфологическая характеристика клубочка почки у больной Ш. Капилляры клубочка с участками дезорганизации капилляров и деструкции, мезангиолизиса, эозинофильными тромботическими массами обтурирующими просвет, и очаговой пролиферацией клеток капсулы (черные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, ув. х150.

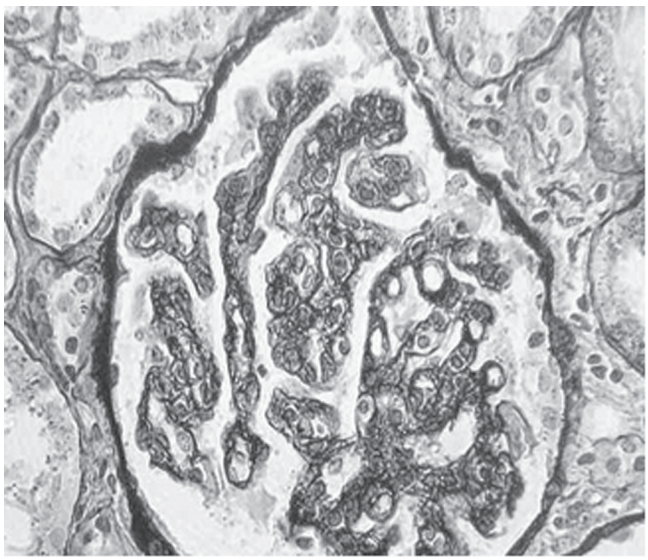


Рис. 2. Морфологическая характеристика клубочка больной Ш. В клубочках отмечается экспансия мезангиального матрикса с признаками сморщивания капилляров и экспансии мезангиального матрикса (черная стрелка). Окраска серебрение по Джонсу, ув. х180.

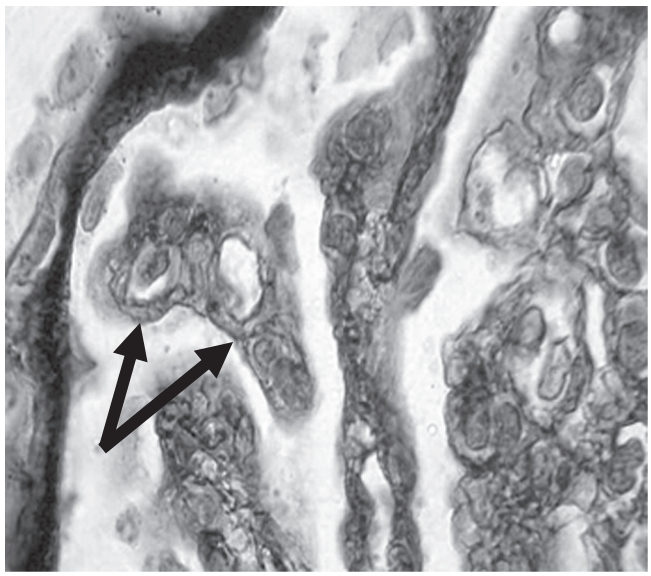


Рис. 3. Морфологическая характеристика клубочка больной Ш. Светооптически определяется удвоение базальных мембран капилляров клубочка с участками расщепления набуханием эндотелия и с сужением просвета капиллярных петель. Окраска серебрение по Джонсу, ув. х850.

Дистрофия эпителия канальцев умеренная вакуолярная и гиалиново капельная. Просвет канальцев несколько расширен, в просвете эритроциты. Отмечается отек межтубулярного интерстиция. В мелких артериях отмечается набухание эндотелия и очаговая эозинофилия. ПАС реакция (+) в сосудистой стенке. Реакция с конго-рот (-).

Электронная микроскопия. В исследуемом материале большая часть капиллярных петель клубочка имеет значительно расширенную базальную мембрану за счет выраженного отека эндотелиальных клеток, их отделения от базальной мембраны и накопления между эндотелием и базальной мембраной электронно светлого вещества (Рис. 4). Мезангий расширен за счет матрикса, увеличения числа клеток не наблюдается. Подоциты вакуолизированы до крупных вакуолей. Мембрана сохранных петель не изменена. Подии подоцитов утрачены на большей части капиллярных петель (Рис. 4).

Иммуноморфологическое исследование. Фокально – сегментарно в зонах деструкции капиллярных петель обнаружены отложения IgM (2+), C3 (2+), а так же фибриногена (2+) в стенке мелких артерий и интерстиция.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ (нельзя до конца исключить лекарственный генез патологии).

Первые сообщения о заболевании у детей, сопровождающиеся лихорадкой, анемией и ренальными повреждениями, то есть, клиническая картина ГУС, описана в 1925 г., а клиническая картина ТТП в 1936 г. [1]. К 1966

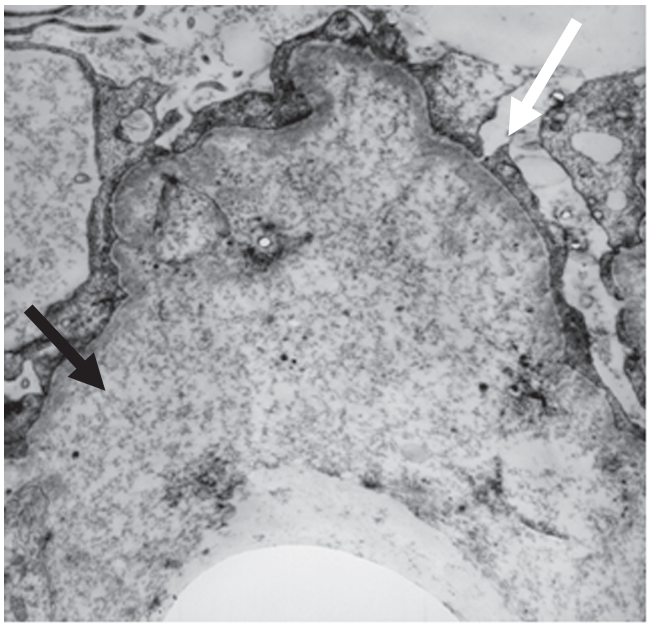


Рис. 4. Электронограмма участка капиллярной петли больной Ш. Между базальной мембраной и эндотелием определяется скопление электронно-светлого вещества (черная стрелка). Слияние ножковых отростков подоцитов (красная стрелка). Ув. х8 тыс.

г. были сформулированы диагностические критерии синдромов [3, 4], которые вместе с патоморфологическими изменениями объединяются в ТМА.

ТТП - спорадическая болезнь с частотой 1 случай на 1 млн. популяции. Более часто встречается у женщин, соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет от 3:2 до 5:2. Заболеваемость у больных белой расы соотносится с таковой у черной расы как 3:1. Пик заболевания приходится на 3-ю и 4-ю декады жизни, однако ТТП возникает в любых возрастных категориях. Классическими проявлениями является триада [1, 5]: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и неврологические симптомы определяющиеся у 75% больных. Кожные геморрагические манифестации составляют 93-96%. Они проявляются в виде петехий или пурпуры. Неврологические симптомы, составляющие 84-92%, в общем презентируются как головная боль, нарушение памяти, парезы, афазия, дисфазия, парестезии, нарушение зрения, кома. Лихорадка определяется более 98% и является более общим симптомом ТТП. Ренальная патология при ТТП (80-90%) обычно умеренная, но может проявляться в виде острых ренальных нарушений или анурии (менее 10 %).

Термин ГУС впервые введен в 1955 г. [2, 3]. Это острый фатальный синдром у детей малого возраста, характеризующийся гемолитической анемией, тромбоцитопенией и различными ренальными повреждениями, которому предшествует гастроинтестинальный синдром (тошнота, диарея и абдоминальные боли). В 90% случаев определяется анурия. В трети случаев – неврологические симптомы и нарушение зрения подобные симптомам при ТТП. Часто возникают кровотечения в желудочно-кишечный тракт, а также пурпура и лихорадка.

ГУС подразделяется на два типа [2,3,5]. Первый связан с диареей (Д"+") или типичный ГУС и диарея–негативный (Д"–") или атипичный. Д("+"). ГУС связан с продромальной диареей и обычно является результатом инфекции Escherichia coli 0157 или других Shiga-токсин (ШТ) продуцирующих типов бактерий. (Д"+"). ГУС составляет около 95% случаев ГУС у детей, лишь в редких случаях он диагностируется у взрослых. (Д"-"). ГУС относительно редок и очень гетерогенен в возрастных критериях и клинических презентациях.

В целом клинические различия между ТТП и ГУС не всегда коррелируют с известными на сей день патофизиологическими механизмами.

Дополнительные клинические находки как при ТТП, так и ГУС являются результатом микрососудистых тромбозов в кишечнике, поджелудочной железе, скелетных мышцах и сердце. Вовлечение в процесс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может вести к появлению симптомов острого живота с перфорацией, микроинфарктам в поджелудочной железе, вызвать панкреатит и редко инсулинзависимый диабет. Острый рабдомиоз может быть то же связан с ГУС, клинически проявляясь развитием аритмии. Патология глаз проявляется ретинальными, хориоидальными геморрагиями либо геморрагиями в стекловидное тело.

Ведущий лабораторный синдром ТМА [5] – это микроангиопатическая гемолитическая анемия. При ней возрастает число ретикулоцитов. Описаны и другие индикаторы внутрисосудистого гемолиза, включая подъем лактатдегидрогеназы, непрямого билирубина и низкий уровень гаптоглобина. Может отмечаться умеренный лейкоцитоз. Тромбоцитопения одинаково часто присутствует при всех формах микроангиапатии и число тромбоцитов обычно снижено до 60 000 на мм3. В периферической крови определяются измененные тромбоциты вплоть до их деструкции. У детей продолжительность тромбоцитопении вариабельна и не коррелирует с течением почечной патологии. Биопсия костного мозга обычно обнаруживает эритроцитарную гиперплазию и увеличение числа мегакариоцитов. Протромбиновое время, тромбопластиновое время, уровень фибриногена и факторы коагуляции соответствуют нормальным значениям, что и отличает синдромы ГУС и ТТП от диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии. Однако может наблюдаться умеренный фибринолиз с минимальным подъемом продуктов деградации фибрина. Уровень комплемента у некоторых больных может уменьшаться.

Диагностика повреждения ЦНС при синдромах ТМА не распространена широко. У отдельных больных с классическим ТТП при магнитно-резонансном исследовании было обнаружено повреждение белого вещества [1].

При аутопсийных исследованиях наиболее характерным является обнаружение тромбов в артериолах и капиллярах почек, мозга, кожи, поджелудочной железы, сердца, селезенки и надпочечников. Описано обнаружение интенсивной окраски тромбов на фактор Виллебранда (Вф), который непосредственно участвует в патогенезе при ТТП [4,5]. Частой находкой являются субэндотелиальные гиалиновые депозиты и отек эндотелиальных клеток, которые участвуют в окклюзии сосудов артериальных и капиллярных уровней. Венулы повреждаются редко, и васкулиты обычно отсутствуют.

У большинства пациентов имеются клинические признаки почечной патологии в виде микроскопической гематурии и субнефротической протеинурии. Большая выраженность протеинурии определялась редко. При синдромах ТМА описаны три типа ренальных повреждений: гломерулярный, артериальный и сочетанное повреждение.

У маленьких детей патологический процесс в основном поражает гломерулы. При световой микроскопии определяются утолщение капиллярной стенки, отек эндотелиальных клеток и сужение или облитерация капиллярного просвета. Расширение субэндотелиальной зоны может создавать картину двуконтурности базальной мембраны. В просвете капилляров видны тромбы и скопления эритроцитов и тромбоцитов. Характерным является расширение мезангия, без пролиферации мезангиальных клеток. Вовлечение артерий у детей с ГУС обычно минимально [2,3]. У детей старшего возраста и взрослых [4,5] определяется изменение артерий сочетанное с повреждением клубочков. Тромбы обнаруживаются в интерлобулярных артериях, в которых также определяется отек интимы и миоинтимальная клеточная пролиферация. Следствием описанных изменений может быть артериальный фиброз. Гломерулярные повреждения у таких пациентов имеют ишемическое происхождение. И характеризуются утолщением капиллярных петель, сужением мочевого пространства, утолщением Боуменовой капсулы.

При иммунофлюоресцентном исследовании обязательной находкой является обнаружение фибриногена вдоль капиллярной стенки клубочка и в артериальных тромбов. Гранулярные депозиты С3 и иммуноглобулин М могут быть находиться в сосудистой стенке и гломерулах.

Электронномикроскопическое исследование демонстрирует отек гломерулярных эндотелиальных клеток и их отделение от гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). Электронно-светлый (прозрачный) материал заполняет пространство между ГБМ и отделенной эндотелиальной клуткой. ГБМ сама интактна. Подобные изменения эндотелия обнаруживаются так же в артериях и артериолах.

Различают по меньшей мере 3 типа ТТП: врожденную, идиопатическую и не идиопатическую [4,5]. Пациенты с врожденной ТТП имеют дефицит плазматической металлопротеазы АДАМТС13, которая осуществляет регуляцию активности Вф за счет протеолиза. Идиопатическая ТТП также связана с дефицитом той же металлопротеазы вследствие ее связывания аутоантителами. Показано, что Вф в плазме больных с ТТП имеет структурные особенности в виде преобладания мультимеров, что является непременным компонентом в каскаде процесса тромбообразования [4]. Дефицит активности АДАМТС13 может возникать также в результате генетических мутаций или воздействия воспалительных цитокинов.

Не идиопатическая ТТП связана с воздействием таких факторов как гематопоэтические протекторы, клеточные трансплантаты, различные лекарственные препараты, злокачественные опухоли, беременность. Известен ряд заболеваний, при которых может развиваться ТМА–синдром: это первичные гломерулонефриты, трансплантация почки, вирусные гепатиты, системная красная волчанка, полиартриты и др. [6-8]. Из лекарственных препаратов, обладающих токсическим эффектом, известны гуанин, митомуцин, цисплатина, циклоспорин, ФК506, а также оральные контрацептивы, антибиотики (пенициллин), метронидазол и др.[1,4,5]. Предполагается, что при не идиопатической ТТП имеет место непосредственное повреждение эндотелиоцитов, которое вызывает процесс образования тромбов, содержащих Вф или АДАМТС13. Характерной особенностью тромбов при ТТП в отличие от ГУС является малое содержание фибриногена или фибрина. Иммуноглобулины и компоненты комплемента часто также обнаруживаются в тромбах, что связано с аутоиммунной природой ТТП.

Другие механизмы могут участвовать в патогенезе ТТП, но их роль не ясна. Это активация эндотелиоцитов и их гибель, вызванная аутоантителами, а также повышением содержания плазматических микрочастиц богатых тканевыми факторами и прокоагулянтными фосфолипидами [6].

Гус (Д"+") имеет главный этиологический фактор ШТ, продуцируемый Escherichia coli 0157:H7 и реже Salmonella disenterica 1 и Streptococcus pneumoniae. Наиболее изучен патогенез связанный с ШТ, который повреждает эпителий кишки, попадая в систему циркуляции крови. Связываясь с Gb3 рецепторами, токсин тормозит синтез протеинов, вызывая клеточные повреждения и гибель эндотелиоцитов. В результате цитотоксического повреждения эндотелиальные клетки отделяются от прилежащей БМ, вызывая активацию тромбоцитов и коагуляционный каскад. Это подтверждается обнаружением отека эндотелия и его отделения от БМ и отложений фибрина, характерных для ГУС. В противоположность ТТП тромбы при ШТ-ГУС не содержат или содержат мало Вф. Это является свидетельством того, что ШТ-ГУС и ТТП имеют различный патогенез. ШТ может также оказывать токсический эффект на мезангиальные клетки и тубулярные клетки, вызывая ренальные дисфункции. Другие исследования показали, что ШТ повышает экспрессию эндотелиальных молекул, таких как Е-селектин гликопротеин, вызывая адгезию лейкоцитов и тромбоцитов. ШТ повышает экспрессию инерлейкина 6 (IL-6). Цитокины повышаютэкспрессию Gb3 рецепторов эндотелиальных клеток, делая их более чувствительными к ШТ. Липосахариды микроорганизмов могут также участвовать в патогенезе через их влияние на экспрессию воспалительных цитокинов и/или секрецию Вф. Пациенты с (Д"+") ГУС имели нормальное содержание в крови АДАМТС13 и не имели ингибирующих ее антител. Заболевание атипичным ГУС определяется у пациентов без ТТП, продромы инфекции ШТ или других этиологических факторов. У пациентов с атипичным ГУС определены мутации в 1 из 3-х протеинов вовлеченых в регуляцию активности комплемента.

Поскольку патоморфологической основой синдромов ГУС и ТТП является тромботическая микроангиопатия, высказывалось предположение о правомочности использования термина ГУС-ТТП в клинической диагностике [1], однако успехи исследования патофизиологических механизмов не позволяют расценивать эти

синдромы как проявления одной и той же болезни.

Особенностью представленного к рассмотрению случая является стертая картина начала заболевания, отсутствие связи с конкретными или предполагаемыми этиологическими факторами, а также преобладание неврологической симптоматики, что привело к позднему обращению больной к специалистам. Характер протекания заболевания позволяет предположить, что в данном случае микротромбоангиопатия связана с клиническим синдромом не идиопатической ТТП.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Lakkis FG., Campbell OC., Badr K.F.* The hemolic – uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpure. In: Brenner B. M. ed. The Kidney. 5th ed. - W. D. Saunders company, 1996. – P. 1712-1714.

2. *Moake J.L.* Haemolytic – uraemic syndrome: Basic science // Lancet. – 1994. - № 343. – P. 393-397.

3. *Razzq S.* Hemolytic uremic syndrome: An Emerging health risc // Amer. Family Physician. – 2006. - № 74 (6). – P. 991-995.

4. *Tsai Han–Mou.* The molecular biology of thrombotic microangiopathy // Kidney Int. – 2006. - № 70 (1). – P. 16-23.

5. *Zheng X. L., Sadler J.E.* Pathogenes of Thrombotic microangiopathies // Annu. Rev. Pathol. - 2008. - №3. – P. 249-277.

6. *Shapiro S.S.* The Lupus anticoagulant/ antiphospholipide syndrome // Annu. rev. med. – 1996. - № 47. – P. 533-553.

7. *Ardalan M.R.* Review of Thrombotic microangiopathy (TMA) and post renal transplant TMA // Renal data from the arab world. – 2006. - № 17. – P. 235-244.

8. *Baid S., Pascual M., William W.W. et al.* Renal thrombotic microangiopatiy associated with anticardiolipin antibodies in hepatic C-positive renal allograft recipients // Am. J. Soc. Nephrol. – 1999. - № 10. – P. 146-153.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА И РОЛЬ ВИРУСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Л.Б. Митрофанова[1], О.В. Бещук[1], Е.Ю. Наумова[2]

[1]ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.
[2]ГУ Республики Коми «Бюро судебно - медицинской экспертизы», Сыктывкар, Россия.

Митрофанова Любовь Борисовна – доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патоморфологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Бещук Ольга Владимировна* – младший научный сотрудник НИЛ патоморфологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Наумова Елена Юрьевна* – кандидат медицинских наук, заведующая гистологическим отделением ГУ Республики Коми «Бюро судебно – медицинской экспертизы».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197 341. Тел.: 702-68-29, факс: 702-68-29. E-mail: lubamitr@rambler.ru (Митрофанова Любовь Борисовна).

Резюме.
Проведено сравнительное гистологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование миокарда ПЖ 12 больных с АДПЖ по ЭМБ, 7 здоровых пациентов, умерших насильственной смертью и 7 лиц, страдавших хроническим алкоголизмом, умерших от острого алкогольного отравления. Пациенты с АДПЖ и хроническим алкоголизмом характеризовались наличием выраженного липоматоза, умеренного фиброза и атрофии мышечных волокон с остаточной относительной площадью КМЦ менее 65% при морфометрическом подсчете. Лица с хроническим алкоголизмом отличались только дистонией интрамуральных артерий. Иммуногистохимическое исследование показало инфицированность КМЦ всех больных с АДПЖ энтеровирусами (100%), парвовирусом В19 (58%), аденовирусом (25%) и вирусом гепатита С (16%). В 83% случаев выявлялась смешанная вирусная инфекция.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия правого желудочка, диагноз, вирусная инфекция.

MORPHOLOGIC CRITERIA OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA AND THE ROLE OF VIRUSES IN THE DISEASE PROCESS

L.B. Mitrofanova[1], O.V. Bestchuk[1], E.Y. Naumova[2]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
[2]State Institution of Komi Republic «Bureau of Forensic Medical Examination», Syktyvkar, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: lubamitr@rambler.ru (Lyubov B. Mitrofanova - MD, Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Institute of Hematology).

Abstract.
A morphometric and histologic study and immunohistochemical analysis of the right ventricular myocardium were carried

out. The specimens were taken from 12 patients with ARVD by endomyocardial biopsy, from 7 healthy people died a violent death and 7 chronic alcoholics died from acute alcoholic intoxication. The patients with ARVD and the ones with alcohol addiction were defined by extensive lipomatosis, moderate fibrosis and muscle fiber atrophy with the residual relative area of cardiomyocytes less than 65% at the morphometric quantitation of cardiomyocytes. The chronic alcoholics differ only by the dystonia of intramural arteries. The immunohistochemical analysis showed that cardiomyocytes in all patients with ARVD were infected with enteroviruses (100%), parvovirus B19 (58%), adenovirus (25%) and hepatitis C virus (16%). 83% of the cases showed mixed viral infections.

Key words: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, diagnosis, viral infection.

Статья поступила в редакцию: 02.09.2011, принята к печати 12.09.2011.

Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка сердца (АДПЖ) – первичная кардиомиопатия с неясным генезом. Заболевание характеризуется желудочковыми нарушениями ритма, липоматозом, фиброзом правого желудочка (ПЖ) на фоне дегенеративных изменений и апоптоза кардиомиоцитов [5]. С одной стороны, идентифицированы мутации в генах, кодирующих белки межклеточных соединений: десмоплакин, десмоглеин 2, десмоколлин, плакофилин 2, плакоглобин, а также в гене ryanodinic cardiac receptor RyR2. С другой стороны, не во всех случаях выявляется семейный анамнез и мутации в генах. Болезнь часто сопровождается миокардитом. Воспалительно/инфекционная и генетическая теории продолжают обсуждаться [4]. Механизмы, приводящие к прогрессивной потере кардиомиоцитов (КМЦ) и фиброзно-жировому замещению ткани остаются неизвестны.

Цель исследования: оценить морфологические критерии АДПЖ и роль вирусной инфекции в патогенезе этого заболевания.

Материалы и методы исследования.

Материалом исследования послужили 12 пациентов (6 женщин и 6 мужчин, средний возраст 35±13 лет) с диагнозом АДПЖ, установленным в соответствии с критериями Marcus F.I. et al [11], 7 здоровых пациентов (все мужчины, средний возраст 33±14 лет; группа контроля), умершие насильственной смертью (дорожно-транспортные происшествия) и 7 пациентов, страдавших хроническим алкоголизмом, умерших от острого отравления алкоголем (6 мужчин и 1 женщина, средний возраст 43±15 лет; группа сравнения). Проводилось: 1) гистологическое исследование парафиновых срезов 4-5 образцов из верхушки, выносящего тракта ПЖ и межжелудочковой перегородки от каждого больного АДПЖ (ЭМБ) и умерших пациентов с применением окрасок гематоксилином и эозином, азур-эозином, по ван Гизону; 2) морфометрическое исследование биоптатов и аутопсийного материала с измерением площади липоматоза, фиброза, интерстициума и КМЦ, а также среднего диаметра КМЦ с помощью анализатора изображения LeicaScope с вычислением относительной площади (отношение площади фиброза, липоматоза, интерстициума или КМЦ к площади всего препарата); 3) иммуногистохимический анализ ЭМБ и миокарда пациентов группы контроля с использованием моноклональных мышиных антител к VP1 энтеровирусов, к LMP вируса Epstein-Barr, цитомегаловирусу; поликлональных кроличьих антител к парвовирусу B19, вирусу простого герпеса 1 типа, IgM; моноклональных мышиных антител к CD3, CD4, CD8, CD68 (DAKO); моноклональных мышиных антител к вирусу герпеса 6 типа (B variant; Millipore); моноклональных мышиных антител к NS3-антигену вируса гепатита С, HLA-DR (Novocastra), к аденовирусу (Diagnostic BioSystems) и γ-катенину (Santa Cruz). Всем пациентам с АДПЖ выполнялась полимеразная цепная реакция «Real-time» ЭМБ на вирус простого герпеса 1 типа, вирус Epstein-Barr, вирус герпеса 6 типа, цитомегаловирус и парвовирус B19. Диагноз активного миокардита ставился в соответствии с Marburg Classification [9]. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS. Статистически достоверными различиями между группами (t-test и непараметрическое сравнение) считались различия при $p<0,05$.

Результаты исследования.

Гистологическое исследование биоптатов миокарда больных АДПЖ выявило липоматоз, фиброз, дистрофические изменения и атрофию мышечных волокон ПЖ во всех случаях (рис. 1), а в сочетании с нормотрофией и

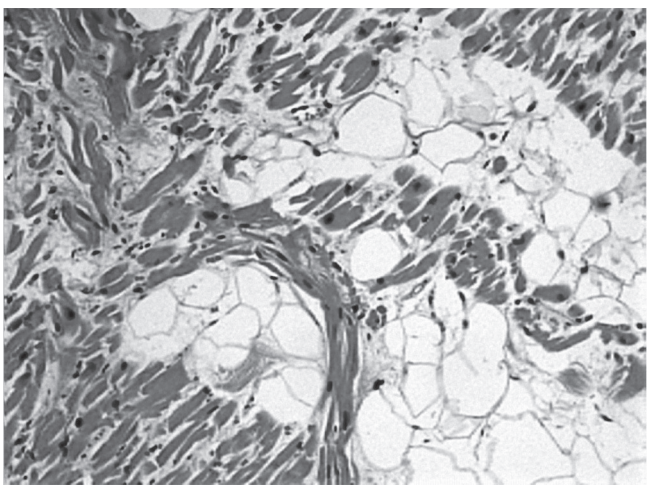


Рис. 1. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Атрофия мышечных волокон, липоматоз, фиброз. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

неравномерной гипертрофией КМЦ – у 6 человек. В 5 из 12 случаев АДПЖ сочеталась с активным миокардитом (с учетом иммуногистохимического фенотипирования лимфоцитов). Относительная площадь липоматоза была от 8,5 до 73%, в среднем 32,7±13,4% у больных без миокардита и 42,1±22,3% у больных с миокардитом; относительная площадь фиброза – от 2 до 15%, в среднем 10,8±6,3% у больных без миокардита и 7,78±5,7% у больных с миокардитом; относительная площадь КМЦ – от 31 до 64%, в среднем 51,2±11,8% у больных без миокардита и 43±13,9% у больных с миокардитом; относительная площадь интерстициума – от 1,6 до 13,6%, диаметр КМЦ – от 10 до 14 мкм, у пациентов без миокардита – 12,1±1,4 мкм, у пациентов с миокардитом - 13,8±4,4 мкм. Иммуногистохимическое исследование во всех наблюдениях АДПЖ обнаружило экспрессию VP1–антигена энтеровирусов в цитоплазме КМЦ, гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов сосудов, фибробластов и клетках инфильтрата (в случаях с миокардитом; рис. 2). Антиген аденовируса был выявлен в ядрах КМЦ

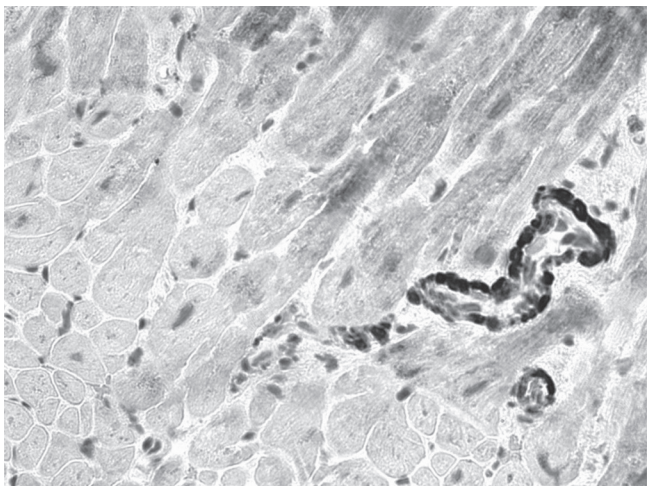


Рис. 2. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Экспрессия VP1-антигена энтеровирусов в цитоплазме кардиомиоцитов, эндотелиоцитов сосудов и клетках инфильтрата (коричневое окрашивание). Антитела DAKO, x400.

и единичных лимфоцитах с макрофагами в 2 из 7 случаев без миокардита и 1 из 5 случаев с миокардитом, антиген парвовируса B19 – в 4 из 7 случаев без миокардита и в 3 из 5 случаев с миокардитом. В 2 из 5 случаев с миокардитом (с активным гепатитом и у носителя вируса) в цитоплазме КМЦ и эндотелиоцитов, а также в клетках воспалительного инфильтрата был обнаружен NS3-антиген вируса гепатита С (рис. 3). Смешанная вирусная инфекция наблюдалась во всех случаях с миокардитом и в 5 из 7 без миокардита. Антигены вирусов простого герпеса 1 типа, герпеса 6 типа, цитомегаловируса и LMP вируса Epstein-Barr в биоптатах больных с АДПЖ не были обнаружены. Во всех случаях с миокардитом вдоль капилляров, на эндотелии сосудов и клетках инфильтрата выявлялась экспрессия IgM и HLA-DR. Снижение экспрессии плакоглобина в КМЦ определялось в 10 из 12 случаев АДПЖ (рис. 4). Совпадение данных иммуногистохимического исследования и полимеразной цепной реакции наблюдалось в 83% случаев.

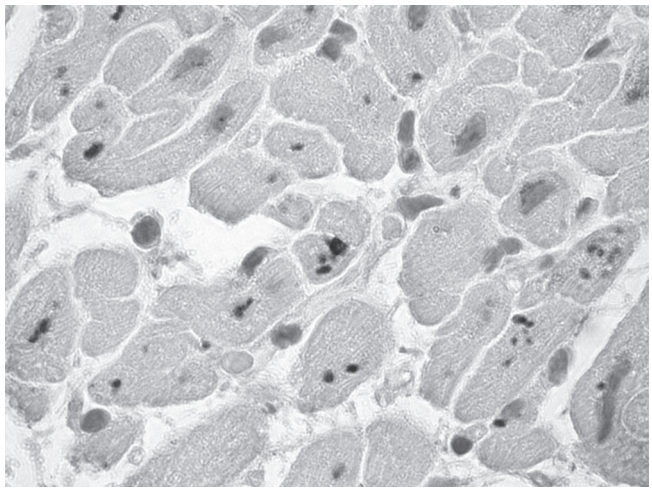


Рис. 3. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Экспрессия NS3-антигена в саркоплазме кардиомиоцитов (коричневое окрашивание). Антитела Novocastra, x1000.

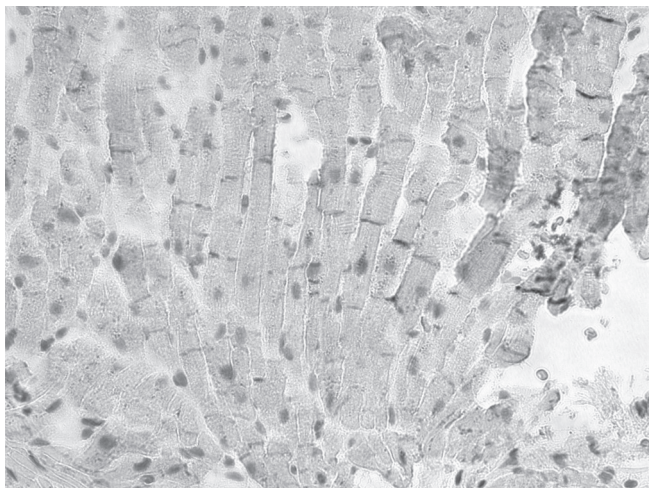


Рис. 4. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Снижение экспрессии плакоглобина (отсутствие коричневого окрашивания вставочных дисков некоторых мышечных волокон). Santa Cruz, x200.

В группе контроля средняя относительная площадь липоматоза составила 0,9±0,8%, относительная площадь фиброза – 0,8±0,6%, площадь КМЦ - 81,7±6,5%. Эти показатели статистически достоверно отличалась от таковых в группе АДПЖ. Статистически достоверных различий между группами по среднему диаметру КМЦ (14,2±1,6 мкм) выявлено не было. В 3 из 7 случаев в саркоплазме КМЦ была обнаружена экспрессия VP1–антигена энтеровирусов. Антигены других вирусов в группе контроля не определялись.

В группе сравнения у лиц с хроническим алкоголизмом, также как и при АДПЖ, гистологическое исследование выявило липоматоз, фиброз, дистрофические изменения и атрофию КМЦ во всех случаях. Злоупотреблявшие алкоголем пациенты отличались только выраженной дистонией интрамуральных артерий, причудливыми контурами сосудов. Относительная площадь липоматоза была от 17% до 46%, в среднем 32,9±9,6%, относительная площадь фиброза – от 4,7% до 24%, в

среднем 13,6±6,2%, относительная площадь КМЦ – от 41,8% до 56,3%, в среднем 50,5±5,3%, относительная площадь интерстициума – от 0,6 до 11%, средний диаметр КМЦ – 12,8±1,8мкм. Все эти показатели статистически достоверно не отличались от таковых в группе с АДПЖ и достоверно отличались от группы контроля (за исключением диаметра КМЦ).

Обсуждение результатов исследования.

Для подтверждения диагноза АДПЖ кроме ЭМБ необходимо выполнить суточное холтеровское электрокардиографическое мониторирование, эхокардиографическое, ангиографическое, генетическое исследование и магнитно-резонансную томографию сердца [1]. В соответствии с критериями Marcus F.I. et al [2010] о наличии АДПЖ свидетельствует выявление 2-х больших, 1-го большого и 2-х малых или 4-х малых критериев. Большой морфологический критерий подразумевает относительную площадь КМЦ меньше 60% или меньше 50% при морфометрическом подсчете с фиброзным замещением миокарда в свободной стенке ПЖ в 1 и более образцах, с жировым или без жирового замещения ткани в ЭМБ, а малый – относительную площадь КМЦ 60 - 75% или 50 - 65% при морфометрическом подсчете. В нашем исследовании большому или малому морфологическому критерию соответствовали не только все случаи с АДПЖ, но и случаи с хроническим алкоголизмом, что еще раз подтверждает обоснованность выделения одновременного наличия нескольких критериев для диагностики заболевания. Таким образом, диагноз АДПЖ не может быть поставлен только на основании исследования ЭМБ. Самый яркий гистологический признак заболевания - липоматоз ПЖ, может встречаться также при алкогольной миокардиодистрофии, миокардите, сахарном диабете, ожирении, старческой атрофии миокарда, дилатационной, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатиях, в трансплантате сердца и постинфарктном рубце [7, 8, 14]. Морфометрическое исследование группы контроля показало, что в норме жировая ткань составляет в среднем 0,9±0,8% стенки ПЖ, что соответствует данным Chimenti C. et al [6]. Средняя относительная площадь фиброза миокарда ПЖ у лиц с АДПЖ и хроническим алкоголизмом была невелика по сравнению с площадью липоматоза и достоверно не различалась между группами, что, вероятно, свидетельствует о второстепенности признака для изучаемого заболевания. A. Asimaki et al [2] во всех исследовавшихся 11 ЭМБ с АДПЖ обнаружили снижение экспрессии γ-катенина. Снижение экспрессии γ-катенина в КМЦ в 83% наших случаев подтверждает мнение авторов, что этот признак должен быть внесен в диагностические критерии АДПЖ.

Иммуногистохимическое исследование показало инфицированность вирусами КМЦ всех больных с АДПЖ даже в тех случаях, где миокардит не был обнаружен, что соответствует данным Bowles N.E. et al [3]. При этом в большинстве случаев выявлялось сочетание инфекционных агентов – энтеровирусов с парвовирусом В19, аденовирусом и вирусом гепатита С. Спектр вирусов соответствует общеевропейскому, наиболее часто выявляемому при миокардитах и дилятационной кардиомиопатии [10]. Вероятнее всего, выявление антигенов вирусов в КМЦ свидетельствует об их персистировании после перенесенного миокардита. Мелкоочаговый фиброз, определяемый при АДПЖ, может быть результатом перенесенного воспаления, некроза миоцитов, а липоматоз – результатом их апоптоза. Известно, что все обнаруженные нами вирусы могут приводить к апоптозу КМЦ [13]. С другой стороны, апоптоз КМЦ при АДПЖ генетически обусловлен [12]. Тот факт, что средняя относительная площадь КМЦ значимо меньше в группе больных с миокардитом, чем без него, на наш взгляд, свидетельствует в пользу того, что присоединение активного миокардита стимулирует прогрессию заболевания. Повышенной же чувствительности к вирусам при АДПЖ способствуют генетически обусловленные дефекты рецепторов КМЦ и дефекты иммунитета (рис. 5). Во всех исследованных

Рис. 5. Предполагаемый патогенез аритмогенной дисплазии правого желудочка.

нами случаях с изучаемым заболеванием обращает на себя внимание атрофия мышечных волокон, которая, по-видимому, также генетически детерминирована. На наш взгляд, именно атрофия КМЦ является ведущим звеном в процессе дилатации, формировании аневризмы ПЖ и прогрессировании сердечной недостаточности.

Выводы.

1. Наличие выраженного липоматоза, фиброза и атрофии мышечных волокон с остаточной относительной площадью КМЦ менее 65% при морфометрическом подсчете, снижение экспрессии γ-катенина в миоцитах позволяют лишь предположительно высказаться в пользу АДПЖ при исследовании ЭМБ. Для окончательного диагноза АДПЖ необходимо подтвердить наличие других клинических критериев заболевания.

2. Присутствие кардиотропных вирусов в КМЦ и сосудах миокарда во всех случаях АДПЖ позволяет предположить, что персистирующая вирусная инфекция является триггером прогрессии заболевания и нарушений ритма сердца.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Фомина И.Г., Синицын В.Е., Синицына М.Г. и соавт*. Аритмогенная дисплазия правого желудочка // Вестник аритмологии. – 2003. – Том 31. – С. 80-86.

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. *Bowles N.E., Ni J., Marcus F., Towbin J.* The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 892-895.

4. *Calabrese F., Basso C., Carturan E. et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? // Cardiovascular Pathology – 2006. – Vol. 15. – P. 11-17.

5. *Calkins H.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Trans Am Clin Climatol Assoc. – 2008. – Vol.119. – P. 273-288.

6. *Chimenti C., Pieroni M., Maseri A., Frustaci A.* Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol.43. – P. 2305-2313.

7. *De Scheerder I., Cuvelier C., De Backer M. et al.* Restrictive cardiomyopathy caused by adipositas cordis // Eur. Heart J. – 1987. – Vol. 8. – P. 661-663.

8. *Di Bella G., Gaeta M., Anfuso C. et al* Lipomatous metaplasia in ischemic cardiomyopathy // J. Cardiovascular. Med. – 2009. – Vol. 10. – P. 568-569.

9. *Karatolios K., Pankuweit S., Kisselbach C., Maisch B.* Inflammatory cardiomyopathy // Hellenic J Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 54-65.

10. *Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al.* High prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults with “idiopathic” left Ventricular Dysfunction // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 887-893.

11. *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.

12. *Nishikawa T., Ishiyama S., Nagata M. et al.* Ptogrammed cell death in the myocardium of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in children and adults // Cardiovasc Pathol. – 1999. – Vol. 8. – P. 185-189.

13. *Shtrichman R., Sharf R., Barr H. et al.* Induction of apoptosis by adenovirus E4orf4 protein is specific to transformed cells and requires an interaction with protein phosphatase 2A // Proc Natl Acad Sci USA. – 1999. – Vol. 96. – P. 10080-10085.

14. *Tansey D.K., Aly Z., Sheppard M.N.* Fat in the right ventricle of the normal heart // Histopathology. – 2005. – Vol. 46. – P. 98-104.

РЕДУКЦИЯ ПОЛОСТИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРОКА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.В. Гурщенков, И.В. Сухова, П.В. Грачёва, М.Л. Гордеев, И.В. Ярков, Р.И. Юсифов, А.М. Осадчий, Д.С. Толпыгин, С.В. Исаков

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцравития России», Санкт-Петербург, Россия.

Гурщенков Александр Викторович – врач сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник НИЛ хирургического лечения ишемической болезни и пороков сердца ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Сухова Ирина Валентиновна* – кандидат медицинских наук, врач кардиолог, ведущий научный сотрудник НИО клинической физиологии кровообращения ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Грачёва Полина Валерьевна* – младший научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Гордеев Михаил Леонидович* – врач сердечно-сосудистый хирург, доктор медицинских наук, главный кардиохирург ФГУ ФЦСКЭ, заведующий НИО хирургии сердца и сосудов ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Ярков Иван Владимирович* – врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Юсифов Рашад Имранович* – врач сердечно–сосудистый хирург ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Осадчий Алексей Михайлович* – врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Толпыгин Дмитрий Сергеевич* – врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Исаков Сергей Викторович* – врач сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник НИЛ хирургического лечения ишемической болезни и пороков сердца ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Минздравсоцравития России, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: glebenmerz@mail.ru (Гурщенков Александр Викторович).

Резюме.

Существование митрального порока в ряде случаев сопровождается развитием необратимой дилатации левого предсердия, которая в свою очередь ассоциируется с развитием фибрилляции предсердий, тромбоэмболиями и сердечной недостаточностью. Предложен ряд хирургических методов уменьшения полости дилатированного левого предсердия. Представленное исследование посвящено изучению влияния процедуры редукции полости левого предсердия на внутрисердечную гемодинамику, частоту тромбоэмболий и динамику сердечного ритма.

Ключевые слова: гигантское левое предсердие, редукция объема левого предсердия.

REDUCTION OF LEFT ATRIUM CAVITY DURING SURGICAL CORRECTION OF MITRAL VALVE DEFECT

A.V.Gurschenkov, I.V.Cukhova, P.V.Gracheva, M.L.Gordeev, I.V.Yarkov, R.I.Yusifov, A.M.Osadchy, D.S.Tolpygin, S.V.Isakov

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

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: glebenmerz@mail.ru (Alexander V. Gurschenkov – cardio-vascular surgeon, a research worker

of research laboratory of coronary heart disease and heart defects surgery of the Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

The existence of mitral valvular disease in some cases accompanied by the development of irreversible dilatation of the left atrium, which associated with the development of atrial fibrillation, thromboembolism and heart failure. Proposed a number of surgical techniques for the left atrium volume reduction. The present study is devoted to studying the effect of the reduction procedure the cavity of the left atrium on intracardiac hemodynamics, incidence of thromboembolism and the dynamics of cardiac rhythm.

Key words: giant left atrium, left atrial volume reduction.

Статья поступила в редакцию: 04.09.2011, принята к печати 21.09.2011.

Введение.

В ряде случаев, на фоне существования митрального порока, происходит значительное увеличение размера левого предсердия (далее – ЛП). Крайние степени увеличения его размеров обозначаются терминами «атриомегалия», «аневризматическое увеличение левого предсердия», «гигантское левое предсердие», которые являются синонимами [2-6]. Частота атриомегалии в Российской Федерации, по сводным данным, составляет от 7,8 до 19% всех больных, оперированных по поводу митрального порока [2-6]. Многочисленные исследования показали прямую зависимость между наличием гигантского левого предсердия и развитием фибрилляции предсердий (далее ФП), тромбоэмболий, дыхательных расстройств и сердечной недостаточности [2-10]. Таким образом, следует признать необходимость более эффективных способов лечения осложнений ассоциированных с дилатацией ЛП, чем изолированная коррекция порока митрального клапана. Одним из таких способов является уменьшение размеров левого предсердия хирургическим путём. Данные хирургические методы обозначаются терминами «атриопластика», «пластика левого предсердия» (далее ПлЛП), «редукция полости ЛП». ПлЛП применяется во многих отечественных и зарубежных центрах – имеются публикации авторов из Италии, Греции, США, Мексики, Германии, Турции, Украины и Японии [6]. Однако в силу ряда причин эффективность ПлЛП оценивается неоднозначно. Имеет значение относительная редкость патологии. Отсутствуют общепринятые критерии понятия «атриомегалия» – одни авторы выполняют редукцию левого предсердия, имеющего диаметр более 50 мм, другие более 85 мм, по этой причине имеется большая разница полученных результатов и отсутствует единая точка зрения относительно эффективности атриопластики [6,7,9]. Существует множество способов ПлЛП, но универсальной методики нет.

Материалы и методы.

В нашем центре атриопластика в дополнение к коррекции клапанных пороков сердца выполняется с 2004 г. и к настоящему моменту выполнено уже более 200 операций. На основании имеющегося материала проводился анализ влияния ПлЛП на внутрисердечную гемодинамику, частоту тромбоэмболий и изменения сердечного ритма после операции. Для реализации поставленных задач исследования произведен анализ результатов 237 операций коррекции порока митрального клапана (далее – МК). В исследование включались пациенты с передне-задним размером ЛП более 50 мм, что расценивалось нами как атриомегалия. Все пациенты были разделены на 2 группы. Исследуемая группа из 107 пациентов, перенёсших протезирование МК и ПлЛП (далее – группа с ПлЛП). Во всех случаях использовалась шовная пликационная ПлЛП, в 3 случаях выполнялась аутотрансплантация сердца. Группу сравнения составили 130 человек, которым в дальнейшем ПлЛП не выполнялась (далее – группа без ПлЛП). В отдаленные сроки (от 6 до 30 месяцев) после оперативного лечения обследовано 126 пациентов. Рассматривались данные, полученные в трёх временных точках – до операции, в раннем послеоперационном периоде (через 7 дней после операции) и в отдалённом периоде (от 6 до 30 месяцев после операции). Средний возраст больных к моменту операции составил 54 года. Женщины среди них преобладали. По этиологии большинство больных имели длительный ревматический анамнез. Статистическая обработка результатов произведена на персональном компьютере IBM PC с применением пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA v. 7.0., Microsoft Excel. Достоверность различий средних двух выборок оценивалась с использованием критерия Манна – Уитни. Достоверность динамики показателей во времени под влиянием внешнего воздействия (оперативного вмешательства) определялась с применением метода дисперсионного анализа (ANOVA – repeated). Различия показателей считались статистически достоверными при значениях $p<0,05$. Для проверки независимости категориальных признаков использовался критерий Пирсона – $\chi 2$. Для проверки независимости категориальных и количественных признаков использовался параметрический метод Фишера и непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Для исследования зависимости между количественными признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона. Для выявления наиболее зна-

чимых признаков использовался метод факторного анализа. Канонический анализ применялся для выявления связи между признаками и структуры указанной связи.

Статистический анализ и интерпретация его результатов осуществлялись при участии сотрудников НИЛ Математического моделирования – ведущего научного сотрудника, кандидата физико – математических наук, доцента Н.П. Алексеевой и младшего научного сотрудника П.В. Грачёвой, а также заведующего НИЛ профилактической кардиологии, доктора медицинских наук, профессора Бондаренко Б.Б.

Результаты исследования.

Анализ динамики 11 основных эхокардиографических параметров в первых двух временных точках выявил значимое (p<10-5) различие только в динамике передне – заднего размера ЛП между группами с ПлЛП и без таковой. Уменьшение размера ЛП после операции происходило как у больных без ПлЛП, так и с ПлЛП, однако у тех, кому выполнялась ПлЛП, степень уменьшения ЛП была значимо больше (рис. 1). Для всех остальных параметров значимых различий динамики не наблюдается.

При анализе данных во всех трёх временных точках были выявлены различия динамики давления в лёгочной артерии (р(ЛА)). После операции у больных обеих групп наблюдается уменьшение р(ЛА). Однако в отдаленном периоде в группе больных без ПлЛП снижение давления продолжается, а в группе с ПлЛП наблюдается небольшое его увеличение (рис. 2). Различия динамики остальных параметров между изучаемыми группами пациентов не значимы.

Было выполнено дополнительное исследование с целью выявления причин различной динамики р(ЛА). В ходе анализа была установлена зависимость динамики р(ЛА) от сроков существования фибрилляции предсердий (ФП), а соответственно и порока МК (таблица 1). В группе с атриопластикой сроки существования ФП исходно были значимо выше (p = 0,000005).

Независимость структурных и гемодинамических параметров сердца от размера ЛП подтверждается также данными факторного анализа (рис. 3). В обеих группах было выявлено по 4 фактора идентичного состава. На диаграмме видно смешение индивидуальных значений факторов, что говорит об отсутствии различий факторной структуры между группами.

В результате проведения канонического анализа эхокардиографических данных до операции, выявлены две значимые положительные канонические корреляции R (U1,V1) = 0,647 и R (U2,V2) = 0,448; p < 10-5 и p < 0,0006 соответственно. В соответствии с вкладом каждого признака в группе, канонические случайные величины можно интерпретировать следующим образом:

1) Относительно соотношения U1 – V1, отражающего характер порока МК: при митральной недостаточности более выражена дилатация левого желудочка (ЛЖ), а при наличии чистого стеноза МК наблюдается приближение структурных параметров к норме.

2) Относительно соотношения U2 – V2: чем больше р(ЛА), тем больше размеры ЛП и правого желудочка (ПЖ).

Для данных после проведения операции канонический анализ не выявил ни одной значимой корреляции.

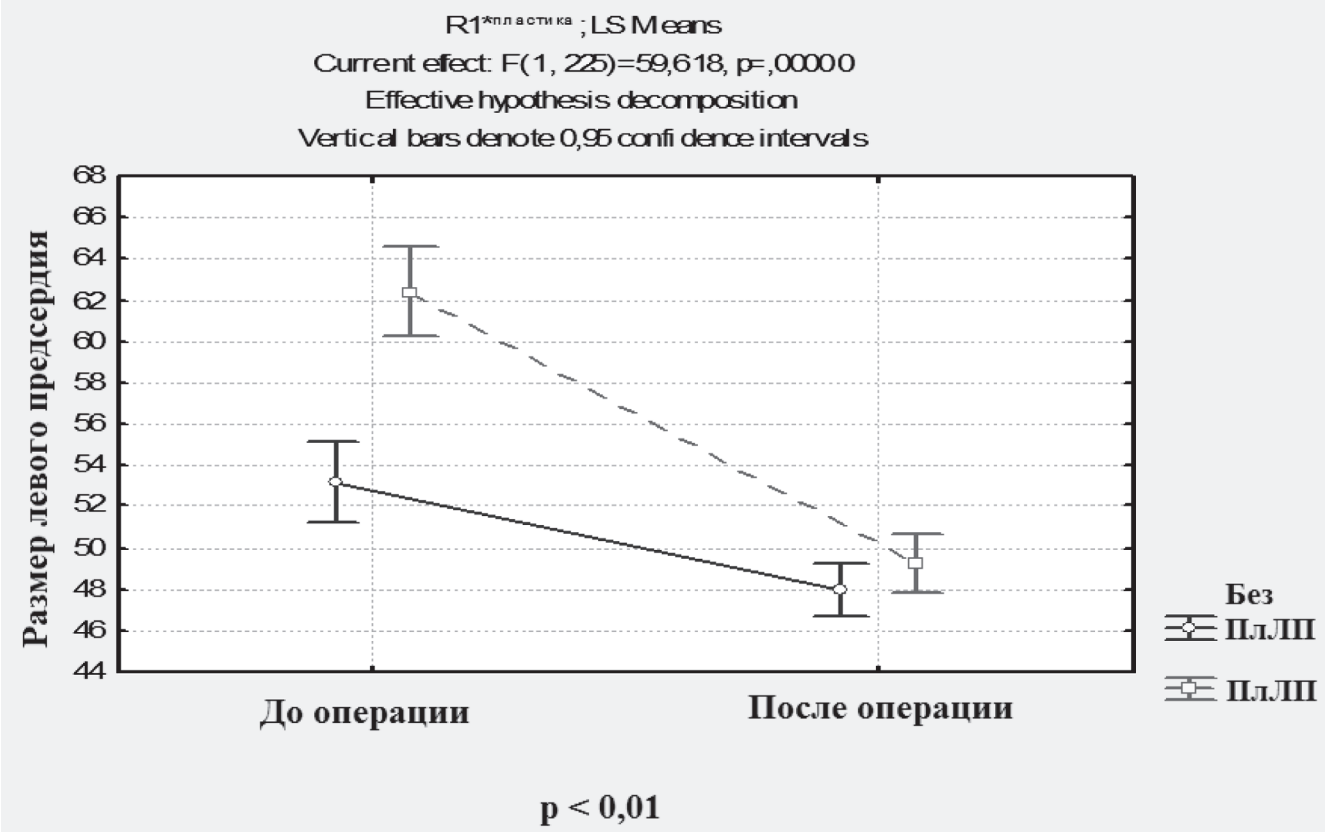


Рис. 1. Динамика размера ЛП в группах пациентов с ПлЛП (серый цвет) и без таковой (черный цвет).

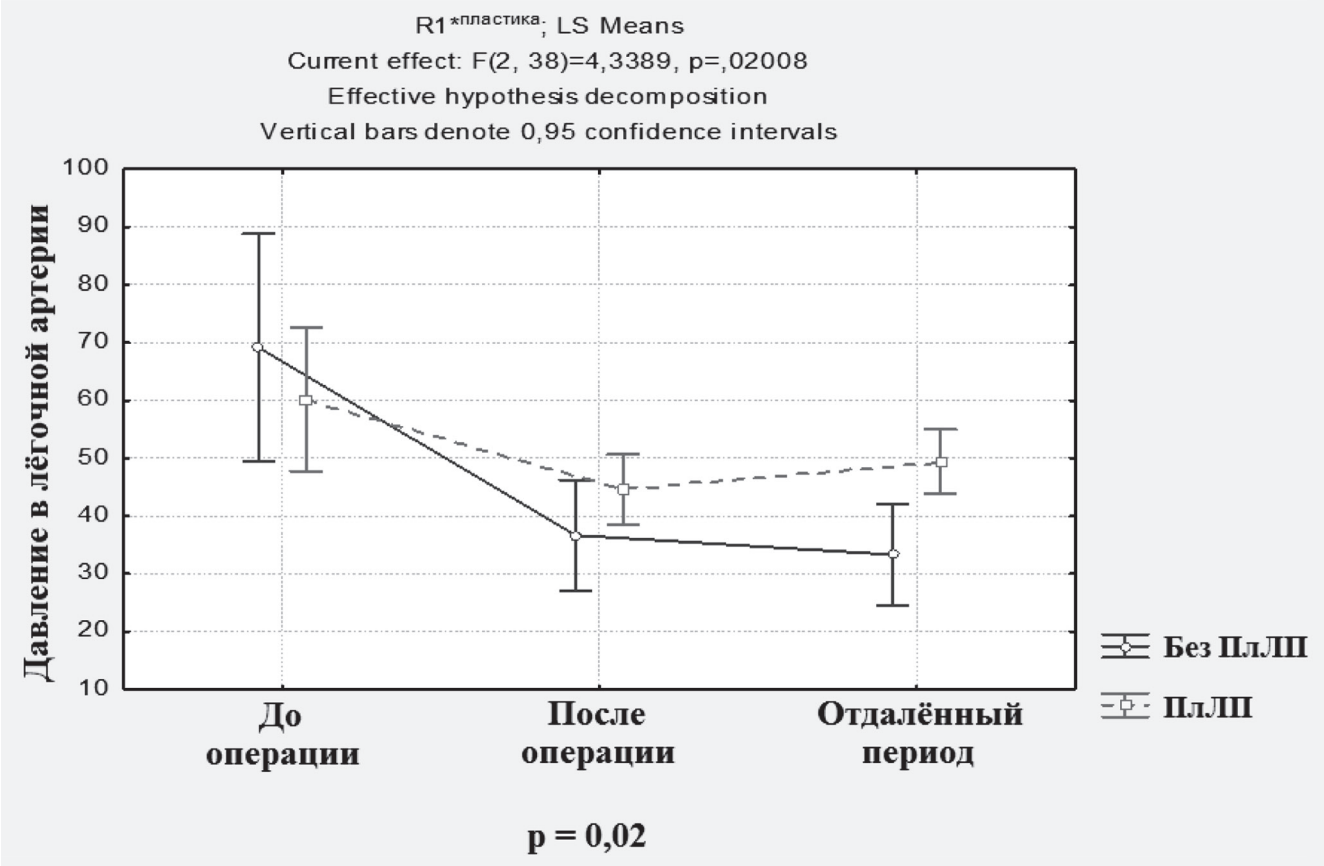


Рис. 2. Динамика р(ЛА) в группах с ПлЛП (серый цвет) и без таковой (черный цвет).

Таблица 1

Степень уменьшения р(ЛА) в зависимости от срока существования ФП.

	ФП до 10 лет	ФП 10 лет и более	p - level
Степень уменьшения р(Ла)	29,75±15,82% (n=101)	20,4±17,41% (n=30)	0,004

Канонический анализ данных в отдаленном послеоперационном периоде выделяет одну значимую каноническую корреляцию R (U1,V1) = 0,95; p = 0,0008, которую можно интерпретировать следующим образом: чем больше степень выраженности стеноза МК, тем больше размеры ЛП, ударного объёма (УО) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Наиболее частыми тромбоэмболическими осложнениями в изучаемой совокупности больных были ишемические инсульты (ОНМК). Остальные виды тромбоэмболий носили единичный характер, их анализ не проводился.

До операции в группе без ПлЛП встречались следующие виды тромбоэмболий: ОНМК – 14 (10,77%), тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) – 13 (10%), другие артериальные эмболии – 2 (1,54%). В группе с ПлЛП имели место: ОНМК – 17 (15,89%), ТЭЛА – 6 (5,61%), другие артериальные эмболии – 2 (1,87%).

В раннем послеоперационном периоде в группе без ПлЛП зарегистрированы: ОНМК м 3 (2,7%), ТЭЛА м 2 (1,54%), другие артериальные эмболии – 2 (1,54%); в группе с ПлЛП – ОНМК – 7 (9,33%), ТЭЛА – 2(1,87%).

В отдалённом послеоперационном периоде в группе без ПлЛП встречались: ОНМК – 11 (16,92%), ТЭЛА – 2 (3,08%), другие артериальные эмболии м 1 (1,54%); в группе с ПлЛП м ОНМК – 9 (14,75%), ТЭЛА м 1 (1,64%), другие артериальные эмболии – 2 (3,28%).

Частота развития инсультов до операции коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), размером ЛП и длительностью существования ФП (таблица 2). Отсутствует зависимость частоты периоперационных ОНМК от частоты удаления тромбов ЛП в группе больных с атриопластикой, однако такая зависимость имеется в группе без ПлЛП. В отдалённом периоде отсутствует зависимость частоты инсультов от ИМТ и срока после операции у пациентов перенёсших атриопластику в отличие от тех, кому она не выполнялась.

Исследование динамики сердечного ритма показало отсутствие достоверных различий между группами с атриопластикой и без неё как сразу после операции так и в отдалённом периоде (таблица 3). Выявлены значимые прямые зависимости между сроками существования ФП

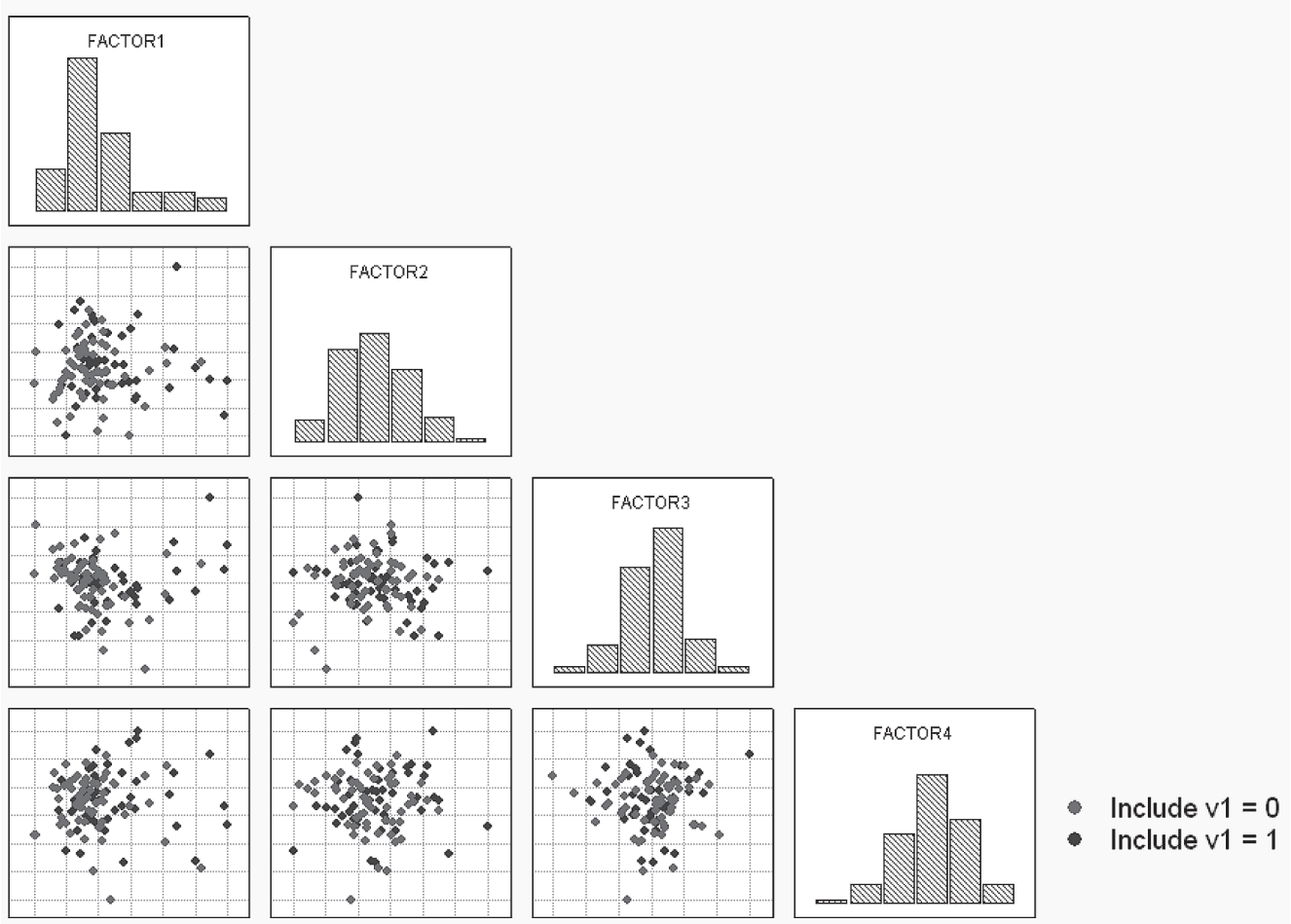


Рис. 3. Двумерные диаграммы, отражающие факторную структуру изучаемой совокупности признаков во второй временной точке (после операции, госпитальный период). Красным цветом выделены признаки пациентов, которым не выполнялась ПлЛП, синим цветом выделены признаки пациентов, которым она была выполнена.

Таблица 2

Факторы, влияющие на количество ОНМК.

Период времени	Признаки	Характер зависимости	p –level с ПлЛП	p – level без ПлЛП
До операции	ИМТ	прямая	0,02	0,11
	Размер ЛП	прямая	0,02	0,50
	Длительность ФП	прямая	0,03	<0,01
После операции	Удаление тромба ЛП	прямая	0,15	<0,01
Отдалённый период	Летальный исход	прямая	0,04	0,03
	ИМТ	обратная	0,38	0,04
	Срок после операции	прямая	0,57	<0,01

и частотой имплантации кардиостимуляторов (ПЭКС) после операции (p = 0,04), между частотой имплантации ПЭКС и частотой выполнения ПлЛП вообще (p = 0,02) и аутотрансплантации сердца в частности (p < 0,01).

Обсуждение.

Если предположить, что ПлЛП улучшает внутрисердечную гемодинамику, то логично было бы ожидать после операции прирост показателей ФВ и УО ЛЖ в группе с ПлЛП по сравнению с группой больных без ПлЛП, значимое различие в тенденциях динамики данных параметров, влияние ПлЛП на факторную структуру и основные закономерности изменения параметров. Однако на основании проведённого исследования можно заключить, что у больных после выполнения ПлЛП в дополнение к коррекции пороков митрального клапана происходит достоверное стойкое уменьшение объёма левого предсердия, однако это не приводит к существенному увеличению производительности сердца.

Анализ количества тромбоэмболий в различные периоды времени после операции показал отсутствие достоверных различий между группами. Это следует считать достижением, так как исходно в группе с ПлЛП имелось больше факторов риска тромбообразования (большие размеры ЛП, достоверно большее количество больных с ФП, большая длительность существования митрального порока). Атриопластика позволяет ликвидировать площадку прикрепления тромба к стенке ЛП, что приводит к уменьшению вероятности тромбоэмболий. Уменьшение объёма ЛП сопровождается снижением количества тромбоэмболий в отдалённом периоде. Данные положения подтверждаются наличием значимых корреляций (таблица 2).

Сравнение динамики сердечного ритма после операции не выявляет достоверных различий между изучаемыми группами пациентов (таблица 3). Выявляется значимая прямая зависимость между имплантацией ПЭКС и выполнением ПлЛП, что можно объяснить повреждением проводящих путей предсердий при выполнении атриопластики и внутрисердечного доступа.

Таким образом, нами выявлена значимая эффективность ПлЛП только в плане профилактики тромбоэмболий. Помимо этого имеются негативные эффекты атриопластики в виде увеличения частоты имплантации ПЭКС. Сказанное выше обосновывает необходимость более тщательного определения показаний к ПлЛП.

Таблица 3

Различия динамики сердечного ритма между группами пациентов с атриопластикой и без неё.

Варианты динамики сердечного ритма	Ранний послеоперационный период p – level	Отдалённый послеоперационный период p – level
ФП → СР	0,90	0,86
СР → ФП	0,70	0,31
СР → ПР	0,28	0,17
ФП → АСИСТОЛИЯ	0,54	0,10
СР→СР	0,25	0,61
ФП → ФП	0,74	0,50
Отсутствие динамики ритма	0,78	0,87

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г.* Сердечно-сосудистая хирургия – 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. – 2009. – С.50 – 53.

2. *Бабляк Д. Е., Аверчук В. Г., Бабляк А. Д.* Обоснование целесообразности левой атриопластики в хирургическом лечении митральных пороков сердца, осложненных гигантским левым предсердием // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 1996. - N 4. – С. 15-19.

3. *Гордеев М.Л., Наймушин А.В., Худоногова С.В. и др.* Аутотрансплантация сердца как метод лечения пороков клапанного аппарата, атриомегалии с выраженными расстройствами гемодинамики // Вестник хирургии им. Грекова. – 2006. - № 4. - стр. 78 – 83.

4. *Иванов В.А., Подчасов Д.А.* Результаты пластики левого предсердия при коррекции митрального порока, осложненного атриомегалией // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. - №9. – 2005. – С. 4-9.

5. *Караськов А. М., Назаров В. М., Семенов И. И. и др.* Атриопластика при репротезированиях митрального клапана // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2001. - N 4. – С. 17 - 22.

6. *Apostolakis E., Shuhaiber J.* The surgical management of giant left atrium // Eur. J. Cardiothoracic Surg. – 2008. - № 33. – P. 182 – 190.

7. *Dzemeshkevich S., Korolev S., Frolova J. et al.* Isolated replacement of the mitral leaflets and “Mersedes”- plastics of the giant left atrium: surgery for patients with left ventricle disfunction and left atrium enlargement // J. Cardiovasc. Surg. – 2001 – Vol. 42. – 505 – 508.

8. *Erdogan H.B., Ipec G., Kirali K. et al.* Volume reduction procedures in giant left atrium. // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2001. - № 9. – P. 171 - 175.

9. *Garcia-Villareal O.A., Gonzalez R.* Avoiding potential complications in left atrial reduction: partial heart autotransplantation // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2004. – Vol. 45(1). - P. 39-42.

10. *Kawazoe K., Beppu S., Takahara Y. et al.* Surgical treatment of giant left atrium combined with mitral valvular disease. Plication procedure for reduction of comression to the left ventricle, bronchus and pulmonary parenchyma // J. thorac. cardiovasc. Surg. - 1983. - Vol. 85. - P. 885 – 892.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНЕВРИЗМ КОРНЯ АОРТЫ, СОЧЕТАЮЩИХСЯ С АОРТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.Е. Успенский, И.В. Сухова, Э.Г. Малев, А.В. Наймушин, М.Л. Гордеев

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

Успенский Владимир Евгеньевич – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Сухова Ирина Валентиновна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ клинической ангиологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Малев Эдуард Геннадьевич* – кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ ультразвуковых методов исследования ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Наймушин Александр Викторович* – кандидат медицинских наук, заведущий отделением АиР с ПИТ №2 ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Гордеев Михаил Леонидович* – доктор медицинских наук, заведущий НИО кардиоторакальной хирургии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Минздрвсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: vladimiruspenskiy@gmail.com (Успенский Владимир Евгеньевич).

Резюме.

Актуальность. Аневризма корня аорты во многих случаях сочетается с аортальной недостаточностью вследствие расширения фиброзного кольца аортального клапана, синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения. Основным методом лечения данной патологии является операция Bentall-DeBono. Относительно новым является метод клапаносберегающего протезирования восходящей аорты, предложенный David, и позволяющий избежать развития в отдаленном периоде осложнений, ассоциированных с наличием искусственного клапана сердца. **Цель исследования.** Изучение и совершенствование клапаносохраняющих подходов к хирургическому лечению аневризм корня аорты, сочетающихся с аортальной недостаточностью. **Материалы и методы.** Мы проанализировали непосредственные и отдаленные результаты клапаносохраняющих (операция David I, группа 1, n = 19) и клапанозамещающих (операция Bentall-DeBono, группа 2, n = 14) вмешательств на корне аорты при аневризмах корня аорты, сочетающихся с аортальной недостаточностью, выполненных в ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова с 2006 по 2009 гг. **Результаты.** Ближайшая послеоперационная летальность составила 0%. В отдаленном периоде погибло по 1 пациенту из каждой группы, 1 больной из группы 1 через 3 года перенес протезирование аортального клапана. У большинства пациентов группы 1 в отдаленном периоде не наблюдается значимой аортальной недостаточности. **Выводы.** При неизмененных створках операция по модифицированной методике David I является эффективной и относительно безопасной. Успех базируется на соответствии диаметров протеза и фиброзного кольца клапана, а также ресуспензии створок, обеспечивающей коаптацию последних выше уровня фиброзного кольца.

SURGICAL TREATMENT OF AORTIC ROOT ANEURYSMS COMBINED WITH AORTIC INSUFFICIENCY

V.E. Uspenskiy, I.V. Sukhova, E.G. Malev, A.V. Naimushin, M.L. Gordeev

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

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: vladimiruspenskiy@gmail.com (Vladimir E. Uspenskiy - PhD, junior research fellow in Scientific

Research Laboratory of acquired heart valve and ischemic heart disease, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

Background. Aortic root aneurysm in many cases combines with aortic insufficiency due to dilatation of aortic valve annulus, sinuses of Valsalva and sinotubular junction. Bentall procedure is basic method of treatment of this pathology. Performing of valve-sparing David (reimplantation) procedure for treatment of this disease is rather new. Advance of this procedure is significantly low risk of valve-related complications. **Objective.** Improvement of valve-sparing operations in treatment of aortic root aneurysms, combined with aortic insufficiency. **Materials and methods.** We analyzed results of David I (group 1, n = 19) and Bentall (group 2, n = 14) operations in patients with aortic root aneurysms, combined with aortic insufficiency, performed in Almazov Centre since 2006 till 2009. **Results.** Hospital mortality was 0%. During follow-up 1 patient from each group died. 1 patient 3 years after David I procedure underwent aortic valve prosthesis. In the majority of group 1 patients during follow-up significant aortic insufficiency did not observed. **Conclusion.** Modified David I procedure is effective and safe. Good result of reimplantation is based on compliance between aortic annulus and aortic prosthesis diameter, and location of coaptation point of cusps over aortic annulus level.

Статья поступила в редакцию:08.09.2011, принята к печати 21. 09.2011.

Введение.

В популяции частота выявления аневризм аорты составляет 0,16 – 1,06% [1]. В России в 2009 году было выполнено 699 операций при аневризме восходящего отдела аорты с общей послеоперационной летальностью 14,7%. Более чем у половины пациентов аневризма восходящего отдела аорты сочеталась с пороком аортального клапана (АК) [2]. 5-летняя выживаемость больных с аневризмами грудного отдела аорты диаметром более 6 см составляет около 40%, а частота разрывов либо острых диссекций – 6,9% в год [3]. Основными этиологическими факторами аневризм аорты являются артериальная гипертензия, атеросклероз, соединительнотканные дисплазии, идиопатический медионекроз, реже – воспалительные заболевания (аортиты), инфекционное поражение, механическая травма [4,5]. Кроме того, двустворчатый АК ассоциирован с развитием аневризматического расширения восходящей аорты [6].

Во многих случаях аневризму корня аорты (АКА) сопровождает порок АК, в частности, аортальная недостаточность (АН) [7]. Она развивается как вследствие морфологических изменений полулунных створок, так и без изменений со стороны последних, при расширении фиброзного кольца (ФК) АК, синусов Вальсальвы (СВ) и области синотубулярного соединения (СТС).

«Золотым стандартом» хирургического лечения АКА, сочетающихся с недостаточностью АК, являются протезирование АК и восходящей аорты клапаносодержащим протезом – операция Bentall и DeBono [8]. Другой вариант – протезирование корня аорты биокондуитом: легочным аутографтом – операция Ross, гомолибо аллографтом [9,10]. Относительно новым является метод клапаносберегающего протезирования восходящей аорты, предложенный David, заключающийся в замещении восходящей аорты синтетическим протезом с реимплантацией створок АК в протез [11]. В отдаленном периоде после клапаноуносящих вмешательств всегда существует риск развития «протез-ассоциированных» осложнений: септический эндокардит искусственного клапана сердца (ИКС), тромбоз ИКС, тромбоэмболии, а также геморрагические осложнения [12]. По использованием кондуита, операции с сохранением створок АК отличаются большей длительностью, травматичностью и сложностью, однако заманчивой является перспектива снижения риска возникновения «протез-ассоциированных» осложнений.

В настоящее время нет четких критериев для определения показаний к клапанозамещающим либо клапаносохраняющим операциям, отсутствует общепринятый способ сохранения АК. Целью исследования явилось изучение и совершенствование клапаносохраняющих подходов к хирургическому лечению АКА, сочетающихся с АН.

Материалы и методы.

В исследование были включены 33 пациента с АКА, хронической АН и без диссекции аорты, находившихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова с 2004 по 2009 гг. Больные были разделены на 2 группы: I (n = 19, средний возраст 51±11 лет, 14 мужчин), которым были выполнены операции клапаносохраняющего протезирования корня аорты по методике David I, и II (n = 14, средний возраст 59±9 лет, 11 мужчин), которые перенесли операции Bentall-DeBono в модификации Kouchoukos. У большинства имела место клиническая картина хронической сердечной недостаточности (ХСН) высокого функционального класса (ф.кл.) по New York Heart Association (NYHA) и отсутствовали серьезные сопутствующие заболевания (табл. 1). В обеих группах наблюдалось выраженное расширение ЛЖ; средняя степень АН составила 2,78±0,56 в группе I и 2,93±0,17 в группе II.

При визуально неизмененных створках АК выполнялась клапаносохраняющая операция David I. При выраженных изменениях створок АК, делающих невозможным их сохранение, выбор падал на замещение корня аорты кондуитом – операцию Bentall-DeBono. Дополнительно в I группе 3 пациентам была выполнена шовная

Таблица 1

Встречаемость осложнений основного заболевания и сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп.

Осложнение/сопутствующее заболевание	Группа I n = 19	Группа II n = 14	Всего n = 33
ХСН 2 ф.кл. (NYHA), n (%)	7 (37)	5 (36)	12 (36)
ХСН 3-4 ф.кл. (NYHA), n (%)	12 (63)	9 (64)	21 (64)
Гипертоническая болезнь, n (%)	14 (74)	10 (71)	24 (73)
МН 1-3 степени, n (%)	7 (37)	5 (36)	12 (36)
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная/постоянная), n (%)	5 (26)	6 (43)	11 (33)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (16)	2 (14)	5 (15)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	2 (11)	0	2 (6)
Язвенная болезнь, n (%)	0	3 (21)	3 (9)
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	1 (5)	0	1 (3)
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	0	1 (7)	1 (3)

пластика митрального клапана (МК) по Batista, трем – коронарное шунтирование, одному – протезирование части дуги аорты по типу hemiarch. Во II группе 2 больным выполнялась пластика МК по Batista, 2 – коронарное шунтирование, 2 – hemiarch repair.

В качестве доступа использовалась срединная стернотомия. После аортотомии при визуально неизмененных створках АК и принятии решения о клапаносохраняющей операции выполнялось протезирование восходящего отдела аорты с реимплантацией АК по методу David I. Мы применяли линейные сосудистые протезы Gelweave Vascutek (Terumo) и Uni-Graft K DW (B.Braun). Выбор протеза нужного диаметра определялся двумя способами. У 11 больных длина свободного края створки, измеренной интраоперационно, умножалась на коэффициент 0,9 (способ David), полученное значение равнялось требуемому диаметру протеза. У 8 пациентов нужное значение вычислялось на основании следующей формулы: диаметр ФК АК, измеренный при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) + 3-5 в миллиметрах (наша модификация). В случае обнаружения выраженных изменений створок АК принималось решение об операции Bental-DeBono. Мы использовали клапаносодержащие протезы Vascutek с искусственным клапаном «МедИнж-2». После восстановления сердечной деятельности и остановки АИКа производилась контрольная ЧПЭхоКГ. Затем канюли АИКа удалялись, рана зашивалась послойно наглухо с оставлением дренажей. При удалении дренажей, отсутствии явлений сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточности, отсутствии нарушений сердечного ритма пациент с первых суток переводился из реанимационного отделения (РО) в общую палату. При гладком течении послеоперационного периода на 7 сутки больной переводился в кардиологическое отделение.

Исходное состояние пациентов оценивалось с помощью опроса, стандартного физикального обследования, стандартных лабораторных, а также инструментальных методов обследования. В качестве инструментальных методов были использованы электрокардиография, обзорная рентгенография грудной полости, ЭхоКГ по стандартному протоколу, интраоперационная ЧПЭхоКГ (Vivid System 5, System 7), мультиспиральная компьютерная томография аорты (Siemens) с введением контрастирующего вещества Ultravist-300. Пациентам старше 40 лет проводилась коронароангиография, манометрия правых камер сердца, а также дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. В отдаленном послеоперационном периоде проводился опрос пациентов и трансторакальная ЭхоКГ.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc.). Достоверность различий показателей оценивалась с помощью критериев Wilcoxon и Mann-Whitney; различия считались значимыми при $p<0,05$. Проводился корреляционный анализ с использованием критерия Spearman; степень корреляции оценивалась как выраженная при значении $r>0,66$, умеренная при $0,33\leq r\leq 0,66$ и незначительная при $r<0,33$.

Результаты.

При интраоперационной ревизии у всех пациентов I группы было подтверждено наличие трехстворчатого АК с неизмененными створками. В группе II 11 (79%) больных имели трехстворчатый АК с различной степень фиброза и кальциноза без формирования значимого препятствия для кровотока. Другой вариант – обнаружение трехстворчатого АК с неравномерно растянутыми створками. При ЧПЭхоКГ интраоперационно после операции David у одного из пациентов была обнаружена выраженная эксцентричная АН. После повторного пережатия аорты при ревизии был обнаружен пролапс правой коронарной створки, устраненный пликацией ее свободного края в области комиссуры. У остальных пациентов группы I интраоперационно не было выявлено выраженной АН.

Средняя продолжительность пережатия аорты была существенно больше в группе больных с сохранением АК; в группах I и II она составила 153,95±28,09 и 118,31±31,16 минут, соответственно. Ближайшая послеоперационная летальность составила 0%. Основными

осложнениями операций и ближайшего послеоперационного периода являлись сердечно-сосудистая недостаточность (ССН), инфаркт миокарда (ИМ), кровотечения, требовавшие выполнения рестернотомий (табл. 2). Выявлена умеренная корреляция между исходным ф.кл. ХСН и выраженностью ССН в ближайшем послеоперационном периоде (r = 0,493), а также продолжительностью инотропной поддержки (r = 0,374). На продолжительность пребывания больных в РО возраст, пол, индекс массы тела, вид операции не оказывали влияния.

При ЭхоКГ в госпитальном периоде отмечено существенное уменьшение в размерах ЛЖ и средней степени АН (табл. 3). У трех больных группы I имела место АН 2 степени, у остальных АН не превышала 0-1 степень. У больных, перенесших интраоперационные ИМ, не было выявлено нарушения сократительной способности ЛЖ и локальных зон гипо- и акинезии ЛЖ. При проведении корреляционного анализа в группе I не было выявлено зависимости между степенью резидуальной АН и дооперационными размерами ЛЖ и его сократительной способностью, размерами аорты и диаметром сосудистого протеза. Умеренная корреляция была выявлена между степенью резидуальной АН и диаметром ФК АК до вмешательства (r = 0,659), дооперационной степенью АН (r = 0,491), а также разницей между диаметрами ФК АК до вмешательства и диаметром использованного сосудистого протеза (r = –0,624).

По истечении госпитального периода было прослежено 23 (70%) пациента в сроки от 5 до 50 месяцев (в среднем 18+12 месяцев). В первой группе через 1 год после операции внезапно умер 1 пациент вследствие нарушений ритма сердца. В группе II также скончался 1 больной через 22 месяца после вмешательства, причина – ТЭЛА. Геморрагические осложнения (гемоперикард), обусловленные неадекватной антикоагулянтной терапией, наблюдались у одного больного, вошедшего в группу II. Один пациент через 3 года после операции David был реоперирован в связи с формированием значимой АН и клиникой ХСН высокого ф.кл., ему было выполнено замещение АК механическим протезом. У другого пациента группы I была выявлена АН 3 степени без значимой ХСН и расширением ЛЖ, что позволило воздержаться от реоперации. У остальных больных проявления ХСН не превышали 2 ф.кл.

По данным ЭхоКГ, среди больных обеих групп наблюдалось дальнейшее уменьшение размеров ЛЖ (табл. 4). В группе I была выявлена зависимость между степенью АН в отдаленном и ближайшем послеоперационном периодах (r = 0,714), а также уровнем коаптации створок относительно ФК АК (r = –0,699).

Обсуждение.

Длительное время единственным адекватным методом коррекции АКА считалось одномоментное протезирование АК и восходящего отдела аорты, (операция Bentall–DeBono). Относительно недавно в арсенал вмешательств при данной патологии были включены операции клапаносохраняющего протезирования восходящей аорты. В настоящем исследовании пациенты на основании вида операции были разделены на 2 сравнимые группы. В I группу были включены больные, у которых причиной АН чаще всего являлось изолированное расширение корня аорты без вовлечения в патологический процесс створок АК, что определяло возможность выполнения клапаносохраняющей коррекции. Главным и единственным условием для проведения реимплантации АК мы считаем состояние его створок. Фиброз, уплотнение и, тем более, кальциноз створок, с другой стороны, истончение и фенестрации не позволяют сформировать «новый» клапан аорты с удовлетворительными гемодинамическими характеристиками. Далее требовалось определить вид коррекции. Операция Yacoub (либо David II) технически проще, однако в связи с отсутствием стабилизации на уровне ФК АК существует риск рецидива АН. По той же причине выполнить ремоделирование АК невозможно при уже имеющемся расширении ФК АК. Гибридные подходы (способы David III, Hopkins)

Таблица 2

Общая характеристика ближайшего послеоперационного периода.

Признак	Группа I n = 19	Группа II n = 14	Всего n = 33
Кровотечение, потребовавшее рестернотомии, n (%)	5 (26)	2 (14)	7 (21)
Интраоперационный Q-ИМ, n (%)	3 (16)	1 (7)	4 (12)
Продолжительность ИВЛ более 24 часов, n (%)	1 (5)	1 (7)	2 (6)
Продолжительность введения катехоламинов более 24 часов, n (%)	1 (5)	1 (7)	2 (6)
Удаление дренажей на 3-и сутки и позднее, n (%)	3 (16)	1 (7)	4 (12)
Пароксизмы фибрилляции предсердий, n (%)	5 (26)	4 (29)	9 (27)
Нагноение послеоперационной раны, n (%)	1 (5)	1 (7)	2 (6)
Геморрагические осложнения, потребовавшие вмешательства позднее 1-х суток, n (%)	1 (5)*	1 (7)**	2 (6)
Летальность, n (%)	0	0	0

Примечание: *- гемоперикард; выполнена фенестрация перикарда. **-гематома средостения; выполнена рестернотомия, удаление гематомы

Таблица 3

Показателей трансторакальной ЭхоКГ в госпитальном периоде.

Показатель		До операции	7-10 сутки после операции
Средний конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	I	66,11±9,77	58,63±6,93*
	II	71,55±8,50	62,45±8,14*
Средний конечно-систолический размер ЛЖ, мм	I	44,00±10,32	43,21±9,04
	II	51,91±6,86	48,00±10,30
Средний конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	I	229,21±77,42	172,79±48,27*
	II	271,91±70,06	200,27±58,09*
Средний конечно-систолический объем ЛЖ, мл	I	94,32±53,25	89,05±44,40
	II	130,36±40,02	113,73±49,88
Средний ударный объем ЛЖ, мл	I	136,26±37,36	83,74±10,02*
	II	141,64±46,99	86,36±15,48*
Средний размер левого предсердия, мм	I	41,47±6,45	40,84±4,86
	II	41,00±6,80	42,91±6,86
Средний размер правого желудочка, мм	I	27,26±2,23	27,05±2,76
	II	28,00±2,41	27,36±2,94
ФВ ЛЖ по Teichholz, %	I	61,26±10,39	50,58±10,69*
	II	51,27±9,82	46,00±12,12
Средняя степень АН	I	2,78±0,56	0,63±0,62*
	II	2,93±0,18	0,68±0,34*
Средний диаметр ФК АК, мм	I	25,37±6,73	21,00±1,50
	II	27,82±3,12	-
Средний градиент давления на АК, мм рт.ст.	I	13,43±6,46	13,93±6,21
	II	17,38±9,38	18,04±4,72
Жидкость в полости перикарда, n (%)	I	0	4 (21)
	II	0	2 (14)

Примечание: I – группа I, II - группа II, * – $p < 0,05$

технически гораздо более сложны и отдаленные результаты их малоизученны [13]. Методикой, относительно несложной, и наиболее надежно, на наш взгляд, обеспечивающей стабилизацию корня аорты на всех уровнях, является операция David I. В процессе реимплантации АК существует два ключевых этапа. Первый – выбор протеза необходимого диаметра. Описано множество методик, основанных на измерении расстояния между комиссурами, длины свободного края створки АК, однако, на наш взгляд, за «точку отсчета» необходимо брать диаметр ФК АК. Разрабатывая собственную методику расчета, мы исходили того, что лишь диаметр ФК АК – та величина, на которую хирург практически не может повлиять (если не принимать во внимание такие экзотические методики, как пластика кольца клапана полоской тефлона или имплантация опорного кольца). Требуемый диаметр протеза равен диаметру ФК АК в миллиметрах плюс 3-6 миллиметра. Данный коэффициент отражает удвоенную толщину тканей корня аорты, которые после формирования проксимального анастомоза окажутся между ФК АК и стенкой протеза. Вторым важным моментом реимплантации АК является позиционирование точки коаптации створок АК. Для достижения хорошего результата точка коаптации должна располагаться как минимум на уровне, а лучше – выше уровня ФК АК [14].

Одним из послеоперационных осложнений были кровотечения, потребовавшие проведения экстренных реопераций, чаще встречавшихся у пациентов I группы. Можно предположить, что фактором, способствующими их развитию, является большая продолжительность искусственного кровообращения и пережатия аорты. Другим осложнением являлись интраоперационные ИМ. Следует отметить, что повреждение миокарда верифицировалось лишь на основании изменений на ЭКГ и подъема уровня тропонина I. По-видимости, фактором, способствовавшим интраоперационному повреждению миокарда, была продолжительность пережатия аорты, достоверно большая в группе I, и данные повреждения носили некоронарогенный характер. В целом существенных отличий в течении госпитального периода между группами мы не наблюдали. Возраст, пол больных, и, самое главное, вид проведенной операции не оказывали значимого влияния на течение ближайшего послеоперационного периода. Проведенная ЭхоКГ в ближайшие сроки после коррекции убедительно демонстрирует эффективность последней в обеих группах. Установлено,

Таблица 4

Динамика данных ЭхоКГ в отдаленном послеоперационном периоде.

Показатель		Ближайший послеоперационный период	Отдаленный послеоперационный период
Средний конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	I	58,63±6,93	54,36±8,49
	II	62,45±8,14	54,20±8,07
Средний конечно-систолический размер ЛЖ, мм	I	43,21±9,04	36,71±6,49*
	II	48,00±10,30	37,60±9,24
Средний конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	I	172,79±48,27	147,21±53,02
	II	200,27±58,09	146,80±47,35
Средний конечно-систолический объем ЛЖ, мл	I	89,05±44,40	56,93±26,23*
	II	113,73±49,88	66,40±40,81
Средний ударный объем ЛЖ, мл	I	83,74±10,02	87,57±28,90
	II	86,36±15,48	80,60±22,21
Средний размер левого предсердия, мм	I	40,84±4,86	46,50±7,73*
	II	42,91±6,86	46,20±7,33
Средний размер правого желудочка, мм	I	27,05±2,76	32,62±5,03*
	II	27,36±2,94	29,00±3,08
ФВ ЛЖ по Teichholz, %	I	50,58±10,69	59,57±8,07*
	II	46,00±12,12	56,80±12,91
Средняя степень АН	I	0,63±0,62	1,07±0,85
	II	0,68±0,34	0,80±0,27
Средний диаметр ФК АК, мм	I	21,00±1,50	24,31±2,50*
	II	-	-
Средний градиент давления на АК, мм рт.ст.	I	13,93±6,21	15,08±9,40
	II	18,04±4,72	20,02±7,17

Примечание: I – группа I, II - группа II, * – $p < 0,05$

что степень резидуальной АН коррелирует с дооперационными диаметром ФК АК и степенью АН, и разницей в диаметрах между ФК АК и использованным сосудистым протезом. Наилучшие показатели АН в послеоперационном периоде были получены у пациентов с диаметром протеза, превышавшим диаметр ФК АК на 3-5 мм, наихудшие – у больных с протезом меньшим, чем ФК АК. Данные результаты подтверждают эффективность предлагаемой нами модификации способа сохранения створок АК David I.

Течение отдаленного послеоперационного периода у пациентов обеих групп существенно не различалось. Показатели ЭхоКГ, как и в ближайшем послеоперационном периоде, в отдаленные сроки говорят о хорошем гемодинамическом эффекте коррекции порока АК в обеих группах. Лишь у двоих пациента группы I отмечено появление АН 3 степени. Один из пациентов планово был реоперирован, второй в связи с отсутствием клиники ХСН высокого функционального класса и расширения ЛЖ находится под наблюдением. Корреляционный анализ продемонстрировал четкую связь между степенью АН в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах а также, что очень важно для оценки эффективности техники реимплантации АК – между уровнем коаптации створок АК и степенью АН в отдаленном послеоперационном периоде. В заключение можно сказать, что у пациентов с неизмененными створками АК операция реимплантации АК по модифицированной методике David I является эффективным и относительно безопасным вмешательством, и успех сохранения створок АК базируется на соответствии диаметров ФК АК и используемого сосудистого протеза, а также ресуспензии створок АК, обеспечивающей коаптацию последних выше уровня ФК АК.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Покровский А.В.* Заболевания аорты и ее ветвей. - М.: Медицина,1979. - 326 с.

2. *Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г.* Сердечно-сосудистая хирургия – 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. - 180 с.

3. *Davies M.J.* Aortic aneurysm formation // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 193–195.

4. *Kouchoukos N.T., Marshall Jr. W.G., Wedige-Stecher T.A.* Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1986. - № 92. - P. 691–705.

5. *Palmieri V., Bella J.N., Arnett D.K. et al.* Aortic root dilatation at sinuses of Valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: the hypertension genetic

epidemiology network study // Hypertension. - 2001. - Vol. 37. - P. 1229–1235.

6. *Bauer M., Pasic M., Meyer R. et al.* Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve // Ann. Thorac. Surg. - 2002. - Vol. 74. - P. 58–62.

7. *Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Кузнечевский Ф.В.* Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения аневризм и расслоений восходящего отдела и дуги аорты // Российский кардиологический журнал. - 2004. - № 5. - С. 5–17.

8. *Bentall H., De Bono A.* A technique for complete replacement of the ascending aorta // Thorax. - 1968. - Vol. 23. - P. 338–339.

9. *Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Скопин И.И. и соавт.* Криосохраненные аллографты в реконструктивной хирургии пороков аортального клапана. - М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. - 282 с.

10. *Ross D.N.* Replacement of the aortic and mitral valve with a pulmonary autograft // Lancet. - 1967. - Vol. 2. - P. 956–958.

11. *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. Surg. - 1992. - Vol. 103. - P. 617.

12. *Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П.* Диагностика и лечение осложнений у больных с искусственными клапанами сердца. - СПб.:ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. - 232 с.

13. *Hopkins R.A.* Aortic valve leaflet sparing and salvage surgery: evolution of techniques for aortic root reconstruction // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2003. - Vol. 24. - P. 886–897.

14. *Pethig K., Milz A., Hagl C. et al.* Aortic valve reimplantation in ascending aortic aneurysm. Risk factors for early valve failure // Ann. Thorac. Surg. - 2002. - Vol. 73. – P. 29–33.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ И МЕХАНИЗМ ЕЕ РАЗВИТИЯ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ФГУ ФЦСКЭ ИМ В.А.АЛМАЗОВА

О.Б. Иртюга[1], И.В. Воронкина[2], Л.В. Смагина[2], В.Е. Успенский[1], Н.В.Цой[1], М.Л. Гордеев[1], О.Б.Дубровская[1], М.М.Рудаков[1], Э.Г. Малев[1], О.М. Моисеева[1]

[1]ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.
[2]Институт Цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия.

Иртюга Ольга Борисовна – старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», кандидат медицинских наук; *Воронкина Ирина Владимировна* – старший научный сотрудник Отдела клеточных культур Института цитологии Российской академии наук (РАН), кандидат биологических наук; *Смагина Лариса Владимировна* – младший научный сотрудник Отдела клеточных культур Института цитологии РАН; *Успенский Владимир Евгеньевич* – младший научный сотрудник, НИЛ пороков и ишемической болезни сердца ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», кандидат медицинских наук; *Цой Наталья Валерьевна* – младший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Гордеев Михаил Леонидович* – заведующий отделом НИО хирургии сердца и сосудов ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», доктор медицинских наук; *Дубровская Оксана Борисовна* – заведующая функциональной диагностики комплексно-диагностического центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Рудаков Михаил Михайлович* – старший научный сотрудник НИЛ ультразвуковых методов диагностики ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», кандидат медицинских наук; *Малеев Эдуард Геннадьевич* – ведущий научный сотрудник НИЛ соединительнотканных дисплазий ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», кандидат медицинских наук; *Моисеева Ольга Михайловна* – заведующая отделом НКО некоронарогенных заболеваний ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», доктор медицинских наук.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Email: olgir@yandex.ru (Иртюга Ольга Борисовна).

Резюме.

Цель исследования: выявить патогенетические механизмы развития аневризмы восходящего отдела аорты (ВОА) на примере когортного исследования пациентов ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. **Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ стандартного эхокардиографического обследования у 6345 пациентов. У 32 пациентов, перенесших операцию на ВОА, в интраоперационных биоптатах оценивалось содержание и активность ММП-9, а также содержание фибриллина, эластина и коллагена. **Результаты:** У 11,4 % обследованных пациентов выявлено расширение ВОА более 40 мм. В зависимости от этиологии заболевания выделены 4 группы: пациенты с атеросклеротическим поражением аорты-62%, пациенты с клапанной патологией трикуспидального аортального клапана (ТАК) -23%, пациенты с бикуспидальным аортальным клапаном (БАК)- 12 % и пациенты с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ)- 3%. Наибольший уровень латентной и активной форм ММП-9 диагностирован у пациентов с БАК. В подгруппах пациентов с атеросклерозом и БАК соотношение содержания коллагена и эластина было смещено в сторону увеличения коллагена (1,5:1). **Выводы:** Наиболее частой причиной дилатации аорты является атеросклероз. Однако клинически значимое расширение аорты более 45мм чаще выявляется у пациентов с БАК. Развитие аневризмы восходящего отдела аорты связано с повышением активности ММП. Нельзя исключить роль структурных изменений белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) как возможного механизма активации МПП.

Ключевые слова: аневризма восходящего отдела аорты, матриксные металлопротеиназы.

THE FREQUENCY TO DETECT OF ASCENDING AORTA ANEURYSMS AND THE MECHANISM OF ITS DEVELOPMENT ACCORDING REGISTER OF THE ALMAZOV FEDERAL HEART, BLOOD AND ENDOCRINOLOGY CENTRE

O.B. Irtyuga[1], I.V. Voronkina[2], L.V. Smagina[2], V.E. Uspensky[1], N.V. Tsoy[1], M.L. Gordeev[1], O.B. Dubrovskaya[1], M.M. Rudakov[1], E.G. Malev[1], O. M. Moiseeva[1]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
[2]Institute of Cytology, Saint-Petersburg.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint- Petersburg, Russia 197341. Email: olgir@yandex.ru (Olga B. Irtyuga - PhD, senior scientific worker of Research Laboratory of cardiomyopathies, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.
Objective: To investigate the pathogenetic mechanisms of development of ascending aorta aneurysm (AAA) on the example of a cohort study patients of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre. **Design and methods:** A retrospective analysis was performed of the standard transthoracic echocardiography of 6345 pts. During the operation in 32 pts with AA aortic samples were taken for assessment of matrix metalloproteinases -9 (MMP-9) activities as well as the content of fibrillin, elastin and collagen. **Results:** Aortic diameter over 40mm was revealed in 11,4% cases. Following causes of aortic dilatation were discovered: 62% - atherosclerosis, 23%- acquired valvular heart disease (TAV), 12% - bicuspid aortic valve (BAV) and 3% - Marfan syndrome. Total and active MMP -9 were increased in pts with BAV. To increased collagen/elastin raio (1,5:1) was detected in pts with atherosclerosis and BAV. **Conclusion:** Atherosclerosis is the most frequent causes of aortic dilatation. But aortic diameter over 45 mm was more often revealed in pts with BAV. High incidence of AA related with increased MMP activities. Abnormal collagen/elastin ratio may lead to increase activity of MMP.

Key words: ascending aorta aneurysm, matrix metalloproteinases.

Статья поступила в редакцию: 21.09.2011, принята к печати 29.09.2011.

Введение.

Среди наиболее распространенных причин смерти во всех возрастных группах аневризма аорты занимает18 место. Однако, у лиц старше 65 лет эта патология уже занимает 15 место. Ежегодно регистрируется около 2-х тысяч новых случаев диссекции грудного отдела аорты. Причем, у мужчин это фатальное осложнение выявляется в 2 раза чаще [1]. По данным Американской Ассоциации Сердца среди 135 тысяч обследованных пациентов с аневризмой аорты наиболее часто встречающимся вариантом были аневризмы абдоминального отдела. Аневризмы грудного отдела составили более четверти проанализированных случаев (26%) [2].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития аневризмы восходящего отдела аорты, до сих пор остаются не достаточно изученными. Существует ряд гипотез, объясняющих развитие этих аневризм, одна из которых связана с повышением активности матриксных металлопротеиназ [3-6]. Поэтому целью настоящей работы было не только изучение распространенности аневризмы ВОА, но и уточнение характера изменений активности матриксных металлопротеиназ в зависимости этиологии заболевания.

Материалы и методы.

Проведен ретроспективный анализ результатов эхокардиографического исследования 6345 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате Vivid 7 (GE, США) по стандартному протоколу. Основным критерием отбора пациентов в исследование было расширением восходящего отдела аорты на уровне синотабулярного соединения и/или синусов Вальсальвы более 40мм. В зависимости от этиологии дилатации аорты пациенты были разделены на 4 группы: группу пациентов с атеросклеротическим поражением (АЗ), группу пациентов с двухстворчатым аортальным клапаном (БАК), группу больных с патологией трикуспидального аортального клапана (ТАК) и группу с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ). Клиническая характеристика групп приведена в таблице 1.

У 26 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу аневризмы восходящего отдела аорты, интраоперационно осуществлялся забор биопсийного материала. Пациенты с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца в исследовании не включались. Контрольную группу составили 6 паци-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от этиологии поражения аорты.

	Подгруппа атеросклероза M±m	Подгруппа БАК M±m	Подгруппа ТАК M±m	Подгруппа ННСТ M±m
Количество пациентов, n (%)	448 (62%)	86 (12%)	164(23%)	24(3%)
Средний возраст, лет	64,7±0,7	53,1±2,2	57,7±1,1	57,1±2,8
Максимальные цифры САД, мм рт.ст.	167,2 ± 2,4	147±5,3	168,8±5,0	165±13,6
Максимальные цифры ДАД, мм рт.ст.	95,3±1,4	87,9 ± 2,9	93,2 ±2,5	91,8±4,5
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	39,7 ±0,2	40,6±0,7	39,1 ±0,3	41,0±0,9
Диаметр аорты на уровне синотабулярного соединения,мм	40,3±0,2	43,5±0,9	39,7±0,4	37,9±0,9
АР, отсутствует	162 (36,2%)	11 (12,8%)	58(35,4%)	5(20,8%)
АР, 1степени	231(51,6%)	46 (53,5%)	72(43,9%)	15(62,5%)
АР, 2степени	47(10,5%)	21(24,4%)	24 (14,6%)	3(12,5%)
АР, 3степени	8(1,8%)	6 (6,9%)	10 (6,1%)	1(4,2%)
АР, 4 степени	0	2 (2,3%)	0	0
Максимальный градиент на АК, мм.рт.ст.	18,4±1,5	36,4±6,1	17,3±2,0	12,8±3,1

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АР – аортальная регургитация, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АК - аортальный клапан.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов перенесших кардиохирургическое вмешательство по поводу аневризмы восходящего отдела аорты.

	Подгруппа атеросклероза M±m	Подгруппа БАК M±m	Подгруппа ТАК M±m
Количество пациентов, n (%)	8 (30,7)	12 (46)	6 (23,3)
Средний возраст, лет	57,1±6,7	56,5±5,9	46±21,5
Максимальные цифры САД, мм рт.ст.	190 ± 11*	145±5	150±15
Максимальные цифры ДАД, мм рт.ст.	107±89**	85 ± 3	80 ±5
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	54,6 ±4,2***	43,4±2,8	46,1 ±4,2
Диаметр аорты на уровне синотабулярного соединения,мм	59,4±5,3	55,7±2,6	59,1±5,8
АР, отсутствует	2 (25%)	3 (25%)	0
АР, 1степени	1 (12,5%)	1 (8,3%)	0
АР, 2степени	0	4 (33,3%)	1 (16,6%)
АР, 3степени	5 (62,5%)	4 (33,3%)	5 (83,3%)
АР, 4 степени	0	0	0
Максимальный градиент на АК, мм.рт.ст.	13,5±2,6	20,3±6,1	10±1,5

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АР – аортальная регургитация, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АК – аортальный клапан; * $p<0,01$ в сравнении с подгруппой больных БАК и по отношению к пациентам ТАК $p<0,05$; ** $p<0,05$ по сравнению с подгрупой 2 и подгруппой 3; *** $p=0,03$ в сравнении с пациентами БАК.

ентов с ишемической болезнью сердца без расширения восходящего отдела аорты, которым было выполнено коронарное шунтирование. Пациенты контрольной группы не имели клапанной патологии, клинических признаков ННСТ и артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе.

В зависимости от этиологии поражения аорты пациенты были разделены на 3 подгруппы: первая подгруппа – пациенты с атеросклерозом, вторая подгруппа – пациенты с БАК и третья подгруппа – пациенты с ТАК и кистозным медионекрозом по результатам морфологического

исследования аорты. В интраоперационных биоптатах оценивалась активность ММП, расщепляющих желатин методом зимографии [7]. Активность ММП-9 выражали в условных единицах (усл.ед). Содержание ММП-9, а также белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ): коллагена I типа, фибриллина и эластина в биоптатах аорты, определяли методом вестерн блотинга. Подготовка проб осуществлялась по методу Лэммли [7]. Для стандартизации проб содержание белка в супернатанте оценивали по методу Брэдфорда [8]. Содержание определяемых белков выражали в условных единицах, принятых в программе QuantiScan (произведение количества окрашенных пикселов на интенсивность окраски).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica for Windows ver. 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе. Достоверность различий показателей в группах оценивалась с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни для независимых групп. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Для оценки корреляций между признаками применялся однофакторный корреляционный анализ Спирмена. Степень корреляции оценивалась, как «выраженная « - при значении $r > 0,66$, «умеренная « при r от 0,33 до 0,66 и «незначительная « при $r < 0,33$.

Результаты.

Из 6345 пациентов, обследованных в Федеральном центре, у 722 человек по данным эхокардиографического обследования выявлено расширение восходящего отдела аорты более 40 мм, что составило 11,4%. В качестве причины расширения аорты у 62% пациентов в диагнозе фигурировал атеросклероз, что в очередной раз подверждает значимость данного этиологического фактора. В 23% случаев расширение аорты встречалось у пациентов с клапанной патологией ТАК. БАК стал третьей причиной расширения аорты. И наконец, лишь в 3% случаев причиной дилатации аорты были ННСТ (Рис.1). Вместе с тем, в той же выборке пациентов расширение аорты более 45 мм уже встречалось у 31,6% пациентов с БАК, в 13,7% случаях при патологии ТАК и лишь у 9,7% пациентов с атеросклеротическим генезом дилатации аорты. Артериальная гипертензия как основной фактор риска развития аневризмы аорты чаще всего встречалась

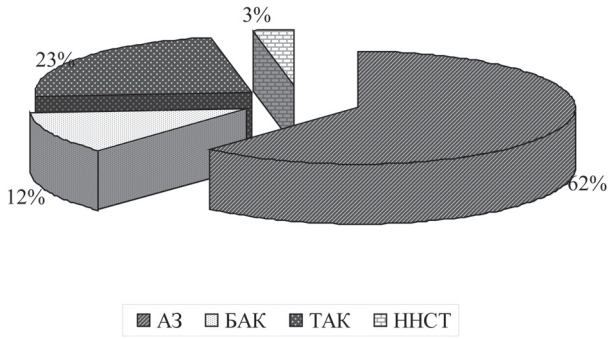


Рис. 1. Данные регистра ФЦСКЭ им.В.А. Алмазова.

у больных с атеросклеротической природой заболевания и реже у больных с БАК (Рис.2).

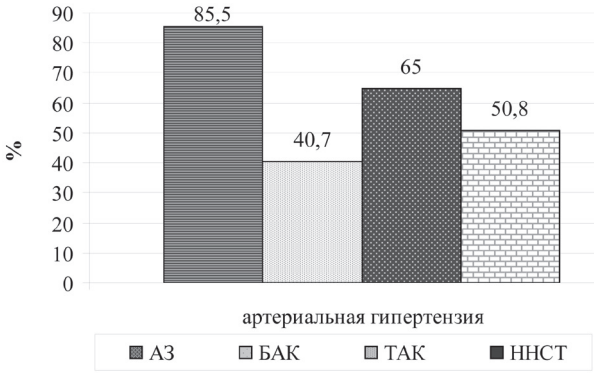


Рис. 2. Артериальная гипертензия как фактор риска развития ВАО.

Анализ биопсийного материала показал, что у больных с аневризмой ВОА уровень латентной и активной форм ММП-9 был выше, чем в контрольной группе (рис.3). Однако достоверные изменения были выявлены только в подгруппе больных с БАК (ММП-9 активная 563,9± 79,9усл.ед при БАК и 283,4± 82,0 усл.ед. в контрольной группе, p=0,04; и ММП -9 латентная 650,7±74,5 и 277,9± 87,0, соответственно, p=0,01). Сравнительный анализ латентных и активных ММП-9 в исследуемых подгруппах продемонстрировал наибольшее повышение данных показателей в подгруппе с БАК. У больных с ТАК и атеросклерозом различий в содержание и активности ММП выявлено не было (рис.3).

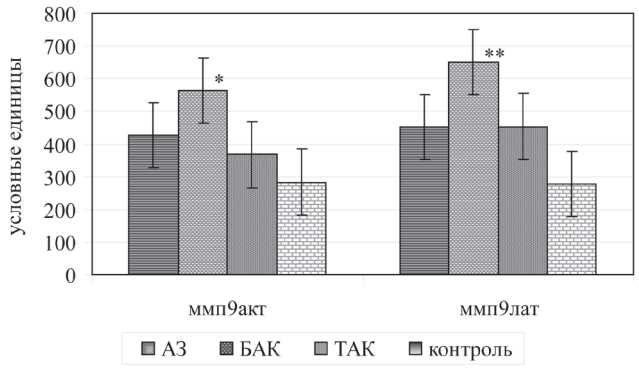


Рис. 3. Сравнение содержания металлопротеиназ 9 типа в стенке аорты пациентов с атеросклерозом, БАК, ТАК и контрольной группы.

Содержание фибриллина в биопсийном материале аорты не различалось в исследуемых подгруппах (рис.4). Однако, у больных с атеросклерозом и БАК выявлено увеличение соотношения коллаген/эластин в сторону увеличения содержания коллагена (1,5:1).

Все пациенты с аневризмой восходящего отдела аорты получали терапию бета-адреноблокаторами. Больные с атеросклеротическим поражением аорты дополнительно получали терапию статинами и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА). В терапии больных контрольной группы также присутствовали бета-адреноблокаторы и статины.

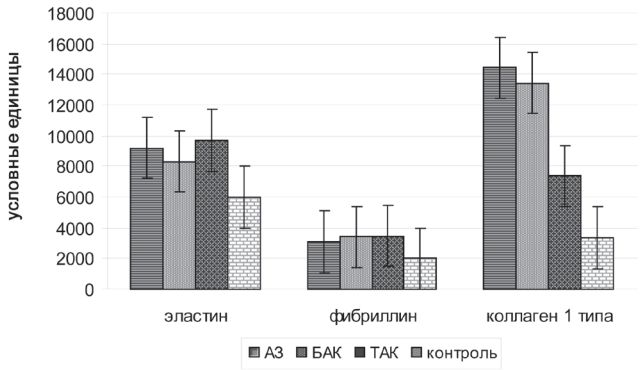


Рис. 4. Содержание фибриллина, эластина и коллагена тип 1 в тканях аорты при различных нозологических формах.

Обсуждение.

Аневризма восходящего отдела аорты не относятся к наиболее часто встречающимся заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Однако при этой патологии существует высокая вероятность развития тяжелых осложнений, часто приводящих к смерти пациентов.

По данным А.В. Покровского, частота выявления аневризм аорты в российской популяции составляет 0,16-1,06% [9]. Сходные результаты были получены Parsche и соавт. В крупном популяционном исследовании: встречаемость аневризм аорты составила 0,77% [10]. В целом частота выявления аневризмы грудного отдела аорты в популяции составляет 5,9 случаев на 100000 человек в год [1,10]. Кроме того, существует мнение экспертов, что количество пациентов с патологией аорты будет расти по мере увеличения продолжительности жизни населения планеты. В нашем исследовании расширение восходящего отдела аорты выявляется в 11,4% случаев, что, прежде всего, связано с особенностями анализируемой популяции больных с сердечно-сосудистой патологией.

В среднем диагноз аневризмы аорты устанавливается в возрасте 59-60 лет, что подтверждается данными регистра ФГУ ФЦСКЭ им В.А. Алмазова. Возраст обследованных больных с расширением аорты более 40мм варьировал от 50 до 65лет. Течение аневризмы грудного отдела аорты, как правило, бессимптомное, и пациент не догадывается о своем заболевании до тех пор, пока не выполняется дополнительное исследование (ЭХО-КГ, МСКТ), либо пока не возникает острое, чаще катастрофическое осложнение данного заболевания. В Москве в 2007 году среди пациентов причинами смерти которых, стали болезни сердечно-сосудистой системы, на долю недиагностированных аневризм аорты пришлось 34% [12].

При гистологическом исследовании аневризмы аорты выявляется фрагментация эластических волокон, накопление компонентов экстрацеллюлярного матрикса и очаговая гибель гладкомышечных клеток сосудов [13,14]. Дезорганизация эластических волокон тесно связана с изменением активности тканевых протеолитических ферментов и развитием воспалительных изменений в сосудистой стенке [3, 15]. В настоящем исследовании, наряду с гистологическими признаками деградации коллагена и эластина в стенке аорты при аневризматическом ее расширении, выявлено повышение активности ММП. Причем максимальных значений эти показатели достигали в подгруппе больных с БАК, что согласуется с ранее опубликованными работами [3,16]. Анализ полученных нами данных не подтвердил связь активности ММП-9 с размерами аневризмы аорты, а также возрастом обследованных больных, что соответствует докладам других исследователей [3,16]. Ранее показано, что у пациентов с синдромом Марфана увеличение экспрессии ММП и, в первую очередь, ММП-2 и -9, происходит, главным образом, в ГМК на участках дегенерации сосудистой стенки [3]. Тогда как у пациентов с атеросклеротически обусловленной диссекцией аорты увеличение экспрессии ММП-9 выявлено преимущественно в макрофагах на местах разрыва интимы [17]. Эти данные позволяют предположить, что у больных БАК также имеется внутренний дефект ГМК.Это предположение подтверждает работа F.X. Schmid с соавторами, в которой показано резкое увеличение числа ГМК аорты, находящихся в апоптозе, у больных с БАК по сравнению с тканями трикуспидальной аорты. В свою очередь, апоптоз ГМК приводит к локальной активации клеток воспаления, деградации белков ЭЦМ за счет повышенной продукции эндогенных протез, что также способствует дилатации восходящей аорты [18]. В отличие от больных БАК, апоптоз ГМК при атеросклеротическом поражении аорты вторичен и связан, прежде всего, с иммуновоспалительным процессом и с микроциркуляторными нарушениями в vasa vasorum [19].

В заключение следует отметить, что наиболее частой причиной дилатации аорты является атеросклероз. Однако клинически значимое расширение аорты более 45мм чаще выявляется у пациентов с БАК. Развитие аневризмы восходящего отдела аорты связано с повышением активности ММП-9. Наибольшие значения латентной и активной ММП-9 выявлены у больных с БАК, что также ассоциируется и с большей степенью дилатации восходящей аорты. Существенных различий в содержании фибрилина 1 в подгруппах не выявлено. Однако, у больных с атеросклеротическим генезом аневризмы аорты и у пациентов с БАК в отличие от больных с ТАК соотношение коллаген/эластин повышено. Нельзя исключить, что причиной активации МПП в процессе формирования ВОА могут служить изменения компонентного состава белков ЭЦМ: у больных с атеросклерозом – это, вероятно, связано с повышением жесткости сосудистой стенки, а у больных с БАК с количественным уменьшением содержания эластина в сосудистой стенке.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Minino A.M., Heron M.P., Murphy S.L. et al.* Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Deaths: final data for 2004 // Natl. Vital. Stat. Rep. – 2007. – Vol.55, №1 – P.1–119.

2. *Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A. et al.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010 – Vol.55, №14. – P.e27–e129.

3. *Segura A.M., Luna R.E., Horiba K. et al.* Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their

inhibitors in thoracic aortic aneurysms andaortic valves of patients with Marfan's syndrome // Circulation. – 1998 –Vol.98, Suppl.19. - P.II331–II337.

4. *Ikonomidis J.S., Jones J.A., Barbour J.R. et al.* Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007 – Vol.133, №4. – P.1028–1036.

5. *Ince H., Nienaber C.A.* Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007 – Vol.4, №8. – P.418–427.

6. *Kirsch E.W., Radu N.C., Gervais M., Allaire E., Loisance D.Y.* Heterogeneity in the remodeling of aneurysms of the ascending aorta with tricuspid aortic valves // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol.132, 3№8. – P.1010–1006.

7. *Laemmli U.K.* Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. – 1970. - Vol.227, №5259. – P.680-685.

8. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. – 1976. – Vol.72, №7 - P.248-254.

9. *Покровский А.В.* Заболевания аорты и ее ветвей. – М.:Медицина, 1979.-326с.

10. *Parsche P., Schmid P., Hofler H., Hofmann H.* Diagnosis of aneurysms of the aorta and is large branches. A clinical pathoanatomical study(author,s transl) // Munch. Med. Wochenschr. – 1980. – Vol. 122 (46). – P.1641-1644.

11. *Bickerstaff L.K., Pairolero P.C. Hollier L.H. e al.* Thoracic aortic aneurysms: a population – based study // Surgery. – 1982. – Vol. 92 (6). – P.1103-1108.

12. Протокол пленарного заседания Московского городского терапевтического общества от 28.05.08 // Вестник МГНОТ. – 2009. - №5 (94). – С.3-4.

13. *Bonderman D., Gharehbaghi-Schnell E., Wollenek G., Maurer G., Baumgartner H., Lang I.M.* Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. // Circulation. – 1999. – Vol. 99(16). – P. 2138-2143

14. *Nataamadja M., West M., Summers K. et al.* Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aoric valve horacic aoric aneurysm // Circulaion. – 2003. – Vol.108. – P.329 -334.

15. *Taketani T, Imai Y, Morota T. et al.* Altered patterns of gene expression specific to thoracic aortic aneurysms: microarray analysis of surgically resected specimens // Inernational Heart Journal. – 2005. – Vol. 46. – P.265-267.

16. *Phillippi J. A., Klyachko E.A., Kenny J.P. et al.* Basal and Oxidative Stress Induced Expression of Metallothionein Is Decreased in Ascending Aortic Aneurysms of Bicuspid Aortic Valve Patients // Circulation. - 2009. - Vol.119, №18. - P.2498-2506.

17. *Tamura K., Sugisaki Y., Kumazaki T., Tanaka S.* Atherosclerosis-related aortic dissection // Kyobu Geka. – 2000. – Vol.53, №3. – P.194–201.

18. *Schmid F.X., Bielenberg K., Schneider A. et al.* Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2003. - Vol.23, №4. – P.537–543.

19. *Dobrin P.B., Mrkvicka R.* Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation // Cardiovasc. Surg. – 1994. - Vol.2, №4.- P.484–488.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ФЛОТИРУЮЩИМИ ТРОМБАМИ В ПРАВОМ ЖЕЛУДОЧКЕ СЕРДЦА

М.Л. Гордеев, Г.В. Николаев, А.В. Наймушин, О.М. Моисеева, И.В. Сухова, С.В. Исаков, М.В. Самохвалова, А.В. Гурщенков

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.

Гордеев Михаил Леонидович – доктор медицинских наук, заведующий НИО кардиоторакальной хирургии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Николаев Герман Викторович* – доктор медицинских наук, заведующий НИЛ трансплантологии и торакальной хирургии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Наймушин Александр Викторович* – кандидат медицинских наук, заведущий отделением АиР с ПИТ №2 ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Моисеева Ольга Михайловна* – доктор медицинских наук, заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; *Сухова Ирина Валентиновна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ клинической ангиологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. Тел./факс: +7 (812) 702-37-85. E-mail: g_nikolaev@list.ru (Николаев Герман Викторович).

Резюме.

Пациент 31 года был госпитализирован в реанимационное отделение с тяжелой одышкой (MMRC 4 класс). Из анамнеза известно, что одышка беспокоила пациента в течение 3 месяцев. Был установлен диагноз хронической тромбоэмболии легочной артерии с плавающим тромбом в правом желудочке сердца. На 6-й день после установки IVC фильтр вставки была выполнена тромбоэтомия легочной артерии. Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 17-й день. При обследовании через 3 месяца одышки не было, показатели сердечной гемодинамики в пределах нормы.

Ключевые слова: Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная эндартерэктомия.

SURGICAL TACTICS IN TREATMENT OF MASSIVE PULMONARY EMBOLISM WITH A FLOATING THROMBUS IN THE RIGHT VENTRICLE OF THE HEART

M.L. Gordeev, G.V. Nikolaev, A.V. Naimushin, O.M. Moiseeva, I.V. Sukhova, S.V. Isakov, M.V. Samokhvalova, A.V. Gurschenkov

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

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova, St Petersburg, Russia, 197341. Tel./Fax: +7 (812) 702-37-85. E-mail: g_nikolaev@list.ru (German V. Nikolaev – MD, Leader of transplantology and thoracic surgery department of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

A 31 years old male patient was admitted in resuscitation unit with severe dyspnea (MMRC 4 grade). The patient had dyspnea for 3 months. The diagnosis of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension with floating trombi in the right heart ventricle was established. On 6th day of admission after IVC filter insertion, the patient undewent thrombectomy with pulmonary endarteriectomy. For the purpose of access to segmentary pulmonary arteries during operation SVC and aorta had been cross-clamped. Duration of deep hypothermic (20°C) circulatory arrest was 54 minutes. The patient was discharged in satisfactory condition on 17th day. At the check-up at 3 month the dyspnea was absent and heart hemodynamic parameters had normalized.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Статья поступила в редакцию: 30.09.2011, принята к печати 03.10.2011.

Введение.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) определяется как легочная артериальная гипертензия (рЛА>25 mmHg) с персистирующими дефектами легочного артериального русла. Легочная эндартерэктомия (ЛЭ) является единственным эффективным методом лечения тяжелых форм ХТБЛ. К 2010 году в мире выполнено около 4000 операций [1]. Несмотря на уже почти пятидесятилетнюю историю развития данного метода, сохраняется ряд нерешенных вопросов. Так необходимость хорошей визуализации артериального легочного русла, особенно при периферической локализации тромбов, лимит времени в период глубокой холодовой гипотермии делают актуальным поиск новых хирургических подходов. Кроме того, окончательно не определена лечебная тактика у больных с ХТЛГ и флотирующими тромбами в сердце.

Целью настоящей публикации является демонстрация результатов успешного лечения больного с ХТЛГ, вызванной массивной тромбоэмболией легочной артерии, и флотирующими тромбами в правом желудочке сердца.

Материалы и методы.

Пациент 31 года был переведен из другого стационара в реанимационное отделение нашего Центра в состоянии средней тяжести с диагнозом: Массивная тромбоэмболия лёгочной артерии. При поступлении предъявлял жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке (по шкале MMRC – IV степень), выраженную слабость. Из анамнеза было известно, что 10 лет назад, в течение трёх лет употреблял героин. С тех пор у пациента были выявлены анти – HCV антитела, а также признаки тромбоза подкожных вен правой верхней конечности. 8 лет назад больной перенес сифилис, который был излечен. Заболел 3 месяца назад, когда стал отмечать снижение переносимости физических нагрузок, одышку, эпизоды обморочных состояний. В связи с прогрессированием одышки был экстренно госпитализирован в городской стационар, откуда переведен в Центр.

При исследовании крови была выявлена гипергомоцистеинемия – 19,3 мкмоль/л (N – 10-11 мкмоль/л). Результаты коагулограммы свидетельствовали о гиперкоагуляции с гиперфибриногенемией, увеличением уровня VIII фактора, дефицитом антитромбина III. Признаков эссенциального тромбоцитоза, полицитемии выявлено не было. По данным молекулярно – генетического тестирования обнаружен маркер наследственной тромбофилии (гетерозигота по мутации гена протромбина) и маркер, ассоциированный со снижением фибринолитической активности. Таким образом, у больного имелся высокий риск развития тромбозов, обусловленный гиперкоагуляцией, гипергомоцистеинемией и снижением фибринолитической активности крови.

Эхокардиография (ЭхоКГ) показала значительное увеличение правых камер сердца (диаметр правого желудочка (ПЖ) – 4,1 см, диаметр правого предсердия (ПП) – 5,7см), высокую лёгочную гипертензию (Рла – 80 мм рт.ст.) с умеренной трикуспидальной недостаточностью (ТН) без снижения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) (ФВ-71%, УО – 52 мл). Кроме того, в полости ПЖ определялись два подвижных серповидных образования размерами 2,2 на 0,7 см. и 1,3 на 0,5 см, крепящиеся тонким основанием к межжелудочковой перегородке (тромбы?). При дуплексном сканировании вен конечностей был выявлен старый тромбоз подкожных вен правой верхней конечности без наличия флотирующих тромбов. Признаков нарушения проходимости вен нижних конечностей выявлено не было.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием (МСКТ) показала наличие в просвете правой лёгочной артерии (ЛА) массивного тромба (7 на 2,7 см), на расстоянии 0,6 см от уровня бифуркации основного ствола ЛА. Тромб распространялся на промежуточный ствол правой ЛА, артерии верхней, средней и нижней долей правого легкого (Рис. 1). Тромботические массы практически полностью заполняли просветы сосудов, однако отмечалось нитевидное пристеночное контрастирование свидетельствовавшее о сохранении кровотока в правом легком.

В левой ЛА на расстоянии 4,3 см от бифуркации так же определялся тромб размерами 2 на 1,5 см. Тромботические массы продолжались до артерий язычковых сегментов и нижней доли левого легкого. Диаметр лёгочного ствола составил 4,2 см, проксимальный отдел правой ЛА – 2,8 см, левой ЛА – 2,9 см. По результатам магнитнорезонансной томографии было подтверждено наличие флотирующих тромбов в правом желудочке сердца (Рис. 2).

Таким образом, был установлен диагноз ХТЛГ с фло-

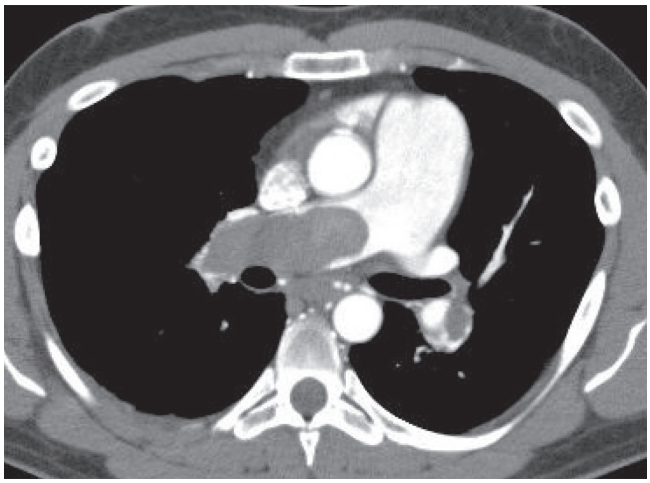


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки с контрастированием до операции. Массивный тромб в просвете правой легочной артерии, тромб в нижнедолевой артерии слева.

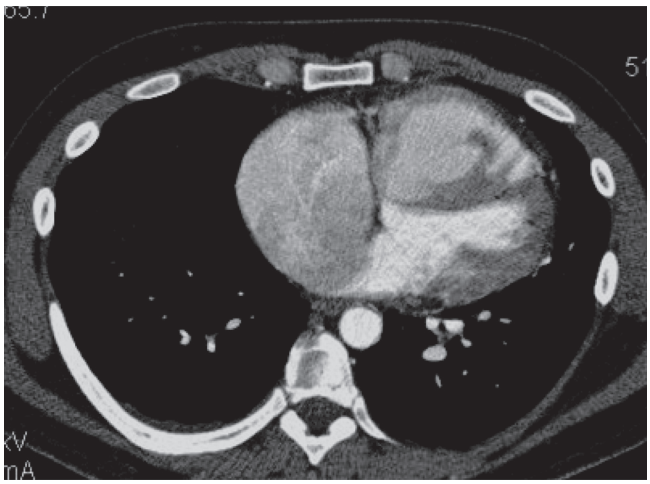


Рис. 2. МРТ органов грудной клетки. Два флотирующих тромба в правом желудочке сердца.

тирующми тромбами в правом желудочке сердца. Причиной образования тромбов явилась гиперкоагуляция на фоне гипергомоцистеинемии и снижениия фибринолитической активности крови.

На шестой день с момента поступления больного после постановки временного кавафильтра («OptEase Retrievable») была проведена операция: Удаление тромбов правого желудочка, тромбэндартерэктомия из ветвей ЛА в условиях экстрокорпорального кровообращения (ЭКК), кардиоплегии (КП) и полного циркуляторного ареста (ПЦА). Из особенностей анестезиологического обеспечения важно выделить следующие: мониторинг температуры, электролитов, газов крови на входе и выходе из аппарата искусственного кровообращения (АИК); мониторинг температуры в носоглотке, прямой кишке, катетере Сванганца; церебральная оксиметрия; увеличение интервалов КП до 25 мин; 6% концентрация альбумина в аппарате АИК.

После срединной стернотомии, перикардотомии, подключёния АИК начато ЭКК. После охлаждения пациента была пережата аорта, ретроградно выполнена КП. Через разрез в ПП из полости ПЖ были удалены два тромба плотной консистенции, крепившиеся посредством короткой тонкой ножки к стенке выходного отдела ПЖ. ПП сразу было ушито. Затем поперечно пересечены восходящая аорта и верхняя полая вена (ВПВ) (Рис.3).

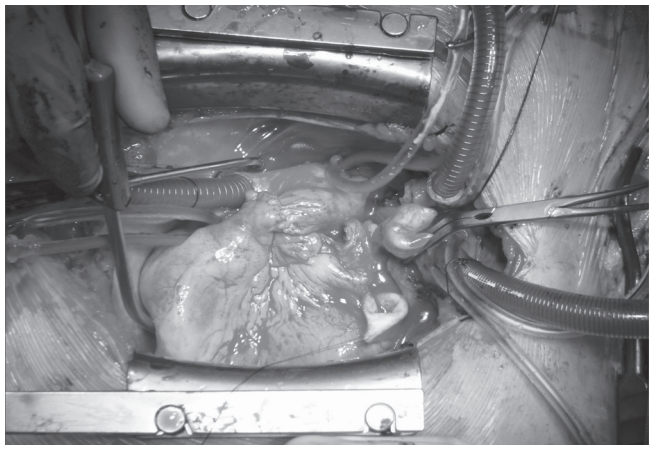


Рис. 3. Этап операции: Пересечена аорта (1), верхняя полая вена (2), шов правого предсердия (3).

После вскрытия просвета бифуркации ЛА и ревизии её ветвей были обнаружены организовавшиеся тромбы, практически полностью обтурирующие левую нижнедолевую артерию, правую ЛА с переходом на все сегментарные артерии. Далее был остановлен АИК и в условиях ПЦА и глубокой гипотермии (20°С) выполнено удаление тромбов из ветвей левой (Рис.4) и правой ЛА с

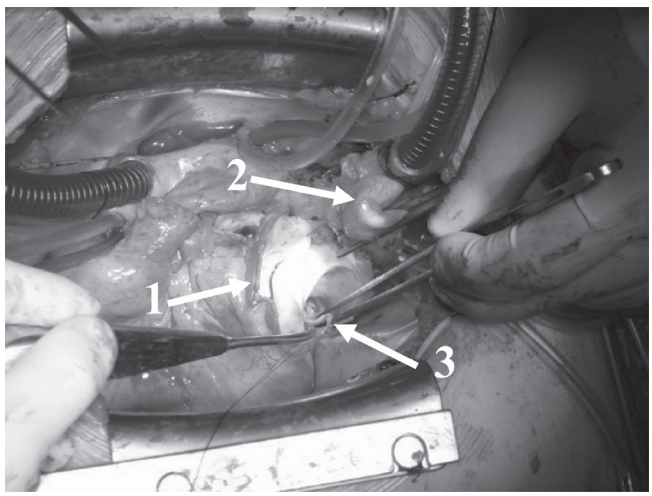


Рис. 4. Этап операции. Хорошая визуализация русла левой ЛА (1) за счет пересечения аорты (2). Удаление тромбов с интимой из нижнедолевой артерии слева (3).

прилежащими участками интимы. Сразу после удаления тромбов было возобновлено ЭКК, произведено ушивание просвета ЛА. На фоне согревания, восстановления сердечной деятельности и стабилизации гемодинамики был отключён АИК. Операция закончена стандартно с оставлением 2 дренажей. Длительность операции составила 255 мин, длительность ЭКК – 141 мин, период пережатия аорты – 87 мин, длительность глубокой гипотермии (20°С) с полной остановкой кровообращения – 54 мин. (2 эпизода – 28 и 26 минут с интервалом в 3 минуты).

Результаты и обсуждение.

Послеоперационное течение протекало без осложнений. На 2-е сутки были удалены дренажи, на 8-е сутки удален кавафильтр. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара на 17-сутки после операции.

При контрольном обследовании через три месяца после выписки выявлено отсутствие одышки при обычной физической нагрузке (по шкале MMRC – 0 степень). При проведении теста с 6-ти минутной ходьбой пациент прошел 390 метров (2-ой функциональный класс). Удаление тромботических масс из ЛА привело к быстрой и полной обратимой динамике показателей ЭхоКГ. Как видно из Таблица№1, после операции произошло умень-

Таблица 1

Результаты ЭхоКГ до и после операции.

Показатели ЭхоКГ	До операции	После операции
Диаметр ПЖ, см	4,1	3,1
Диаметр ПП, см	5,7	3,8
КДД* ЛЖ, см	4,1	4,9
КСД* ЛЖ, см	2,4	3,0
ФВ ЛЖ, %	71	68
УО, мл	52	75
ТН, ст	2	0 - 1
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	80	25

Примечание: КДД – конечный диастолический диаметр
КСД – конечный диастолический диаметр

шение размеров правых камер сердца. За счет возрастания венозного возврата крови к сердцу увеличились диастолические размеры ЛЖ, отмечено увеличение УО, снижение степени ТН и систолического давления в ЛА. При МСКТ (Рис.5) и МРТ данных за наличие тромбов и дефектов наполнения в русле ЛА, камерах сердца выявлено не было.

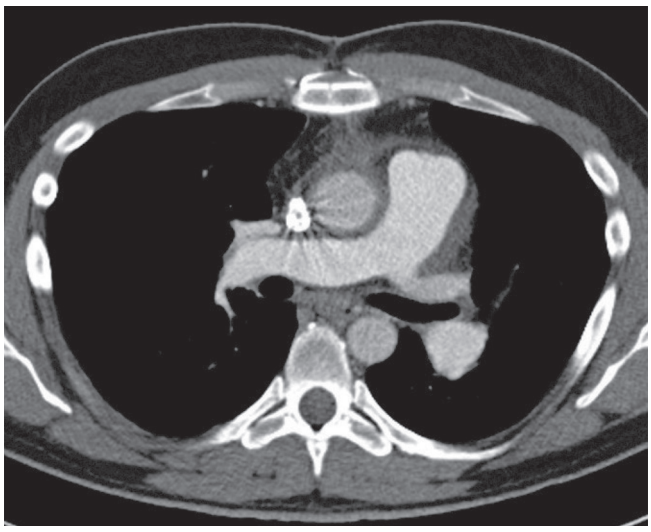


Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки с контрастированием после операции. Отсутствие тромбов в ЛА.

Наиболее вероятной причиной тромбообразования у нашего пациента явились гиперкоагуляция, гипергомоцистеинемиия и снижение фибринолитической активности крови, вследствие наследственной тромбофилии. Предоперационная тактика у таких больных с ХТЛГ обычно включает наблюдение в течение трехмесячного курса лечения непрямыми антикоагулянтами, а при возможности, с дополнением его специфической легочной гипотензивной терапией [2]. Кроме того, обязательным исследованием перед операцией ЛЭ считается ангиопульмонография, при которой уточняются зоны нарушения кровотока в легких. Прямым методом измеряются показатели малого круга кровообращения, и, прежде всего – периферическое легочное сопротивление. Превышение этого показателя >1,200 dyn•s•cm–5 считается критичным и рассматривается как противопоказание к ЛЭ [3,4]. В нашем случае, тяжелое состояние больного, наличие флотирующих тромбов в правом желудочке и, связанная с этим, высокая вероятность фатального рецидива ТЭЛА заставили отказаться от стандартной тактики и провести операцию в кратчайшие сроки.

Учитывая отсутствие тромбов в бассейне нижней полой вены, нижних конечностей у больного не было прямых показаний к постановке кавафильтра перед ЛЭ. На сегодняшний день в литературе нет рандомизированных исследований о необходимости его постановки всем больным перед ЛЭ. Тем не менее, мы согласны с мнением Kearon. C. и соавт. [5], что даже случаях отсутствия тромбов в бассейне нижней полой вены, нижних конечностей кавафильтр должен быть установлен перед ЛЭ для профилактики рецидива ТЭЛА в послеоперационном периоде,

Современная техника ЛЭ была предложена, а затем, и стандартизирована Jamieson S.W. и соавт. [6]. Бифуркация и ветви ЛА выделяются без пересечения крупных сосудов сердца. В дальнейшем эти авторы предложили выполнение ЛЭ без ПЦА с использованием селективной антеградной церебральной перфузии [7].

По нашему мнению, особенности анатомии легочного артериального русла (обилие ветвей, экстракардиальная локализация) и тесная связь тромботических масс со структурой сосудистой стенки не вызывают сомнения в необходимости хорошей визуализации операционной зоны. Представленная техника с полным пересечением аорты и ВПВ позволила создать более оптимальные, по сравнению со стандартной техникой, условия для ревизии и контроля сосудистой стенки при удалении интимы, а значит – снизить интраоперационный риск фатального повреждения периферических артерий легких. Адекватный интраоперационный мониторинг и своевременная коррекция электролитных нарушений сделали возможным увеличение безопасной продолжительности общего периода глубокой гипотермии в два этапа до 56 мин, в то время как общепринятым лимитом считается длительность до 20 мин.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *E. Mayer.* Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // European Respiratory Review. - 2010. – N 19. – P. 64-67.

2. *Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al.* Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – N 139. – P. 85–91.

3. *Thistlethwaite P.A., Kaneko K., Madani M.M. et al.* Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – N 14. – P. 274–282.

4. *Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al.* Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. – 2009. – N 33. – N 332–338.

5. *Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. – 2008. – N 133, Suppl 6. – 454 p.

6. *Jamieson S.W., Kapelanski D.P., Sakakibara N. et al.* Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – N 76. – P. 1457–1462.

7. *Bruce Thomsonb, Steven S.L. Tsuia, John Dunningb et al.* Pulmonary endarterectomy is possible and effective without the use of complete circulatory arrest—the UK experience in over 150 patients // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2008. – N 33. – P. 157-163.

САРКОМАТОЗНАЯ МЕЗОТЕЛИОМА ПЕРИКАРДА, ОСЛОЖНЕННАЯ ЛОЖНОЙ АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

А.М. Осадчий, А.В. Лаврешин, В.Е. Успенский, А.В. Пахомов, И.В. Антонова, И.В. Сухова, М.Л. Гордеев

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.

Осадчий Алексей Михайлович – аспирант НИО хирургии сердца и сосудов Института сердца и сосудов ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; *Лаврешин Алексей Владимирович* – аспирант НИО хирургии сердца и сосудов Института сердца и сосудов ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; *Успенский Владимир Евгеньевич* – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца Института сердца и сосудов ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Пахомов Артем Вячеславович* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением МРТ ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; *Сухова Ирина Валентиновна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ клинической ангиологии Института сердца и сосудов ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; *Гордеев Михаил Леонидович* – доктор медицинских наук, заведующий НИО кардиоторакальной хирургии Института сердца и сосудов ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минзравсоцразвития России», Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: md.osadchy@gmail.ru (Осадчий Алексей Михайлович).

Резюме:

В статье описан случай саркоматозной мезотелиомы перикарда, осложненной ложной аневризмой восходящей аорты у 26-летнего пациента. Была выполнена паллиативная резекция опухоли, пластика восходящей аорты и аортального клапана. Представленный случай показывает, что своевременная диагностика злокачественных опухолей перикарда остается очень сложной, а также обращает внимание на необходимость адъювантной химиотерапии для улучшения результатов хирургического вмешательства.

Ключевые слова: саркоматозная мезотелиома перикарда, ложная аневризма аорты, резекция мезотелиомы перикарда, пластика восходящей аорты.

SARCOMATOUS MESOTHELIOMA OF PERICARDIUM, COMPLICATED BY FALSE ANEURYSM OF THE ASCENDING AORTA

A.M. Osadchy, A.V. Lavreshin, V.E. Uspenskiy, A.V. Pakhomov, I.V. Antonova, I.V. Sukhova, M.L. Gordeev

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

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: md.osadchy@gmail.ru (Aleksey M. Osadchy in Scientific Research Laboratory of acquired heart valve and ischemic heart disease, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.
We report a case of sarcomatous mesothelioma, complicated by false aneurysm of ascending aorta in 26-years-old patient. The palliative tumor resection, plasty of ascending aorta and aortic valve prosthesis was performed. Presented case demonstrates that timely lifetime diagnosis of malignant pericardial tumors remains very difficult, and effective adjuvant chemotherapy is needed to improve results of surgery.

Key words: sarcomatous mesatalioma of pericardium, false aneurysm of the aorta, resection of mesatelioma of pericardium, the ascending aorta plastic.

Статья поступила в редакцию: 05.09.2011, принята к печати 27.09.2011.

Новообразования сердца подразделяются на первичные (доброкачественные и злокачественные) и вторичные (метастатические) злокачественные опухоли [1]. Около 75% всех первичных новообразований сердца являются по своему гистологическому строению доброкачественными, а 25% относятся к первичным злокачественным образованиям [2, 3].

Первичная перикардиальная злокачественная мезотелиома – это опухоль, происходящая из перикардиальных мезотелиальных клеток или более примитивных субмезотелиальных клеток-предшественников [4]. Перикардиальное происхождение имеет всего 0,7% всех мезотелиом, основная их масса (98%) относится к плевральным. Средний возраст дебюта заболевания приходится на период от 45 до 75 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1 [5]. Описано три гистологических типа перикардиальной злокачественной мезотелиомы: эпителиальный, саркоматозный и смешанный (75% опухолей) типы [6]. Гистологически дифференциальный диагноз перикардиальной мезотелиомы следует проводить с несколькими другими видами опухолей средостения: периферической легочной аденокарциномой, ангиосаркомой, синовиальной саркомой, а также злокачественной фиброзной опухолью перикарда.

Коварность этой опухоли заключается в крайне неспецифической клинической картине, включающей диспноэ, лихорадку, боли в груди и потерю веса. Обычно опухоль манифестирует тампонадой сердца, констриктивным перкардитом, гидроперикардом, которые приводят к остановке сердца как из-за наличия компрессии камер, так и из-за инвазии злокачественных клеток в миокард. К осложнениям относятся также ишемия головного мозга, инфаркт миокарда и синдром верхней полой вены [7].

Макроскопическими признаками перикардиальной мезотелиомы являются узлы или солидные утолщения перикарда, иногда распространяющиеся на аорту или легочный ствол. Эпикардиальная инвазия более характерна, чем миокардиальная [8].

Первичная перикардиальная злокачественная мезотелиома неизлечима. Для предотвращения констрикции сердца проводят резекцию перикарда, используя при этом склерозанты для предотвращения накопления жидкости. Химио- и лучевая терапия имеют сомнительный успех. Степень успеха при использовании высокодозной терапии метотрексатом не превышает 20% [9]. Прогноз крайне неблагоприятный, шестимесячная выживаемость не превышает 50% [8].

Мы представляем случай формирования ложной аневризмы восходящего отдела аорты вследствие инвазивного роста саркоматозной мезотелиомы (СМ) перикарда.

Пациент И., 26 лет, находился на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» с 19 апреля по 16 мая 2011 г. При поступлении жалоб активно не предъявлял. Из анамнеза было известно, что впервые, в ноябре 2009 г. на фоне полного благополучия появились боли в груди, эпигастрии с иррадиацией в область правого плеча, одышка без связи с физической нагрузкой. Пациент был госпитализирован в городскую больницу Ленинградской области с диагнозом «Язвенная болезнь желудка, желудочно-кишечное кровотечение». В ходе обследования данных за обострение язвенной болезни не получено, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки был выявлен гидроперикард. На фоне проведенного лечения (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды) состояние больного улучшилось, исчезли одышка и боли. Больной был выписан из стационара с диагнозом «Первичный экссудативно-фибринозный перикардит». В течение нескольких месяцев чувствовал себя удовлетворительно, вернутся к труду. С августа 2010 г. появился субфебрилитет, рецидивировали боли в области груди с иррадиацией в правое плечо, стал отмечать учащенное сердцебиение. По результатам выполненной эхокардиографии (ЭХОКГ) был установлен диагноз аневризмы восходящего отдела аорты, пациент госпитализирован в стационар. При КТ-ангиографии была выявлена ложная аневризма восходящего отдела аорты (рис. 1). До госпитализации в наш Центр периодически отмечался субфебрилитет, боли не возобновлялись. Пациент курит в течение 7 лет по 1 пачке сигарет в день, алкоголем не злоупотребляет, употребление наркотиков отрицает. Проживает с семьей, детей нет. Профессиональные вредности отрицает. Имеет постоянного полового партнера, наличие случайных незащищенных связей отрицает. Операции и травмы в течение жизни отрицает. Родился и проживает в Ленинградской области, образование среднее специальное. Наследственный анамнез без особенностей. Аллергологический анамнез спокойный.

Общее состояние удовлетворительное. Не лихорадит. Кожа и видимые слизистые оболочки нормальной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы всех групп – без особен-

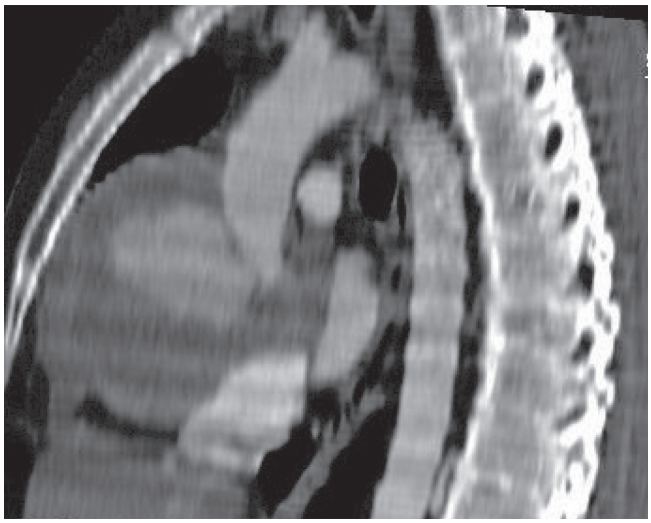


Рис. 1А. Ложная аневризма восходящего отдела аорты (КТ-ангиография).

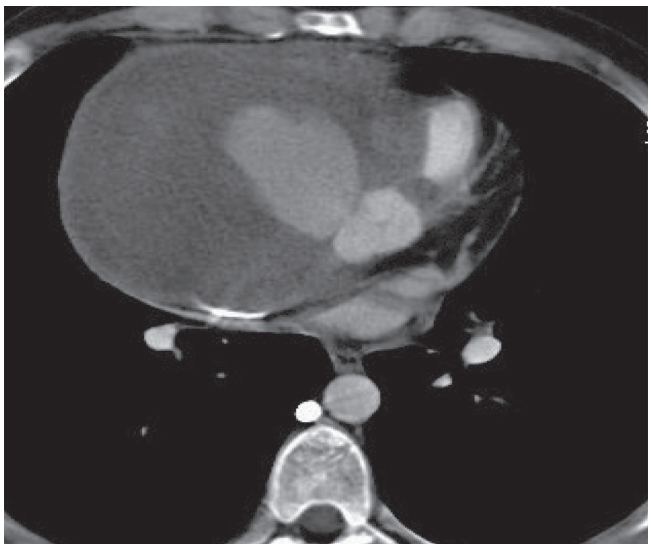


Рис. 1Б. Устье ложной аневризмы (КТ-ангиография).

ностей. Телосложение гиперстенической конституции. Рост 173 см, вес 74 кг. В течение последних нескольких лет вес стабилен. Пульс 80 в 1 минуту, ритмичный, симметричный. АД на плечевых артериях 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, шумы не определяются. Пульсация артерий стоп отчетливая. Грудная клетка симметричная. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 17 в 1 минуту. Перкуторный звук с коробочным оттенком. Со стороны органов брюшной полости жалоб нет. Неврологический статус без особенностей.

Диагноз при поступлении основной: Ложная аневризма восходящего отдела аорты неуточненного генеза. Осложнения: ХСН II ф.кл. (NYHA). НК 1 ст. Сопутствующие: Язвенная болезнь. Язва 12-перстной кишки, ремиссия. Рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки. Хронический некалькулезный холецистит, ремиссия. МКБ. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Ангиопатия сетчатки.

В ходе госпитализации проведено обследование, лабораторно отмечен лейкоцитоз 11,0 х 10^9/л, повышение уровней С-реактивного белка до 28,75 мг/л, фибриногена до 5,4 г/л; со стороны общего анализа мочи – эритроцитурия (8-12 эритроцитов в поле зрения), слизь 1+. Микрореакция – отрицательная, суммарные антитела к Tr. Pallidum (IgA, IgM, IgG) – отрицательно. ЭКГ– ритм синусовый, ЧСС 73 в 1 минуту, нарушение межпредсердной проводимости. По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки определяется увеличение размеров сердца за счет правых камер, нельзя исключить объемное образование средостения. При ЭХОКГ: нормальные размеры полостей сердца, сохранная его сократительная способность, диаметр восходящей аорты 32 мм. Аортальный клапан (АК) трехстворчатый, без нарушения кровотока. В полости перикарда лоцируется объемное образование диаметром 11 см, тромбированное по периферии и жидкостное в части, прилегающей к аорте. Вероятно наличие сообщения между аортой и образованием полости перикарда, которое может быть расценено как ложная аневризма. При магнито-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием: по левому контуру восходящего отдела луковицы аорты определяется мешотчатая аневризма диаметром 110 мм. Полость аневризмы частично тромбирована. Толщина тромботических масс от 15 до 50 мм. Остаточная полость имеет диаметр 48 мм и соединена шейкой диаметром 6 мм, расположенной непосредственно над АК. Аневризма ведет себя как объемное образование, которое значительно сдавливает правые отделы. Компримирован нижний левый венозный коллектор и левое предсердие. Диаметр аорты на уровне фиброзного кольца АК 20 мм, восходящей аорты 25 мм, перед брахиоцефальным стволом (БЦС) 22 мм, между БЦС и внутренней сонной артерией 21 мм, нисходящей аорты 20 мм. Заключение: картина аневризмы восходящего отдела аорты (рис. 2).

При ультразвуковом исследовании почек: патологические изменения не выявлены. Проведены консультации смежных специалистов: уролога – урологической патологии не выявлено, окулиста – ангиопатия сетчатки обоих глаз.

29.04.2011 г. выполнена операция: протезирование АК, пластика восходящего отдела аорты, пластика правого желудочка в условиях экстракорпорального кровообращения и фармако-холодовой кардиоплегии.

При чреспищеводной ЭХОКГ отмечено выраженное сдавливание, смещение структур сердца справа налево. Визуализируется объемное образование, прилежащее к восходящему отделу аорты диаметром около 13-14 см, большей частью заполненное тромботическими массами, в центре имеющее полость с током крови, и сообщающееся с просветом восходящей аорты.

Выполнена стернотомия, перикардотомия. В полости перикарда отмечается выраженный спаечный процесс, в проекции восходящей аорты, правого предсердия и правого желудочка имеется округлое образование размерами 15 х 12 см, без четких границ с окружающими тканями, малосмещаемое. Частичный кардиолиз. С техническими трудностями выделен восходящий отдел аорты на протяжении 3,0 см, брахиоцефальная вена, участок верхней полой вены в области впадения в нее подключичной вены. Несколько каудальнее от брахиоцефальной вены определяется парааортальный лимфоузел 1,0 х 1,5 см – взят на патогистологическое исследование.

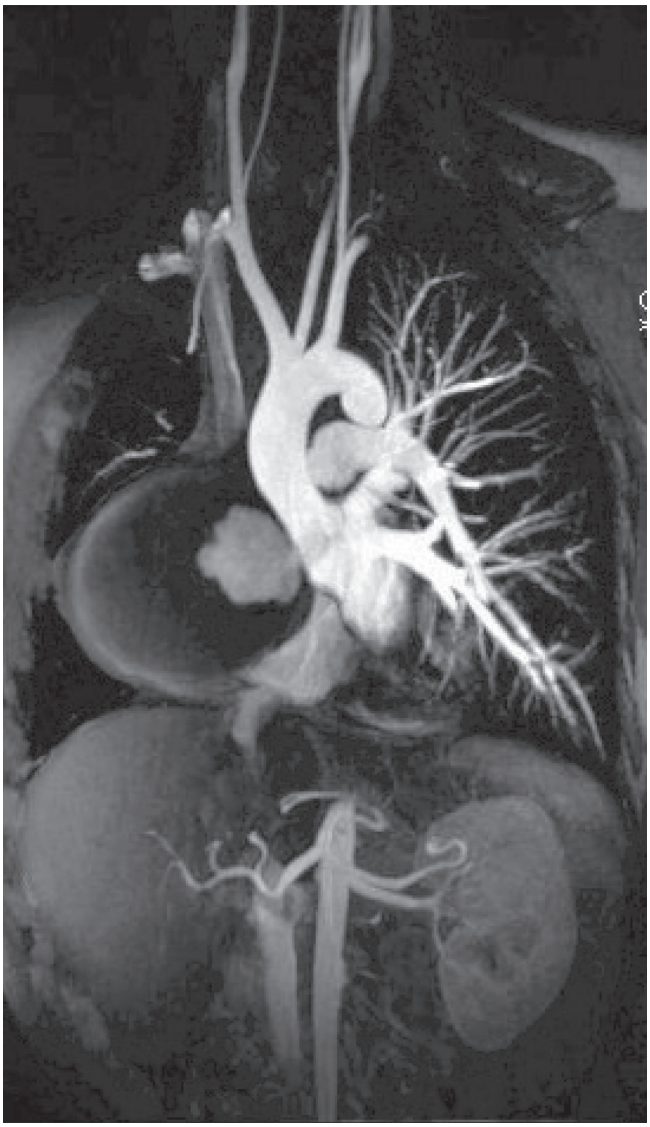


Рис. 2. Ложная аневризма восходящего отдела аорты (МРТ).

Подключение аппарата искусственного кровообращения проводилось по схеме: аорта - верхняя полая вена - правая бедренная вена. На параллельном кровообращении образование частично отделено от перикарда, выделен восходящий отдел аорты в области синотубулярного соединения, завершен кардиолиз. По переднебоковой поверхности сердца выявлены единичные образования овоидной формы, интимно связанные с эпикардом, плотноэластичные, умеренно подвижные, диаметром от 1,0 до 2,0 см (рис. 3). С техническими трудностями одно образование удалено, отправлено на патогистологическое исследование.

Пережата аорта. Антеградная фармако-холодовая кардиоплегия. Вскрыт просвет образования, удалено большое количество тромботических масс. Имеется вовлечение в область аневризмы передней стенки ПЖ, формирование межмышечной гематомы, возникшее, вероятно, в момент разрыва аорты и формирования аневризмы. В центре образования имеется полость размерами 9,0 х 3,0 см, сообщающаяся через линейный дефект стенки восходящей аорты с просветом последней 0,5 х 0,8 см. Выполнение клапаносохряющей операции невозможно в связи с расположением дефекта в некоронарном

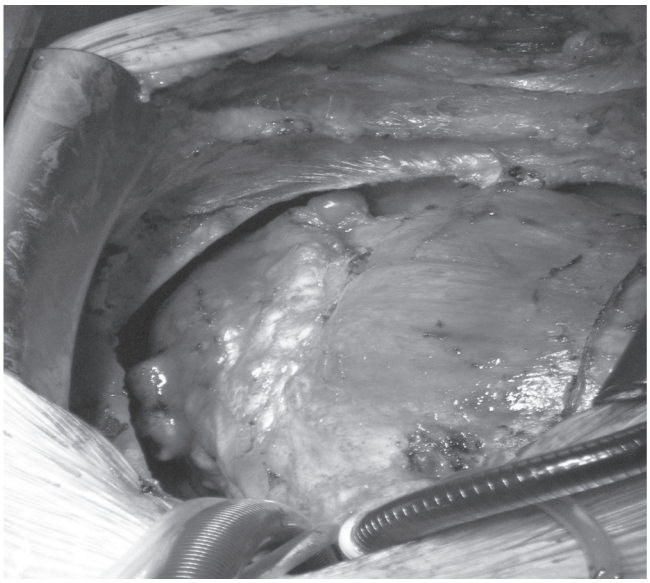


Рис. 3. Образования по передне-боковой поверхности сердца.

синусе очень близко к фиброзному кольцу АК и вдоль комиссуры между некоронарной и правой коронарной створками. Створки АК иссечены, выполнена пластика дефекта стенки аорты заплатой из ксеноперикарда, (рис. 4) и в аортальную позицию имплантирован дву-

Рис. 3. Образования по передне-боковой поверхности сердца.

створчатый механический протез МедИнж-23. Снят зажим с аорты. Восстановление сердечной деятельности, профилактика воздушной эмболии. Отмечено выраженное поступление крови из переднего края ложной аневризмы аорты – области вовлечения передней стенки ПЖ. Указанная область герметизирована путем сближения расслоенной передней стенки ПЖ с задней стенкой ложной аневризмы пятью «П»-образными швами на прокладках. Типичное окончание операции.

Ближайший послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент экстубирован через 12 часов после операции, переведен из реанимационного отделения на 4-е сутки после операции. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Общее состояние после операции удовлетворительное, восстановительный период – без особенностей.

По данным патоморфологического исследования выявлена злокачественная опухоль, которая по патогистологическим и иммуногистохимическим признакам вероятнее всего является СМ перикарда с высокой пролиферативной активностью.

Пациент переведен в НИИ онкологии им. Петрова с диагнозом:

Основной: Саркоматозная мезотелиома перикарда с высокой пролиферативной активностью. Осложнение: Ложная аневризма восходящего отдела грудной аорты. ХСН II ф.кл. (NYHA). НК 1 ст. Сопутствующие: Язвенная болезнь. Язва 12-перстной кишки, ремиссия. Рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки. Хронический некалькулезный холецистит, ремиссия. МКБ. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Ангиопатия сетчатки.

К сентябрю 2011 г. пациент прошел 5 курсов полихимиотерапии, при контрольной КТ отмечается выраженный регресс опухолевой массы.

Первичные, злокачественные опухоли сердца очень редки и зачастую диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания. К тому времени на первый план выходят осложнения: компрессия магистральных сосудов, инвазивный рост опухоли с развитием кровотечения и тампонады перикарда. В связи с редкостью патологии и трудностями своевременной диагностики, данное клиническое наблюдение представляет большой интерес.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Витовский Р.М., Исаенко В.В., Кривенький А.В. и др.* Особенности злокачественного поражения сердца // Онкология. – 2009. – Т. 11, №4. – С. 283-285.

2. *Shanmugam G.* Primary cardiac sarcoma // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2006. – Vol. 29, N 6. – P. 925–932.

3. *Zhang P.J., Brooks J.S., Goldblum J.R. et al.* Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival // Hum. Pathol. – 2008. – Vol. 39, N 9. – P. 1385–1395.

4. *Turk J., M. Kenda, I. Kranjec.* Cardiac tamponade caused by primary pericardial mesothelioma // N. Engl. J. Med. – 1991. – N. 325. – P. 814.

5. *Hillerdal G.* Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases // Br. J. Dis. Chest. – 1983. – N 77. – P. 321–343.

6. *Burke A., Virmani R.* Malignant mesothelioma of the pericardium. In Tumors of the Heart and Great Vessels. Atlas of Tumor Pathology; 3rd series, fascicle 16. - Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996. – P. 184–191.

7. *Lingamfelter D.C., Cavuoti D., Gruszecki A.C.* Fatal hemopericardial tamponade due to primary pericardial mesothelioma: a case report // Diagn. Pathol. – 2009. – N 4. – P. 44

8. *Mouhammad Z. Sharaf El-Dean, Nasir A. Bakshi, Alvaro A.* Giraldo (2004) Pathologic Quiz Case: A Patient With Down Syndrome Presenting With “Idiopathic” Pericarditis // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2004. - Vol. 128, N. 8. – P. 107-108.

9. *Eren N.T., Akar A.R.* Primary pericardial mesothelioma // Curr. Treat. Options Oncol. – 2002. – N 5. – P. 369-373.

СПИРТОВАЯ АБЛЯЦИЯ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ И КОРОНАРНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ ПРИ СОЧЕТАНИИ ОБСТРУКТИВНОЙ ГКМП И ИБС

Е.А. Шлойдо, В.К. Сухов

Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург, Россия.

Шлойдо Евгений Антонович – кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГМПБ №2; *Сухов Валентин Константинович* – доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГМПБ №2.

Контактная информация: Городская многопрофильная больница №2, Учебный пер., д. 5, Ст-Петерубрг, Россия, 194354. E-mail: shloydo@rambler.ru (Шлойдо Евгений Антонович).

Резюме.

Актуальность. Значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий, встречающееся у 7-10% больных с обструктивной ГКМП, резко ухудшает клиническое течение заболевания и показатели выживаемости. До последнего времени такое сочетание патологий являлось показанием для АКШ и миосептэктомии. **Целью исследования** явилось изучение эффективности, безопасности и методики комбинированного эндоваскулярного вмешательства при сочетании обструктивной ГКМП с поражением коронарного русла. **Материалы и методы.** Нами проведено 15 комбинированных эндоваскулярных вмешательств (спиртовая септальная абляция и коронарная реваскуляризация). У всех пациентов до операции имела место выраженная асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с обструкцией выходного тракта в покое, а также атеросклеротические поражения (стенозы 75-95%) коронарного русла; одно- и многососудистые. В ходе операции последовательно выполнялась спиртовая абляция целевой зоны миокарда, ответственной за обструкцию выходного тракта и, затем, восстановление кровотока в пораженных коронарных артериях с помощью стентирования (10 стентов при поражениях ПМЖВ, 8 стентов – ПКА, 4 стента – ОВ). **Результаты.** Эффект характеризовался исчезновением стенокардии, проявлений СН, нормализацией градиента давления в выходном тракте ЛЖ, значимым уменьшением толщины МЖП. Осложнений (ИМ, полная поперечная блокада, желудочковые аритмии) не было. **Выводы.** Полученные результаты демонстрируют эффективность и безопасность комбинированной септальной спиртовой абляции и коронарной реваскуляризации при сочетании обструктивной ГКМП и ИБС.

Ключевые слова: ГКМП, септальная абляция, ИБС, стентирование.

ALCOHOL ABLATION OF INTERVENTRICULAR SEPTUM AND CORONARY STENTING WITH A COMBINATION OF OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND CORONARY ARTERY DISEASE

E.A. Shloydo, V.K. Sukhov

City Hospital № 2, Saint Petersburg, Russia.

Corresponding author: City Hospital № 2, 5 Uchebny lane, St Petersburg, Russia, 194354. E-mail: shloydo@rambler.ru (Eugene A. Shloydo – PhD, Physician department x-ray diagnosis and surgical treatment).

Abstract.

Background. Significant CAD, occurring in 7-10% of patients with obstructive HCM, deteriorates the clinical course

and survival rates. Until recently, this combination of abnormalities was an indication for CABG and septal myectomy. **Objective was to investigate** the efficacy, safety and technique of combined percutaneous intervention in patients with obstructive HCM and CAD. **Materials and methods.** We have performed 15 combined percutaneous interventions: alcohol septal ablation and coronary revascularization. All patients had a marked asymmetric hypertrophy of LV with outflow tract obstruction at rest, as well as severe coronary lesions (75% - 95%). During the procedure, we performed consistently ASA of target zone in charge of obstruction and coronary stenting (10 stents in LAD, 8 stents in RCA, 4 stents in LCX). **Results.** The effects of interventions were disappearance of angina pectoris and dyspnea, reduction of the pressure gradient in the LV outflow tract and a significant decrease in the thickness of septum. No serious complications (such as MI, complete av-block, ventricular tachiarrhythmias) occured. **Conclusion.** These results indicate efficacy and safety of ASA combined with coronary revascularization in patients with obstructive HCM who have concomitant CAD.

Key words: HCM, septal ablation, CAD, stenting.

Статья поступила в редакцию: 07.09.2011, принята к печати 15.09.2011.

Введение.

Клинические проявления гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) зависят, главным образом, от наличия либо отсутствия обструкции выходного тракта (ВТ) левого желудочка (ЛЖ). Обструктивная форма встречается у двух третей пациентов с ГКМП [1]. Обструкция проявляется в виде одышки, болей в области сердца (стенокардии), синкопальных состояний. Как показано в крупных исследованиях исходов ГКМП, показатели выживаемости у больных с обструктивной ГКМП значительно ниже, чем при необструктивной, а показатели клинического течения, т.е., прогрессирования сердечной недостаточности (СН) до III-IV функционального класса (ФК) достоверно хуже [2,3]. По нашему опыту, как и по данным других авторов, одним из наиболее перспективных методов устранения обструкции ВТ является спиртовая абляция межжелудочковой перегородки (МЖП) [4-7].

Ишемия миокарда в отсутствии коронарного атеросклероза – хорошо известный феномен у пациентов с ГКМП. Около 25% из них отмечают наличие стенокардии при обычной физической нагрузке [8]. Наличие ишемии ассоциируется с ухудшением прогноза при ГКМП. Предполагаемый механизм ишемии – комплексный, и включает нарушение артериолярной архитектуры вследствие дезорганизации гипертрофированного миокарда и несоответствие интрамурального кровотока повышенной его потребности в кислороде. Наличие обструкции ВТ ЛЖ, увеличивая постнагрузку сердца, повышает вероятность ишемии миокарда при ГКМП. В этой ситуации коронарный кровоток «работает» на максимальном пределе, близком к исчерпанию коронарного резерва.

Присоединение атеросклеротического поражения коронарных артерий и нарушение эпикардиального кровотока значительно усиливает ишемию миокарда и резко ухудшает клиническое течение и прогноз заболевания. В большом ретроспективном исследовании клиники Мэйо было показано, что частота внезапной смерти, фатальных сердечных осложнений и общая смертность больных ГКМП значительно различалась в зависимости от наличия и тяжести сопутствующей коронарной патологии [8]. Десятилетняя выживаемость при ГКМП без поражения коронарных сосудов составила 77,1%, а в сочетании с ИБС 46,1%. В группе больных ГКМП с тяжелым поражением коронарных артерий достоверно чаще встречались пациенты более пожилого возраста, стенокардия III-IV ФК, сахарный диабет, артериальная гипертензия и инсульты. До последнего времени такое сочетание заболеваний являлось показанием для аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и миосептэктомии [9,10].

Целью исследования явилось изучение эффективности, безопасности и методики комбинированного эндоваскулярного вмешательства при сочетании обструктивной ГКМП с различными вариантами значимого поражения коронарного русла.

Материалы и методы.

С 2003 года 131 пациенту с обструктивной ГКМП нами была проведена спиртовая абляция МЖП. Средний возраст больных составил 49,2±22,2 года. 59,5% из них были женщины, 41,5% – мужчины. Из них 15 больным (в 11,5% случаев) выполнено одномоментное сочетанное эндоваскулярное вмешательство: спиртовая септальная абляция и коронарное стентирование.

В таблице 1 показано распределение сопутствующих сосудистых и метаболических нарушений среди

Таблица 1

Сосудистые и метаболические нарушения у больных с ГКМП (n=15).

Возраст	68±12
Женский пол	7
Сахарный диабет	7
Артериальная гипертензия	8
Гиперхолестеринемия	13
Поражение ПМЖВ ЛКА	10
Поражение ОВ ЛКА	4
Поражение ПКА	8

Примечание: ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии. ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии. ПКА – правая коронарная артерия.

пациентов этой группы. В клинической картине преобладал ангинозный синдром (III-IV ФК), резистентный к медикаментозному лечению. Обращала на себя внимание гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет. По результатам коронарографии у 8 пациентов выявлены одососудистые атеросклеротические поражения, у 6 – двухсосудистые, у 1 – трехсосудистое. Выраженность стенозов коронарных артерий составляла 75-95% (рис.1).

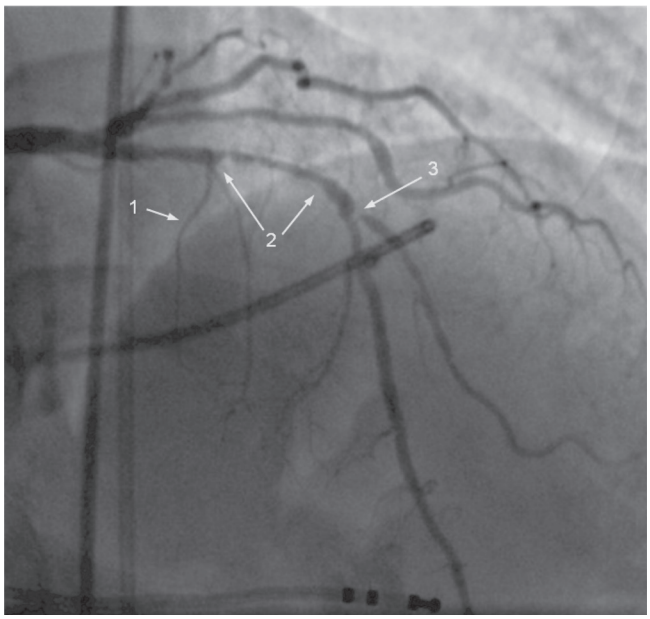


Рис. 1. Протяженный стеноз проксимальной трети ПМЖВ у пациента с обструктивной ГКМП. 1 – 1-я септальная ветвь ПМЖВ, 2- стеноз ПМЖВ 86%, 3 – стеноз устья 1-й диагональной ветви ПМЖВ 95%.

У всех пациентов имела место асимметричная гипертрофия ЛЖ (толщина МЖП 2,2±0.3 см) и выраженная обструкция ВТ ЛЖ в покое, средний градиент давления составил 72±21 мм рт.ст. Т.о., имелись показания и для устранения обструкции выходного отдела ЛЖ (по значениям градиента давления и толщины МЖП), и для проведения коронарной реваскуляризации [10,11].

Ход комбинированного эндоваскулярного вмешательства заключался в следующем. Сначала через септальную ветвь ПМЖВ была выполнена спиртовая абляция целевой зоны миокарда, ответственной за обструкцию ВТ. Перед операцией превентивно устанавливался эндокардиальный электрод для временной электрокардиостимуляции (ЭКС) на случай возникновения нарушений проводимости. Для мониторирования градиента давления во время операции использовался двухпросветный катетер, находящийся в ЛЖ.

Решающее значение для эффективности септальной абляции и предотвращения осложнений имел правильный выбор целевой артерии, кровоснабжающей нужный участок МЖП, ответственный за обструкцию. Для этого перед непосредственным выполнением абляции необходимо детальное изучение анатомии кровоснабжения МЖП с помощью коронарографии и миокардиального эхоконтрастирования. Предполагаемая целевая артерия окклюзировалась баллоном и проводилась проба с ишемией: если артерия найдена правильно, в ответ на ишемию градиент давления значительно снижался. При наличии вариантов анатомии, осуществлялась последовательная окклюзия других предполагаемых ветвей с одновременной манометрией. Во время раздувания баллона проводилось контрастирование бассейна септальной артерии. Цель его чрезвычайно важна: предотвращение последующего попадания спирта в другие артерии через возможные коллатерали, а также ретроградно, при неплотном прилегании баллона, что и выявлялось контрастированием.

После рентгеноконтрастирования септальной артерии через нее вводилось эхоконтрастное вещество, и его распределение в миокарде тут же визуализировалось с помощью эхокардиографии. Этот прием дает возможность строго локализовать целевую зону миокарда, контактирующую с передней створкой митрального клапана и убедиться, что именно эта зона перфузируется выбранной септальной артерией. В противном случае, при введении спирта не исключена возможность его попадания в другие области миокарда, что может привести к тяжелым осложнениям (крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ) и др.).

Убедившись в эффективности временной баллонной окклюзии ветви, мы производили введение спирта, уже в момент которого регистрировалось значительное снижение градиента давления. При правильном и верифицированном эхокардиографией миокарда выборе артерии для этого достаточно очень небольшого количества спирта (1-2 мл). Использование малого количества спирта позволяет минимизировать зону некроза и избежать осложнений, в первую очередь, развития стойкой поперечной AV-блокады в большинстве случаев. В соответствии с анатомической локализацией ножек пучка Гиса при правильном исполнении абляции у 90% больных развивалась блокада правой ножки пучка Гиса, но левая ножка пучка Гиса не заинтересована, поэтому трехпучковая блокада не возникала. После введения депо спирта в миокарде визуализировалось эхокардиографически. В результате абляции достигнуто интраоперационное снижение градиента давления до 20-30 мм рт.ст.

Затем был восстановлен кровоток в пораженных коронарных артериях (рис. 2). Все выявленные стенозы были устранены установкой стента, (в т.ч., 9 – с лекарственным покрытием). 10 стентов были установлены при поражениях ПМЖВ, 8 стентов – при поражениях ПКА, 4 стента – при поражениях ОВ. В случае многососудистых поражений проводилась последовательная реваскуляризация.

Результаты.

Сразу после операции все больные отмечали значительное улучшение самочувствия, исчезновение приступов стенокардии. В течение последующего наблюдения эффект лечения устойчиво сохранялся: стенокардия и одышка не беспокоили, градиент давления оставался гемодинамически не значимым, исчезало передне-систолическое движение митрального клапана, редуцировалась толщина МЖП, (рис. 3), фракция выброса (ФВ) оставалась нормальной, признаков рестенозирования коронарных артерий не было (таблица 2). Осложнений

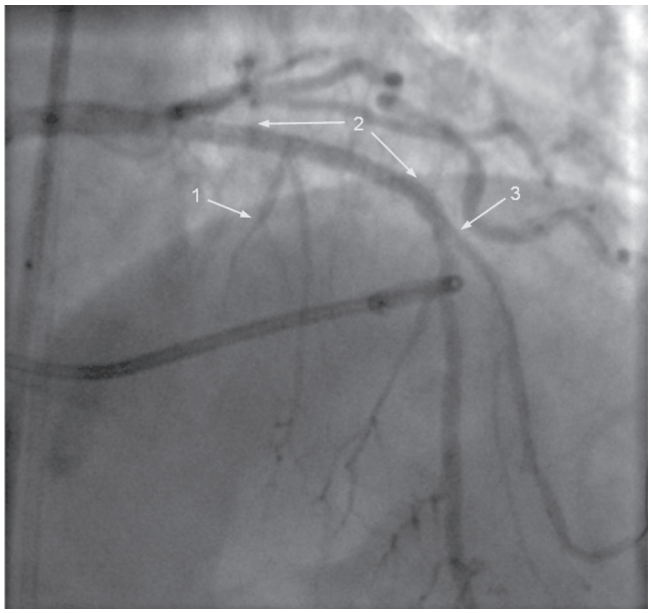


Рис. 2. После спиртовой абляции и коронарной реваскуляризации. 1 – редукция кровотока в 1-й септальной ветви после баллонной окклюзии и введения спирта, 2 – стент 3,0х28 мм в ПМЖВ, 3 – баллонная ангиопластика устья 1-й диагональной ветви.

в виде ИМ, полной поперечной блокады, желудочковых аритмий не возникло ни в одной случае.

Обсуждение.

По литературным данным, частота сочетания врожденной патологии миокарда в виде обструктивной ГКМП с приобретенной вследствие развивающегося атеросклероза ИБС составляет примерно 7-10% [8]. В исследованиях последних лет содержатся единичные описания комбинированной эндоваскулярной коррекции в таких случаях [12,13]. До недавнего времени правилом в подобной ситуации считалось выполнение хирургической миосептэктомии и аортокоронароного шунтирования, поскольку устранение лишь одной из этих проблем не приводит к значимому клиническому эффекту [8].

По нашему опыту, сочетание обструктивной формы ГКМП и ИБС не является редким. Ведущий клинический синдром у таких пациентов – стенокардия высокого функционального класса, а также проявления СН на фоне высокого градиента давления в ВТ ЛЖ . Трудно определить, какое из двух заболеваний является основным, а какое сопутствующим: оба они равноценны

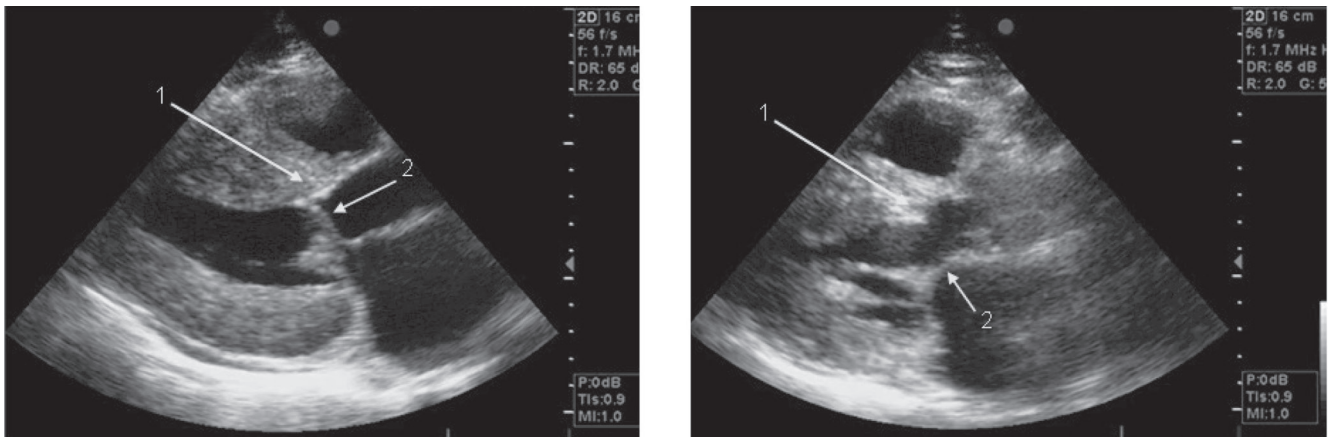


Рис. 3. Эхокардиографическая картина ВТ ЛЖ до (а) и после (б) септальной абляции. а – картина обструкции ВТ ЛЖ: 1 – гипертрофированная МЖП, 2 – передне-систолическое движение передней створки митрального клапана. б – через 12 месяцев: 1 – редукция МЖП, 2 – передняя створка МК.

Таблица 2

Основные клинико-гемодинамические характеристики больных до и после комбинированного вмешательства.

Показатель	до	через 12 мес.	p
ФК стенокардии	2.9± 0.7	1.1± 0.35	p=0.002
ФК СН	3± 0.1	1.3±0.5	p=0.001
Градиент давления, мм рт. ст.	72±21	9±21	p=0.001
Толщина МЖП, см	2.2±0.3	1.3±0.2	p=0.002
ФВ ЛЖ, %	77±5	72±7	p=0.1

Примечание: ФК – функциональный класс. СН – сердечная недостаточность. МЖП – межжелудочковая перегородка. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

и по клинической, и по гемодинамической значимости. Сочетание их является неблагоприятным и взаимоотягощающим прогноз пациента. Поэтому мы считаем целесообразным и необходимым именно одномоментное, а не поэтапное выполнение эндоваскулярной коррекции обеих патологий.

Полученные нами результаты демонстрируют возможность эффективного комбинированного вмешательства: септальной спиртовой абляции и коронарной реваскуляризации при сочетании обструктивной ГКМП и ИБС. Отсутствие осложнений операции свидетельствует о достаточной безопасности такого подхода к лечению. По нашему мнению, эндоваскулярное вмешательство у этой весьма тяжелой категории пациентов может рассматриваться как перспективная альтернатива миосептэктомии и АКШ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Maron B.J.* Diagnosis and Managment of Hypertrophic Cardiomyopathy// Massachusetts : Blackwell Futura, 2004. – 506 c.

2. *Romeo F., Pelliccia F., Cristofani R. et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: Is a left ventricular outflow tract gradient a major prognostic determinant?// Eur Heart J. - 1990. - Vol.11. - C. 233-240.

3. *Maron M.S., Olivotto I., Betocchi S. et al.* Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy// N Engl J Med. - 2003. - Vol. 348. – C. 295-303.

4. *Sigwart U.* Non surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy// Lancet. - 1995. – Vol.346. - C. 211–214.

5. *Knight C., Kurbaan A., Seggewiss H. et al.* Non surgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy// Circulation. – 1997. – Vol. 95. – C. 2075 –2081.

6. *Бури Х., Сигварт У.* Этаноловая аблация межжелудочковой перегородки как метод лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии// Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2004. - № 4. – С. 11-17.

7. *Шлойдо Е.А., Сухов В.К., Кочанов И.Н.* Транскатетерная спиртовая септальная абляция при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии// Тез. Докл. Двенадцатого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов// Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2006. – т. 7. - № 5.

8. *Sorajja P., Ommen S.R., Nishimura R.A. et al.* Adverse Prognosis of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Epicardial Coronary Artery Disease// Circulation. – 2003. - Vol. 108. – C. 2342-2348.

9. *Cokkinos D.V., Krajcer Z., Leachman R.D.* Hypertrophic Cardiomyopathy and Associated Coronary Artery Disease// Texas Heart Institute Journal. - 1985. – Vol. 2. –No. 12.

10. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy// J. Am. Coll. Cardiol. - 2011. - Vol. 58. - No. 25.

11. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention// J. Am. Coll. Cardiol. - 2011. - Vol. 58. - No. 24.

12. *Honda T., Sakamoto T., Miyamoto S. et al.* Successful Coronary Stenting of the Left Anterior Descending Artery at the Branching Site of the Targeted Septal Perforator Immediately after Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy// Internal Medicine. – 2005. – Vol. 44. – C. 722–726.

13. *Nambi V., Buergler J.M., Lakkis N.M. et al.* Effectiveness of Percutaneous Intervention for Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Coronary Artery Disease// Am J Cardiol. - 2005. – Vol.96. – C.580 –581.

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Д.О. Иванов[1], Д.Н. Сурков[2], М.А. Цейтлин[3]

[1]Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, Россия.
[2]Днепропетровская государственная медицинская академия, Днепропетровск, Украина.
[3]NICU, Barzilai Medical Center, Ashqelon, Israel.

Иванов Дмитрий Олегович – доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; *Сурков Денис Николаевич* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных с блоком субинтенсивного лечения для недоношенных и больных новорожденных Коммунального предприятия «Областная детская клиническая больница», г. Днепропетровск, Украина, главный внештатный детский анестезиолог Главного управления здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации Украины; *Цейтлин Мария Ароновна* – старший неонатолог отделения недоношенных и больных новорожденных, Медицинский центр «Барзилай», Ашкелон, Израиль, младший академический состав, Университет им. Бен-Гуриона, Медицинский факультет, Беер-Шева, Израиль.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», Ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: pediatric@pediatric.spb.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме.
В статье изложены современные представления на этиологию, патогенез, клинику, диагностику и лечение персистирующей легочной гипертензии у новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденный, заболевания легких, персестирующая легочная гипертензия, ПЛГН

PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN

D.O.Ivanov[1], D.N.Surkov[2], M.A. Zeitlin[3]

[1]Institute of perinatology and pediatrics of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint- Petersburg, Russia.
[2]Dnepropetrovsk Regional Children's Hospital, Dnepropetrovsk, Ukraine.
[3]NICU, Barzilai Medical Center, Ashqelon, Israel.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: pediatric@pediatric.spb.ru (Dmitri O. Ivanov – DM, Director of the Institute of perinatology and pediatrics of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract: In article modern representations on an etiology, a pathogenesis, clinic, diagnostics and treatment of a persistent pulmonary hypertensia at newborn children are stated.

Keywords: the newborn, diseases of lungs, persistent a pulmonary hypertensia, PPHNS.

Статья поступила в редакцию:23.09.2011, принята к печати 28.09.2011.

Сокращения:

ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных
ПФК – персистирующее фетальное кровообращение
ОАП – открытый артериальный проток
САМ – синдром аспирации мекония
РДС – респираторный дисстресс синдром
NO – nitric oxide (оскид азота)
NO2 – nitric dioxide (двуокись азота)
SSRI's – selective serotonin reuptake inhibitors
OI – oxygen index
AaDO2 – альвеолярно-артериальный градиент
MAP – mean airway pressure
ГМФ – гуанозин-монофосфат
БЛД – бронхо-легочная дисплазия
IVH – intraventricular haemorrhage
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ВЧ ИВЛ – высокочастотная искусственная вентиляция легких

Немного истории. Кровообращение у плода и транзиторное кровообращение у новорожденного впервые описано В. Гарвеем (рис. 1) более 380 лет назад в 1628 году

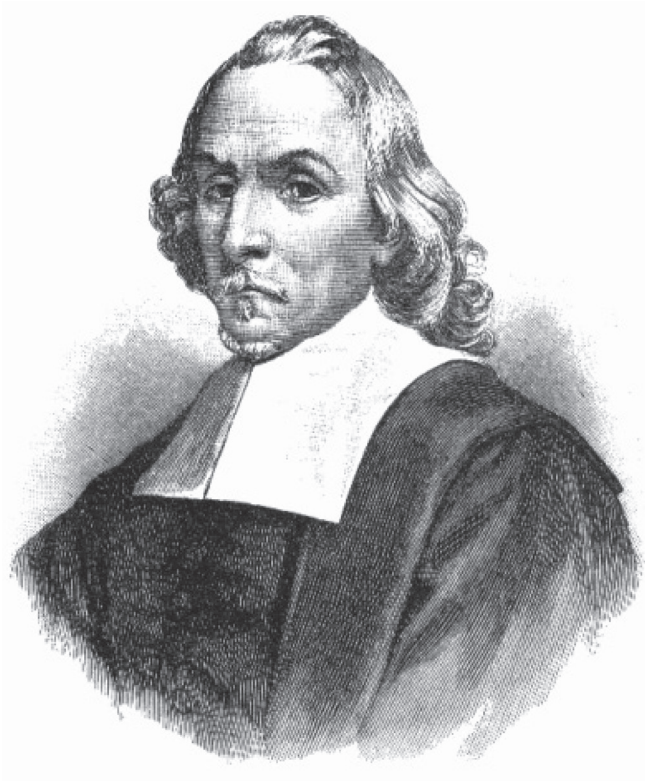


Рис. 1. Гарвей (1578 – 1657) (Литография М. Гедана).

в его книге «Анатомическое исследование о движении сердца и крови животных»[1] (Рис. 2).

Приведем цитату из этой знаменитой книги: «Из этих фактов мы можем понять, каким образом у зародышей человека и животных, у которых эти сообщения не разрушены, сокращения сердца посылает кровь из половой

EXERCITATIO
ANATOMICA DE
MOTV CORDIS ET SAN-
GVINIS IN ANIMALI-
BVS,
GVILIELMI HARVEI ANGLI,
Medici Regii, & Professoris Anatomiæ in Col-
legio Medicorum Londinensi.
FRANCOFVRTI,
Sumptibus GVILIELMI FITZERI.
ANNO M. DC. XXVIII.

Рис. 2. Титульный лист трактата В.Гарвея, изданного во Франкфурте в 1628 году.

вены в аорту сразу через два желудочка. Правый желудочек, получив кровь из предсердия, гонит ее через артериальную вену и ее отросток, названный артериальным каналом, в аорту. В то же самое время левый желудочек получает кровь через левое предсердие (а в левое предсердие кровь попадает через овальное отверстие из полой вены). Левый желудочек своим сокращением проводит кровь в аорту. Таким образом, у зародышей, у которых легкие не действуют и как будто совсем не существуют, природа для создания циркуляции и распределения крови пользуется двумя желудочками, как одним». В этой же книге В. Гарвей описывает динамику изменений артериального протока у человека и постнатальную персистирующую циркуляцию. В последующем его открытие оказалось забытым и было заново описано в середине XX века.

В 1950 году на первом мировом конгрессе кардиологов в Париже S. Novelo et al. [2] привели описание постнатального существования у новорожденных фетальной циркуляции. В этом же году J.D.Keith и C. Forsythe [3] описали новорожденного, имевшего коарктацию и у которого было отмечено «право-левое шунтирование крови». В это же время N.B.Everett и R.T.Johnsons [4], в экспериментальных работах продемонстрировали возможность «право-левого шунтирования крови» через аортальный проток у щенков до 15 дневного возраста. В 1952 году J.Lind и C.Wegelius [5] показали, что у новорожденных детей, перенесших острую интранатальную асфиксию, открытое овальное окно не закрывалось или

же открывалось вновь. В этой же работе они описали двух новорожденных с вновь открывшимся баталловым протоком и право-левым шунтированием крови. В 1953 году H.B.Burchell et al. [6], продемонстрировали, что перенесенная гипоксия приводит к «право-левому» шунтированию через баталлов проток и легочной гипертензии.

В 1954 году J.Lind и C.Wegelius [7] с помощью венозной ангиокардиографии установили, что у новорожденных детей с постоянным цианозом в течение раннего неонатального периода отмечается «право-левое шунтирование» крови. У 10% из обследованных детей был выявлен открытый артериальный проток по которому кровь «сбрасывалась» из легочной артерии в аорту. В заключение своей работы авторы заключают, что «В случаях, когда легочное кровообращение не функционирует должным образом при рождении, гемодинамическое равновесие не устанавливается. Кровь не проходит через легкие из-за высокого легочного сопротивления и шунтируется через артериальный проток, который остается открытым или вновь открывается».

В последующие 15 лет в мировой литературе был опубликован ряд работ, посвященных этому состоянию, встречающемуся у новорожденных детей, и были выявлены некоторые закономерности. F.L. Eldridge et al. [8] обследовав детей, перенесших гипоксию, и измерив насыщение крови кислородом на руке и на ноге, пришли к выводу, что перенесенная гипоксия приводит к «шунтированию» крови через баталлов проток.

В 1957 году L.S. James и R.D. Rowe [9] продемонстрировали эффект гипоксемии на величину легочного сопротивления у здоровых новорожденных детей и установили право-левое «шунтирование» крови через аортальный кровоток и открытое овальное окно, приводящие к снижению pO2.

M. Stahlman et al. [10, 11] установили, что у 50% детей, переносящих СДР и у всех новорожденных с синдромом аспирации мекония, имеется экстрапульмональное право-левое шунтирование крови и увеличение давления в легочной артерии. Указанные авторы назвали этот синдром «острое легочное сердце, ассоциированное с мекониальной пневмонией».

В 1969 году W.M. Gersony et al. [12] описали двух новорожденных детей, у которых была диагностирована легочная гипертензия и право-левое шунтирование крови через открытый аортальный проток. Они предложили термин «персистирующая фетальная циркуляция» (ПФК). После их публикации этот термин стал широко употребляться и большое количество клинических, а также экспериментальных работ было посвящено этому синдрому. Вероятно, именно с этим связано, что в большом количестве как отечественных, так и зарубежных публикаций W.M. Gersony et al. считаются первооткрывателями этого синдрома.

Но как справедливо замечают [13] хоть W.M. Gersony et al. и привлекли внимание к этому синдрому, но честь первооткрывателя принадлежит сэру В. Гарвею, а снова независимо этот синдром «переоткрыли» S. Novelo, J. Lind и их коллеги.

Терминология.

Свыше 40 лет многочисленные исследования посвящены изучению этиологии, патогенезу, клинике и терапии этого синдрома. Некоторые из авторов пытались предложить «новые» названия синдрому ПФК. Это привело к тому, что было предложено более 30 названий. Долгие годы, да, в некоторых руководствах и по сегодняшний день этот синдром называют по-прежнему «персистирующее фетальное кровообращение». Но все-же, поскольку, у новорожденного ребенка отсутствует плацента, как орган газообмена, то данный термин «ПФК» отражает только «часть» правды.

В настоящее время [14, 15] наиболее популярным является термин «легочная гипертензия», подразделяющаяся на транзиторную легочную гипертензию (ТЛГ) и персистирующую легочную гипертензию (ПЛГ), среди вариантов которой выделяют первичную (идиопатическую), наиболее подходящую под описанную вышеупомянутыми авторами [1-12], и вторичную.

В настоящее время персистирующую легочную гипертензию новорожденных (ПЛГН) определяют как задержку нормального постнатального снижения сопротивления легочных сосудов, приводящую к право-левому шунтированию крови через ОАП и/или овальное окно, и к системной гипоксемии.

Патогенез.

По нашему глубокому убеждению патология всегда «вытекает» из физиологии. Возможно, одним из ярких проявлений этого «правила» является персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН). Имеется в виду, что в наиболее общих чертах у новорожденного сохраняются признаки кровообращения плода. Особенности кровообращения плода описаны в различных руководствах достаточно подробно [16-18], поэтому позволим напомнить только суть происходящего, относящегося к данной теме. Да, конечно, это несколько меняет порядок изложения: вначале мы изложим патогенез, а затем этиологию, классификацию, клинику и т.д.

У плода, в отличие от нормального постнатального кровообращения, системное и легочное кровообращение существуют параллельно. То есть в период внутриутробной циркуляции правый и левый желудочки параллельно выбрасывают кровь в аорту, соответственно перфузии плаценты (внутриутробного органа газообмена) (рисунок 3). Из левого желудочка оксигенированная кровь преимущественно поступает к развивающемуся мозгу. Почти весь поток крови из правого желудочка поступает в системный кровоток, минуя малый круг кровообращения, характеризующийся высоким сосудистым сопротивлением. Таким образом, кровь шунтируется «справа налево» через овальное окно и артериальный проток, почти полностью минуя легкие, не участвующие в газообмене. Количество крови, протекающей через легкие, меняется в течение беременности, увеличиваясь к концу беременности, составляя в среднем менее 8% от всего смешанного желудочкового выброса.

Высокое сопротивление легочных сосудов плода обусловлено многими механизмами, прекрасно рассмотрен-

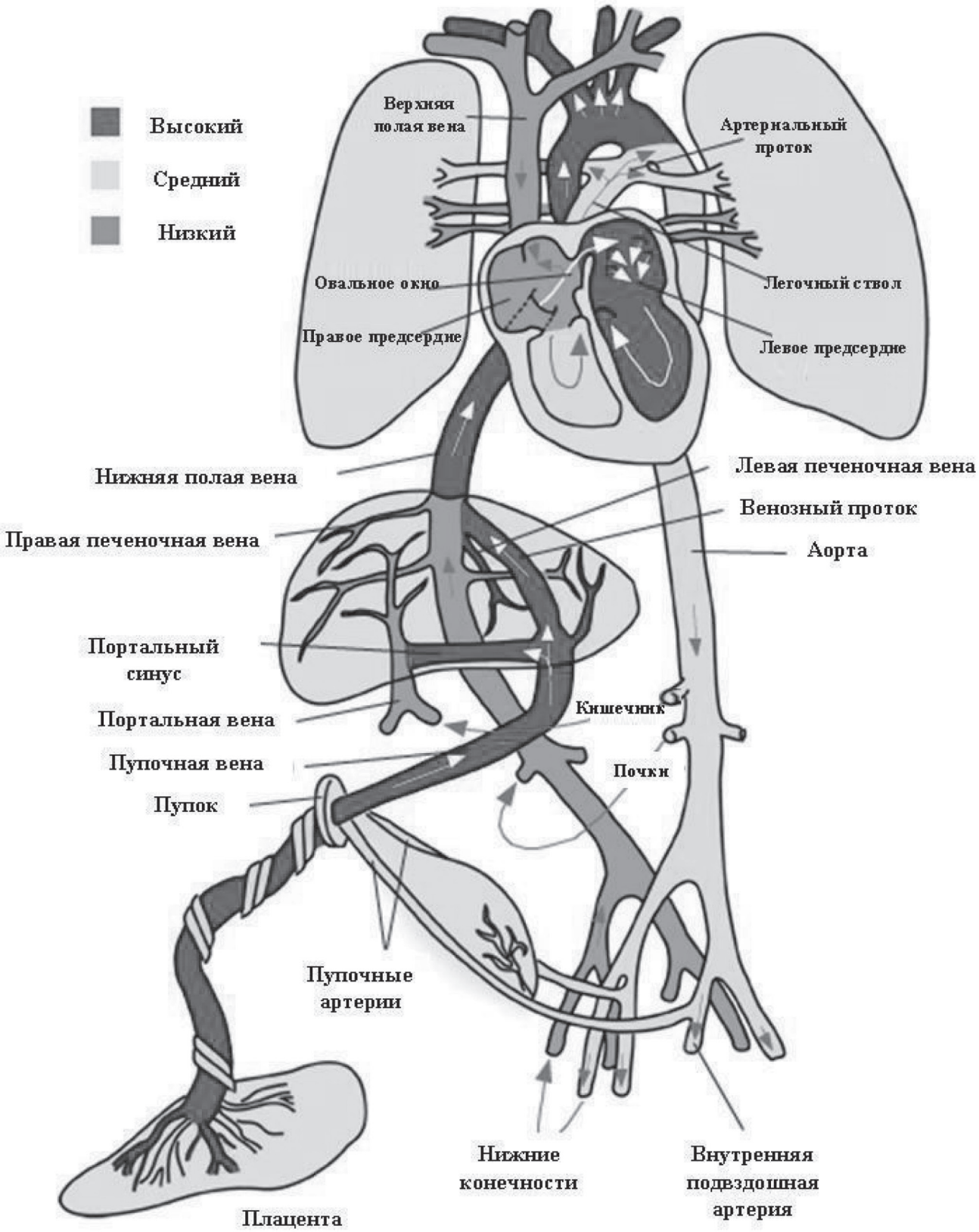


Рис. 3. Степень насыщения кислорода (сатурация) отмечена красным, розовым и синим цветом согласно ключу.

ными в недавних работах [19-22]. Основные механические факторы и эндогенные медиаторы, оказывающие влияние на тонус сосудов малого круга плода и новорожденного представлены в таблице 1.

Таблица 1

Факторы, определяющие легочное сосудистое сопротивление в перинатальный период у плода и новорожденного (сводные литературные данные).

Факторы, вызывающие вазодилятацию сосудов малого круга кровообращения	Факторы, вызывающие констрикцию сосудов малого круга кровообращения
Механические факторы	
Вентиляция [23, 24]	Снижение количества внутрилегочной жидкости у плода [25-27]
	Снижение количества эпизодов и амплитуды дыхательных движений плода [28]
	Снижение объема легких у плода [27, 29, 30]
	Снижение альвеолярной поверхности, вследствие дефицита сурфактанта у плода и новорожденного [31, 32, 74]
Эндогенные факторы	
EDNO (эндотелиальные дериваты оксида азота)	
EDNO (эндотелиальные дериваты оксида азота (eNOS и nNOS) [33-36]	Фосфодиэстераза [37]
Оксид азота зависимая гуанилат-циклаза [38]	
Протеин киназа G [39-41]	
Простагландины и простаноиды	
Простациклин (PGI2) [42, 43]	Простагландин D2 (в экспериментальных работах на плодах – вазодилятатор, обладает выраженным дозозависимым эффектом на сосуды малого круга у новорожденных детей, у взрослых, независимо от дозы – вазоконстриктор) [46, 47]
Простагландин Е2 [44, 45]	Тромбоксан А2 [42, 50, 51]
Простагландин Н2 [48, 49]	8-изопростагландин F2ά [50-52]
Эндотелиины	
Эндотелиин I при связи с эндотелиальным ЕТВ рецептором. Обладает выраженным дозозависимым эффектом [53-56].	Эндотелиин I при связи с эндотелиальным ЕТА рецептором[53-56].
Ионные каналы	
АТФ независимые калиевые каналы [57, 58]	АТФ зависимые калиевые каналы [57, 58]
	Кальций зависимые калиевые каналы [59]
	Активация кальциевых каналов [60]
Свободные радикалы кислорода	
	H2O2, Супероксид [61, 62]
Другие эндогенные факторы	
Кислород [64-66]	ROK – серин/тионин протеин киназы тип 1 и 2 [63]
	Фактор активации тромбоцитов [68, 69, 70]
	Гипоксия [64-66]
	Метаболические расстройства (ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия и т.д.) [71-73]

Уже в раннем внутриутробном периоде в эндотелии легочных сосудов присутствуют матрикс – РНК (mRNA) и белок синтетазы окиси азота (eNOS), уровень концентрация которых повышается с гестационных возрастом. Активность eNOS регулируется парциальным напряжением кислорода в крови, эстрадиолом, сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), выработкой супероксида (инактивирующего NO). Оксид азота стимулирует растворимую гуанилат-циклазу гладкой мускулатуры сосудов, повышая, таким образом, уровень циклического гуанозин-монофосфата (cGMP), что приводит к расслаблению стенки сосудов. Кроме того у плода отмечается высокая активность фосфодиэстеразы 5 (PDE5), ингибирующей cGMP, что снижает его концентрацию, вызывая констрикцию сосудов малого круга кровообращения [33, 36, 37, 41, 76].

Низкий уровень внутриутробного синтеза простациклина, простагландина Е2, эндотелиина II также приводят к повышению сосудистого тонуса. С другой стороны высокий уровень синтеза эндотелина-1, лейкотриенов D4, C4, простагландина D2, а также тромбоксана А2, фактора активации тромбоцитов (FAP), синтезируемых эндотелием и кровяными пластинками, способствует вазоконстрикции и высокому сопротивлению легочных сосудов плода [42-45, 50, 51, 77, 78].

Таким образом, можно видеть две «стороны одной медали»: с одной стороны у плода в сосудах малого круга снижен синтез вазодилятаторов, с другой – повышен синтез вазоконстрикторов. При воздействии неблагоприятных этиологических факторов такая же закономерность может сохраниться у новорожденного.

В постнатальный период происходит перестройка системной гемодинамики: переключение с «параллельного» на «последовательный» тип кровообращения. Циркуляция разделяется, весь венозный возврат проходит через «правое» сердце в легкие, где происходит обогащение крови кислородом. Насыщенная кислородом кровь возвращается в «левое» сердце и выбрасывается в системную циркуляцию, доставляя кислород к органам и системам. У здоровых новорожденных детей при отсутствии структурных аномалий не происходит смешивания венозной и артериальной крови [15, 79, 80].

При рождении, после первого вдоха, происходит растяжение грудной клетки с созданием отрицательного давления внутри нее. Одновременно происходит освобождение легких от фетальной легочной жидкости. Повышение содержания кислорода в крови, ритмичное расправление легких при дыхании и тактильная стимуляция приводят к увеличению синтеза эндогенных вазодилататоров, таких, как оксид азота и простациклин. Это способствует снижению констрикции легочных сосудов и увеличению кровотока по сосудам малого круга кровообращения [65, 81-83].

Происходят изменения и в большом круге кровообращения. Удаление плаценты, гиперкатехоламинемия приводят к повышению сосудистого сопротивления и подъему АД. Все вышеперечисленное приводит к тому, что давление в аорте и легочной артерии сначала уравнивается, а затем в аорте становиться больше.

Необходимо отметить, что снижение давления в бассейне легочной артерии происходит не одномоментно, а постепенно в течении неонатального периода. Так, через 2 часа после рождения давление у 70% новорожденных детей давление в легочной артерии ниже, чем в аорте, через 4 часа – у 80% детей, через 9 часов – у 90%. Наиболее выраженное снижение давления в легочной артерии происходит на 2-4 день жизни, но только к 6 неделям оно достигает величин 15-25 мм рт.ст., характерных для взрослых [15].

Любые патологические состояния, возникающие в перинатальный период и нарушающие естественные процессы кардиореспираторной адаптации к условиям внеутробной жизни, могут привести к персистирующей переходной циркуляции и стать причиной развития ПЛГН (ПФК) [14, 15, 65, 84].

Эпидемиология.

Частота встречаемости ПЛГН, по данным разных авторов варьирует и составляет 0.2-3.0 на 1000 детей, родившихся живыми [14, 15, 85]. Отмечают [85-87] увеличение заболеваемости у детей, родившихся от матерей с ожирением, бронхиальной астмой, куривших или принимавших во время беременности нестероидные противовоспалительные препараты. По нашим данным [88, 89], у 30% детей, в разгар неонатального сепсиса, развивается ПЛГН. По нашему мнению, этиология и патогенез ее различен и зависит от варианта сепсиса [90]. Достаточно часто (у 20% новорожденных) ПЛГН осложняет течение болезни «гиалиновых мембран [91].

Достаточно часто ПЛГН осложняет течение синдрома аспирации мекония (САМ). Считают [92], что у 15-20% новорожденных детей с САМ возникает ПЛГН.

По данным некоторых исследователей [86] кесарево сечение увеличивает, по сравнению с вагинальными родами, риск возникновения ПЛГН в 3 раза. У детей, родившихся на сроке гестации 34-37 недель или более 41 недели, риск развития данного заболевания увеличивается в 5 раз.

Как правило, данное заболевание встречается у доношенных или переношенных новорожденных, однако нередко на фоне тяжелых форм РДС оно может проявляться и у недоношенных детей. Согласно R.J. Martin, A.A. Fanaroff [14] этот синдром наблюдается у 10% доношенных и недоношенных детей с дыхательной недостаточностью, и остается одной их существенных причин заболеваемости и смертности новорожденных.

Классификация.

Единой классификации ПЛГН на сегодняшний день не существует. В целом, ПЛГН может быть разделена на три основных типа [14, 15, 18].

1. Идиопатическая (первичная) форма, возникающая в результате ремоделирования легочного сосудистого русла, характеризующегося утолщением стенки сосудов и гиперплазией гладкой мускулатуры на фоне длительной хронической внутриутробной гипоксии (около 10-20% от всех случаев ПЛГН).

2. Аномально повышенное легочное сосудистое сопротивление (вазоконстрикция), обусловленное легочными паренхиматозными заболеваниями, такими как

САМ, пневмонии и тяжелые формы РДС. Так, например, при САМ, меконий оказывает непосредственное токсическое воздействие на паренхиму легких, стимулируя выброс цитокинов - интерлейкин-1 и интерлейкин-8. Таким образом, происходит стимуляция выработки эндогенных вазоконстрикторов, таких, как эндотелин-1 и тромбаксан А2.

3. Гипоплазия легочных сосудов как при первичной легочной гипоплазии, так и на фоне врожденных диафрагмальных грыж или объемного процесса в грудной клетке (кистозные гигромы, например).

Этиология.

Как мы уже указывали, ПЛГН является гетерогенным синдромом по патогенезу и этиологии. Вероятно, в будущем, по мере расшифровки конкретных механизмов патогенеза, будут выделены новые синдромы, предполагающие дифференцированную терапию. Можно отметить, что это четко прослеживается уже в настоящее время, поскольку можно выделить несколько основных причин, приводящих к возникновению ПЛГ у новорожденных детей. Среди них:

Идиопатическая. Среди ведущих причин идиопатической ПЛГН выделяют [93-96] длительную внутриутробную гипоксия, приводящую к гиперплазии гладкой мускулатуры сосудов и её распространению до уровня интра-ацинарных артерий, что в свою очередь ведет к высокой сократительной способности этих артерий и повышению сосудистого сопротивления.(1,12) Значительную роль в ремодулировании легочных сосудов играет нарушение выработки и баланса вазоактивных медиаторов [97]. Так в крови новорожденных, страдающих тяжелой ПЛГН, было отмечено снижение уровня циклического гуанозин-монофосфата, отражающего стимуляцию гуанилат-циклазы эндогенной окисью азота (NO). Нарушение синтеза простациклина и реакции на аденилат-циклазу, а также выработка тромбаксана А2 – сосудосуживающего метаболита арахидоновой кислоты – при хронической внутриутробной гипоксии играют не последнюю роль в развитии идиопатической формы ПЛГН. В последнее время появилось множество работ [98-101], исследующих влияние на легочное сосудистое русло плода селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (Selective serotonin reuptake inhibitors-SSRI's), принимаемых матерью в период беременности. Потенциальным механизмом воздействия является прямой сосудосуживающий эффект серотонина и стимуляция пролиферации гладкой мускулатуры сосудистой стенки. С другой стороны, препараты группы SSRI тормозят синтез эндогенной окиси азота, являющегося естественным вазодилататором.

Болезни легких. Многие нозологические формы, возникающие в неонатальный период, приводящие к повреждению паренхимы легких ассоциированы с ПЛГ (см. таблицу 2).

Таблица 2

Болезни легких у новорожденных, ассоциированные с возникновением ПЛГ [13].

Болезни легких	Наличие право-левого шунтирования через артериальный проток	Наличие право-левого шунтирования через открытое овальное окно
Аспирация мекония	+	+
Аспирация околоплодных вод	+	+
Аспирация кровью	+	+
Транзиторное тахипноэ новорожденных	+	+
Диафрагмальная грыжа	+	+
Пневмония	+	+
Гипоплазия легких	+	+
Трахеопищеводный свищ	+	+
Микротромбоз	+	+
Периферическая окклюзия сосудов легких	+	+
Тромбоэмболия	+	+
Врожденная альвеолярная дисплазия	+	+
Врожденная альвеолярная капиллярная дисплазия	+	+
Агенезия френикуса	+	+
Диафрагмальная амиоплазия	+	+
Дефицит сурфактанта	+	+
Кровоизлияния в легкие	+	+

Хотя многие заболевания легких у новорожденных [14, 15, 18, 102] могут сопровождаться возникновением ПЛГ, наиболее часто к ней приводит синдром аспирации мекония. Обусловлено это тем, что частицы мекония содержат возоактивные вещества [92, 103, 104], приводящие к вазоконстрикции. Кроме того, у детей, перенесших САМ, часто возникает сочетанная гипоксия, приводящая к тканевой гипоксии и ацидозу, усугубляющих спазм сосудов малого круга кровообращения. Достаточно часто [13, 14, 18, 105, 106] к возникновению ПЛГН приводят врожденные пороки развития: диафрагмальная грыжа, гипоплазия легких, трахеопищеводный свищ.

При гипоплазии легких из-за недоразвития и нарушения архитектоники легочных сосудов, расправление легких до нормального объема и установление адекватной альвеолярной вентиляции и перфузии не происходит в достаточной степени, что в значительной степени тормозит снижение сопротивления легочных сосудов. Поэтому, в этой группе пациентов наблюдается наибольший уровень смертности среди всех новорожденных, страдающих ПЛГН [14, 107].

Болезни сердца. Среди этих заболеваний, в основном, наследственная и врожденная патология. Среди них:

- Обструкция пульмональных вен;

- Кардиомиопатии (см. таблицу 3). Наиболее частой является постгипоксическая кардиомипатия, протекающая с инфарктом миокарда или без него. Отдельного рассмотрения заслуживает гипертрофическая кардиомиопатия, характеризующаяся большим разнообразием клинических, морфологических и генетических форм. Некоторые из них (митохондриальные цитопатии, синдром Сенгера и т.д.) манифестируют в неонатальном периоде, некоторые – позже.

- Обструкция выходного тракта левого желудочка. В эту группу заболеваний входят врожденные пороки аорты (критический аортальный стеноз, каортация, атрезия аорты и т.д.).

- Другие пороки сердца (см. таблицу 4).

Другие этиологические факторы:

- Инфекционные факторы (наиболее часто к возникновению ПЛГН, приводит пневмония или неонатальный сепсис, вызванный следующими микроорганизмами: Streptococcal группы B, Listeria monocytogenes, Escherichia coli, Haemophilus influenzae. Иногда ПЛГН вызывают и более редкие микроорганизмы;

- Шок любой этиологии, приводящий к развитию ОРДС;

- Факторы связанные с заболеваниями матери и гестационным возрастом (хронический активный гепатит,

Таблица 3

Кардиомиопатии у новорожденных, ассоциированные с возникновением ПЛГ [13 с изменениями].

Тип кардиомиопатии	Наличие право-левого шунтирования через артериальный проток	Наличие право-левого шунтирования через открытое овальное окно
Эндокардиальный фиброэластоз	+	-
Постгипоксическая кардиомиопатия	+	+
Миокардит	-	+
Болезнь Помпе	-	+
Инфаркт миокарда	+	+
Эндокардиальный тромбоз	+	+
Врожденная трикуспидальная недостаточность	-	+
Гипертрофическая кардиомиопатия	-	+

Таблица 4

Врожденные пороки сердца, ассоциированные с возникновением ПЛГН [13].

	Наличие право-левого шунтирования через артериальный проток	Наличие право-левого шунтирования через открытое овальное окно
Аномалия Эбштейна	+	-
Трикуспидальная атрезия	+	+
Стеноз легочной артерии	-	+
Атрезия легочной артерии	-	+
Нарушения архитектоники легочных сосудов	+	+
Транспозиция магистральных артерий	+	+
Венозные внутрилегочные дренажи без обструкции	-	+

трансплантация костного мозга в анамнезе, анемия, лихорадка и т.д.);

- «Акушерские факторы» (кесарево сечение, полицитемия у новорожденного, фетоматеринская трансфузия и т.д.);
- Лекарственные препараты, применяемые беременной женщиной (аспирин, индометацин, салицилаты и др.).

Диагностика.

Как это принято в неонатологии при рассмотрении других нозологических форм, в первую очередь необходимо выявить новорожденных, находящихся в «группе риска». Выше, мы подробно останавливались на этиологии ПЛГН. По сути, все вышеперечисленные заболевания, позволяют отнести ребенка в «группу риска». Еще раз вычленим те состояния, при которых ПЛГН развивается наиболее часто:

- Паренхиматозные легочные заболевания;
- Наличие пневмонии или САМ;
- Объемные процессы в грудной клетке;
- Врожденные диафрагмальные грыжи;
- Легочная гипоплазия (синдром Поттера, например);
- Длительные нарушения сердечного ритма плода в антенатальный период;
- Сочетанная гипоксия (острая интранатальная на фоне хронической внутриутробной);
- Инфекционные поражения (сепсис);
- Шок.

Как правило, физикальное обследование при ПЛГН малоинформативное. Клиническая картина включает в себя признаки дыхательной недостаточности с выраженным тахипноэ, практически без участия вспомогательных мышц, выраженные нарушения перфузии, причем не только периферической. Нередко можно отметить сероватый оттенок кожи и цианоз. Определяется значительное снижение оксигенации артериальной крови, причем предуктальные показатели, как правило, ниже постдуктальных, как результат право-левого шунтирования на уровне артериального протока. При аускультации сердца выслушивается акцентированный одиночный второй тон, а так же систолический шум, обусловленный трикуспидальной регургитацией.

Фактически, синдром ПЛГН следует заподозрить у любого новорожденного, имеющего перечисленные ранее факторы риска в анамнезе и тяжелые дыхательные расстройства. При исключении шунтирования крови через патологические анатомические шунты (врожденные пороки сердца «синего» типа), любой новорожденный, у которого имеется зависимость от высокой концентрации кислорода и «жестких» параметров вентиляции должен рассматриваться как потенциально имеющий ПЛГН. В этой связи зачастую лечебные мероприятия, рассмотренные ниже, могут быть использованы для постановки диагноза ПЛГН ex juvantibus. При этом возможна ранняя диагностика ПЛГН.

Диагностика синдрома ПЛГН включает в себя электрокардиографические, рентгенологические, ультразвуковые и лабораторные критерии.

Электрокардиография часто отражает признаки гипертрофии или перегрузки правых отделов сердца, cor pulmonale (рисунок 4). Cor pulmonale определяется как

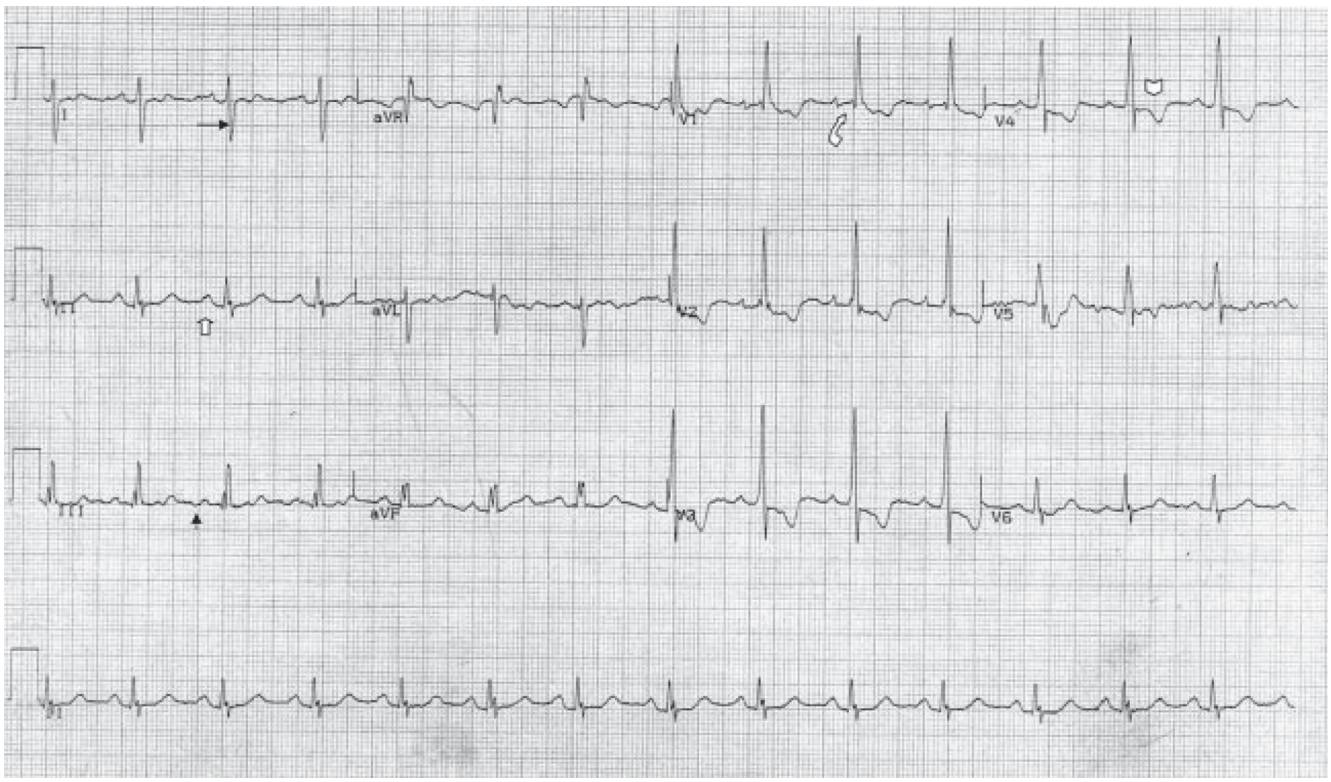


Рис. 4. ЭКГ критерии легочной гипертензии. (Rothstein R. et al., 2009) [108]. ЭКГ демонстрирует признаки перегрузки и гипертрофии правого желудочка (белый шеврон), отклонение оси сердца вправо (черная стрелка), увеличение правого предсердия (прямая белая стрелка) и неполную блокаду правой ножки пучка Гиса (кривая белая стрелка).

увеличение размеров правого желудочка с его гипертрофией в ответ на повышение давления в бассейне легочных артерий.

Рентгенограмма грудной клетки. Также как и физикальное, рентгенологическое обследование помогает выявить сопутствующие легочные заболевания, такие как САМ (рис.5), синдромы утечки воздуха (рис.6), диафрагмальные грыжи (рис.7), пневмонии (рис.8). Размеры сердца при ПЛГН обычно не изменены, или наблюдается небольшое расширение его границ при развитии cor pulmonale.

Эхокардиография и ДопплерКГ являются «золотым стандартом» диагностики ПЛГН. В первую очередь, обследование позволяет исключить врожденные пороки сердца и сосудов, а так же выявить дисфункцию миокарда. Определение направления тока крови, давление в сосудах и его градиент позволяют либо исключить, либо подтвердить диагноз ПЛГН. Патогномоничным является наличие в систолу право-левого шунтирования через артериальный проток и овальное окно, уплощение или смещение влево межжелудочковой перегородки, трикуспидальная регургитация с градиентом давления 40-60 мм рт. ст. Как правило, в период диастолы отмечается лево-правое шунтирование, однако при очень высоком сопротивлении легочных сосудов шунтирование из легочной артерии в аорту может наблюдаться и в диастолу.

Рис. 5. Рентгенограмма ребенка с синдромом аспирации мекония (САМ).

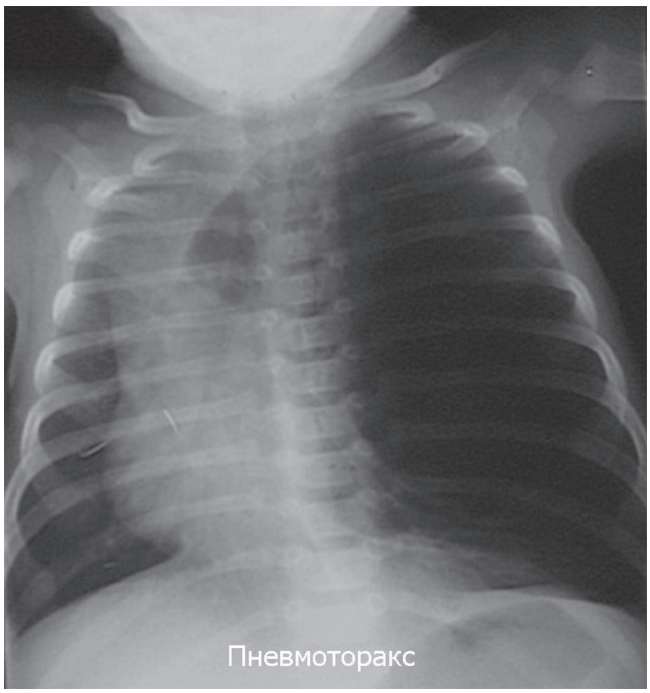


Рис. 6. Рентгенограмма ребенка с синдромом утечки воздуха.

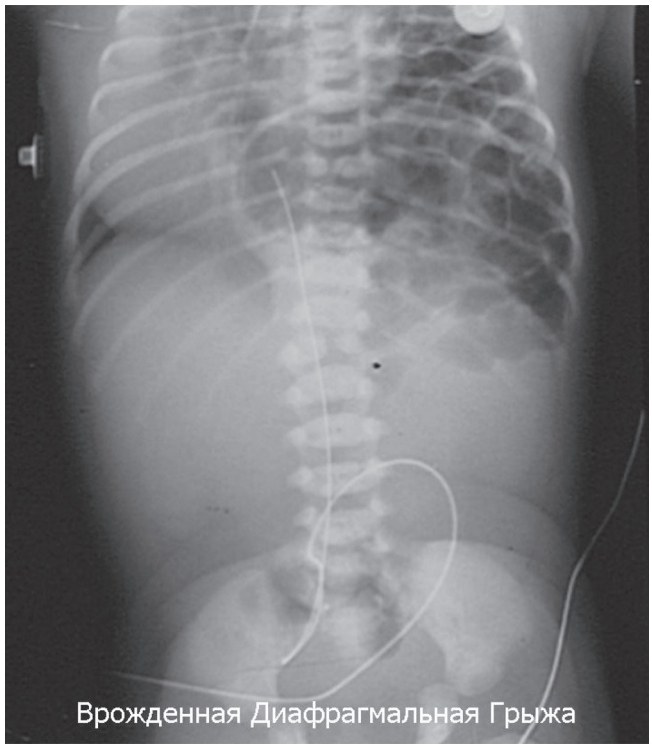


Рис. 7. Рентгенограмма ребенка с врожденной диафрагмальной грыжей.

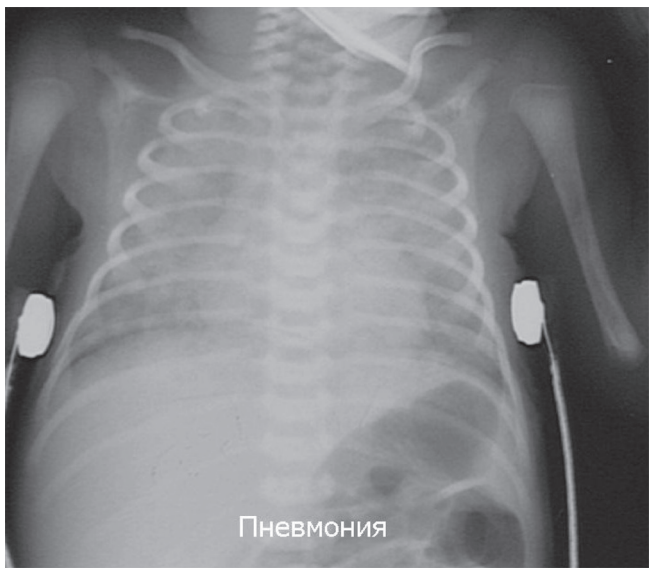


Рис. 8. Рентгенограмма ребенка с двусторонней пневмонией.

Ультразвуковые критерии диагностики синдрома ПЛГН включают в себя [109, 110]:

1. Признаки трикуспидальной регургитации (рис. 9).

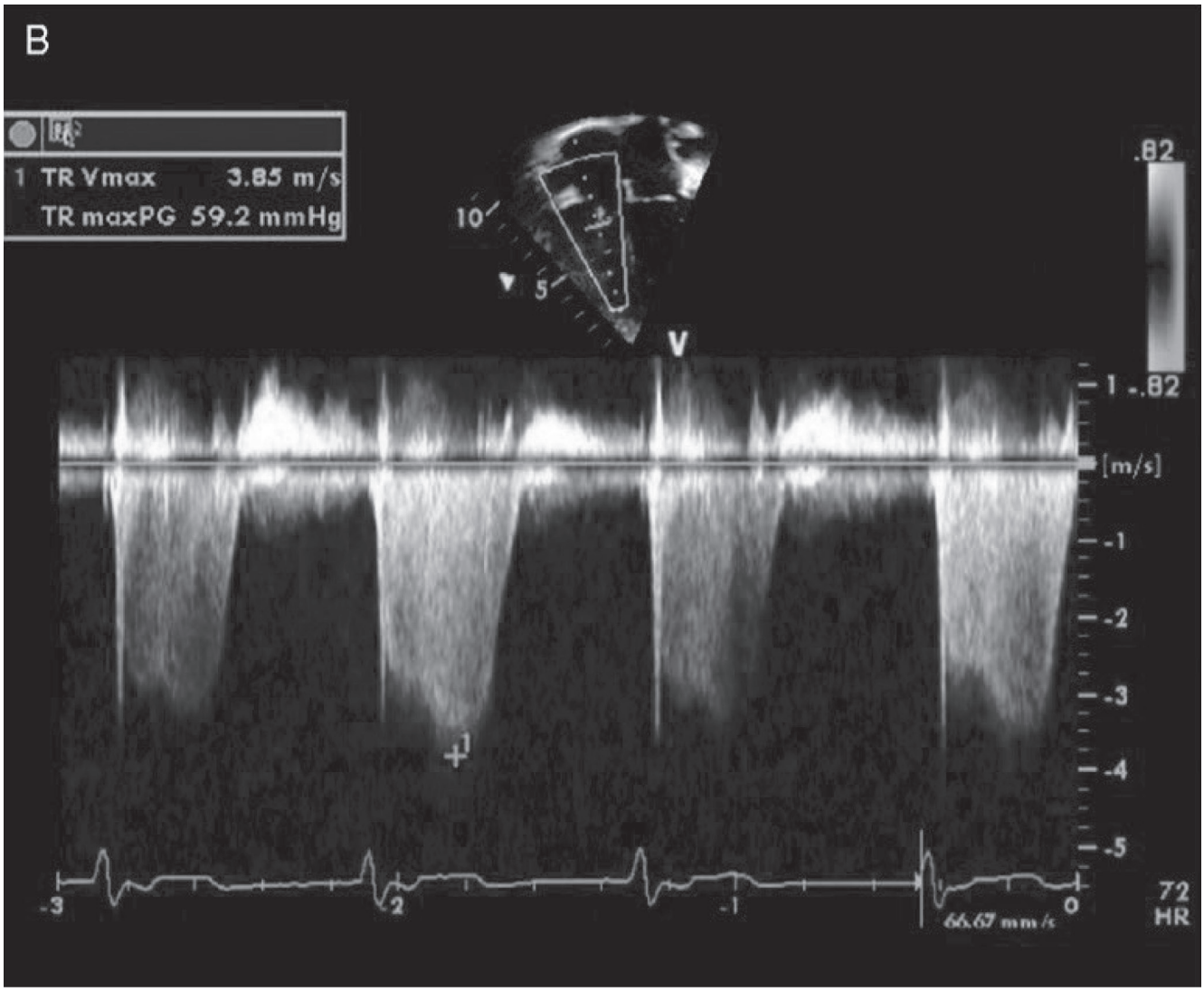


Рис. 9. Оценка систолического лёгочного артериального давления на основании пиковой скорости трикуспидальной регургитации.

Являются наиболее точными в диагностике ПЛГН. Допплеровское определение скорости регургитации на трикуспидальном клапане (ТК) дает возможность через уравнение Бернулли ($\rho = 4\ Vmax^2$, где ρ – градиент давления в мм рт. ст., Vmax - пиковая скорость обратного кровотока) и давление в правом предсердии (ПП) рассчитать давление в правом желудочке (ПЖ):

ПЖ давление = ПП давление + ТК градиент давления

где: ПП давление обычно принимается равным 5-10 мм рт. ст.*

*Систолическое легочное артериальное давление приблизительно равно правожелудочковому систолическому давление при условии отсутствия легочного стеноза. Следовательно, систолическое давление в легочной артерии эквивалентно разнице давления в систоле между ПЖ и ПП, плюс давление в ПП. Если давление в ПП измеряется инвазивно, то оно может быть прибавлено для получения приблизительного систолического давления в легочной артерии. У спонтанно дышащих новорожденных младенцев давление в ПП очень низкое, приближается к нулю, так, что ПП давление может быть фактически игнорировано, а разница давления между ПЖ и ПП может считаться фактически равной систолическому легочному артериальному ПП давлению. У вентилируемых младенцев, особенно при наличии правожелудочковой недостаточности, ПП давление обычно выше, между 5 и 10 мм рт. ст. Допущение на RA давление у этих младенцев является ощутимым, и 5-10 мм рт. ст. могут быть прибавлены к разнице давлений ПЖ- ПП. На практике изменения разницы давлений между ПЖ и ПП значительно больше, чем ПП давление, так что ПП давление является относительно малозначимым, особенно при серийных (динамических) измерениях, и ими можно пренебречь при большинстве обстоятельств.

TR V max – пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации; TR max PG – градиент давления на трикуспидальном клапане.

2. Расширение правых отделов сердца, легочной артерии (ЛА), пролабирование клапана ЛА в полость правого желудочка (ПЖ) в диастолу, уплощение или смещение межжелудочковой перегородки (МЖП) влево, если давление в ЛА превышает системное.

3. Функционирующий боталлов проток с наличием право-левого шунта, в том числе у доношенных детей.

4. Соотношение AT/ET и PEP/ET, где ET (ejection time) - время изгнания правого желудочка, время от начала потока до его окончания; AT (acceleration time) - вре-

мя до пиковой скорости или время ускорения кровотока, PEP (pre-ejection time) – время предызгнания потока, отражающее период напряжения систолы, измеряется от зубца Q на ЭКГ до открытия клапанов.

5. Право-левое шунтирование через открытое овальное окно (ООО).

6. Фракция выброса и ударный объем (УО) сердца. Учитывая наличие дуктального шунтирования, полезным представляется определение сердечного выброса раздельно правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ) через расчет интеграла линейной скорости в выносящих трактах ЛЖ и ПЖ по формуле:

$$УО = CSA \times VTI,$$

где CSA – площадь поперечного сечения сосуда ($см^2$), VTI – интеграл линейной скорости, рассчитывается по формуле:

$$VTI = ET \times V\ mean,$$

где ET – время изгнания, а V mean – средняя скорость потока (см/с).

Лабораторные исследования. Газы артериальной крови – идеальным способом забора артериальной крови является взятие крови из катетера, находящегося в пупочной артерии или в левой радиальной артерии. Важно, чтобы забор крови производился постдуктально, поскольку уровень PaO_2 предуктальной крови может быть выше из-за того, что право-левое шунтирование происходит на уровне артериального протока. Разница между предуктальным PaO_2 (правая рука) и постдуктальным PaO_2 может составлять 15-30 мм рт. ст., что является патогномоничным для ПЛГН. Знание степени оксигенации артериальной крови (PaO_2) в сочетании с уровнем вдыхаемого кислорода (FiO_2) позволяет вычислить как альвеолярно-артериальный градиент ($AaDO_2$), так и индекс оксигенации (OI) по следующим формулам:

$$OI = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100}{PaO_2}$$

где MAP – среднее давление в дыхательных путях,

$$AaDO_2 = FiO_2 (P - 47) - PaO_2 - PaCO_2 [FiO_2 + (1 - FiO_2)/R]$$

где P – атмосферное давление, R = 0,8 – дыхательный коэффициент.

При нормальном атмосферном давлении в 760 мм рт. ст. и FiO2 = 1,0 формула выглядит следующим образом

$$AaDO_2 = 713 - (PaO_2 + PaCO_2)$$

Гипервентиляционный гипероксический тест – модифицированный гипероксический тест, помогающий в дифференциальной диагностике «синих» пороков сердца и ПЛГН. Тест проводится в течение 10-15 минут с $FiO_2 = 1,0$ и вентиляцией с частотой 70-90 в 1 мин. (цель – $PaCO_2$ 25-30 мм рт. ст.). При этом у детей с «синими» пороками PaO_2 обычно не поднимается выше 40-60 мм рт. ст., тогда как при ПЛГН PaO_2 может превосходить 100 мм рт. ст.

Развернутый общий клинический анализ крови.

- Уровень гематокрита. Высокий показатель гематокрита свидетельствует о полицитемии и, как правило, повышенной вязкости крови, что может усугублять течение ПЛГН.
- Лейкоцитарная формула поможет диагностировать наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, таких как сепсис и пневмония.
- Часто можно выявить тромбоцитопению, особенно у детей с САМ.

Уровень электролитов сыворотки крови. Важно сохранять нормальный уровень глюкозы и кальция в крови, т.к. гипогликемия и гипокальциемия могут значительно ухудшить течение ПЛГН. Кальций является кофактором синтетазы оксида азота, обеспечивая его нормальную активность. Кроме того, гипокальциемия сама по себе может являться причиной низкого сердечного выброса. Ионы кальция должны нагнетаться в саркоплазматический ретикулум против градиента. Кроме того, разъединение тропомиозиновых мостиков требует гидролиза молекулы аденозинтрифосфата. Уменьшение способности эндоплазматического ретикулума утилизировать кальций из цитоплазмы кардиомиоцитов приводит к повышению его концентрации во время диастолы и тем самым препятствует расслаблению миокарда.

Дифференциальный диагноз.

Результаты лабораторных и инструментальных обследований позволяют провести дифференциальный диагноз ПЛГН, который включает в себя следующие нозологические формы:

- Врожденная диафрагмальная грыжа
- Врожденные «синие» пороки сердца
- Синдром аспирации мекония
- Респираторный дистресс синдром
- Легочная секвестрация
- Легочная гипоплазия
- Альвеолярно-капиллярная дисплазия
- Врожденная недостаточность апопротеина В сурфактанта (SP-B) и др.

Лечение.

Лечение ПЛГН направлено на предотвращение повреждения органов-мишеней от гипоксии, ишемии и баротравмы. Основной целью лечения ПЛГН является снижение легочного сопротивления, вазодилатация, а значит и улучшение оксигенации. Подход к лечению должен быть комплексным, и включать в себя как специфическое лечение ПЛГН, так и лечение основных заболеваний, приводящих к ПЛНГ. Терапия должна начинаться с коррекции факторов, независимо приводящих к вазоконстрикции: гипотермии, гипогликемии, ацидоза, анемии и гиповолемии (таблица 5).

Лечение основных заболеваний. В первую очередь, учитывая частоту встречаемости инфекций (пневмонии, сепсис) в неонатальный период, необходимо оценить необходимость назначения антибактериальной терапии.

Таблица 5

Рекомендации по лечению ПЛГН [111-116, 130, 131].

Начальная терапия:
Коррекция метаболических расстройств: ацидоза, гипогликемии, гипокальциемии
Термонейтральный режим
Респираторная поддержка с целью рекрутмента ателектазированных альвеол: традиционная вентиляция, ВЧ ИВЛ, сурфактант
Оптимизация сердечного выброса и функции ЛЖ: вазопрессоры, инотропы

Легочная вазодилатация:
Ингаляционный оксид азота (iNO) в стартовой дозе 20 ppm при ПЛГН для новорожденных с тяжелыми дыхательными расстройствами и индексом оксигенации OI>25. (Класс I, уровень доказательности A)
Силденафил. Имеются ограниченные доказательства эффективности силденафила в качестве селективного легочного вазодилататора. (Класс IIb, уровень доказательности B)
Другие направления терапии:
Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) показана доношенным с тяжелой ПЛГН и/или гипоксемией, рефрактерной к iNO, несмотря на оптимизацию вентиляции и обеспечение адекватного сердечного выброса. (Класс I, уровень доказательности A)
ВЧ ИВЛ. У новорожденных с паренхиматозыми поражениями легких (САМ, ОРДС, пневмония) ВЧ ИВЛ зачастую является эффективной для расправления легких и усиления терапевтического воздействия iNO. (Класс IIa, уровень доказательности B)
Сурфактант. Введение экзогенного сурфактанта зачастую является эффективным для расправления легких и предупреждения инактивации собственного сурфактанта при паренхиматозых поражениях легких. (Класс IIa, уровень доказательности A)
Алкалоз, индуцированный гипокапнией или инфузией бикарбоната может приводить к транзиторному улучшению оксигенации. Однако, следует принимать во внимание недостаточные доказательства его эффективности и потенциальную возможность повреждения легких и головного мозга. (Класс III, уровень доказательности B).

Перспективные направления терапии:
Ингаляционные аналоги простациклина (Илопрост, Простациклин)
Рекомбинантная человеческая супероксиддисмутаза (rhSOD)
Активаторы гуанилатциклазы (BAY 41-2272)
Рекомбинантный человеческий фактор роста сосудистого эндотелия
Ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы (Фазудил)
Пентоксифиллин (трентал)
Вазопрессин
Антагонисты рецептора к эндотелиину 1

Сочетание антибиотиков, назначаемых новорожденным детям, страдающим дыхательной недостаточностью, вызванной инфекционным процессом, производится индивидуально. В разных странах мира и, соответственно, в центрах для новорожденных имеется расхождения в рекомендациях и принятых протоколах. Тем не менее, общей рекомендацией для начала стартовой терапии может служить назначение полусинтетических пенициллинов в сочетании с аминогликозидами, (например, ампициллина с гентамицином, или пиперациллин/тазобактама с амикацином в соответствии с общепринятыми дозами). При наличии объемных процессов в грудной клетке необходимо оценить необходимость хирургической коррекции, однако, не всегда тяжесть состояния, обусловленная дыхательными и гемодинамическими расстройствами, позволяет проводить хирургическое вмешательство даже при наличии показаний, особенно в начале проведения консервативной терапии. Решение о хирургическом вмешательстве должно приниматься консилиумом неонатологов и детских хирургов.

Оксигенотерапия. Кислород, являясь естественным вазодилататором, играет ведущую роль в лечении ПЛГН. Рекомендуется начинать терапию подачей 100% кислорода детям с ПЛГН для достижения вазодилятоционного эффекта. Целью оксигенации должно быть достижение PaO_2 50-90 мм рт. ст. (сатурация >90%). Однако лишь в у небольшого процента детей с развившейся ПЛГН можно обойтись только назначением кислорода. Если у ребенка невозможно достигнуть сатурации свыше 90% необходимо использовать другие терапевтические меры, способствующие нормальной оксигенации органов и тканей.

Искусственная вентиляция легких [13-15]. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН) характеризуется тяжелой гипоксемией, которая по тяжести не соответствует клиническим проявлениям легочного заболевания. Существует небольшое количество данных для обоснования традиционной респираторной терапии, основанных на контролируемых клинических исследованиях [108, 112, 113]. Принципы лечения основываются, главным образом, на легочной патофизиологии. Стратегии механической вентиляции при ПЛГН должны снижать легочную вазоконстрикцию и улучшать легочной кровоток. Известно, что гипоксемия и ацидоз повышают легочное артериальное давление в неонатальной легочной циркуляции. Следовательно, регулировки вентилятора направлены на предотвращение гипоксемии и респираторного ацидоза. Гипоксемия может быть предотвращена путем поддержания артериального PO_2 в пределах 70-100 мм рт. ст. Если оксигенация чрезвычайно лабильна, могут быть использованы более высокие установки в отношении рекомендуемых цифр оксигенации (PaO_2 >100 мм рт. ст.), хотя преимущества и недостатки такой стратегии не оценены. Коррекция ацидоза может достигаться путем умеренной гипервентиляции (для поддержания $PaCO_2$ в пределах 30-35 мм рт. ст.) и параллельной инфузии натрия бикарбоната (0,25-1,0 ммоль/кг/час) для поддержания pH в пределах 7,45-7,5. Ретроспективные клинические данные свидетельствуют о том, что алкалоз, оптимизированный вентиляцией,

может быть более полезен, чем индуцированный только инфузией соды. Важно также, чтобы ребенок с ПЛГН был достаточно хорошо седирован, а при необходимости и плегирован.

В многоцентровом ретроспективном исследовании, в котором гипервентиляция использовалась у почти двух третей новорожденных, она снижала риск применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) без повышения потребности в O_2 к 28 дню жизни. Наоборот, только использование щелочи сопровождалось повышением частоты использования ЭКМО. Хотя показано, что гипервентиляция снижает легочное давление и улучшает оксигенацию, существуют проблемы, касающиеся возможных опасностей, связанных с индуцированным респираторным алкалозом. Очень низкое $PaCO_2$, в пределах 20-25 мм рт ст. и менее, вызывает церебральную вазоконстрикцию, и может приводить к тяжелым отдаленным неврологическим осложнениям. В одном из исследований, необходимость в пролонгированной гипервентиляции у новорожденных с ПЛГН сопровождалась ухудшением неврологических исходов. Волюмотравма, сопровождающая гипервентиляцию, может приводить к развитию утечки воздуха. Важно помнить, что значительное повышение частоты вентиляции (60-80 в 1 мин.) может фактически снижать, а не повышать минутную вентиляцию, в зависимости от используемого вентилятора. Поэтому, при относительно высокой частоте вентиляции, последующие попытки повысить минутную вентиляцию должны направляться на увеличение дыхательного объема, обычно путем повышения пикового инспираторного давления, снижения ПДКВ и/или оптимизации соотношения времени вдоха / времени выдоха.

После первых 3-5 дней жизни наблюдается, как правило, переходный период, когда показатели оксигенации стабилизируются. На протяжении переходного периода наблюдается меньше колебаний PaO_2, так как легочные сосуды становятся менее чувствительными к изменениям артериального pH и $PaCO_2$. Гипервентиляция обычно может быть прекращена постепенно (за 1-2 дня), а установки вентилятора регулируются для достижения нормальных газов крови с возможностью последующей экстубации. При использовании оксида азота или HFOV они также постепенно уменьшаются в интенсивности и отменяются. Чрезмерно быстрое отучение от вентилятора и вазодилятирующей поддержки обычно приводит к рецидивированию шунтирования.

При невозможности достижения адекватного газообмена, а также на поздних стадиях лечения ПЛГН достаточно распространенной является высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧО ИВЛ), которая позволяет избежать, (или снизить частоту) баротравмы и волюмотравмы, и, таким образом, предотвратить развитие ятрогенных осложнений. Принято использовать т.н. щадящий режим ВЧО ИВЛ, когда MAP (среднее давление в дыхательных путях) выставляется на 2 см водн. ст. выше, чем при традиционной ИВЛ, частота 10-12 Гц, ΔP 30-35 см водн. ст. Коррекцию параметров производят согласно показаниям газов крови по следующим принципам (таблица 6). Лечение высокочастотной осцилляторной вентиляцией в сочетании с оксидом азота может быть более полезно при ПЛГН, чем эти методики, используемые отдельно.

Оксид азота (NO). NO действует опосредованно через систему циклического ГМФ на гладкую мускулатуру сосудов, вызывая её расслабление, является ингибитором тромбообразования, снижая агрегацию тромбоцитов. Поскольку молекула оксида азота быстро разрушается, то при применении NO в виде ингаляции оказывается практически избирательный эффект на легочные сосуды, тогда, как артериальное системное давление остается стабильным. Использование оксида азота может быть хорошей альтернативой применению медикаментозного лечения, оказывая наибольший эффект в сочетании с ВЧ ИВЛ.

Начальная доза (концентрация) оксида азота составляет 20 частей на миллион (pars per million, ppm), и может быть увеличена до 40 ppm. Дальнейшее увеличение концентрации не рекомендовано [118, 119], уровень в 80 ppm считается токсичным.

При взаимодействии с кислородом NO образует двуокись азота – NO_2 – потенциально токсичный газ, требующий постоянного мониторинга. Его концентрация не должна превышать 5 ppm.

При применении оксида азота необходимо проводить постоянный мониторинг метгемоглобина (MetHb), образующегося при взаимодействии оксида азота и оксигемоглобина. Первое определение концентрации MetHb производится сразу же после начала лечения оксидом азота. В дальнейшем – через 4 часа в течение первых суток после начала терапии, а затем – каждые 24 часа. Уровень MetHb не должен превышать 4%.

Повышение уровня MetHb > 4% или NO_2 > 5 ppm требует снижения концентрации оксидом азота на 5 ppm.

Снижение концентрации оксида азота должно производиться постепенно, при соблюдении следующих параметров газов крови: pH 7,4 -7,45, PO_2 >60 мм рт. ст.

Отмена NO производится в течение 1-2 суток, так как внезапное прекращение ингаляции этого газа может привести к «синдрому отмены» и резкому ухудшению оксигенации. Каждое последующее снижение дозы составляет 5 ppm и производится не ранее 4 часов после

Таблица 6

Коррекция параметров ВЧО ИВЛ. [117, 118].

Гипервентиляция	Гиповентиляция	Гипероксемия	Гипоксемия
Снизить ΔP	Повысить ΔP	Снизить FiO_2	Повысить FiO_2
При низком ΔP можно снизить частоту на 1-2 Гц	При высоком ΔP можно повысить частоту на 1-2 Гц	Снизить MAP на 1-2 см водн. ст.	Поднять MAP на 1-2 см водн. ст.

предыдущего снижения.

Поддержка кровообращения необходима для нормального наполнения правого желудочка и сердечного выброса, а также для поддержания нормального системного кровяного давления. Для улучшения доставки кислорода в ткани, следует поддерживать уровень гематокрита не ниже 40-45%, что, при необходимости, достигается переливанием эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов. Объем инфузионной терапии – в настоящее время предпочтение отдается рестриктивной инфузии при условии коррекции исходной волемии и оптимизации венозного возврата к сердцу.

Лекарственные препараты, применяемые для терапии ПЛГН, можно разделить на следующие группы:

Инотропные препараты. Поддержание системного артериального давления выше уровня сопротивления легочных сосудов уменьшает право-левое шунтирование крови через ОАП и овальное окно, увеличивает легочный кровоток, и, таким образом, улучшает оксигенацию тканей.

Допамин увеличивает сопротивление системных сосудов, воздействует на сердечный выброс, в низких дозах обладает селективным сосудорасширяющим действием на почечные артерии. Следует отметить, что использование доз выше 20 мкг/кг/мин. при ПЛГН может привести и к легочной вазоконстрикции (индивидуально). Рекомендованные дозы: 2,5-20 мкг/кг/мин. Инфузию допамина рекомендуется начинают с низких доз (5-10 мкг/кг/мин.) и повышать их, соответственно изменениям системного давления и клиническому эффекту.

Добутамин увеличивает сократительную способность миокарда, воздействует больше на сердечный выброс, чем на системное давление. Рекомендованные дозы: 2,5-25 мкг/кг/мин. Так же как и допамин, введение добутамина рекомендовано начинать с более низких доз, с последующим их увеличением [120, 121].

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ).

Милринон является селективным ингибитором ФДЭ–III, приводящим к повышению уровня внутриклеточного цАМФ и внутриклеточного кальция в клетках миокарда. Этот препарат оказывает положительное инотропное и сосудорасширяющее действие одновременно. Эффект вазодилатации возникает в результате повышения уровня цГМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов. Как и другие ингибиторы ФДЭ–III, милринон увеличивает сердечный выброс, не повышая при этом общего потребления кислорода в миокарде (Hines R., 2011). Согласно американской организации FDA (Food & Drugs Association), при длительном внутривенном введении милринон не обладает канцерогенным или тератогенным эффектом. Безопасность и эффективность этого препарата у детей до конца не изучена. В России назначение милринона при беременности и лактации запрещено. Доза насыщения 75 мкг/кг в течение часа, с немедленным переходом к поддерживающей дозе 0,25-0,75 мкг/кг/мин. Рекомендуется начинать с низких доз, постепенно проводя титрование с «шагом» по 0,25 мг/кг/мин. Лечение должно проводиться под тщательным гемодинамическим контролем. Среди побочных эффектов милринона стоить отметить желудочковые аритмии (12,1%), системную гипотензию (2,9%), тромбоцитопению (0,4%), гипокалемию (0,6%). [122]

Силденафил является селективным ингибитором ФДЭ-V. Расслабление стенки легочных сосудов происходит в результате аккумуляции цГМФ в клетках гладкой мускулатуры легочных сосудов. Отмечен синергизм силденафила с оксидом азота (NO) как при длительном применении, так и при применении по острым показаниям. В связи с этим назначение силденафила в сочетании с нитроглицерином или нитропруссидом противопоказано. Возможно как внутривенное введение [123-125], так и энтеральный прием. Внутривенная доза насыщения – 0,4 мг/кг в течение 3 часов. Поддерживающая доза – 1,6 мг/кг/сут. или 0,067 мг/кг/час. Энтеральные дозы – 0,5-2 мг/кг через каждые 6-12 часов.

Простагландины. Метаболиты арахидоновой кислоты, воздействующие непосредственно на гладкую мускулатуру сосудов, расслабляя её, и вызывающие дезагрегацию тромбоцитов.

Флолан (epoprostenol sodium) – простациклин (PGI2, PGX) назначается внутривенно в дозе 2-12 нг/кг/мин.

Илопрост (иломедин) – PGI2, назначается внутривенно в дозе 4-16 нг/кг/мин. В последнее десятилетие появились работы относительно применения простациклина в ингаляциях, однако до сих пор нет рекомендаций относительно доз и длительности применения [126, 127]. При назначении простагландинов следует помнить о возможности увеличения размеров ОАП на фоне лечения.

При недоступности вышеуказанных препаратов можно использовать (с осторожностью) гипотензивные препараты

Сульфат магния ($MgSO_4$). Необходимо проводить тщательный мониторинг системного давления во избежание последствий системной вазодилатации. Доза насыщения 200 мг/кг в течение 30 минут, и, в дальнейшем – 50-150 мг/кг/час. Уровень магния в крови не должен превышать 5-7 ммоль/л [128, 129].

Толазолин. Неселективный α-адреноблокатор. При введении в вены головы может наблюдаться практически селективная легочная вазодилатация. Доза насыщения 1 мг/кг в течение 30 минут. Поддерживающая доза 0,16 мг/кг/час [14].

Натрия нитропруссид. Расслабляет гладкую мускулатуру как артериол, так и вен, понижает общее периферическое сопротивление сосудов и венозный тонус, уменьшает артериальное давление, пост- и преднагрузку на миокард. Снижает потребность миокарда в кислороде и улучшает его функции при низком выбросе. Применяется в дозе 0,2-6 мкг/кг/мин.

Анальгезия и седация.

Гипоксия сама по себе является причиной дискомфорта. Боль, беспокойство и отсутствие синхронизации с ИВЛ вызывают дополнительный выброс катехоламинов, приводящий к повышению сопротивления легочных сосудов, что, в свою очередь, усугубляет гипоксию. Для седации у новорожденных принято использовать препараты группы опиатов:

Морфина гидрохлорид. Доза насыщения составляет 100-150 мкг/кг/час внутривенно. Поддерживающая доза – 10-20 мкг/кг/час. Отмена препарата производится с постепенным снижением дозы.

Фентанил. Нет необходимости в дозе насыщения. Поддерживающая доза – 1-5 мкг/кг/час. При необходимости возможен болюс 0,5-4,0 мкг/кг. Можно повторять каждые 4 часа.

Миорелакация. Рекомендуется назначать лишь у тех детей, у которых при использовании максимальных доз опиатов невозможно достигнуть полной синхронизации с ИВЛ. Категорически не рекомендовано назначать препараты данной группы без использования седативных препаратов (только, как препарат «второго эшелона»).

Векурония бромид (Норкурон). Доза составляет 30-50 мкг/кг/болюсно. Можно повторять каждые 1-3 часа.

Пипекурония бромид (Ардуан). Доза составляет 50-60 мкг/кг/болюсно каждые 1-3 часа.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [132-134].

ЭКМО – инвазивный экстракорпоральный метод насыщения крови кислородом (оксигенации). Для проведения ЭКМО к больному подсоединяют мембранный оксигенатор. При венозно-артериальной канюляции (ВАК) кровь забирается из венозного русла, очищается, насыщается кислородом и подаётся в артериальное русло (рис. 10). При проведении процедуры новорождённым для компенсации объёма крови, циркулирующего в аппарате, используется донорская кровь. На протяжении всего курса ЭКМО ребенок продолжает находиться на искусственной вентиляции.

Показания к ЭКМО:

- Отсутствие эффекта от других методов лечения, включая ВЧО ИВЛ и оксид азота.
- Индекс оксигенации (OI) выше 40 в 3-4 последовательно взятых анализах газов артериальной крови.
- Альвеолярно-артериальный градиент (AaDO2) 600 и выше в течение 8-12 часов.

Противопоказания к ЭКМО:

- Недоношенность менее 34 недель.
- Вес менее 2000 грамм.
- Внутрижелудочковые кровоизлияния II-IV степени (ВЖК).
- Другие продолжающиеся кровотечения.
- Врожденные пороки сердца.
- ИВЛ более 10-14 дней.
- Хронические заболевания легких (БЛД).

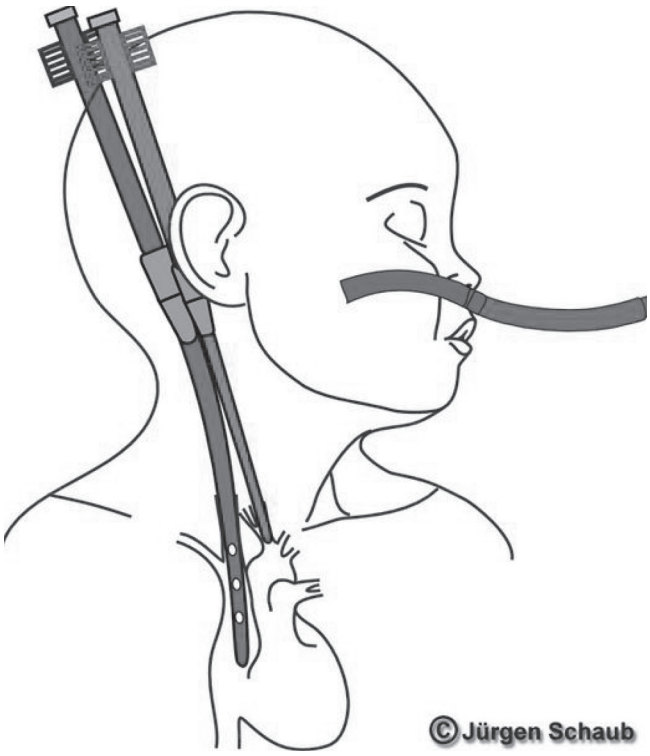


Рис. 10. Схема подключения аппарата к новорождённому через ВАК, артериальный и венозный катетеры вводятся в левое и правое предсердие соответственно (Из Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), 2007. http://de.wikipedia.org).

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Гарвей В.* Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных. - Издательство Академии Наук СССР, 1948. - 232 с.

2. *Novelo S. Limon Lason R., Bouchard F.* Un nouveau syndrome avec cyanose congenitale: la persistence du canal arterial avec hypertension pulmonaire. - Paris, 1950, ler Congres de Mondial de Cardiolegie. - p. 452-453.

3. *Keith J.D., Forsyth C.* Aortography in infants // Circulation. – 1950. – Vol. 2. - P. 877-914

4. *Evertl N.B., Johnson R.T.* A study of the time of closure of the ductus arteriosus using radiophosphorus (abstract) // Anat. Rec. – 1950. – Vol. 106. - P. 194

5. *Lind J., Wegelius C.* Changes in circulation at birth // Acta Pediatr. – 1952. – Vol.42. – P. 495-496

6. *Burchell H.B., Swan H.J., Wood E.H.* Demonstration of differential effect on pulmonary and systemic arterial pressure by variation in oxygen content of inspired air in patients with patent ductus arteriosus and pulmonary hypertension // Circulation. – 1953. – Vol. 8. - P. 681-694

7. *Lind J., Wegelius C.* Human fetal circulation : Changes in the cardiovascular system at birth and distrurbance of postnatal closure of the foramen ovale and ductus arteriosis // Quant Biol. – 1954. - Vol. 19. - P. 109-125.

8. *Eldridge F.L., Hultgren H.N., Wigmore M.E.* The physiologic closure of the ductus arteriosus in the newborn infant // J.Clin. Invest. – 1955. - Vol. 34. - P. 987-996.

9. *James L.S., Rowe R.D.* The pattern of response of pulmonary and systemic arterial pressures in newborn and older infants to short periods of hypoxia // J. Pediatric. – 1957. - Vol. 51. - P. 5-11.

10. *Stahlman M.* Treatment of cardiovascular diseases of the newborn // Pediatr.Clin.North.Am. – 1964. - Vol. 11. - P. 363-400.

11. *Stahlman M., Shepard F.M., Young W.C. et al.* Assessment of cardiovascular status of infants with hyaline membrane disease / In The Heard and Circulation in the Newborn and Infant, D. Cassels ed. - New York: Grune and Stratton, 1965. - P. 121-129.

12. *Gersony W.M., Duc G.V., Sinclair J.C.* "PFC" syndrome (persistence of the fetal circulation) // Circulation. – 1969. - № 40S, (abstract). - P. 87.

13. *Long W.A.* Persistent pulmonary hypertension of the newborn / Fetal and neonatal cardiology (Ed. Long A.W.). - W.B. Saunders company, London; 1990. - P. 627- 655.

14. *Steinhorn R.H.* Pulmonary Vascular Development / Neonatal-Perinatal Medicine. Ed. Fanroff & Martin's. - 9th edition. - Elsevier, 2011. - P. 1216-1222.

15. *Шабалов Н.П.* Неонатология. Том 1. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. - С. 660-669.

16. Болезни сердца и сосудов. Под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф.Люшера, П.В.Серруиса. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – С. 315-316.

17. *Zahka K.G.* Cardiovascular Problems of the Neonate / Neonatal-Perinatal Medicine. Ed. Fanroff & Martin's. - 9th edition. - Elsevier, 2011. – P. 1267-1278.

18. *Неонатология.* Национальное руководство. Ред. Н.Н.Володина. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – С. 93-105.

19. *Gao Y., Raj J.U.* Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn // Physiol.Rev. – 2010. - Vol. 90. - P. 1291-1335.

20. *Roofthooft M.T., Elema A., Bergman K.A., Berger R.M.* Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn // Pulm. Med. 2011, 2011, 858154.

21. *Weijerman M.E., van Furth A.M., van der Mooren M.D. et al.* Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome // Eur. J. Pediatr. - 2010. - Vol. 169, № 10. - P. 1195-1199.

22. *Oishi P., Datar S.A., Fineman J.R.* Advances in the management of pediatric pulmonary hypertension // Respir. Care. - 2011 Sep. - Vol. 56, № 9. - P. 1314-1339.

23. *Cornfield D.N., Chatfield B.A., McQueston J.A. et al.* Effects of birth-related stimuli on l-arginine-dependent pulmonary vasodilation in ovine fetus //Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1992. - Vol. 262. - P. 1474–1481.

24. *Tristani-Firouzi M., Martin E.B., Tolarova S. et al.* Ventilation-induced pulmonary vasodilation at birth is modulated by potassium channel activity // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1996. - Vol. 271. - P. 2353–2359.

25. *Hooper S.B., Harding R.* Fetal lung liquid: a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1995. - Vol. 22. - P. 235–247.

26. *Hooper S.B., Kitchen M.J., Wallace M.J. et al.* Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth // FASEB J. – 2007. - Vol. 21. - P. 3329–3337.

27. *Hooper S.B., Wallace M.J.* Role of the physicochemical environment in lung development // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2006. - Vol. 33. - P. 273–279.

28. *Polglase G.R., Wallace M.J., Grant D.A., Hooper S.B.* Influence of fetal breathing movements on pulmonary hemodynamics in fetal sheep // Pediatr. Res. – 2004. - Vol. 56. - P. 932–938.

29. *Vilos G.A., Liggins G.C.* Intrathoracic pressures in fetal sheep // J. Dev. Physiol. – 1982. - Vol. 4. - P. 247–256.

30. *Hooper S.B.* Role of luminal volume changes in the increase in pulmonary blood flow at birth in sheep // Exp. Physiol. – 1998. - Vol. 83. - P. 833–842.

31. *O'Toole S.J., Karamanoukian H.L., Sharma A. et al.* Surfactant rescue in the fetal lamb model of congenital diaphragmatic hernia // J. Pediatr. Surg. – 1996. - Vol. 31. - P. 1105–1108.

32. *Topulos G.P., Brown R.E., Butler J.P.* Increased surface tension decreases pulmonary capillary volume and compliance // J. Appl. Physiol. – 2002. - Vol. 93. - P. 1023–1029.

33. *Rairigh R.L., Le Cras T.D., Ivy D.D. eta al.* Role of inducible nitric oxide synthase in regulation of pulmonary vascular tone in the late-gestation ovine fetus // J. Clin. Invest. – 1998. - Vol. 101. – P. 15–21.

34. *Rairigh R.L., Parker T.A., Ivy D.D. et al.* Role of inducible nitric oxide synthase in the pulmonary vascular response to birth-related stimuli in the ovine fetus // Circ. Res. – 2001. - Vol. 88. – P. 721–726.

35. *Rairigh R.L., Storme L., Parker T.A. et al.* Inducible NO synthase inhibition attenuates shear stress-induced pulmonary vasodilation in the ovine fetus // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 1999. - Vol. 276. – P. 513–521.

36. *Rairigh R.L., Storme L., Parker T.A. et al.* Role of neuronal nitric oxide synthase in regulation of vascular and ductus arteriosus tone in the ovine fetus // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2000. - Vol. 278. – P. 105–110.

37. *Okogbule-Wonodi A.C., Ibe B.O., Yue B.W. et al.* Phosphodiesterase activity in intrapulmonary arteries and veins of perinatal lambs // Mol. Genet. Metab. – 1998. - Vol. 65. - P. 229–237.

38. *Friebe A., Koesling D.* Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase // Circ. Res. – 2003. - Vol. 93. – P. 96–105.

39. *Dhanakoti S., Gao Y., Nguyen M.Q., Raj J.* UInvolvement of cGMP-dependent protein kinase in the relaxation of ovine pulmonary arteries to cGMP and cAMP // J. Appl. Physiol. – 2000. - Vol. 88. – P. 1637–1642.

40. *Gao Y., Dhanakoti S., Tolsa J.F., Raj J.U.* Role of protein kinase G in nitric oxide and cGMP-induced relaxation of newborn ovine pulmonary veins // J. Appl. Physiol. – 1999. - Vol. 87. - P. 993–998.

41. *Negash S., Gao Y., Zhou W. et al.* Regulation of cGMP-dependent protein kinase (PKG1) mediated vasodilation by hypoxia-induced reactive species in ovine fetal pulmonary veins // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2007. - Vol. 293. – P. 1012–1020.

42. *Ibe B.O., Hillyard R.M., Raj J.U.* Heterogeneity in prostacyclin and thromboxane synthesis in ovine pulmonary vascular tree: effect of age and oxygen tension // Exp. Lung Res. – 1996. - Vol. 22. – P. 351–374.

43. *Ibe B.O., Raj J.U.* Endogenous arachidonic acid metabolism by calcium ionophore stimulated ferret lungs. Effect of age, hypoxia // Lab. Invest. – 1992. - Vol. 66. - P. 370–377.

44. *Shaul P.W., Farrar M.A., Magness R.R.* Oxygen modulation of pulmonary arterial prostacyclin synthesis is developmentally regulated // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1993. - Vol. 265. – P. 621–628.

45. *Shaul P.W., Pace M.C., Chen Z., Brannon T.S.* Developmental changes in prostacyclin synthesis are conserved in cultured pulmonary endothelium and vascular smooth muscle // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. - 1999. - Vol. 20. – P. 113–121.

46. *Cassin S., Tod M., Philips J. et al.* Effects of prostaglandin D2 on perinatal circulation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1981. - Vol. 240. - P 755–760.

47. *Soifer S.J., Morin F.C.III, Kaslow D.C., Heymann M.A.* The developmental effects of prostaglandin D2 on the pulmonary and systemic circulations in the newborn lamb // J. Dev. Physiol. – 1983. - Vol. 5. – P. 237–250.

48. *Brannon T.S., North A.J., Wells L.B., Shaul P.W.* Prostacyclin synthesis in ovine pulmonary artery is developmentally regulated by changes in cyclooxygenase-1 gene expression // J. Clin. Invest. – 1994. - Vol. 93. – P. 2230–2235.

49. *Brannon T.S., MacRitchie A.N., Jaramillo M.A. et al.* Ontogeny of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 gene expression in ovine lung // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 1998. - Vol. 274. – P. 66–71.

50. *Belik J., Jankov R.P., Pan J. et al.* Effect of 8-isoprostaglandin F2α on the newborn rat pulmonary arterial muscle and endothelium // J. Appl. Physiol. – 2003. - Vol. 95. - P. 1979–1985.

51. *Belik J., Kerc E., Pato M.D.* Rat pulmonary arterial smooth muscle myosin light chain kinase and phosphatase activities decrease with age // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2006. - Vol. 290. – P. 509–516.

52. *Janney C.G., Askin F.B., Kuhn C.* 3rd. Congenital alveolar capillary dysplasia–an unusual cause of respiratory distress in the newborn // Am. J. Clin. Pathol. – 1981. - Vol. 76. – P. 722–727.

53. *Cassin S., Kristova V., Davis T. et al.* Tone-dependent responses to endothelin in the isolated perfused fetal sheep pulmonary circulation in situ // J. Appl. Physiol. – 1991. - Vol. 70. – P. 1228–1234.

54. *Davie N., Haleen S.J., Upton P.D. et al.* ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. - Vol.

165. – P. 398–405.

55. *Masuda Y., Miyazaki H., Kondoh M. et al.* The endothelin system in pulmonary arterial hypertension // Cardiovasc. Res. – 2004. - Vol. 61. – P. 227–237.

56. *Schneider M.P., Boesen E.I., Pollock D.M.* Contrasting actions of endothelin ETA and ETB receptors in cardiovascular disease // Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2007. - Vol. 47. – P. 731–759.

57. *Cornfield D.N., Chatfield B.A., McQueston J.A. et al.* Effects of birth-related stimuli on l-arginine-dependent pulmonary vasodilation in ovine fetus // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1992. - Vol. 262. – P. 1474–1481.

58. *Tristani-Firouzi M., Martin E.B., Tolarova S. et al.* Ventilation-induced pulmonary vasodilation at birth is modulated by potassium channel activity // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1996. - Vol. 271. – P. 2353–2359.

59. *Cornfield D.N., Saqueton C.B., Porter V.A. et al.* Voltage-gated K+-channel activity in ovine pulmonary vasculature is developmentally regulated // Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol. – 2000. - Vol. 278. – P. 1297–1304.

60. *Porter V.A., Rhodes M.T., Reeve H.L., Cornfield D.N.* Oxygen-induced fetal pulmonary vasodilation is mediated by intracellular calcium activation of KCa channels // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2001. - Vol. 281. – P. 1379–1385.

61. *Archer S.L., Gomberg-Maitland M., Maitland M.L. et al.* Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS HIF1alpha-Kv1.5 O2-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. - Vol. 294. – P. 570–578.

62. *Ardanaz N., Pagano P.J.* Hydrogen peroxide as a paracrine vascular mediator: regulation and signaling leading to dysfunction // Exp. Biol. Med. – 2006. - Vol. 231. – P. 237–251.

63. *Shimokawa H., Takeshita A.* Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. - Vol. 25. – P. 1767–1775.

64. *Rudolph A.M., Heymann M.A.* Circulatory changes during growth in the fetal lamb // Circ. Res. – 1970. - Vol. 26. – P. 289–299.

65. *Rudolph A.M.* Fetal and neonatal pulmonary circulation // Annu Rev. Physiol. – 1979. - Vol. 41. – P. 383–395.

66. *Rudolph A.M.* Aortopulmonary transposition in the fetus: speculation on pathophysiology and therapy // Pediatr Res. – 2007. - Vol. 61. – P. 375–380.

67. *Ibe B.O., Hibler S., Raj J.U.* Platelet activating factor modulates pulmonary vasomotor tone in the perinatal lamb // J. Appl. Physiol. – 1998. - Vol. 85. – P. 1079–1085.

68. *Ibe B.O., Portugal A.M., Raj J.U.* Metabolism of platelet activating factor by intrapulmonary vascular smooth muscle cells. Effect of oxygen on phospholipase A2 protein expression and activities of acetyl-CoA acetyltransferase and cholinephosphotransferase // Mol. Genet. Metab. – 2002. - Vol. 77 - P. 237–248.

69. *Salva A.M., Ibe B.O., Cliborn E. et al.* Hypoxia attenuates metabolism of platelet activating factor by fetal and newborn lamb lungs // J. Lipid. Res. – 1996. - Vol. 37. - P. 783–789.

70. *Ibe B.O., Sander F.C., Raj J.U.* Platelet activating factor acetylhydrolase activity in lamb lungs is up-regulated in the immediate newborn period // Mol. Genet. Metab. – 2000. - Vol. 69. - P. 46–55.

71. *Иванов Д.О.* Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // Детская Медицина Северо-Запада. – 2011. - Том 2, №1. - С. 68-92.

72. *Иванов Д.О., Александрович Ю.С.* Нарушения обмена кальция у детей (лекция) // Материалы междисциплинарной научно-практической конференции стран СНГ «перспективы и пути развития неотложной педиатрии», Санкт-Петербург. – 2006. – С. 18-28

73. *Иванов Д.О.* Нарушения обмена глюкозы у новорожденных детей. – СПб, Н-Л, 2011. - 100 с.

74. *Иванов Д.О., Шабалов Н.П.* Эффективность препаратов сурфактанта при двух вариантах неонатального сепсиса. - Материалы X Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2003. - С.146 -147.

75. *Steven H.* Persistent Pulmonary Hypertension in Newborn: Pathophysiology and Treatment // Adv. Pulm. Hypert. – 2006. - Vol. 5, № 2.

76. *Sood B.G., Wykes S., Landa M. et al.* Expression of eNOS in the lungs of neonates with pulmonary hypertension // Exp. Mol. Pathol. – 2011. - Vol. 90, № 1. – P. 9-12.

77. *Bixby C.E, Ibe B.O., Abdallah M.F. et al.* Role of platelet-activating factor in pulmonary vascular remodeling associated with chronic high altitude hypoxia in ovine fetal lambs // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2007. - Vol. 293. – P. 1475–1482.

78. *Mercier O., Sage E., Izziki M. et al.* Endothelin A receptor blockade improves regression of flow-induced pulmonary vasculopathy in piglets // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. - Vol. 140, № 3. - P. 677-683.

79. *Sharma B.M.* Persistent Pulmonary Hypertension: review // MJAFI – 2011. - Vol. 67. - P. 348-353.

80. *Abman S.H., Accurso F.J.* Acute effects of partial compression of ductus arteriosus on fetal pulmonary circulation // Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol. – 1989. - Vol. 257. – P. 626–634.

81. *Kiserud T.* Physiology of the fetal circulation // Semin Fetal Neonatal Med. – 2005. - Vol. 10. - P. 493–503.

82. *Morin F.C. 3rd, Egan E.A., Ferguson W., Lundgren C.E.G.* Development of pulmonary vascular response to oxygen // Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol. - Vol. 254. – P. 542–546.

83. *Adams J. M., Stark A. R.* Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn // [Электронный ресурс]. URS: www.uptodate.com (время обращения: 08.2011).

84. *Hernandez-Diaz S., Van Marter L.J., Werler M. M. et al.* Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn // Pediatrics. – 2007. - № 120. – P. 272-282.

85. *Henriksen T.B., Uldbjerg N., Wisborg K.* Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study // BMJ. – 2008. – Vol. 336, № 7635. - P. 85-87.

86. *Steinhorn R.H.* Neonatal pulmonary hypertension // Pediatr. Crit. Care Med. – 2010. - Vol. 11. – P. 79-84.

87. *Шабалов Н.П., Иванов Д.О.* Сепсис новорожденных / Н.П.Шабалов «Неонатология», том 2. – 6 издание. - М.: «МЕД-пресс-информ». – 2006. – С. 7 – 44.

88. *Иванов Д.О., Селиванов В.П.* Клинико-лабораторная характеристика неонатальной пневмонии // Материалы междисциплинарной научно-практической конференции стран СНГ «перспективы и пути развития неотложной педиатрии», Санкт-Петербург, 2006. - стр. 180-183.

89. *Иванов Д.О., Шабалов Н.П.* Сепсис новорожденных // Педиатрия (Журнал имени Г.Н.Сперанского). – 2003. - № 5. - стр. 46–56.

90. *Иванов Д.О., Евтюков Г.М.* Синдром дыхательных расстройств I типа у новорожденных // Материалы III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии», Петрозаводск, 2005. - стр. 325-331.

91. *Swarnam K., Soraisham A.S., Sivanandan S.* Advances in the management of meconium aspiration syndrome // Int. J. Pediatr. – 2012:359571. Epub 2011 Nov 22.

92. *Laudy J.A., Wladimiroff J.W.* The fetal lung. 1. Developmental aspects // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2000. - Vol. 16. – P. 284–290.

93. *Rasanen J., Wood D.C., Weiner S. et al.* Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy // Circulation. – 1996. - Vol. 94. – P. 1068–1073.

94. *Raj J.U., Hillyard R., Kaapa P. et al.* Pulmonary arterial and venous constriction during hypoxia in 3- to 5-wk-old and adult ferrets // J. Appl. Physiol. – 1990. - Vol. 69. – P. 2183–2189.

95. *Lapointe A., Barrington K.J.* Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn // J. Pediatr. – 2011. - Vol. 158 (2 Suppl). – P. 19-24.

96. *Pearson D.* Neonatal pulmonary hypertension: urea-cycle intermediates, nitric oxide production and carbamyl-phosphate syntetase function // N. Engl. J. Med. – 2001. - Vol. 344, № 24. - P. 1832-1838.

97. *Wooltorton E.* Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn and maternal use of SSRIs // CMAJ. – 2006. - Vol. 174, № 11. – P. 1555-1556.

98. *Kieler H., Artama M., Engeland A. et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries // BMJ. – 2011. - № 344. – P. 8012.

99. *Moses-Kolko E.L., Bogen D., Perel J. et al.* Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications // JAMA. – 2005. - Vol. 293, № 19. – P. 2372-2383.

100. *Ellfolk M., Malm H.* Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) // Reprod Toxicol. – 2010. - Vol. 30, № 2. – P. 249-260.

101. *Stayer S.A., Liu Y.* Pulmonary hypertension of the newborn // Best Pract. Res Clin. Anaesthesiol. – 2010. - Vol. 24, № 3. – P. 375-386.

102. *De M., Biswas S., Ganguly R.P. et al.* Impact of increased rate of caesarean section on perinatal outcome: sociolegal evaluation // J. Indian Med. Assoc. – 2011. - Vol. 109, № 5. – P. 312-314.

103. *Miltenburg A.S., van Elburg R.M., Kostense P.J. et al.* Neonatal morbidity in term neonates is related to gestational age at birth and level of care // J. Perinat. Med. – 2011. - Vol. 39, № 5. – P. 605-610.

104. *Valfre L., Braguglia A., Conforti A. et al.* Pulmonary hypertension in neonates with high-risk congenital diaphragmatic hernia does not affect mid-term outcome // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2011. - Vol. 21, № 3. – P. 154-158.

105. *Keijzer R., Puri P.* Congenital diaphragmatic hernia // Semin Pediatr Surg. – 2010. - Vol. 19, № 3. – P. 180-185.

106. *Krishnan U.* Management of pulmonary arterial hypertension in the neonatal unit. // Cardiol. Rev. – 2010. - Vol. 18, № 2. – P. 73-95.

107. *Rothstein R., Paris Y.,* Quizon A. Pulmonary hypertension // Pediatr. Rev. – 2009. - Vol.30. – P. 39-46.

108. *Skinner J., Alverson D, Hunter S.* Echocardiography for the neonatologist. – London, England: Churchill Livingstone, 2000. – 243 p.

109. Детская ультразвуковая диагностика. Под общей ред. Пыкова М.И., Ватолина К.В. – М.: Видар, 2001. – 680 стр.

110. *Steinhorn R.H. et al.* Neonatal pulmonary hypertension // Pediatr. Crit. Care Med. – 2010. – Vol.11, № 2. – P. 79-84

111. *Firth A.L., X. -J. Yuan J.* Bringing down the ROS: a new therapeutic approach for PPHN // AJP - Lung Physiol. – 2008. – Vol.295, № 6. – P. 976-978

112. *Konduri G.G., Kim U.O.* Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn // Pediatr. Clin. North Am. – 2009. - Vol. 56, № 3. – P. 579-600.

113. *Stathopoulos L., Nicaise C., Michel F. et al.* Terlipressin as rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in a neonate with a congenital diaphragmatic hernia // J. Pediatr. Surg. – 2011. - Vol. 46, № 2. – P. 19-21.

114. *Harris E., Schulzke S.M., Patole S.K.* Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review // Paediatr Drugs. – 2010. - Vol. 12, № 5. – P. 301-311.

115. *Иванов Д.О., Евтюков Г.М.* Нарушения теплового баланса у новорожденных // В сборнике: «Современные проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и в детском возрасте». – СПб: Ольга, 2004. - С. 79-90.

116. *Firth A.L., X. -J. Yuan J.* Bringing down the ROS: a new therapeutic approach for PPHN // A. Lung Physiol. - 2008. - Vol. 295, № 6. – P. 976-978.

117. *Schaible T., Hermle D., Loersch F. et al.* A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center // Intensive Care Med. – 2010. - Vol. 36, № 7. – P. 1229-1234.

118. *Boo N. Y., Rohana J., Yong S. C. et al.* Inhaled nitric oxide and intravenous magnesium sulphate for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn // Singapore Med. J. – 2010. - Vol. 51, № 2. – P. 145- 153.

119. *Schmaltz C.* Hypotension and shock in the preterm neonate // Adv. Neonatal Care. – 2009. - Vol. 9, № 4. – P. 156-162.

120. *Evans N.* Support of the preterm circulation: keynote address to the Fifth Evidence vs Experience Conference, Chicago, June 2008 // J. Perinatol. – 2009. - Vol. 29, Suppl 2. – P. 50-57.

121. Milrinine. Official FDA Information, 2009. - 126 p.

122. *Shah P.S, Ohlsson A.* Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. - № 8. - CD005494.

123. *Gurakan B.* Theraputic Combination of Sildenafil and Iloprost in a Preterm Neonate with Pulmonary Hypertension // Ped. Pulm. – 2011. - Vol. 46. – P. 617-620.

124. *Steinhorn R.H., Kinsella J.P., Pierce C.* Intravenous sildenafil. In the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension // J. Pediatr. – 2009. - Vol. 155. – P. 841-847.

125. *Kelly L.K.* Inhalated Prostacycline for Term Infants with PPHN refractory to inhalated NO // J. Pedatr. – 2002. - Vol. 141, № 6. – P. 830-832.

126. *Ewert R., Schäper C., Halank M. et al.* Inhalative iloprost - pharmacology and clinical application. // Expert Opin Pharmacother. – 2009. - Vol. 10, № 13. – P. 2195-2207.

127. *Uslu S., Kumtepe S., Bulbul A. et al.* A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial // J. Trop. Pediatr. – 2011. - Vol. 57, № 4. – P. 245-250.

128. *Filan P.M., McDougall P.N., Shekerdemian L.S.* Combination pharmacotherapy for severe neonatal pulmonary hypertension // J. Paediatr Child Health. – 2006. - Vol. 42, № 4. – P. 219-220.

129. *Сурков Д.Н.* Целевой температурный менеджмент с заданным профилем в интенсивной терапии тяжелой неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. - том 2, № 3. - С. 22-26.

130. *Иванов Д.О.* Инфузионная терапия и парентеральная поддержка у больных с двумя вариантами неонатального сепсиса и пневмонией // Сборник материалов 1 междисциплинарного конгресса «Ребенок и лекарство», Санкт-Петербург, 2006. - С. 73 – 77.

131. *Dalton HJ.* Extracorporeal life support: moving at the speed of light // Respir. Care. – 2011. - Vol. 56, № 9. – P. 1445-1453.

132. *Habre W.* Neonatal ventilation // Best Pract. Res Clin. Anaesthesiol. – 2010. - Vol. 24, № 3. – P. 353-364.

133. *Rao S., Bartle D., Patole S.* Current and future therapeutic options for persistent pulmonary hypertension in the newborn // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010. - Vol. 8, № 6. – P. 845-862.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Э.Г. Малев[1], Т.А. Желнинова[1], В.В. Пулит[2], О.Б. Дубровская[1], М.В. Перевозникова[1], М.М. Рудаков[1], Е.Б. Лунева[1], Л.Ч. Халецкая[1], Э.В. Земцовский[1]

[1]ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.
[2]АОЗТ «СП.АРМ», Санкт-Петербург, Россия.

Малев Эдуард Геннадиевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории соединительнотканных дисплазий ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Желнинова Татьяна Анатольевна* – кандидат медицинских наук, главный врач консультативно-диагностического центра ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Пулит Валерий Владимирович* – ведущий системный аналитик АОЗТ «СП.АРМ»; *Дубровская Оксана Борисовна* – заведующая отделением функциональной диагностики консультативно-диагностического центра ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Перевозникова Марина Владимировна* – врач ультразвуковой диагностики консультативно-диагностического центра ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Рудаков Михаил Михайлович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ультразвуковых методов исследования ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Лунева Екатерина Борисовна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории соединительнотканных дисплазий ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Халецкая Любовь Чеславовна* – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ультразвуковых методов исследования ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Земцовский Эдуард Вениаминович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией соединительнотканных дисплазий ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. Тел. (812) 7023753. E-mail: edwardmalev@hotmail.com (Малев Эдуард Геннадиевич).

Резюме.

Эпидемиология пролапса митрального клапана (ПМК), как считается, в большой степени зависит от этнической принадлежности, пола, возраста и критериев его диагностики. **Целью нашего исследования** было оценить распространенность ПМК в городской российской популяции с использованием большой эхокардиографической базы данных. **Материалы и методы:** Нами было ретроспективно проанализировано 16.185 эхокардиограмм выполненных в консультативно-диагностическом центре ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2011 годы. Все эхокардиограммы выполнялись на приборах Vivid 7 GE. ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещение створок за линию кольца более чем на 2 мм в парастернальном продольном сечении. **Результаты:** Распространенность пролапса митрального клапана по данным эхокардиографии составила 1,3% (213 обследованных). У 118 (0,7%) лиц с ПМК был выявлен классический, у 95 (0,6%) – неклассический пролапс. Средний возраст пациентов с ПМК составил 50,1±19,5 лет против 51,6±18,9 лет в остальной обследованной популяции (p=0,25). Также не отличался гендерный состав групп пациентов с ПМК и без него (p=0,15). **Заключение:** Впервые распространенность ПМК была оценена на столь большой когорте обследованных. Распространенность ПМК в обследованной нами городской российской популяции, при использовании современных критериев диагностики, оказалась значительно ниже, чем в большинстве опубликованных ранее исследований.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, эхокардиография, распространенность.

PREVALENCE OF MITRAL VALVE PROLAPSE IN RUSSIAN POPULATION

E.G. Malev[1], T.A. Zhelninova[1], V.V. Pulit[2], O.B. Dubrovskaya[1], M.V. Perevoznikova[1], M.M. Rudakov[1], E.B. Luneva[1], L.Ch. Khaletskaya[1], E.V. Zemtsovsky[1]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
[2]AOZT "SP.ARM", Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. Tel. (812) 7023753. E-mail: edwardmalev@hotmail.com (Eduard G. Malev – PhD, leading Researcher of department of connective tissue disorders, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.
Epidemiology of mitral valve prolapse (MVP) has been described in different ethnic groups with controversy data on prevalence depending on age, sex, echocardiographic criteria and ethnicity itself. We studied prevalence of MVP in russian population using a large echocardiographic database. **Methods:** We retrospectively analyzed 16.185 echocardiograms performed between 2008 and 2011 in out-patient department of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre for different clinical reason. The echocardiograms were performed on commercially available system (Vivid 7 Dimension, GE). MVP was diagnosed by billowing of 1 or both mitral leaflets >2 mm in the long-axis parasternal view. By maximal leaflets thickness ≥ 5 mm MVP defined as classic, otherwise as nonclassic. **Results:** The echocardiographic prevalence of MVP was 1.3% (213 subjects). 118 (0.7%) of them had classic and 95 (0.6%) nonclassic MVP. The prevalence of MVP was similar in female and male patients. The mean age of patients with MVP was 50.1 ± 19.5 versus 51.6 ± 18.9 years in those without MVP. **Conclusion:** For the first time the prevalence of MVP was assessed for russian population using a large echocardiographic database and was lower than previously reported.

Keywords: mitral valve prolapse, echocardiography, prevalence.

Статья поступила в редакцию: 06.09.2011, принята к печати 20.09.2011.

Введение.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наследственной патологией с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования со сниженной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, для которого описаны три локуса на 16, 11 и 13 хромосомах, но не найдены специфические гены [1]. Связанная с Х-хромосомой рецессивная форма была описана еще в 1969 году в качестве миксоматозной дистрофии клапанов сердца, однако лишь недавно были выявлены три мутации гена филамина А, ответственных за данную патологию [3, 4].

В настоящее время ПМК является наиболее частой причиной тяжелой неишемической митральной недостаточности (МН) и основной причиной хирургического вмешательства на митральном клапане из-за МН в Западной Европе и США [4]. Поэтому, оценка распространенности ПМК является одной из насущных задач клинической кардиологии.

Основным методом диагностики ПМК является двухмерная трансторакальная эхокардиография. ПМК диагностируется при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм. Минимальные степени прогиба створок (≤ 2 мм) не включаются в понятие ПМК, поскольку было доказано отсутствие их взаимосвязи с утолщением створок, митральной регургитацией, увеличением ЛП, клапанными осложнениями или дальнейшей прогрессией [5]. В зависимости от толщины створки различают классический ПМК – при толщине створок в диастолу более 5 мм (отражает наличие миксоматозной дегенерации створок) и неклассический ПМК – при толщине менее 5 мм, что является важным прогностическим критерием. Большинство пациентов с ПМК без утолщения створок могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом. Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции. При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий, вероятность развития МН, разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма [6].

Долгое время считалось, что распространенность пролапса митрального клапана в большой степени зависит от этнической принадлежности, пола, возраста обследованной популяции. И в самом деле, если сопоставить наиболее крупные исследования, посвященные эпидемиологии ПМК, то может создаться впечатление, что она колеблется в очень широких пределах, достигая наибольших значений в группах молодых женщин, детей, жителей Азии (таблица 1). Однако, при детальном анализе можно заметить, что оценка распространенности пролапса существенно меняется к концу XX века (рис. 1). Эти изменения объясняются существенным прогрессом в представлениях о трехмерной структуре кольца митрального клапана (МК) и изменении подходов к эхокардиографической диагностике ПМК [7, 8]. Кольцо МК имеет седловидную форму, т.е. имеются высоко и низко лежащие точки кольца митрального клапана (рис. 2). При использовании для диагностики

Таблица 1

Результаты исследований по оценке распространенности ПМК.

Источник	Количество пациентов	Распространенность, %	Обследованная популяция
Procacci et al., 1976	1169	6,3	Молодые женщины (США)
Markiewicz et al., 1976	100	21	Молодые женщины (США)
Darsee et al., 1979	107	6	Молодые мужчины (США)
Hickey et al., 1980	200	4	Австралийцы
Bryhn et al., 1984	201	7–8	Шведы
Lee et al., 1985	200	2,5	Корейцы
Warth et al., 1985	193	13	Дети (США)
Noah et al., 1987	232	12	Женщины (Саудовская Аравия)
Zuppiroli et al., 1990	420	6,4	Итальянцы
Gupta et al., 1992	213	13,0	Дети (Индия)
Flack et al., 1999	4136	0,6	Молодые, многонациональная популяция
Freed et al., 1999	3491	2,4	Американцы (жители Фремингейма)
Devereux et al., 2001	3340	1,7	Американские индейцы
Herper et al., 2008	1742	0,9	Американцы (молодые спортсмены)
Theal et al., 2004	972	2,7	Многонациональная популяция
Sattur et al., 2010	2072	0,7	Молодые американцы

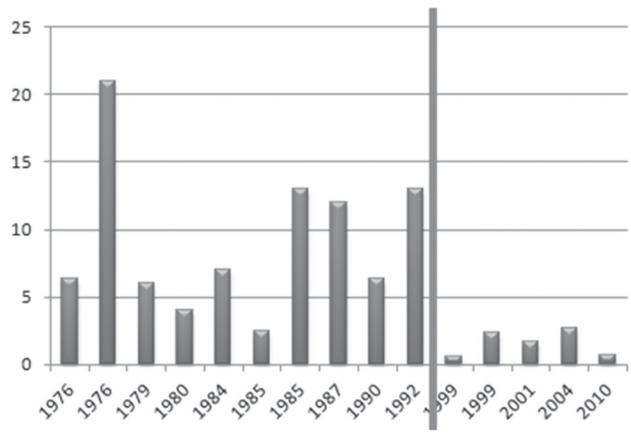


Рис. 1. Изменение данных о распространенности ПМК в зависимости от года проведения исследования.

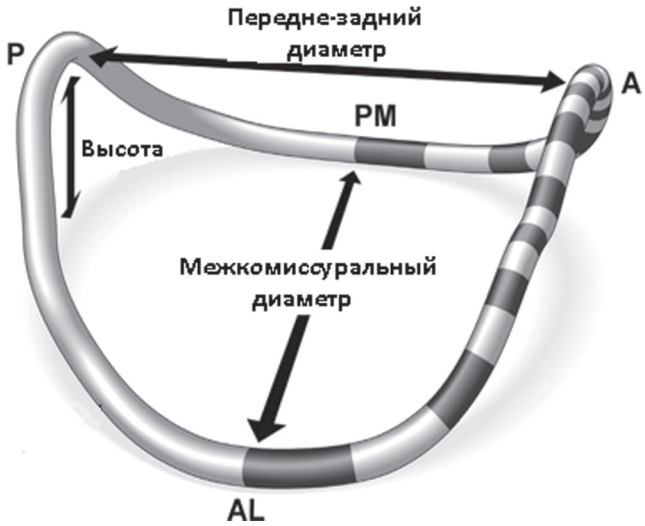


Рис. 2. Седловидная форма кольца МК. Высоко (A и P) и низко (PM и AL) лежащие точки кольца. A – передний, P – задний, PM – задне-медиальная комиссура, AL – передне-латеральная комиссура [8].

ПМК эхокардиографических сечений, плоскость которых проходит через низко лежащие точки кольца (рис. 3Б), повышается вероятность ложноположительного заключения о наличии ПМК. Так, изолированное смещение передней створки за линию кольца МК, видимое в четырехкамерной верхушечной позиции, является основной причиной его гипердиагностики. Напротив, парастернальное продольное сечение проходит через высоко лежащие точки кольца митрального клапана (рис. 3А), и использование данного сечения повышает специфичность выявления ПМК [6].

Таким образом, мы можем полагаться лишь на исследования последнего десятилетия, которые оценивают распространенность ПМК с очень не большим разбросом, в пределах 0,6–2,7%. Бóльшие значения, полученные в последние 25 лет XX века, являются следствием существенной гипердиагностики (таблица 1).

Что касается этнических различий в распространенности ПМК, то по данным исследования SHARE (Study of Health Assessment And Risk in Ethnic Groups), опубликованном в 2004 году, не было получено достоверных различий в распространенности ПМК между прожива-

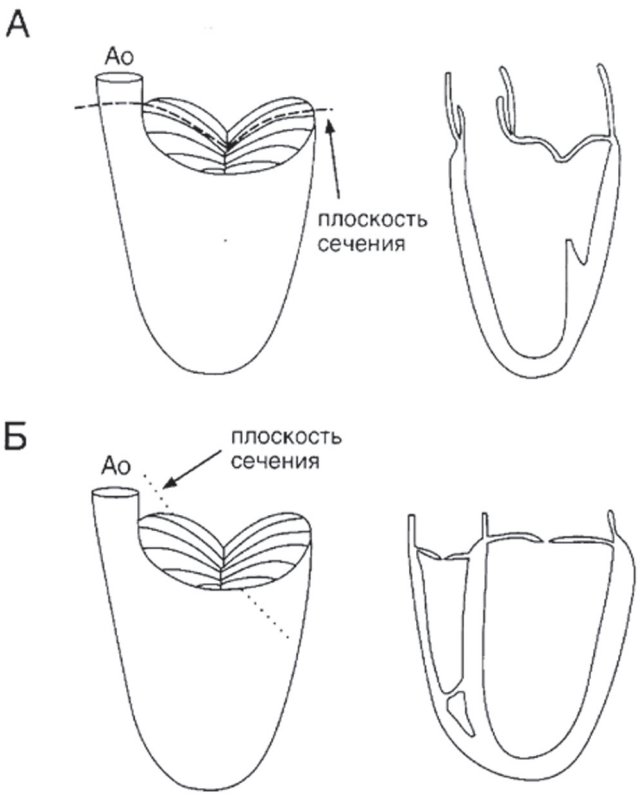


Рис. 3. Формирование парастернального продольного (А) и верхушечного четырехкамерного (Б) эхокардиографических сечений.

ющими в Канаде лицами европейского (3,1%), китайского (2,2%) и южно-азиатского (2,7%) происхождения [9]. Схожие данные по распространенности получены для американских индейцев по данным Strong Heart Study – 1,7% [10], но более низкие для афроамериканцев по данным исследования CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) – 0,43% [11]. Совершенно иные данные о распространенности ПМК публикуются для российской популяции. Так, встречаемость ПМК среди поступающих на службу в органы МВД в республике Татарстан в возрасте 20-30 лет, по данным Потаповой М.В. и соавт. (2009), составляет 22,1% [12]. Среди студентов Челябинской государственной медицинской академии в возрасте 20-24 лет (186 женщин и 86 мужчин), считающих себя практически здоровыми, ПМК выявляется в 36,8% случаев [13]. Можно предположить, что в обеих представленных работах мы имеем дело со значительной гипердиагностикой, которая может быть объяснена только не соблюдением международных и национальных рекомендаций по выявлению ПМК [6, 14].

Результаты единственного большого эпидемиологического исследования, в ходе одного из этапов которого была оценена распространенность ПМК, также свидетельствуют о существенно более низкой встречаемости данной патологии в общей популяции. В рамках Framingham Heart Study были проанализированы эхокардиограммы, выполненные в ходе пятого этапа обследования (с 1991 по 1995 годы) второго поколения участников исследования. Из 3736 обследованных только 3491 имели адекватные эхокардиограммы, пригодные для оценки митрального клапана. Лишь у 83 из них (2,4%) был выявлен пролапс митрального клапана: у 47 (1.3%) – классический, у 37 (1,1%) – неклассический [5].

Важно отметить, что в ходе Фремингеймского исследования (ФИ) не было получено различий по полу и возрасту между группами лиц с ПМК и без него. Однако, в исследование принимали участие субъекты от 26 до 84 лет (средний возраст – 56,7±1,5 лет), и, следовательно, оно не отражает распространенность ПМК в популяции лиц молодого возраста. Но, по результатам ранее опубликованного скриннингового исследования РЕПЛИКА (РаспространЕнность Пролапса митраЛьного Клапана среди лиц молодого возрастА), включившего 234 практически здоровых лиц молодого возраста (средний возраст 20,1±1,6 лет), ПМК выявлялся у 10 человек (4,3%), что достоверно не отличается от результатов ФИ ($\chi 2=3,24$; $p=0,07$) [15]. Гендерное распределение группы с ПМК (м/ж: 40%/60%) также не отличалось от гендерного распределения во всей обследованной группе (32%/68%) и во ФИ (40%/60%). Также различий по полу между группами с ПМК и без него не было выявлено у лиц молодого возраста в исследовании, включившего лиц европейского и афро-американского происхождения [11].

Таким образом, результаты проведенных к настоящему времени исследований, позволяют утверждать, что распространенность первичного ПМК не зависит от пола, возраста и этнической принадлежности обследуемой группы. Отсутствие реальных данных по частоте ПМК, выявляемого с использованием современных эхокардиографических критериев, в российской популяции, послужило основанием для нашего исследования. Целью его стало – оценить распространенность ПМК в городской российской популяции с использованием большой эхокардиографической базы данных.

Материалы и методы.

Нами было ретроспективно проанализировано 16.185 эхокардиограмм, выполненных по клиническим причинам в консультативно-диагностическом центре ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2011 годы. В исследовании приняли участие шесть врачей ультразвуковой и функциональной диагностики. Эхокардиография проводилась в двухмерном, допплеровском и цветном режимах (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3.5 МГц) по единому протоколу.

ПМК диагностировался, согласно рекомендациям AHA/ACC и ВНОК, при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана > 2 мм за линию кольца митрального клапана, в парастернальном продольном сечении [6, 14]. Результаты исследований сохранялись в единой информационной системе qMS (АОЗТ «СП.АРМ», Санкт-Петербург) и были доступны для анализа по поисковым запросам.

Различия между группами по частоте ПМК оценивались по методу кси-квадрат. Остальные данные представлены как среднее±стандартное отклонение, достоверность различий между ними оценивалась с помощью теста Стьюдента. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты.

Из 16.185 обследованных пролапс митрального клапана был выявлен у 213 человек. Т.о. распространенность ПМК по данным эхокардиографии составила 1,3%. У 118 (0,7%) лиц с ПМК был выявлен классический, у 95 (0,6%) – неклассический пролапс.

При сравнении результатов врачей, принявших участие в исследовании, выявлены колебания от 0,4% до 3,4% по встречаемости ПМК среди обследованных ими пациентов. Эти различия достигали статистической значимости достоверности ($p<0,00001$) и были обусловлены, вероятно, разным опытом врачей. Так у врачей, занимающихся эхокардиографией более 8 лет, встречаемость ПМК среди обследованных ими пациентов составила 1,6%, в то время как у молодых специалистов с опытом менее 8 лет – лишь 0,6% ($p<0,001$).

Сопоставление результатов нашего исследования с литературными данными, полученными за последние 10 лет (таблица 1), не выявили существенных отличий по уровню распространенности ПМК в российской городской популяции.

Также не было получено различий по возрасту и гендерному составу групп пациентов с ПМК и без него. Средний возраст пациентов с ПМК составил 50,1±19,5 лет против 51,6±18,9 лет в остальной обследованной популяции ($p=0,25$). В группе ПМК женщин было несколько больше, чем мужчин (122 женщины и 91 мужчина, 57% и 43%, соответственно), однако в общей обследованной группе пациентов это соотношение было схожим (52% и 48%, соответственно, $p=0,15$).

Рост, вес, конечно-диастолический и конечно-систолический диаметры и объемы левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса ЛЖ, параметры диастолической функции ЛЖ достоверно не отличались у пациентов с и без ПМК. Степень митральной регургитации, как и следовало ожидать, была выше у пациентов с ПМК ($p=0,003$). Также среди лиц с ПМК выше была встречаемость пролапсов трехстворчатого и аортального клапана ($p=0,005$).

Обсуждение.

Впервые в России была оценена распространенность ПМК на столь большой когорте пациентов с использованием современных эхокардиографических критериев диагностики. Следует подчеркнуть, что проведенное нами исследование не является эпидемиологическим, поскольку оценивает распространенность ПМК у лиц, которым была выполнена эхокардиография в лечебном учреждении, по тем или иным клиническим причинам. Однако, оно позволяет получить представление о доле ПМК среди другой кардиальной патологии и о встречаемости ПМК у населения Санкт-Петербурга. Сопоставление нашего исследования с результатами крупнейшего эпидемиологического Фремингеймского исследования и других работ, посвященных оценке встречаемости ПМК, позволяет нам говорить о том же уровне распространенности этой патологии среди наших пациентов.

Сопоставление результатов работы врачей, занимающихся эхокардиографией, свидетельствует о гиподиагностике ПМК докторами с меньшим опытом, что обусловлено, вероятно, худшей визуализацией створок МК.

Бóльшая выявляемость пролапсов других клапанов у пациентов с ПМК, свидетельствует о системном характере данной патологии, протекающей часто с вовлечением всего соединительнотканного каркаса сердца [16].

Более чем 20-кратная разница между нашими данными и результатами других скриннинговых исследований, выполненных в России, еще раз подчеркивает необходимость строго придерживаться современных критериев эхокардиографических диагностики ПМК, изложенных в международных и национальных рекомендациях, в повседневной практике и при проведении научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Grau J.B., Pirelli L., Yu P.J. et al.* The genetics of mitral valve prolapse // Clin. Genet. – 2007. – Vol. 72, № 4. – P. 288–95.
2. *Kyndt F., Gueffet J.P., Probst V. et al.* Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 1. – P. 40–49.
3. *Lardeux A., Kyndt F., Lecointe S. et al.* Filamin-A-related myxomatous mitral valve dystrophy: genetic, echocardiographic and functional aspects // J. Cardiovasc. Transl. Res. 2011. [Epub ahead of print].
4. *Hayek E., Gring C.N., Griffin B.P.* Mitral valve prolapse // Lancet. – 2005. – Vol. 365, № 9458. – P. 507–18.
5. *Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al.* Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1298–304.
6. *Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C. et al.* ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 5. – P. e84–231.
7. *Levine R.A., Handschumacher M.D., Sanfilippo A.J. et al.* Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse // Circulation. – 1989. – Vol. 80. – P. 589–98.
8. *Grewal J., Suri R., Mankad S. et al.* Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 12. – P. 1423–31.
9. *Theal M., Sleik K., Anand S. et al.* Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups // Can. J. Cardiol. 2004. – Vol. 20, № 5. – P. 511–5.
10. *Devereux R.B., Jones E.C., Roman M.J. et al.* Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 111, № 9. – P. 679-85.
11. *Flack J.M., Kvasnicka J.H., Gardin J.M. et al.* Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138, № 3. – P. 486–92.
12. *Потапова М.В., Соколова О.Р., Садыков Р.З.* Пролапс митрального клапана: норма или патология? // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 29–33.
13. *Краснопольская Н.С., Яшина Л.М., Григоричева Е.А.* Внешние стигмы дисморфогенеза при малых аномалиях сердца и их взаимосвязь с эхокардиографическими изменениями у молодых людей в возрасте 20-24 лет // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 84–88.
14. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов, секция дисплазии соединительной ткани // Кар-

диоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – Приложение 5. – С. 1–24.

15. *Malev E.G., Zemtsovsky E.V., Reeva S.V. et al.* Prevalence of mitral valve prolapse in Russian population // Journal of Heart Disease. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 127.

16. *Земцовский Э.В.* «Пролапс митрального клапана». СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области. – 2010. – 160 с.