

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Отдаленные результаты клапаносохраняющих операций у пациентов с синдромом Марфана

Выбор имплантируемых опорных колец у пациентов с дисплазией соединительной ткани и выраженной митральной недостаточностью

Индивидуализированная оценка риска внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией

Эффективность и безопасность одномоментных эндоваскулярных вмешательств при транскатетерной имплантации аортального клапана

Репротезирование клапанов сердца по методике “протез-в-протез”

Патология митрального клапана при дисплазии соединительной ткани

Миксома сердца — сложности диагностики

Орфанный фенотип кардиогенитальной ламинопатии — синдром Малуфа

В ФОКУСЕ:

Клапанная болезнь сердца и соединительнотканые дисплазии

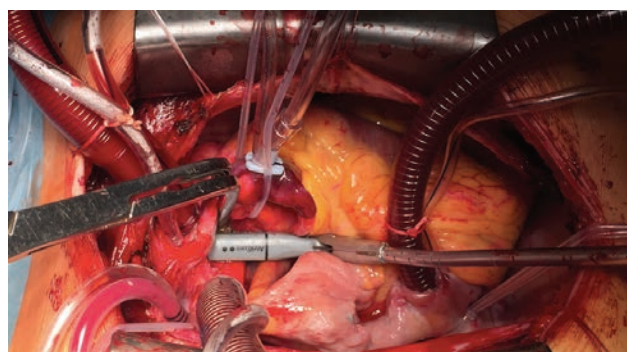


Рис. 1. Интраоперационный вид абляции правой ветви легочной артерии. Целью настоящего исследования стала оценка эффективности оригинальной технологии абляции лёгочной артерии при одномоментных открытых кардиохирургических вмешательствах у пациентов с дисплазией соединительной ткани и митральной недостаточностью, осложненной комбинированной (прекапиллярной и посткапиллярной) лёгочной гипертензией. См. на стр. 71.

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Департамент здравоохранения города Москвы
Министерство здравоохранения Московской области
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

28–30 марта 2017 г.
г. Москва

Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья

Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы

Выступление ведущих экспертов России, Европы и США

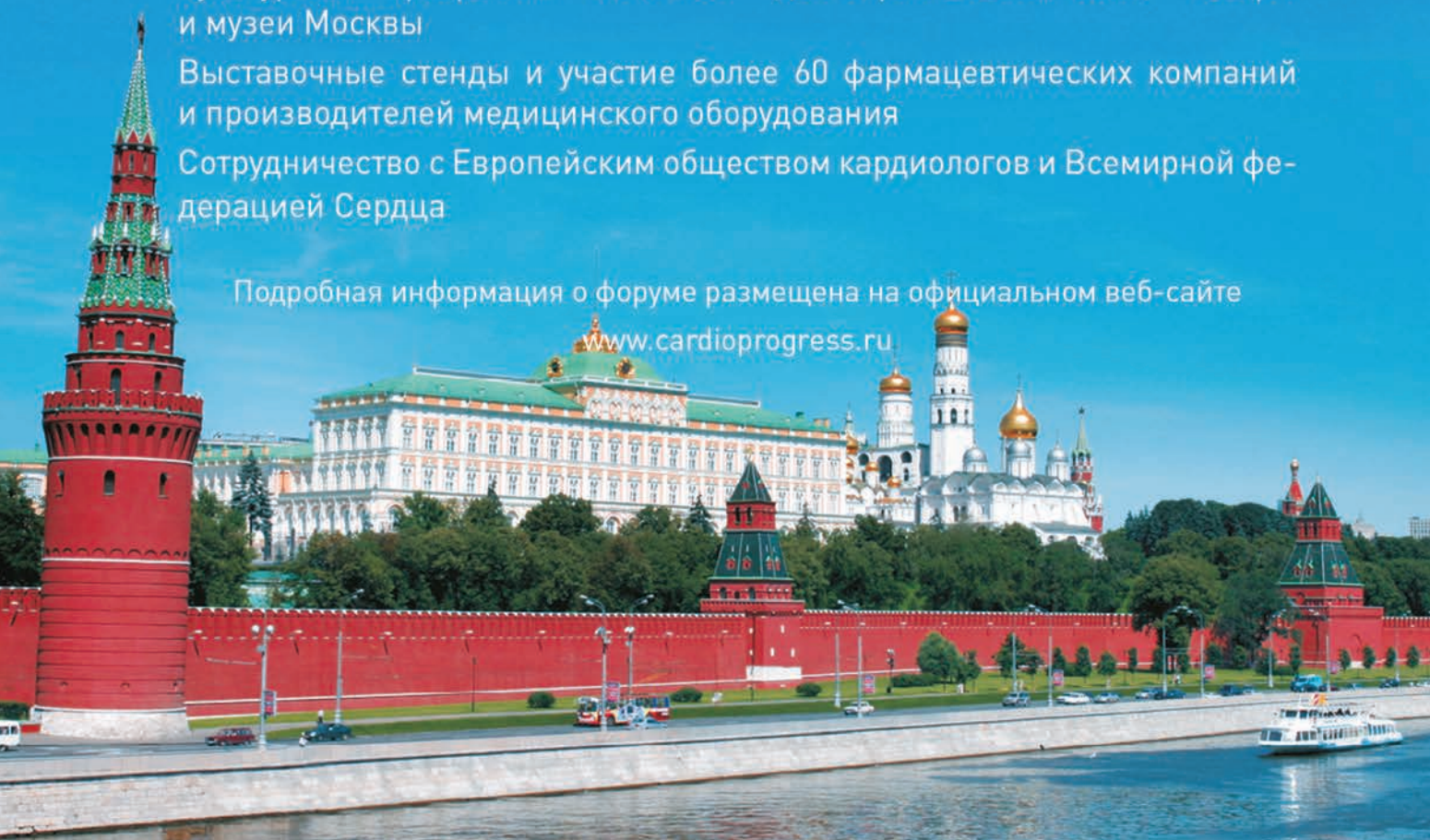
Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы

Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования

Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией Сердца

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте

www.cardioprogress.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, PubMed, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 3,389
импакт-фактор (2014) 1,209

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Иванова А. Е.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 11 (139) 2016

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галавич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошвин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревиншвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Чернявский А. М. (Новосибирск)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme Examination
Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, PubMed,
EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2014) 3,389
Impact-factor (2014) 1,209

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

For information on how to request permissions to
reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or
organizations, and the inclusion of advertisements in
the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher

Advertising department Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

Printed: OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 11 (139) 2016

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Chernyavskiy A. M. (Novosibirsk)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Чернявский А. М., Ляшенко М. М., Сирота Д. А.,
Альсов С. А., Хван Д. С.

7 Chernyavskiy A. M., Lyashenko M. M., Sirota D. A., Alsov S. A.,
Khvan D. S.

Судьба дистальных отделов аорты после проксимальной
реконструкции по поводу проксимального расслоения
аорты у пациентов с синдромом Марфана

The condition of distal aorta after proximal reconstruction
for dissection in Marfan syndrome

Хван Д. С., Чернявский А. М., Сирота Д. А., Альсов С. А.,
Ляшенко М. М.

12 Khvan D. S., Chernyavskiy A. M., Sirota D. A., Alsov S. A.,
Lyashenko M. M.

Отдаленные результаты клапаносохраняющих операций
у пациентов с синдромом Марфана

Long-term results of the valve-saving surgery in Marfan
syndrome patients

Афанасьев А. В., Железнев С. И., Богачев-Прокофьев А. В.,
Назаров В. М., Демин И. И., Астапов Д. А., Караськов А. М.
Выбор имплантируемых опорных колец у пациентов
с дисплазией соединительной ткани и выраженной
митральной недостаточностью

16 Afanasiev A. V., Zheleznev S. I., Bogachev-Prokofiev A. V.,
Nazarov V. M., Demin I. I., Astapov D. A., Karaskov A. M.
Choice of the implantable support rings in connective tissue
dysplasia and severe mitral regurgitation

Мирошниченко Е. П., Ушаков А. В., Кубышкин В. Ф.
Динамика уровня альдостерона и ремоделирование
сердца у больных инфарктом миокарда, развившемся
на фоне недифференцированной дисплазии
соединительной ткани

22 Miroshnichenko E. P., Ushakov A. V., Kubyshkin V. F.
Aldosterone levels and heart remodeling in myocardial
infarction patients with non-differentiated connective tissue
dysplasia

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В.,
Даниленко Н. Г., Мельникова О. П., Фролов А. В.
Индивидуализированная оценка риска внезапной
сердечной смерти у пациентов с дилатационной
кардиомиопатией

27 Vaykhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V.,
Danilenko N. G., Melnikova O. P., Frolov A. V.
An individualized risk assessment of sudden cardiac death
in dilation cardiomyopathy patients

Фролова Ю. В., Дымова О. В., Бабаев М. А., Ким С. Ю.,
Ван Е. Ю., Синицын В. Е., Мершина Е. А., Дземешкевич С. Л.
Диагностическая значимость современных
кардиомаркеров в оценке состояния миокарда
у пациентов с обструктивной диффузно-
генерализованной формой гипертрофической
кардиомиопатии

36 Frolova Yu. V., Dymova O. V., Babaev M. A., Kim S. Yu.,
Van E. Yu., Sinitsyn V. E., Mersina E. A., Dzemeshekevich S. L.
Diagnostic significance of novel markers for assessment
of myocardium condition in obstructive diffuse-generalized
form of hypertrophic cardiomyopathy

Кочкина К. В., Кочкина Т. А., Маштакова О. Б., Усик Г. А.,
Мызников А. В., Кулаков Ф. С., Малышкин Д. А.,
Сидоренко А. В., Евтягин С. Е., Протопопов А. В.
Эффективность и безопасность одномоментных
эндоваскулярных вмешательств при транскатетерной
имплантации аортального клапана

41 Kochkina K. V., Kochkina T. A., Mashtakova O. B., Usik G. A.,
Myznikov A. V., Kulakov F. S., Malyshev D. A., Sidorenko A. V.,
Evtyagin S. E., Protopopov A. V.
Efficacy and safety of single stage endovascular interventions
with transcatheter implanting of aortic valve

Каменская О. В., Климова А. С., Чернявский А. М.,
Ломиворотов В. В., Караськов А. М.
Результаты протезирования восходящего отдела и дуги
аорты при различных методах защиты головного мозга

47 Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Chernyavskiy A. M.,
Lomivorotov V. V., Karaskov A. M.
Results of the arc and ascending aorta prosthetic replacement
under different brain protection conditions

Жидулева Е. В., Иртыга О. Б., Муртазалиева П. М.,
Каронова Т. Л., Моисеева О. М.
Биомаркеры костного метаболизма при аортальном
стенозе: роль дефицита витамина D

54 Zhiduleva E. V., Irtyuga O. B., Murtazaliev P. M.,
Karonova T. L., Moiseeva O. M.
Bone metabolism markers in aortic stenosis and the role
of vitamin D deficiency

Симакова М. А., Маслянский А. Л., Наймушин А. В.,
Кляус Н. А., Моисеева О. М.
Особенности диагностики легочной артериальной
гипертензии у пациентов с системной склеродермией

60 Simakova M. A., Maslyansky A. L., Naymushin A. V.,
Klyaus N. A., Moiseeva O. M.
Pulmonary arterial hypertension diagnostics specifics
in systemic sclerodermia

Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Мурашов И. С.,
Волков А. М., Чернявский А. М., Рагино Ю. И.
Биохимические маркеры метаболизма костной ткани и их
влияние на нестабильность атеросклеротических очагов
в сосудистой стенке

66 Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V., Murashov I. S.,
Volkov A. M., Chernyavskiy A. M., Ragino Yu. I.
Biochemical markers of bone tissue metabolism influence
on vulnerability of atherosclerotic lesions

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

METHODS OF TREATMENT

Железнев С. И., Демидов Д. П., Афанасьев А. В.,
Назаров В. М., Демин И. И., Богачев-Прокофьев А. В.,
Астапов Д. А., Караськов А. М.
Радиочастотная денервация легочной артерии
при хирургической коррекции диспластических пороков
митрального клапана с высокой легочной гипертензией

70 Zheleznev S. I., Demidov D. P., Afanasiev A. V.,
Nazarov V. M., Demin I. I., Bogachev-Prokofiev A. V.,
Astapov D. A., Karaskov A. M.
Radiofrequency denervation of pulmonary artery in surgery
of dysplastic mitral valve defects with severe pulmonary
hypertension

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Кудрявцева Ю. А.,
Барбараш Л. С.
Репротезирование клапанов сердца по методике “протез-
в-протез”

73 Klyshnikov R. Yu., Ovcharenko E. A., Kudryavtseva Yu. A.,
Barbarash L. S.
“Valve-in-valve” reprototyping of cardiac artificial valves

Богачев-Прокофьев А. В., Афанасьев А. В.,
Журавлева И. Ю., Демидов Д. П., Железнев С. И.,
Малахова О. Ю., Сыртцева Я. В., Караськов А. М.
Патология митрального клапана при дисплазии
соединительной ткани

81 Bogachev-Prokofiev A. V., Afanasiev A. V., Zhuravleva I. Yu.,
Demidov D. P., Zheleznev S. I., Malakhova O. Yu.,
Syrtsseva Ya. V., Karaskov A. M.
Mitral valve pathology in connective tissue dysplasia

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Фурсов А. А., Гордеев В. В., Демко И. В., Гордеева Н. В.,
Крапошина А. Ю., Соловьева И. А., Мосина В. А., Собко Е. А.
Миксома сердца — сложности диагностики

87 Fursov A. A., Gordeev V. V., Demko I. V., Gordeeva N. V.,
Kraposhina A. Yu., Solovyova I. A., Mosina V. A., Sobko E. A.
Cardiac myxoma — challenge in diagnostics

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Даниленко Н. Г.,
Курушко Т. В., Нижникова О. Г., Давыденко О. Г.
Орфанный фенотип кардиогенитальной ламинопатии —
синдром Малуфа

90 Vaykhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Danilenko N. G.,
Kurushko T. V., Nizhnikova O. G., Davydenko O. G.
An orphan phenotype of cardiogenital laminopathy — Malouf
syndrome

Гомбоева С. Б., Рябов В. В., Шелковникова Т. А.,
Усов В. Ю., Марков В. А., Карпов Р. С.
Случай миокардита псевдокоронарного течения
с элевацией сегмента ST на ЭКГ

95 Gomboeva S. B., Ryabov V. V., Shelkovnikova T. A.,
Usov V. Yu., Markov V. A., Karpov R. S.
Case of pseudocoronary presentation of myocarditis with ST
segment elevation

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2016):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной номер Российского кардиологического журнала, который посвящен одному из труднейших разделов медицины — проблеме диагностики и лечения больных с дисплазией соединительной ткани. Несмотря на совершенствование методов диагностики этой группы заболеваний, еще остается множество нерешенных вопросов в этиологии и механизмах развития заболевания, ремоделирования сердца после перенесённого инфаркта миокарда при недифференцированной дисплазии. Как показывает клиническая практика, пациенты с этим заболеванием требуют более глубокого, мультимодального подхода при обследовании сердца, что позволяет не только верифицировать диагноз, но и назначить своевременное этиотропное и патогенетическое лечение. Как известно, легочная гипертензия осложняет течение любого заболевания, в том числе системной склеродермии. В этом номере журнала вы найдете ответ на вопрос: почему необходимо изменить алгоритм обследования больных с системными заболеваниями, почему необходимо акцентировать внимание специалистов по УЗИ-диагностике при оценке правых отделов сердца у этой категории больных.

Невозможно разработать новые методы лечения и профилактики заболеваний без глубокого, вдумчивого анализа механизмов заболевания. Поэтому очень важно изучение патогенеза кальцификации сосудистой стенки и аортального клапана. Разгадка механизмов нарушения минерального обмена позволяет разработать комплекс мероприятий, предупреждающих кальцификацию тканей в организме, а для этого очень важно выявить ранние маркёры повышенной кальцификации.

В этом номере вы сможете оценить современные возможности хирургического лечения больных с дисплазией соединительных тканей. Если несколько лет назад развившийся порок сердца при дисплазии соединительной ткани вынуждал хирургов протезировать пораженный клапан, то сегодня при поражении аортального и митрального клапанов с успехом применяются клапаносохраняющие технологии, позволяющие не только устранить порок сердца, но и избавить пациента от осложнений, связанных



с искусственным клапаном сердца. Современные технологии позволяют не только своевременно производить большие открытые операции у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани, но и использовать закрытые транскатетерные технологии при лечении заболеваний аортального клапана.

В раскрытом перед вами номере журнала, кроме оригинальных статей, вы обязательно найдете и обзорные статьи, и описание клинических случаев.

Коллектив авторов этого номера надеется, что представленные материалы будут интересны не только кардиологам, но и целому кругу врачей различных специальностей, которые любят свою работу и стремятся познать тонкости своей профессии. Позвольте мне, от лица авторов этого номера Российского кардиологического журнала, пожелать вам успехов в вашем нелегком труде и высоких профессиональных достижений.

д.м.н., профессор
Чернявский Александр Михайлович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Вопрос о назначении бета-блокаторов при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) по-прежнему актуален. На это указывают авторы из Великобритании. Lipworth, et al. (2016) провели анализ данных более чем 120 тысяч пациентов, из которых 90 тыс страдали ХОБЛ, 25 тыс — хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у 11 тыс было сочетание этих состояний. Среди последних бета-блокаторы были назначены 22%, тогда как при ХСН вне ХОБЛ их принимал 41% пациентов. Имелись различия и по другим основным препаратам (агонисты адренорецепторов, ингибиторы АПФ и др.). Авторы делают вывод о существенном недоназначении бета-блокаторов больным ХОБЛ с сочетанной патологией, при которой они показаны.

(По данным: *Heart*, 2016)

Многонациональная группа исследователей публикует данные изучения осложнений атеросклероза у больных на гемодиализе (AURORA). Solbu, et al. (2016) наблюдали 2773 пациента на гемодиализе в течение в среднем 3,2 лет. За это время у 506 человек произошло событие из числа комбинированных конечных точек (смертельных и несмертельных инфаркта миокарда, геморрагического и ишемического инсульта, ишемии нижних конечностей). После жёсткой стандартизации данных по возрасту, полу, наличию диабета, сердечно-сосудистому анамнезу, длительности диализа и частоты процедур, уровням альбумина, С-реактивного белка, окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности, а также приёму плацебо или розувастатина, ни один из показателей не стал независимым предиктором исходов. Авторы заключают, что у больных на гемодиализе ни традиционные факторы риска, ни нарушения обмена липидов не являются существенными прогностическими факторами осложнений атеросклероза.

(По данным: *Nephrol Dial Transplant*, 2016)

Авторы из Швеции провели исследование долгосрочных исходов сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от фракции опорожнения левого предсердия (ФОЛП). Hedberg, et al. (2016) включили 740 человек с синусовым ритмом, которым провели клиническое обследование, включавшее эхокардиографию и измерение NT-proBNP. Специально исследовались показатели объёма левого предсердия на максимуме и минимуме, относительно площади поверхности тела. ФОЛП вычислялась как отношение разницы объёмов к максимальному объёму. При многофакторном анализе предикторами низкой ФОЛП были высокий NT-proBNP, более высокое отношение E/e' и систолическая дисфункция левого

желудочка. После стандартизации по ряду показателей ФОЛП оказалась независимо связанной с исходами сердечно-сосудистых заболеваний, а именно, частоты сердечно-сосудистых событий. Авторы указывают, что ФОЛП может быть более сильным предиктором, чем степень увеличения левого предсердия.

(По данным: *Heart*, 2016)

Американские авторы обращаются к этнической и расовой разнице в неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях. В частности, Walsh, et al. (2016) публикуют данные исследования ERICH, в котором изучались внутричерепные кровоизлияния при артериальной гипертензии. Включено 958 белых, 880 чёрных, 766 латиноамериканцев со случившимся кровоизлиянием. Среди этих случаев неконтролируемая гипертензия достоверно преобладала у чёрных (43,6%) и латино (46,9%) в сравнении с белыми (32,7%). После стандартизации по потреблению алкоголя, приёму антикоагулянтов, гиперхолестеринемии, уровню образования и статусу медицинского страхования, наличие контролируемой гипертензии оказалось независимым фактором, влияющим на события внутричерепных кровоизлияний у всех лиц независимо от места проживания. Для белых отношение шансов (ОШ) было 1,57, для чёрных ОШ = 3,02, для латино ОШ = 2,5. Неконтролируемая гипертензия повышала риск (ОШ) кровоизлияния в 8,8, в 12,5 и в 11 раз для трёх групп, соответственно.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Исследователи из Великобритании провели анализ отношения сердечно-лёгочной тренированности и риска метаболического синдрома. Было включено более 9,5 тыс мужчин 20-70 лет, средний возраст $48,7 \pm 8,4$ лет, без симптомов сердечно-сосудистой патологии. Среди них метаболический синдром имелся у 25,5% в среднем, — от 17,1% в страте 20-39 лет до 30,6% в страте 60-69 лет. Тренированность оценивалась по физической нагрузке согласно возрастным стратам (по 10 лет). Обнаружено, что вероятность наличия метаболического синдрома при нетренированности была выше на 32-53% в разных возрастных группах. При этом, после коррекции по индексу массы тела связь оказалась незначимой статистически во всех возрастах, за исключением 20-49 лет. Авторы делают вывод о том, что сердечно-лёгочная тренированность имеет профилактическое влияние на метаболический синдром у мужчин, особенно выраженное в возрасте до 50 лет, независимо от индекса массы тела.

(По данным: *Heart*, 2016)

СУДЬБА ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ АОРТЫ ПОСЛЕ ПРОКСИМАЛЬНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПО ПОВОДУ ПРОКСИМАЛЬНОГО РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Чернявский А. М., Ляшенко М. М., Сирота Д. А., Альсов С. А., Хван Д. С.

Синдром Марфана является заболеванием, ассоциирующимся с высокой частотой аортосвязанной заболеваемости и летальности. Расслоения и разрывы грудной аорты (ГрАо) ограничивают продолжительность жизни у больных синдромом Марфана с медианой 30 лет.

Цель. Изучение изменений дистальной аорты и клинических исходов после хирургического лечения по поводу проксимального расслоения аорты у больных с синдромом Марфана.

Материал и методы. В клинике ННИИПК среди больных, оперированных по поводу расслоений аорты проксимального типа, были выделены 14 пациентов, имеющих гистологически подтвержденный синдром Марфана. Отслежена судьба пациентов в послеоперационном периоде.

Результаты. В отдаленном периоде вмешательства на торакоабдоминальном отделе аорты (ТаАо) понадобились 2 пациентам. Причинами трансформации дистальной аорты стали возраст дебюта заболевания ($p=0,04$), острая стадия расслоения ($p=0,02$). Изменения ТаАо происходили как в течение первых месяцев после первичного вмешательства, так и через несколько лет.

Заключение. Хирургическое лечение проксимальных расслоений аорты у пациентов с синдромом Марфана сопряжено с приемлемыми уровнями заболеваемости и летальности в раннем и послеоперационном периодах. Требуется регулярное наблюдение таких пациентов в послеоперационном периоде для своевременной диагностики и выполнения вторичных вмешательств.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-7-11>

Ключевые слова: синдром Марфана, расслоение аорты, аневризма аорты, хирургическое лечение, дисплазия.

Центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра, Ляшенко М. М.* — м.н.с, врач, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий, Сирота Д. А. — к.м.н., с.н.с. врач, сердечно-сосудистый хирург, зав. отделением хирургии аорты и коронарных артерий, Альсов С. А. — с.н.с., д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий, Хван Д. С. — м.н.с., врач, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
79232361320@yandex.ru

АГ — артериальная гипертония, ГрАо — грудной отдел аорты, МСКТ — мульти-спиральная компьютерная томография, ТаАо — торакоабдоминальный отдел аорты.

Рукопись получена 31.10.2016

Рецензия получена 02.11.2016

Принята к публикации 09.11.2016

THE CONDITION OF DISTAL AORTA AFTER PROXIMAL RECONSTRUCTION FOR DISSECTION IN MARFAN SYNDROME

Chernyavskiy A. M., Lyashenko M. M., Sirota D. A., Alsov S. A., Khvan D. S.

Marfan syndrome is a disease associated with high prevalence of aorta-related morbidity and mortality. Dissections and ruptures of thoracic aorta (ThAo) lead to decreased life duration in persons with Marfan syndrome with median at 30 year-old.

Aim. To study the changes of distal aorta and clinical outcomes after surgical treatment for proximal aorta dissection in Marfan syndrome.

Material and methods. In the SRICP, among patients operated for proximal aorta dissection, 14 were selected, who had histologically proven Marfan syndrome. They were followed-up.

Results. In the long-term follow-up after the intervention on thoracoabdominal aorta (TAAo) was required in 2 patients. Reasons for transforming of the distal aorta were the age of the disease onset ($p=0,04$), acute stage of dissection ($p=0,02$). Changes in TAAo developed during first months after primary intervention, as in several years.

Conclusion. Surgery for proximal dissections in Marfan syndrome patients is related to acceptable levels of morbidity and mortality in early and post-operation periods. Regular follow-up is required of such patients in post-operation period for on-time diagnostics and performing of secondary interventions.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-7-11>

Key words: Marfan syndrome, aorta dissection, aorta aneurysm, surgery, dysplasia.

Center for Surgery of Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, E.N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

Синдром Марфана является наследуемым ауто-сомно-доминантным заболеванием соединительной ткани с переменной клинической выраженностью и диагностируется на основе уточненных критериев Ghent 2010 [1]. Несмотря на то, что это заболевание связано с различными клиническими проявлениями и осложнениями, аневризмы и расслоения грудной аорты (ГрАо) являются самыми опасными из-за высокой заболеваемости и смертности. Расслоения и разрывы ГрАо ограничивают продолжительность жизни

у больных синдромом Марфана с медианой 30 лет [2]. Достиженные улучшения в анестезиологической, хирургической и перфузиологической практиках при операциях на ГрАо, включающих протезирование корня и восходящего отдела клапаносодержащим кондуитом либо клапаносохраняющие вмешательства, позволили рассматривать хирургическое лечение у пациентов с синдромом Марфана как основное профилактическое средство летальных осложнений при аневризмах корня и восходящей аорты [2-4].

Таблица 1

Исходные данные пациентов в момент первичного хирургического вмешательства (n=14)

Возраст, среднее ± стандартное отклонение (диапазон)	34±8,8 (19-61)
Пол (мужской), n (%)	6 (43)
Рост, среднее ± SD	178,4±10,2
Вес, среднее значение ± SD	73,6±21,2
АГ, n (%)	6 (43)
Сахарный диабет, n (%)	2 (14,3)
Экстренная операция, n (%)	4 (28,6)
NYHA >II, n (%)	2 (14,3)
Острое расслоение тип А, n (%)	2 (14,3)
Подострое расслоение тип А, n (%)	4 (28,6)
Хроническое расслоение тип А, n (%)	8 (57,1)
Аортальная недостаточность	12 (85,7)
Операция Bentall (клапансодержащий кондуит), n (%)	7 (50)
Клапаносохраняющая реконструкция корня аорты, n (%)	7 (50)
Косой агрессивный анастомоз, n (%)	8 (57,1)
Полное протезирование дуги аорты, n (%)	5 (35,7)

Сокращения: NYHA — New York heart association, SD — стандартное отклонение.

В отличие от хорошо описанных краткосрочных и долгосрочных перспектив хирургического лечения корня и восходящего отдела аорты, судьба расслоенной аорты дистальнее левой подключичной артерии у пациентов с синдромом Марфана описаны недостаточно хорошо. В настоящее время существуют противоречивые данные о скорости роста, ранних и поздних осложнениях дистального отдела аорты, а также частоте повторных вмешательств после хирургического лечения проксимальной аорты по поводу расслоения [5-8].

Целью данного исследования было изучение изменений дистальной аорты и клинических исходов после хирургического лечения по поводу проксимального расслоения аорты у больных с синдромом Марфана.

Материал и методы

Пациенты. Нами было выполнено ретроспективное исследование, в которое вошли пациенты с синдромом Марфана, оперированные в нашей клинике по поводу проксимального расслоения аорты с 2004 по 2016гг. По состоянию на октябрь 2016г в нашем поле зрения оказалось 14 таких больных. Всем пациентам диагноз дисплазии соединительной ткани был определен при клиническом осмотре и подтвержден при гистологическом исследовании иссеченных тканей аорты, полученных при хирургическом лечении.

Первичное хирургическое вмешательство. Реконструкция проксимального отдела аорты при первичной операции включала: протезирование корня аорты клапансодержащим кондуитом — 7 пациентов, клапаносохраняющее вмешательство с супракоронарным протезированием восходящего отдела аорты — 7 пациентов (5 — операция по De Bakey, 1 — Wolf, 1 — David). Вмешательства на дуге аорты выполнялись в условиях гипотермического циркуляторного ареста с антеградной перфузией головного

мозга. Спектр операций на дуге аорты был представлен косым агрессивным анастомозом (n=8), полным протезированием дуги аорты (n=5), в одном случае выполнялось протезирование брахиоцефального ствола в сочетании с восходящим отделом аорты. Исходные данные пациентов представлены в таблице 1.

Все пациенты, получившие хирургическое лечение по поводу проксимального расслоения аорты, находились под наблюдением, заключавшемся в клиническом осмотре и выполнении контрольной мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии (МСКТ-ангиографии) торакоабдоминальной аорты (ТаАо) в период через 3-6 месяцев после выполненной операции, через 12 месяцев и затем ежегодно.

Все 14 пациентов были выписаны из стационара и находились под наблюдением от 5 месяцев до 7 лет. Средний период наблюдения составил 37 месяцев.

Конечными точками исследования явились летальность от любых причин, общая летальность, связанная с осложнениями расслоения аорты, свобода от поздних аортосвязанных событий и необходимость в повторных открытых или эндоваскулярных вмешательствах на ТаАо. Показаниями для повторных вмешательств на ТаАо считалось увеличение ее диаметра до 4,5 см или 2,5 см/м² в грудном или брюшном отделе, скорость роста диаметра 0,5 см/год и более либо сохраняющиеся признаки мальперфузии внутренних органов при меньших темпах роста. Размеры ТаАо оценивались при выполнении МСКТ-ангиографии как в раннем, так и в отдаленном периодах.

Статистический анализ. Данные пациентов заносились в электронную базу данных Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Все статистические показатели рассчитывались с помощью пакета программ Statistica 10.1 (Stat-Soft Inc., США). Непрерывные переменные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. Категориальные данные для двух групп сравнивались с помощью критерия хи-квадрат. При ожидаемых значениях частот менее 5 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Переменные, влияющие на смертность, были идентифицированы с использованием логистического пошагового регрессионного анализа. Свободу от аортальных событий оценивали с помощью метода Каплана-Мейера. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В течение периода наблюдения ранней и отдаленной летальности выявлено не было. Все пациенты, оперированные по поводу расслоения аорты проксимального типа, были живы. Среди наблюдаемых пациентов было два случая хирургических вмешательств на ТаАо по поводу ее аневризматической трансформации. В обоих случаях было выполнено протезирование ТаАо. Периоперационный период при этих вмешательствах протекал гладко, пациенты были выписаны.

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализ возникновения аортальных событий в отдаленном периоде

Фактор	Однофакторный		Многофакторный	
	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
Возраст дебюта расслоения	0,04	1,04 (1-1,93)	0,42	1,06 (0,88-1,43)
АГ	0,22	2,02 (0,94-3,45)		
Мужской пол	0,72	1,12 (0,89-1,25)		
Стадия расслоения (острая против подострой или хронической)	0,02	11 (1,51-80,41)	0,21	1,45 (0,87-13,43)
Операция по экстренным показаниям	0,02	4,23 (0,76-15,2)		
Распространение ложного канала дистальнее дуги аорты	0,31	2,43 (0,58-11,37)		
Дополнительное стентирование дуги и нисходящего отдела аорты	0,71	1,49 (0,78-12,02)		

Сокращения: HR — относительный риск, CI — доверительный интервал.

Однофакторный анализ (табл. 2) показал, что причинами аневризматической трансформации дистальной аорты и повторных вмешательств стали возраст дебюта расслоения аорты ($p=0,04$), острая стадия расслоения при первичном вмешательстве ($p=0,02$), экстренное выполнение хирургического вмешательства. При многофакторном анализе независимых предикторов развития аортальных событий не получено.

Среди двух случаев хирургического лечения поздних осложнений проксимальных расслоений аорты после выполненных ранее реконструкций восходящего отдела и дуги аорты один пациент был прооперирован через 74 месяца после первичного хирургического вмешательства (операция Bentall-deBono + косой агрессивный анастомоз), второй пациент через 17 месяцев (супракоронарное протезирование + косой агрессивный анастомоз + открытое стентирование дуги и нисходящего отдела аорты ГрАо баллонорасширяемым стентом). Данные пациентов представлены в таблице 3.

Свобода от аортосвязанных событий у пациентов с дисплазиями соединительной ткани и без дисплазий, прошедших хирургическое лечение в нашей клинике, представлена на рисунке 1.

На рисунке 2 представлена диаграмма размаха диаметра нисходящего отдела ГрАо в послеоперационном периоде.

Обсуждение

Клинические результаты у пациентов с расслоением аорты типа А после проксимальной реконструкции. На настоящий момент крупнейшим исследованием, посвященным судьбе пациентов с синдромом Марфана, оперированных на проксимальных отделах аорты является публикация Cameron, et al., опубликованная в 2009г и отслеживающая судьбу 372 пациентов, оперированных в течение 30 лет на корне аорты [2]. Среди наиболее частых причин отдаленной летальности авторами были выделены разрывы неопротезированных отделов аорты. В нашем исследовании отсутствие летальности можно объяснить относительно небольшим периодом послеоперационного наблюдения. Свобода от повторных вмешательств составила 82,2% в течение 15 лет. В нашей группе

Таблица 3

Данные пациентов, оперированных на дистальных отделах аорты

	Пациент 1	Пациент 2
Возраст дебюта расслоения	24	19
Пол	женский	мужской
Рост, см/масса, кг	171/59	193/92
Стадия расслоения на момент операции	острая	острая
АГ до/после первичной операции	+/+	+/-
Расслоение до бифуркации аорты	+	+
Диаметр аорты при поступлении:		
корень аорты	65	32
восходящая аорта	76	61
дуга аорты	30	41
нисходящая ГрАо	26-22	28-25
брюшная аорта	20-21	18-16
Средняя скорость роста диаметра нисходящей ГрАо, мм/год	2,3	19,6
Выполненное вторичное вмешательство	Протезирование ТаАо	Протезирование ТаАо с открытым стентированием брюшной аорты

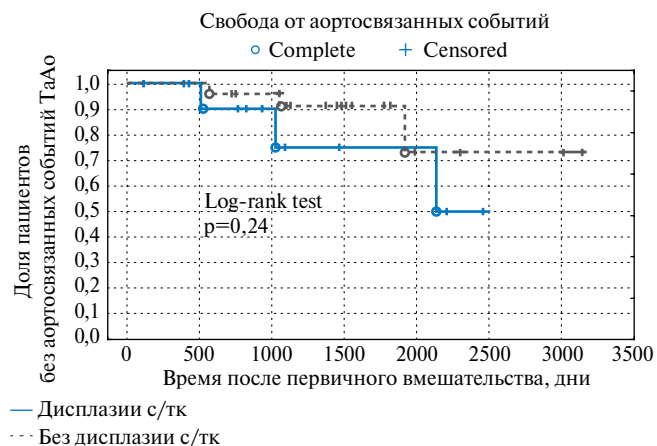


Рис. 1. Свобода от аортосвязанных событий в ТаАо.

больных несмотря на меньший срок наблюдения частота аортосвязанных событий была выше по сравнению с пациентами без дисплазии соединительной ткани (рис. 1). Открытое хирургическое лечение выполнялось двум пациентам.

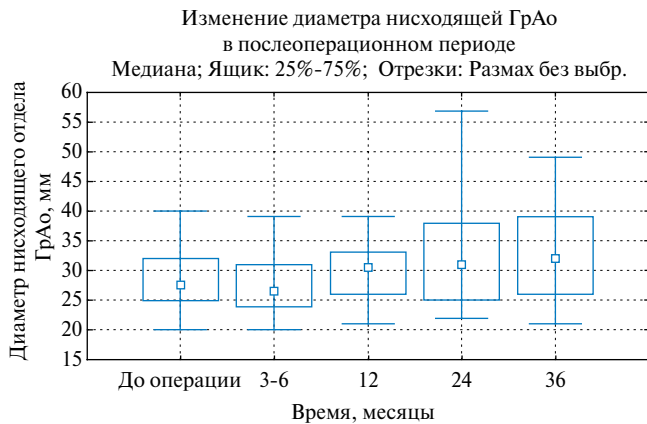


Рис. 2. Динамика размеров нисходящего отдела ГрАо в послеоперационном периоде.

Предикторы роста диаметра неоперированной дистальной аорты у пациентов с синдромом Марфана. За последнее десятилетие рядом авторов был рассмотрен вопрос роста неоперированных отделов дистальной аорты при проксимальном расслоении после реконструкции восходящего отдела. В 2008г группа авторов из г. Лейпциг описала 15 случаев повторных вмешательств на ТаАо у пациентов с синдромом Марфана в период от двух месяцев до 10 лет после первичной операции [9]. Единственным достоверным фактором риска дистальных вмешательств было определено расслоение аорты типа А. Zierer, et al. опубликовал работу [10], посвященную росту ТаАо после хирургического лечения острого проксимального расслоения аорты, в которой была прослежена достоверная связь между данной патологией и формированием аневризм в средне- и долгосрочном периодах. Среди 201 отслеженного пациента присутствовали 10 с подтвержденным синдромом Марфана. Согласно полученным результатам увеличение диаметра ТаАо присутствовало у 49%, причем данный процесс имел нелинейное развитие и мог начаться спустя даже 10 лет после первичного вмешательства. Исследование также показало достаточно высокую скорость роста — $5,3 \pm 4,5$ мм/год. Два пациента в нашем исследовании существенно отличались по скорости роста диаметра ГрАо. Причем во втором случае имел место “взрывной” темп роста, потребовавший выполнения хирургического вмешательства уже через 17 месяцев после дебюта заболевания (острое проксимальное расслоение). Следует отметить, что пациент строго контролировал уровень артериального давления на протяжении всего периода наблюдения. В нашем исследовании средняя скорость роста нисходящей ГрАо составила $2,3 \pm 1,2$ мм/год (рис. 2). Однако на фоне относительно медленного прогрессирования аневризматической трансформации отмечались 2 случая “взрывного” роста аневризм, потребовавшего хирургического лечения.

Согласно современным взглядам одним из главных факторов, влияющих на скорость роста ТаАо при ее расслоении является сохранение проходимости ложного канала аорты после проксимальной реконструкции. Согласно многочисленным опубликованным работам [11-13], данный фактор является независимым предиктором роста неоперированных отделов аорты. Во всех опубликованных работах выделялась группа пациентов с синдромами дисплазии соединительной ткани, а в некоторых работах синдром Марфана выделялся как достоверный предиктор неблагоприятного исхода в отдаленном периоде [14]. В нашем исследовании полная ликвидация ложного канала аорты на всем протяжении расслоения наблюдалась только у одного пациента, что не позволило провести статистическую оценку.

Также в литературе выделяются некоторые другие факторы риска развития дистальных аневризм аорты у пациентов с синдромом Марфана. Среди них большой диаметр аорты на уровне восходящего отдела, начальной части нисходящей ГрАо [15]. Некоторые авторы предположили, что жесткие протезы проксимальной аорты могут вызывать повышенный стресс сосудистой стенки аорты в дистальных отделах, особенно у больных синдромом Марфана [2]. Кроме того, описаны как факторы риска артериальная гипертензия (АГ), недостаточность аортального клапана [16]. В нашей группе пациентов АГ не показала достоверной связи с формированием дистальных аневризм. Возможно, этому способствовало регулярное наблюдение пациентов на поликлиническом уровне с тщательным контролем уровня артериального давления и контролем антигипертензивной терапии. У половины наблюдаемых нами пациентов ($n=7$) во время первичного хирургического вмешательства выполнялось протезирование корня аорты клапаносодержащим кондуитом. Случаев дисфункции протезов, парапротезных фистул в течение периода наблюдения не отмечено. У остальных 7 пациентов клапаносохраняющие вмешательства на корне аорты в послеоперационном периоде позволили избежать гемодинамически значимой регургитации на аортальном клапане, поэтому фактор аортальной недостаточности нами не рассматривался.

В нашей группе больных достоверно чаще выполнялись хирургические вмешательства на ТаАо у более молодых пациентов. Нам не удалось обнаружить литературных данных, подтверждающих или опровергающих данный тезис. Тем не менее, при естественном течении аортальной патологии [17] при синдроме Марфана существует зависимость между возрастом дебюта аортальной патологии и “агрессивностью” роста аневризм и возникновения расслоений аорты.

Гибридная хирургия проксимальных расслоений аорты у пациентов с синдромом Марфана. В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные при-

менению гибридных технологий у пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Тем не менее, обнадеживающие результаты применения гибридных техник у пациентов с расслоениями типа А без указания на дисплазию [18] позволяют рассматривать данный вид вмешательств как перспективный метод. В нашей группе пациентов в двух случаях применялось дополнительное стентирование дуги и нисходящей ГрАо. Оба пациента были оперированы в острой стадии расслоения аорты. В одном случае произошла стабилизация диаметра брюшной аорты и ГрАо на фоне тромбоза ложного канала на уровне установки стента. Во втором случае, несмотря на технический успех первичной операции, через 17 месяцев пациент был прооперирован по поводу аневризмы ТаАо на фоне стремительного роста нисходящей ГрАо, в том числе на уровне установленного стента. Вероятно, пациентам с синдромами дисплазии соединительной ткани показаны вмешательства с имплантацией стент-графтов на уровень нисходящей ГрАо, так как металлические стенты с широкой ячейкой не позволяют снять стресс с сосудистой стенки и надежно добиться тромбоза ложного канала.

Медикаментозная терапия послеоперационного периода в профилактике поздних осложнений. Основной целью медикаментозной терапии при заболеваниях аорты является снижение стресса сосудистой стенки пораженного сегмента аорты путем контроля артериального давления и сократительной функции сердца. Согласно литературным данным, пациентам с синдромом Марфана показано назначение бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращаю-

щего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II типа [19-20]. Среди наших пациентов наличие АГ в послеоперационном периоде на явилось дополнительным фактором риска развития аневризм ТаАо ($p=0,22$). Стоит отметить, что при контрольных осмотрах (ежегодно или чаще) проводилась коррекция антигипертензивной терапии с использованием как минимум двух групп препаратов, что, на наш взгляд, позволило осуществлять более строгий контроль АГ по сравнению с общей популяцией.

Заключение

Первичное хирургическое вмешательство при проксимальном расслоении аорты у пациентов с синдромом Марфана сопряжено с приемлемым уровнем риска и отличается хорошими результатами в раннем послеоперационном периоде. При выполнении хирургического лечения у данной категории пациентов в центре с большим хирургическим опытом ранняя послеоперационная заболеваемость и летальность не превышает таковую для лиц без дисплазии соединительной ткани. Аневризматическая трансформация ТаАо в отдаленном периоде может носить как медленно прогрессирующий, так и “взрывной” характер, что требует регулярного наблюдения пациентов, выполнения визуализирующих исследований. Пациентам с синдромом Марфана, оперированным по поводу расслоений аорты, необходимо постоянное диспансерное наблюдение у кардиолога с целью коррекции уровня артериального давления и профилактики поздних осложнений.

Литература

- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-85.
- Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1344-9; (discussion 1349-50).
- Al'sov SA, Hvan DS, Sirota DA, et al. Acute proximal aortic dissection with a torn ostium of the right coronary artery. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2015; 19(3): 118-122. Russian. (Альсов С. А., Хван Д. С., Сирота Д. А., и др. Острое проксимальное расслоение аорты с отрывом устья правой коронарной артерии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015; 19(3): 118-122). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-3-118-122>
- Miller DC. Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 773-8.
- Aalberts JJ, Waterbolk TW, van Tintelen JP, et al. Prophylactic aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: 10 years' experience with a protocol based on body surface area. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 589-94.
- Shimizu H, Kasahara H, Nemoto A, et al. Can early aortic root surgery prevent further aortic dissection in Marfan syndrome? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012; 14: 171-5.
- Song HK, Kindem M, Bavaria JE, et al. Long-term implications of emergency versus elective proximal aortic surgery in patients with Marfan syndrome in the genetically triggered thoracic aortic aneurysms and cardiovascular conditions consortium registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 143: 282-6.
- Bernhardt AM, Treede H, Rybczynski M, et al. Comparison of aortic root replacement in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1052-7.
- Girdauskas E, Kuntze T, Borger MA, et al. Distal aortic reinterventions after root surgery in Marfan patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1815-9.
- Zierer A, Voeller RK, Hill KE, et al. Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 479-86; (discussion 486-77).
- Fattori R, Bacchi-Reggiani L, Bertaccini P, et al. Evolution of aortic dissection after surgical repair. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (8): 868-72.
- Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58, 24: 2455-74. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.067.
- Chernjavskiy AM, Al'sov SA, Ljashenko MM, et al. The state of the thoracoabdominal aorta after reconstruction of the ascending portion and arch of the aorta in dissection type I De Bakey. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2013; 17(2): 29-35. Russian. (Чернявский А. М., Альсов С. А., Ляшенко М. М. и др. Состояние торакоабдоминального отдела аорты после реконструкции восходящего отдела и дуги аорты при расслоении I типа по Де Байки. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. Т. 17. № 2. С. 29-35). DOI:10.21688/1681-3472-2013-2-29-34
- Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2006; 114, 1 (suppl.): 350-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000497.
- Nollen GJ, Groenink M, Tjissen JG, et al. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 1146-52.
- Kari FA, Russe MF, Peter P, et al. Late complications and distal growth rates of Marfan aortas after proximal aortic repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44: 163-71.
- Mulder BJ. The distal aorta in the Marfan syndrome. *Neth Heart J* 2008; 16: 382-6.
- Di Bartolomeo R, Di Marco L, Armario A, et al. Treatment of complex disease of the thoracic aorta: the frozen elephant trunk technique with the E-vita open prosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 671-5; discussion 675-6.
- Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 3491-500.
- Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al. Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 271-6.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАПАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Хван Д. С., Чернявский А. М., Сирота Д. А., Альсов С. А., Ляшенко М. М.

У больных с синдромом Марфана осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — основная причина смертности и заболеваемости. Операция Bentall DeBono долгое время являлась золотым стандартом в лечении данной патологии.

Цель. Показать очевидные преимущества клапаносохраняющих операций аортального клапана (АоК) при синдромах дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. Был выполнен одноцентровой ретроспективный анализ результатов клапаносохраняющих операций на корне аорты. В исследование были включены все пациенты с синдромом Марфана, которым выполнялась клапаносохраняющая операция на АоК в период с 2007 по 2015 гг. В качестве клапаносохраняющей операции считалась операция David, операция реимплантации корня аорты в протез и супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты.

Результаты. Девятилетняя свобода от аортальной недостаточности более 2 ст. в отдаленном периоде составила 64%. Причиной развития аортальной недостаточности послужили прогрессирующие дегенеративные изменения АоК. Случаев кровотечений и эндокардита зарегистрировано не было. Ожидаемая девятилетняя кумулятивная выживаемость составила 63%.

Заключение. Клапаносохраняющие операции применимы у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани. Однако целесообразность применения клапаносохраняющих операций у пациентов с синдромом Марфана остается под вопросом. Учитывая имеющиеся данные, необходимы исследования с большим количеством пациентов и отдаленным наблюдением.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 12–15

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-12-15>

Ключевые слова: аорта, аортальная недостаточность, клапаносохраняющие операции, синдром Марфана.

Центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Хван Д. С.* — м.н.с., врач, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра, Сирота Д. А. — к.м.н., с.н.с., врач, сердечно-сосудистый хирург, зав. отделением хирургии аорты и коронарных артерий, Альсов С. А. — с.н.с., д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий, Ляшенко М. М. — м.н.с., врач, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): d_hvan@meshalkin.ru

АоК — аортальный клапан, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 31.10.2016

Рецензия получена 02.11.2016

Принята к публикации 09.11.2016

LONG-TERM RESULTS OF THE VALVE-SAVING SURGERY IN MARFAN SYNDROME PATIENTS

Khvan D. S., Chernyavskiy A. M., Sirota D. A., Alsov S. A., Lyashenko M. M.

The main causes of mortality and morbidity in Marfan syndrome patients are cardiovascular complications. The Bentall DeBono operation for long time has been a gold standard treatment for this pathology.

Aim. To present the obvious benefits of valve-saving surgery stimulating for saving of aorta valve (AoV) in dysplasia of connective tissue.

Material and methods. A single-center retrospective analysis was done, of the results of valve-saving operations on the aorta root. All Marfan syndrome patients were included, who had undergone valve-saving operation on AoV in 2007–2015 y. As the valve-saving operation the David method was used, operation of reimplanting of aorta root into prosthesis and supracoronary prosthesing of ascending aorta.

Results. Nine-year freedom from aortic regurgitation more 2 grade in long-term follow-up was 64%. As the a causes for development of aortic valve insufficiency were progressing degenerations of AoV. There were no cases of bleedings and endocarditis. Expected cumulative survival was 63%.

Conclusion. Valve-saving operations are applicable in patients with the syndrome of connective tissue dysplasia. However, the worth of valve-saving operations in Marfan syndrome is questionable. Taken the known data, the studies demanded, with more number of patients and longer follow-up.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 12–15

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-12-15>

Key words: aorta, aortic regurgitation, valve-saving surgery, Marfan syndrome.

Center for Surgery of Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

У больных с синдромом Марфана осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — основная причина смертности и заболеваемости. В частности, важную роль играет расширение корня и других сегментов грудной аорты [1]. При отсутствии лечения данные осложнения могут привести к жизнеугрожающим состояниям, включая аортальную недостаточность, застойную сердечную недостаточность и разрыв аорты. Основная причина заболевания аорты включает нарушение синтеза, секреции и депониро-

вания белка фибриллина-1 в результате различных генных мутаций *FBNI*. Корень аорты в наибольшей степени склонен к дилатации и расслоению.

По некоторым оценкам около 80% взрослых пациентов с синдромом Марфана имеют расширение корня аорты. До появления техники замещения корня аорты и аортального клапана (АоК) по методике Bentall DeBono в 1968г, средняя продолжительность жизни большинства пациентов с синдромом Марфана не превышала 40 лет [2]. В последующем

было предложено множество техник, в том числе клапаносохраняющие методики Feindel, Yacoub и David [3-5]. Основной целью было стремление избежать назначения антикоагулянтов, обязательных после протезирования AoK с использованием механического клапана [2, 4, 6, 7]. Однако вероятность дисфункции клапана и необходимость реоперации были неизвестны. Несмотря на многие успешные одноцентровые исследования, в среднесрочной перспективе после клапаносохраняющих операций долговечность нативного клапана остается неизвестной из-за недостаточного размера выборки. Недавно проведенный мета-анализ Benedetto U, et al. показал, что пациенты с синдромом Марфана имели значительно больший риск повторной операции после сохранения AoK, чем после операции Bentall DeBono [8]. Однако преимущества клапаносохраняющих операций настолько очевидны, что попытки сохранить AoK при синдромах дисплазии соединительной ткани продолжают вместе с развитием новых технологий [9].

Материал и методы

Был выполнен одноцентровой ретроспективный анализ результатов клапаносохраняющих операций на корне аорты. В исследование были включены все пациенты с синдромом Марфана, которым выполнялась клапаносохраняющая операция на AoK в период с 2007 по 2015 гг. Клапаносохраняющей операцией считались операция David, операция реимплантации корня аорты в протез и супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты. Отдаленными точками клинической эффективности выбраны свобода от аортальной недостаточности более 2+ ст. и выживаемость. Все дооперационные данные собирались ретроспективно, а данные по выживаемости и свободе от аортальной недостаточности — проспективно. Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Диагностика синдрома Марфана основывалась на международных рекомендациях — Гентских критериях (Ghent nosology, 1996; 2010).

AoK оценивалась при трансторакальной или трансофосагеальной эхокардиографии (ЭхоКГ) по градациям: отсутствие аортальной недостаточности, незначительная, умеренная или выраженная. У большинства пациентов (91%) до операции аортальная недостаточность была умеренная или выраженная. У всех пациентов AoK был трехстворчатым.

Все операции выполнялись в плановом порядке, по стандартному протоколу и со стандартным обеспечением, принятым в клинике. Интраоперационные данные представлены в таблице 2. Клапаносохраняющие вмешательства выполнялись как изолированно, так и в сочетании с другими вмешательствами на сердце.

Статистическая обработка. Статистическая обработка материала проводилась на п/о MS Office Excel и Statistica 10.0.

Для составления представления о выборке были использованы методы описательной статистики. Для непрерывных данных использовалось среднее значение $\pm\delta$, категориальные и дискретные данные пред-

Таблица 1

Предоперационная характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов	n=16
Возраст, лет, (M $\pm\delta$)	36 $\pm$ 15
Мужчин, n (%)	11 (69%)
Расслоение аорты типа А, n (%)	15 (94%)
АГ, ст.	
1	0 (0%)
2	3 (19%)
3	3 (19%)
ФК по NYHA	
I	6 (38%)
II	8 (50%)
III	2 (13%)
IV	0 (0%)
Выраженная митральная недостаточность, n (%)	3 (19%)
ЭхоКГ параметры (M $\pm\delta$)	
Диаметр кольца AoK, мм	28 $\pm$ 3
Диаметр синусов Вальсальвы, мм	50 $\pm$ 10
Диаметр СТГ, мм	50 $\pm$ 14
Диаметр восходящего отдела аорты, мм	52 $\pm$ 14
Аортальная регургитация	
Незначительная/отсутствует	5 (3%)
Умеренная	5 (41%)
Выраженная	6 (50%)
ФВ ЛЖ, %	65 $\pm$ 7
КДО ЛЖ, мл	152 $\pm$ 31

Сокращения: КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, СТГ — синотубулярный гребень, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс.

Таблица 2

Интраоперационные данные

Параметр	n=16
Методика сохранения клапана	
David	7
Florida Sleeve	2
DeBakey	7
Сопутствующие вмешательства	
Вмешательство на дуге, n (%)	7 (44%)
Пластика митрального клапана, n (%)	3 (19%)
Радиочастотная абляция, n (%)	1 (6%)
Время:	
Искусственное кровообращение, мин (M $\pm\delta$)	196 $\pm$ 56
Окклюзия аорты, мин (M $\pm\delta$)	138 $\pm$ 40
Циркуляторный арест, мин (M $\pm\delta$) n=7	46 $\pm$ 18
Кровопотеря, ml (M $\pm\delta$)	354 $\pm$ 189

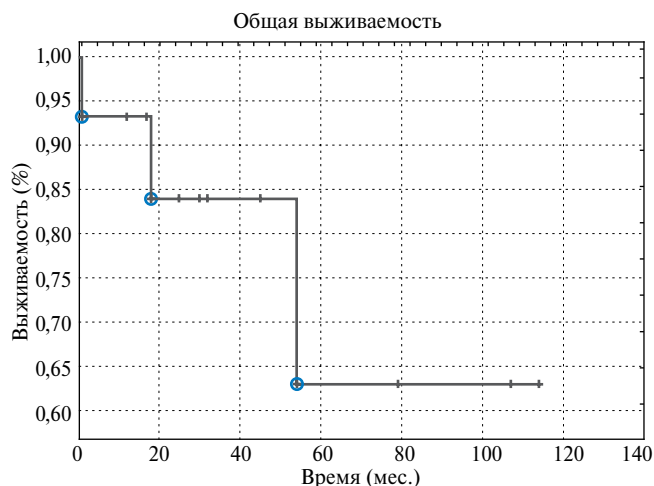


Рис. 1. 9-летняя кумулятивная выживаемость пациентов с синдромом Марфана после клапаносохраняющих операций.

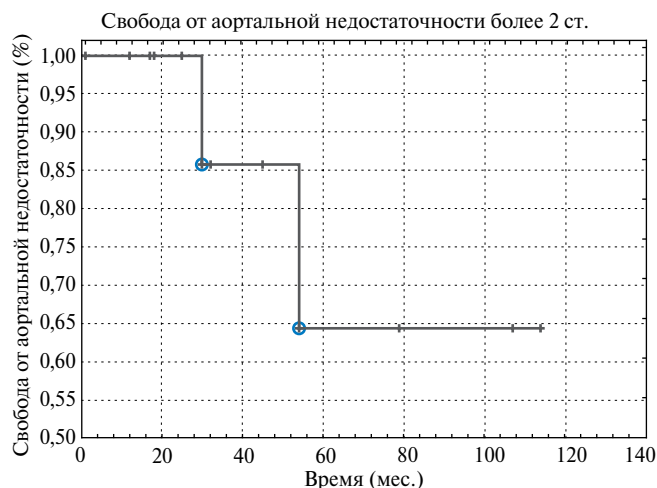


Рис. 2. Свобода от аортальной недостаточности более 2 степени у пациентов с синдромом Марфана после клапаносохраняющих операций.

ставлены в виде процентов. Достоверность различий между сравниваемыми группами (p) для непрерывных данных в зависимых группах рассчитывалась с использованием непараметрических критериев Уилкоксона, для категориальных данных с помощью таблиц сопряжения с применением двустороннего точного теста Фишера. Уровень значимости между сравниваемыми группами считался достоверным при $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Кривые выживаемости построены на основании метода Каплан-Майер. Недостаточное количество неблагоприятных событий в отдаленном послеоперационном периоде не позволило выполнить регрессионный анализ предикторов развития аортальной недостаточности и летального исхода в отдаленном периоде наблюдения.

Хирургическая техника. В качестве стандартного хирургического доступа использовалась срединная стернотомия. Искусственное кровообращение выполнялось по схеме: правое предсердие-восходящий отдел аорты. В случае вмешательства на дуге аорты, правое предсердие-правая подключичная артерия с антеградной перфузией головного мозга в условиях умеренной гипотермии 25°C во время циркуляторного ареста. Дренажирование левых отделов сердца осуществлялось через правую верхнюю легочную вену. После начала искусственного кровообращения выполнялась окклюзия аорты. Восходящий отдел аорты пересекался на 1 сантиметр выше синотубулярного гребня. Стандартным раствором для селективной антеградной кардиopleгии в устья коронарных артерий был “Кустодиол” (20 мл/кг).

После ревизии и визуальной оценки корня аорты и AoK принималось решение о возможности клапаносохраняющей операции. Сохранение клапана выполнялось методом реимплантации корня аорты

в протез — модифицированная методика “Florida Sleeve” [10, 11], либо по методике T. David — реимплантация AoK в модификации David I [11, 12]. Основным отличием реимплантации корня аорты в протез от оригинальной методики “Florida Sleeve” является отсутствие необходимости в выделении корня аорты под коронарными артериями и восстановлении целостности протеза под ними. Пластика створок в нашем исследовании не выполнялась ни в одном случае. Последним этапом выполнялся дистальный анастомоз между синотубулярным гребнем и протезом восходящего отдела аорты либо непосредственно с восходящим отделом аорты. Операция заканчивалась по стандартному протоколу, используемому в клинике.

Контроль эффективности хирургической коррекции аортальной недостаточности и функции AoK выполнялся всем пациентам с помощью интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ. Ни одного случая конверсии на протезирование AoK не было.

Результаты

Общая 30-дневная госпитальная летальность составила 6,3% — один летальный случай. 52-летнему мужчине была выполнена операция David. В раннем послеоперационном периоде у пациента развилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, потребовавшая установки баллона для внутриаортальной баллонной контрпульсации, а в последующем ЭКМО. По данным коронароангиографии патологии коронарного русла не выявлено. Пациент умер на 37 сутки после операции на фоне прогрессирующей сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности. На аутопсии диагностирован периоперационный инфаркт миокарда.

В отдаленном периоде наблюдения зарегистрировано два летальных случая. Поздняя летальность

составила 12,5% через 18 и 54 месяца после операции. Причиной смерти в обоих случаях явилось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Во-втором случае причиной смерти явилась прогрессирующая сердечная недостаточность в результате аортальной недостаточности и постинфарктной кардиомиопатии.

На основании полученных результатов при динамическом наблюдении построена кривая выживаемости. Ожидаемая девятилетняя кумулятивная выживаемость составила 63% (рис. 1).

Одним из важнейших критериев эффективности клапаносохраняющей операции в отдаленном периоде является свобода от аортальной недостаточности более 2+ ст. Динамическое наблюдение за пациентами и контрольные обследования позволяют контролировать изменения, возникающие на АоК, и оценивать их степень. Всем пациентам с аортальной недостаточностью более 2+ степени выполнялось протезирование АоК. Протезирование АоК потребовалось одному пациенту через 19 месяцев и один пациент не дожил до трансплантации сердца. У пациента, подвергшегося реоперации, при визуальном осмотре отмечалось утолщение и пролабирование створок АоК. При гистологическом исследовании удаленных створок отмечались явления фиброза, склероза круглоклеточной инфильтрации и миксоматозной дегенерации тканей створок. Девятилетняя свобода от аортальной недостаточности более 2 ст. в отдаленном периоде составила 64% (рис. 2). Случаев кровотечений и эндокардита зарегистрировано не было.

Обсуждение

Данное исследование является обобщенным опытом ННИИПК за 8 лет, оценивающим результаты

клапаносохраняющих операций у пациентов с синдромом Марфана. Поскольку это исследование началось в 2007г, за последние годы были разработаны новые методы сохранения АоК. Была внедрена в практику методика реимплантации корня аорты в протез (Florida Sleeve), которая демонстрирует многообещающие результаты [13].

Вывод недавнего мета-анализа Benedetto U, et al. на основании 11 ретроспективных исследований по сравнению клапаноассоциированных осложнений (т.е. в сочетании с повторным вмешательством, тромбоэмболических событий и эндокардита) и других осложнений после протезирования АоК или клапаносохраняющих операций с синдромом Марфана обнаружили, что нет разницы в результатах. Пациенты с протезированием имели большую частоту тромбоза и тромбоэмболических осложнений. Однако частота реопераций была выше у пациентов после клапаносохраняющих операций [8]. Распространенность структурных и неструктурных повреждений клапана в исследовании Coselli и Benedetto ставит под сомнение долговечность нативного АоК у пациентов с синдромом Марфана [8, 9].

Заключение

Наши данные также демонстрируют свободу от аортальной недостаточности более 2 степени на уровне 64% в течение 9 лет. Однако выживаемость соответствует уровню, опубликованному Birks для данной группы пациентов 64-94% в течение 10 лет [7]. Связано ли это с клапаносохраняющей методикой, с течением заболевания или естественной смертью, остается вопросом. Учитывая имеющиеся данные, необходимы исследования с большим количеством пациентов и отдаленным наблюдением.

Литература

- Isselbacher EM, Lino Cardenas CL, Lindsay ME. Hereditary Influence in Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Circulation*. 2016 Jun 14; 133(24): 2516-28.
- Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. Republished review: Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Postgrad Med J*. 2016; 92(1084): 112-7.
- de Kerchove L, El Khoury G. Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2(1): 57-64.
- David TE. Aortic valve sparing operations: outcomes at 20 years. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2(1): 24-9.
- Schäfers HJ, Aicher D. Root remodeling for aortic root dilatation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2(1): 113-6.
- Pepper J, Golesworthy T, Utley M, et al. Manufacturing and placing a bespoke support for the Marfan aortic root: description of the method and technical results and status at one year for the first ten patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 10: 360-5.
- Birks EJ, Webb C, Child A, et al. Early and long-term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome. *Circulation*. 1999; 100(2): 29-35.
- Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, et al. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011; 97: 955-8.
- Coselli JS, Volguina IV, LeMaire SA, et al. Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147(6): 1758-66.
- Hess PJ Jr, Harman PK, Klodell CT, et al. Early outcomes using the Florida sleeve repair for correction of aortic insufficiency due to root aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(4): 1161-8.
- Chernyavskiy AM, Al'sov SA, Khvan DS, et al. Surgical technique of aortic root reimplantation. *The Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 5: 41-7.
- Chernyavskiy AM, Al'sov SA, Sirota DA, et al. Aortic valve reimplantation technique with a prosthesis with artificial sinuses of Valsalva. *Kardiologiya i serdechno sosudistaya hirurgiya*. 2012; 3: 41-3. Russian (А.М. Чернявский, С.А. Альсов, Д.А. Сирота, Д.С. Хван. Хирургическая техника экстравальвулярного протезирования восходящего отдела аорты с использованием протеза с искусственными синусами Вальсальвы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 3: 41-3).
- Chernyavskiy AM, Khvan DS, Sirota DA, et al. Aortic root reimplantation procedure: a new milestone in aortic valve-sparing operations. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015; 19(4): 38-47.

ВЫБОР ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ОПОРНЫХ КОЛЕЦ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ВЫРАЖЕННОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Афанасьев А. В., Железнев С. И., Богачев-Прокофьев А. В., Назаров В. М., Демин И. И., Астапов Д. А., Караськов А. М.

Цель. Провести анализ результатов клапаносохраняющих операций на митральном клапане при дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. С 2011 по 2014 гг. в исследование включены 171 пациент с изолированной митральной недостаточностью. Пациенты были рандомизированы на две группы. Средний возраст пациентов в Группе D ring и Группе C flex составил 57 [42;65] и 54 [41;63] лет, соответственно ($p=0,092$). Доля мужчин в каждой из групп составила 69 и 67%, соответственно.

Результаты. Случаев 30-дневной летальности в обеих группах не было. В сроки наблюдения 24 месяца в группах D ring и C flex выживаемость пациентов составила $96,0 \pm 2,3\%$ (95% ДИ 88,6-98,7%) и $94,3 \pm 2,8\%$ (95% ДИ 85,5-97,9%), соответственно ($p=0,899$); свобода от реоперации — $97,0 \pm 2,1\%$ (95% ДИ 88,4-99,3%) и 100%, соответственно ($p=0,044$); свобода от возврата значимой митральной недостаточности составила $80,8 \pm 6,5\%$ (95% ДИ 64,0-90,3%) и $92,8 \pm 3,1\%$ (95% ДИ 83,4-97,0%), соответственно ($p=0,002$).

Заключение. Применение гибких C flex колец при выполнении клапаносохраняющих операций позволяет получить более лучшие результаты в среднем-отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с использованием полужестких замкнутых опорных колец у пациентов с дисплазией соединительной ткани и выраженной митральной недостаточностью.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 16–21

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-16-21>

Ключевые слова: митральная недостаточность, митральная регургитация, дисплазия соединительной ткани.

ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Афанасьев А. В.* — врач сердечно-сосудистый хирург, м.н.с., Железнев С. И. — д.м.н., профессор, врач сердечно-сосудистый хирург, в.н.с., Богачев-Прокофьев А. В. — д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий, Назаров В. М. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, в.н.с., Демин И. И. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, с.н.с., Астапов Д. А. — д.м.н., зав. отделением приобретённых порока сердца, в.н.с., Караськов А. М. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a_afanasyev@meshalkin.ru

ДИ — доверительный интервал, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острого нарушения мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПП — правое предсердие, ТрН — трикуспидальная недостаточность, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 31.10.2016

Рецензия получена 02.11.2016

Принята к публикации 09.11.2016

CHOICE OF THE IMPLANTABLE SUPPORT RINGS IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND SEVERE MITRAL REGURGITATION

Afanasyev A. V., Zheleznev S. I., Bogachev-Prokofiev A. V., Nazarov V. M., Demin I. I., Astapov D. A., Karaskov A. M.

Aim. To analyze the results of valve-securing surgery on mitral valve in connective tissue dysplasia.

Material and methods. From 2011 to 2014 y., totally 171 patient included, with isolated mitral regurgitation. Patients were randomized to 2 groups. Mean age in the Group D — ring, and Group C — flex, was 57 [42;65] and 54 [41;63] year old, respectively ($p=0,092$). Part of males was 69 and 67% in the groups, respectively.

Results. There were no cases of 30-day mortality. During 24 months of follow-up, in D ring and C flex groups, survival was $96,0 \pm 2,3\%$ (95% CI 88,6-98,7%) and $94,3 \pm 2,8\%$ (95% CI 85,5-97,9%), resp. ($p=0,899$); no re-operation — $97,0 \pm 2,1\%$ (95% CI 88,4-99,3%) and 100%, resp. ($p=0,044$); no return of significant mitral regurgitation $80,8 \pm 6,5\%$ (95% CI 64,0-90,3%) and $92,8 \pm 3,1\%$ (95% CI 83,4-97,0%), resp. ($p=0,002$).

Conclusion. Application of flexible C flex rings in valve-securing operations makes it to achieve better results in middle-long-term post-operation period comparing to the usage of semi-hard support rings in patients with connective tissue dysplasia and severe mitral regurgitation.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 16–21

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-16-21>

Key words: mitral regurgitation, mitral insufficiency, connective tissue dysplasia.

E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

В настоящее время аннулопластика на опорном кольце при коррекции митральной недостаточности (МН) любой этиологии является золотым стандартом реконструкции митрального клапана (МК) [1]. Идеальное устройство для аннулопластики должно обеспечивать поддержание стабильности МК в течение длительного периода времени, уменьшать напряжение и натяжение створок, подклапанных хорд, папиллярных мышц, поддерживать низкий трансклапанный градиент давления, сохранять пространственную кон-

фигурацию МК не создавая препятствий динамике фиброзного кольца в течение сердечного цикла [2-4].

Дискуссионным остается вопрос использования полужестких замкнутых опорных колец или гибких разомкнутых полуколец ("бэндов"), каждое из которых имеет свои преимущества и недостатки [5].

Наше исследование посвящено выбору опорного кольца для аннулопластики МК у пациентов с выраженной МН при дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материал и методы

Клиническая часть исследования включает анализ взрослых пациентов, оперированных по поводу выраженной изолированной МН вследствие ДСТ за период с сентября 2011г по сентябрь 2014г. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетом Института. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Включаемые пациенты случайным образом распределялись на две группы. В первой группе аннулопластика МК осуществлялась с применением полужесткого замкнутого опорного кольца D ring (ЗАО НПП “МедИнж”, Пенза, Россия), во второй группе — с использованием гибкого полукольца C flex (ЗАО НПП “МедИнж”, Пенза, Россия).

Первичной конечной точкой являлась свобода от значимой (умеренной и тяжелой) возвратной МР в послеоперационном периоде.

Средний возраст пациентов в Группе D и C составил 57 [42;65] и 54 [41;63] года, соответственно ($p=0,092$). По основным антропометрическим характеристикам не было выявлено межгрупповых различий (табл. 1).

Детальное описание использованных в настоящем исследовании реконструктивных технологий на МК и особенности выполнения сочетанных вмешательств были представлены ранее в соответствующих публикациях [6–8].

Статистический анализ. Анализ данных проводился с использованием программы “STATISTICA для Windows версия 10.0” (Statsoft, Inc, USA). Для определения достоверности различий межгрупповых сравнений применялся: в группах номинальных данных — критерий хи-квадрат; в группах порядковых данных — непараметрический U-критерий Манна-Уитни; в группах непрерывных данных — критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (при распределении отличном от нормального). Построение древовидных графиков выполнено с использованием программы Review manager версия 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Cnetre, The Cochrain Collaboration). Сравнительный анализ кривых выживаемости, свободы от возврата значимой МР, реоперации проводился с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось по методу Каплан-Мейер. Регрессионный анализ предикторных переменных производился в программе “Stata/SE для MAC версия 10.0” (StataCorp LP, TX, USA). Для выявления предикторных переменных резидуальной МН использовались простая и множественная логистическая регрессия. Регрессия пропорциональных рисков Кокса использовалась для выявления предикторов возврата МН, реоперации и отдаленной летальности.

Пороговый уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p \leq 0,05$.

Результаты

На госпитальном этапе погиб 1 пациент (0,6%) из группы D через 6 месяцев после операции вследствие прогрессирования полиорганной недостаточности.

У четверых пациентов группы D и одного пациента группы сравнения на первые сутки после операции выполнялась рестернотомия с целью гемостаза ($p=0,169$).

При анализе клапанозависимых осложнений не выявлено различий в частоте развития в раннем послеоперационном периоде острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острого нарушения функций почек, потребовавшего проведения почечно-заместительной терапии, и инфекционного эндокардита (ИЭ) МК. Случаев структурной дисфункции опорного кольца, тромбоза МК, эмболических осложнений, фистул не было. Древовидный график представлен на рисунке 1, при анализе комбинированной точки — не выявлено преимуществ использования определенного типа опорного кольца ОШ 1,25 (95% ДИ 0,97–1,63).

Анализ эхокардиографических параметров в группах представлен в виде динамики показателей относительно дооперационного состояния, а также в виде межгруппового сравнения в раннем послеоперационном периоде в таблице 2. Исходно сравниваемые группы были сопоставимы по всем признакам. В обеих группах на госпитальном этапе непосредственно показано уменьшение размеров правого (ПП) и левого (ЛП) предсердий ($p < 0,001$), а также уменьшение

Таблица 1

Характеристика пациентов

Характеристика	Группа D, n=85	Группа C, n=86	p значение
Пол, мужчины, n (%)	59 (69,4)	58 (67,4)	0,782
Возраст, лет	57 (42;65)	54 (41;63)	0,092
Рост, см	173 (167;178)	175 (167;180)	0,079
Вес, кг	79,1±14,6	77,1±16,4	0,388
ИМТ, кг/м ²	26,9±4,3	25,4±4,6	0,522
ППТ, м ²	1,94±0,21	1,93±0,24	0,801
НУНА I, n (%)	7 (8,2)	12 (14,0)	0,936
НУНА II, n (%)	22 (25,9)	29 (33,7)	
НУНА III, n (%)	54 (63,5)	43 (50,0)	
НУНА IV, n (%)	2 (2,4)	2 (2,3)	
ФП, n (%)	22 (25,9)	16 (18,6)	0,252
ИБС, n (%)	10 (11,8)	4 (4,7)	0,090
АГ, n (%)	46 (54,1)	42 (48,8)	0,490
СД, n (%)	4 (4,7)	5 (5,8)	0,746
ФВ ЛЖ, %	65,5 (58;74)	67,0 (62;73)	0,212
Р ЛА, мм рт.ст.	48,5 (42;56)	45,0 (39,0;54,5)	0,053

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ППТ — площадь поверхности тела, НУНА — функциональный класс по Нью-Йоркской классификации, ФП — фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Р ЛА — систолическое давление в легочной артерии.

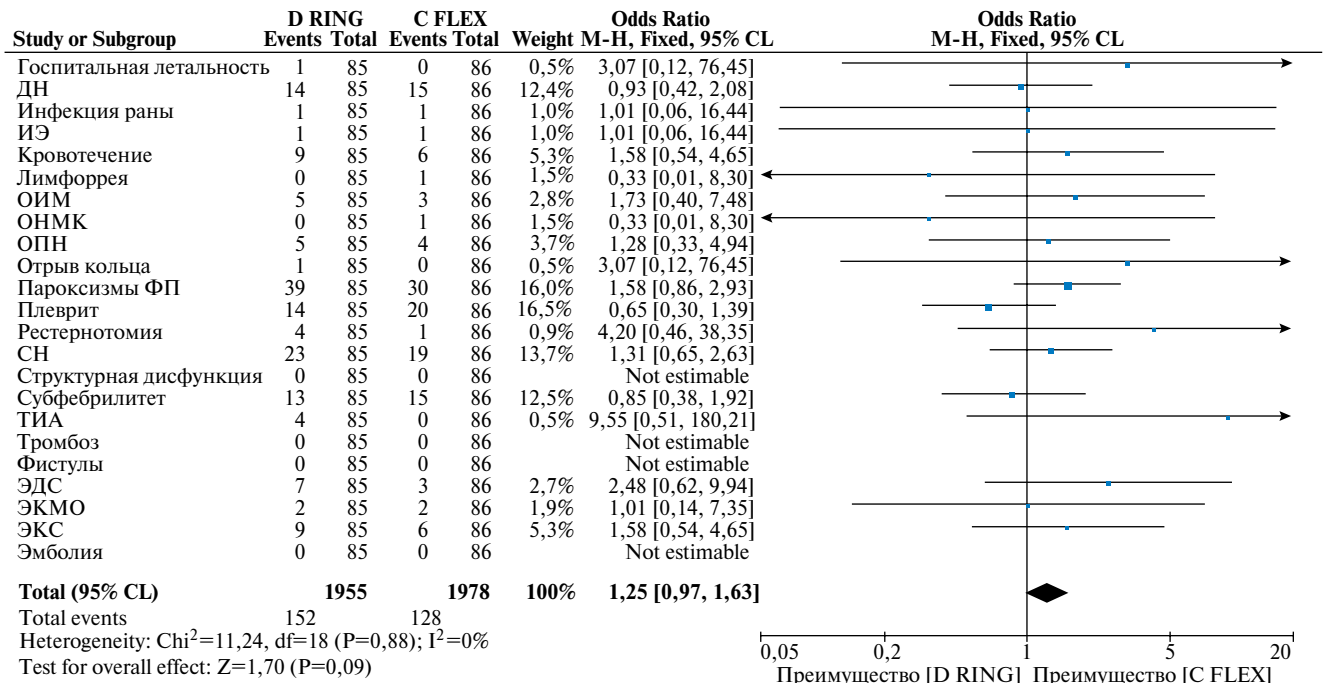


Рис. 1. Древоидный график всех госпитальных осложнений в сравниваемых группах.

Сокращения: ДН — дыхательная недостаточность, ИЭ — инфекционный эндокардит, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПН — острая почечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЭДС — электрокардиоверсия, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, CI — доверительный интервал.

Таблица 2

Эхокардиография в группах до и после операции

	Группа D			Группа C			Межгрупповое p исходно	Межгрупповое p после операции
	Исходно	После операции	p уровень	Исходно	После операции	p уровень		
ПП, см	5,4 [4,8;6,1]	4,9 [4,6;5,3]	<0,001	5,3 [4,6;5,9]	4,8 [4,4;5,2]	<0,001	0,155	0,187
ЛП, см	6,1 [5,6;6,9]	5,2 [4,9;5,8]	<0,001	5,7 [5,4;6,7]	5,1 [4,8;5,5]	<0,001	0,070	0,067
ТрН, ≥2 степень, n (%)	30 (35,3)	3 (3,5)	<0,001	22 (25,6)	2 (2,3)	<0,001	0,168	0,640
S MO по Доплеру, см ²	3,8 [3,4;4,0]	3,3 [3,1;3,5]	<0,001	4,1 [3,5;4,7]	3,34 [3,1;3,7]	<0,001	0,062	0,202
МН, ≥2 степень, n (%)	85 (100)	5 (5,9)	<0,001	86 (100)	4 (4,7)	<0,001	0,168	0,719
МН, ≥3 степень, n (%)	85 (100)	1 (1,2)	<0,001	86 (100)	0	<0,001	0,168	0,313
Градиент на МК, пиковый, мм рт.ст.	8,7 [5;11]	8,8 [6,9;11,0]	0,684	7,9 [5,2;11,3]	7,0 [4,9;9,0]	0,027	0,680	<0,001
Градиент на МК, средний, мм рт.ст.	2,8 [2;3,6]	3,0 [2,6;4,1]	0,236	2,6 [2;3,8]	2,7 [2;4]	0,872	0,985	0,002
ЛЖ КДР, см	5,78±0,59	5,03±0,53	<0,001	5,78±0,74	5,04±0,52	<0,001	0,962	0,874
ЛЖ КСР, см	3,49±0,55	3,36±0,49	0,055	3,51±0,71	3,35±0,58	0,783	0,815	0,891
ЛЖ КДО, мл	172,5±42,0	120,9±32,6	<0,001	169,0±50,0	123,4±32,3	<0,001	0,624	0,618
ЛЖ КСО, мл	53,0 [43;74]	44,5 [34;58]	<0,001	50,5 [37;65]	45 [36;63]	0,165	0,127	0,360
ЛЖ ФВ, %	65,5 [58;74]	61 [55;65]	<0,001	67,0 [62;73]	59 [53;64]	<0,001	0,212	0,247
Р (ЛА) систолическое, мм рт.ст.	48,5 [42;56]	36 [33;40]	0,003	45 [39;54,5]	36,5 [33;37]	<0,001	0,053	0,416

Сокращения: ПП — правое предсердие, ЛП — левое предсердие, ТрН — трикуспидальная недостаточность, S MO — площадь митрального отверстия, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, Р (ЛА) — давление в легочной артерии.

линейных и объемных показателей левого желудочка (ЛЖ) ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии пластики МК на процессы обратного ремоделирования камер сердца. Тем не менее, к моменту выписки не выявлено межгрупповых различий по данным показателям.

Группы показали сопоставимую эффективность в коррекции МН и частоте резидуальной МН ≥2 степени (5,9% и 4,7%, $p = 0,719$); частоте МН ≥3 степени (1,2% и 0%, соответственно, $p = 0,313$).

В обеих группах показано достоверное снижение медиан расчетного систолического давления в легочной

артерии (ЛА) в покое с 48,5 до 36 мм рт.ст., и с 45 до 36,5 мм рт.ст., соответственно, $p<0,001$. Данные результаты подтверждают влияние выраженной МН на развитие гиперволеии малого круга кровообращения как механизма посткапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца. Тем не менее, более чем 10% пациентов в каждой группе имели остаточную ЛГ несмотря на эффективную коррекцию МН.

Различиями при сравнении групп по данным эхокардиографии на момент выписки стали более высокий пиковый градиент давления на МК в группе D — 8,8 [6,9;11,0] против 7,0 [4,9;9,0] мм рт.ст. ($p<0,001$); а также больший средний градиент давления — 3,0 [2,6;4,1] против 2,7 [2;4] мм рт.ст. ($p=0,002$).

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа размеры ПП (ОШ 2,3 с 95% ДИ 1,3-3,9; $p=0,007$); ТрН (ОШ 2,9, с 95% ДИ 1,6-6,2; $p=0,049$), средний градиент на МК (ОШ 1,3 с 95% ДИ 1,1-1,5; $p=0,035$), а также конечно-диастолический объем ЛЖ (ОШ 1,01 с 95% ДИ 1,009-1,03; $p=0,020$) оказались значимыми переменными для резидуальной МН. Однако, при проведении многофакторного анализа перечисленные предикторы не подтвердили своей значимости.

Средний срок клинических наблюдений составил 24,7 месяцев с 95% ДИ 23,5-27,0 месяцев. Для группы D полнота клинического наблюдения составила 100%, для группы С — 94,2%. Значения оценок Каплана-Мейера частоты выживания пациентов группах D и С в течение 3 лет составили: $88,0\pm 7,9\%$ с 95% ДИ 60,0-96,7% и $94,3\pm 2,8\%$ с 95% ДИ 85,5-97,9%, соответственно ($p=0,899$, рис. 2).

При анализе клапаносвязанных осложнений не было выявлено межгрупповых различий в частоте встречаемос-ти ОИМ, ОНМК, ИЭ, “эндоликов” (протечек), частичного или полного отрыва опорного

кольца. Случаев механической дисфункции опорного кольца, геморрагических и тромбоэмболических осложнений выявлено не было. Древовидный график также не показал преимуществ определенного типа опорного кольца по совокупности данных (рис. 3).

Свобода от повторных операций на МК через три года в группе D составила $90,3\pm 6,8\%$ (95% ДИ 65,1-97,6%), в то время как в группе С ($n=81$) случаев реоперации за весь период наблюдений не было ($p=0,044$, рис. 4). Регрессионный анализ Кокса не выявил предикторов реоперации.

Актуальный охват пациентов эхокардиографией в отдаленные сроки наблюдений составил 94,0% в группе D, и 90,7% в группе С ($p=0,411$).

При оценке линейных размеров ПП и ЛП, линейных и объемных характеристик ЛЖ пациентов группы D сохраняется достигнутый к моменту выписки эффект гемодинамической коррекции митрального порока.

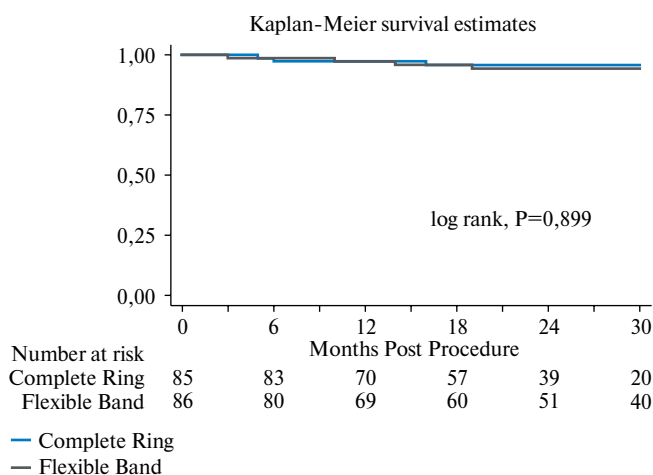


Рис. 2. Выживаемость пациентов в двух группах в послеоперационном периоде.

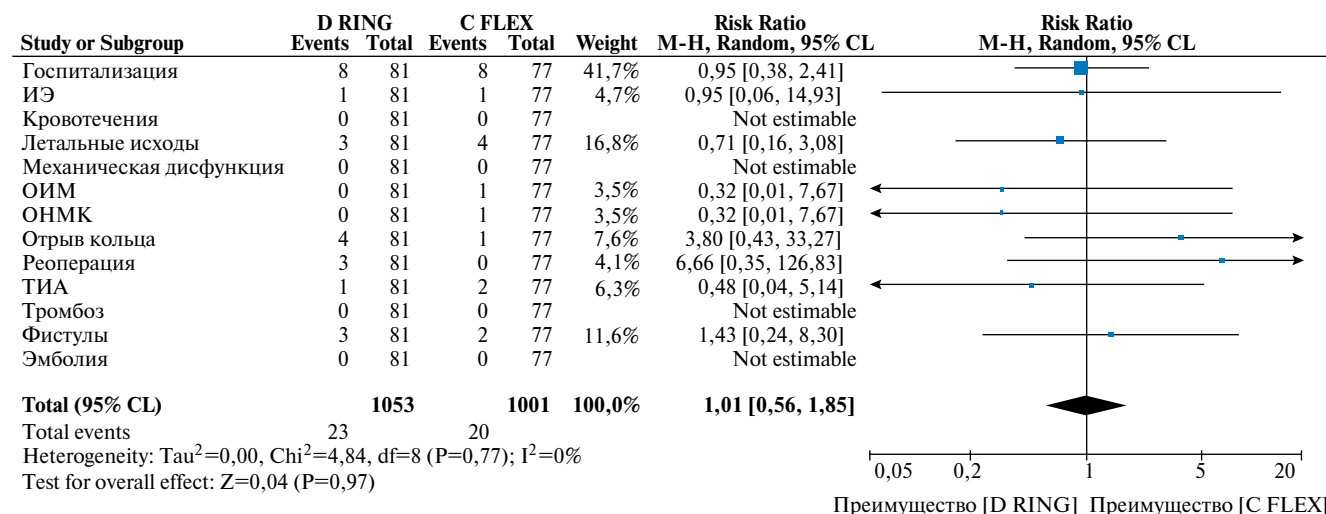


Рис. 3. Древовидный график всех неблагоприятных событий отдаленного периода в сравниваемых группах.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, CI — доверительный интервал.

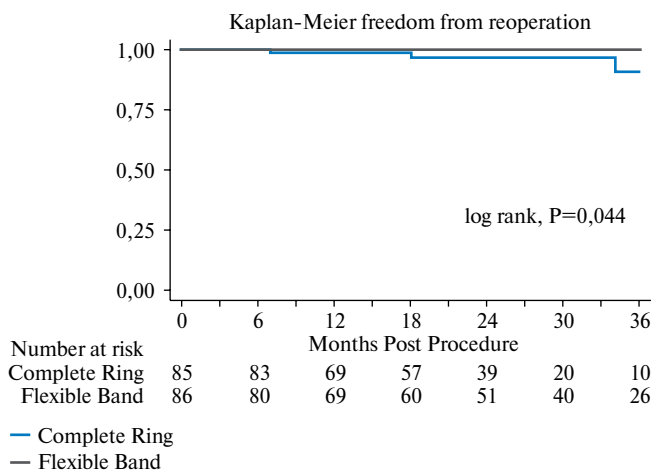


Рис. 4. Свобода от повторных операций на митральном клапане в двух группах в послеоперационном периоде.

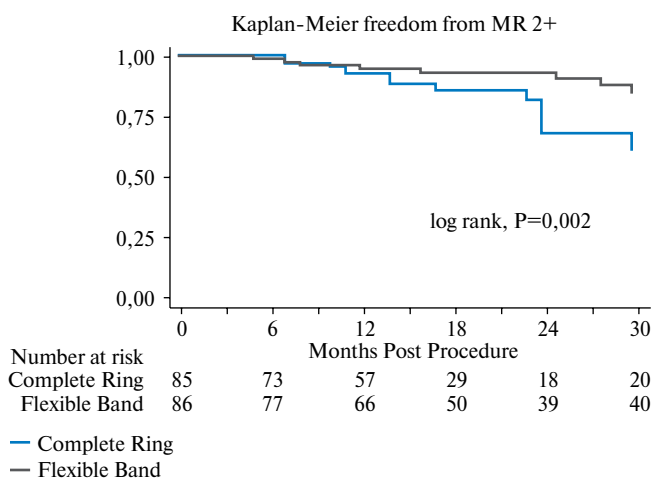


Рис. 5. Свобода от возврата значимой митральной недостаточности в двух группах.

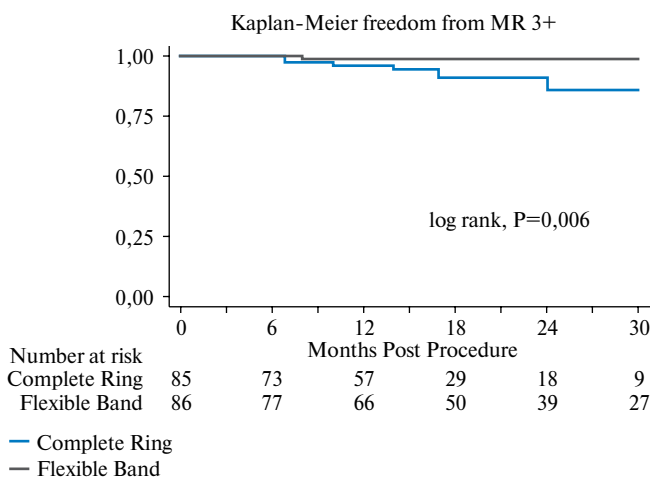


Рис. 6. Свобода от возврата выраженной митральной недостаточности в двух группах.

Не наблюдается прироста абсолютного риска трикуспидальной недостаточности (ТрН) ≥ 2 степени: 3,5% в раннем послеоперационном и 8,9% в отдаленном периодах наблюдения, $p=0,343$. Не отмечено динамики расчетного систолического давления в ЛА с момента выписки из стационара (36 [33;40] мм рт.ст. и 34,5 [28;41] мм рт.ст., соответственно, $p=0,080$). При анализе градиентов давления на МК сохраняется достоверно больший средний градиент 3,7 против 2,8 мм рт.ст. исходного показателя ($p=0,002$). К сожалению, в группе D отмечен рост абсолютного риска МН ≥ 2 степени с 5,9% случаев с момента выписки до 20,3% случаев в отдаленные сроки ($p=0,029$).

В группе С отмечено дальнейшее уменьшение ЛЖ, а также достоверный прирост ФВ с 59 до 65% ($p<0,001$). В отличие от пациентов первой группы, отсутствовал рост абсолютного риска возврата МН ≥ 2 степени в отдаленном периоде наблюдений ($p=0,428$). Группа С по-прежнему имела сравнительно меньшие пиковый и средний трансклапанные градиенты ($p<0,001$). В группах D и С медианы [Q1;Q3] расчетного систолического давления в легочной артерии составили — 36,5 [33;37] и 29,5 [23;33] мм рт.ст., соответственно ($p<0,001$).

Свобода от МН ≥ 2 степени в группе D ring через два года составила $80,8 \pm 6,5\%$ с 95% ДИ 64,0–90,3%; в группе C flex — $92,8 \pm 3,1\%$ с 95% ДИ 83,4–97,0% ($p=0,002$, рис. 5).

Свобода от МН ≥ 3 степени в группе D ring через два года составила $84,8 \pm 6,8\%$ с 95% ДИ 65,1–93,8%; в группе C flex — $98,7 \pm 1,3\%$ с 95% ДИ 90,8–99,8% ($p=0,006$, рис. 6).

Предикторами возврата МР при проведении однофакторного регрессионного анализа стали резидуальная МН (ОР 5,0 с 95% ДИ 2,0–12,5; $p=0,001$); ишемическая болезнь сердца (ОР 1,9 с 95% ДИ 1,1–3,2; $p=0,010$); и расчетное систолическое давление в легочной артерии (ОР 1,03 с 95% ДИ 1,01–1,06; $p=0,041$). Многофакторный анализ Кокса подтвердил, что риск возврата значимой МН в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с резидуальной МН в 3,1 раза больше (95% ДИ 1,1–9,8; $p=0,035$).

Обсуждение

В раннем послеоперационном периоде опорное кольцо C flex демонстрирует сопоставимые с D ring показатели ремоделирования левых и правых отделов сердца. Однако в отдаленном периоде только в группе С процессы ремоделирования продолжались, что представляется весьма согласованным с данными David T. [9], получившим такие результаты на существенно меньшей выборке (13 и 12 пациентов) уже на госпитальном этапе.

В нашем исследовании отрыв опорного кольца зафиксирован у 4 пациентов первой группы, и во всех (трех) случаях повторных операций причиной частичного отрыва опорного кольца стало прорезывание швов. Данное наблюдение тесно согласуется с экспериментальными работами Jenses M [10], Jimenz J [11], Ryan L [12], Salgo I [13], показавшими, что жесткие опорные кольца ограничивают подвижность задней створки МК, вызывают развитие функционально “моностворчатого”

клапана, увеличивают напряжение створок, натяжение подклапанных хорд и стресс между фиброзным и имплантированным опорным кольцом. Совокупность указанных факторов, возможно, стали предрасполагающими к прорезыванию швов у наших пациентов и определили большую частоту реопераций в группе D.

В исследовании Chang BC, et al. (2007) независимыми предикторами возвратной МР были предшествующая ТрН ≥ 3 степени и МР ≥ 2 степени на 5-7 дни после операции. В нашем исследовании независимым предиктором возврата МН стала резидуальная МН в раннем послеоперационном периоде; в свою очередь предиктором резидуальной МН помимо прочего была исходная ТрН, что тесно согласуется с результатами работы группы авторов из Кореи [14].

Находкой при выполнении анализа стало обнаружение резидуальной ЛГ более чем у 10% пациентов, несмотря на эффективную коррекцию МН. Известно, что выраженная МН способствует развитию гиперволемии малого круга кровообращения и развитию посткапиллярной ЛГ. К настоящему времени единственным методом лечения ЛГ, ассоциированной с пороками МК является непосредственно сама хирургическая коррекция порока. Возможным объяснением наличия ЛГ у части пациентов после устранения МН может быть наличие прекапиллярного компонента. Исследования в этом направлении нами продолжаются.

В нашей работе имплантация опорного полукольца C flex характеризовалась более низким трансмитральным градиентом давления, однако клиническая значимость данных преимуществ не очевидна. При рассмотрении древовидных графиков ранних и отдаленных послеоперационных осложнений не выявлено преимуществ одного из сравниваемых колец над другим (рис. 1 и 3). Аннулопластика МК на опорных кольцах обоих типов

при коррекции МН способствовала обратному ремоделированию камер сердца, что подтверждалось в раннем послеоперационном периоде и сохранялось в отдаленные сроки наблюдений. При выявлении значимой резидуальной МН по данным интраоперационной контрольной эхокардиографии представляется оправданным возобновление искусственного кровообращения и выполнение ревизии и повторного вмешательства на МК с целью устранения МР. В случае диагностирования резидуальной МН в раннем послеоперационном периоде, равно как и при обнаружении значимой возвратной МН в отдаленном периоде, требуется активное динамическое наблюдение. Решение вопроса о необходимости выполнения повторной операции должно приниматься индивидуально, обоюдным решением сторон — пациент, кардиолог, кардиохирург.

Заключение

Выживаемость пациентов в послеоперационном периоде не зависит от типа имплантируемого опорного кольца. Учитывая преимущества гибких полуколец в свободе от возврата умеренной и выраженной МН и свободе от реопераций, пациентам с ДСТ и изолированной выраженной МН рекомендовано использование гибких полуколец для аннулопластики МК при выполнении клапаносохраняющих операций. Независимым предиктором возвратной МН является резидуальная МР.

Основным ограничением исследования является небольшой срок наблюдений, составивший в среднем 2 и максимум 4 года. В перспективе требуется оценка отдаленных результатов в сроки наблюдений 5 и более лет.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации [МД-5046.2015.7].

Литература

- Filsofi F, Carpentier A. Principles of reconstructive surgery in degenerative mitral valve disease. *Semin in thorac and cardiovasc surg.* 2007; 19(2), 103-10. doi:10.1053/j.semtcvs.2007.04.003.
- Brown ML, Schaff HV, Li Z, et al. Results of mitral valve annuloplasty with a standardized posterior band: Is measuring important? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 886-91.
- Cosgrove DM, Arcidi JM, Rodriguez L, et al. Initial experience with the Cosgrove-Edwards annuloplasty system. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 499-503.
- Lange R, Guenther T, Kiefer B, et al. Mitral valve repair with the new semirigid partial Colvin-Galloway Future annuloplasty band. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1087-93.
- Nazarov VM, Zheleznev SI, Zheltovsky YuV, et al. Correction of mitral regurgitation using annuloplasty rings in patients with degenerative mitral valve disease. *Siberian medical journal (Irkutsk)* 2013; 8: 31-8. Russian (Назаров В.М., Железнев С.И., Желтовский Ю.В. и др. Коррекция митральной недостаточности с помощью опорных колец при дисплазии соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2013; 8: 31-8).
- Zheleznev SI, Bogachev-Prokophiev AV, Tuletaev RM, et al. Results of surgical treatment posterior mitral leaflet prolapse due to degenerative mitral valve disease. *Siberian medical journal (Irkutsk)* 2014; 7: 29-32. Russian (Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Тулеутаев Р.М. и др. Протрузия задней створки митрального клапана: результаты хирургического лечения при мезенхимальной дисплазии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2014; 7: 29-32).
- Nazarov VM, Afanasyev AV, Demin II. Correction of mitral insufficiency in Barlow disease. *Circulation pathology and cardiac surgery* 2014; 1: 70-3. Russian (Назаров В.М., Афанасьев А.В., Демин И.И. Коррекция митральной недостаточности при болезни Барлоу. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2014; 1: 70-3).
- Nazarov VM, Afanasyev AV, Zheleznev SI, et al. Intermediate results of mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation due to degenerative mitral valve disease. *Cardiology* 2015; 11: 53-60. Russian (Назаров В.М., Афанасьев А.В., Железнев С.И. и др. Непосредственные результаты хирургического лечения выраженной асимптомной митральной недостаточности дегенеративного генеза. *Кардиология* 2015; 11: 53-60).
- David TE, Komeda M, Pollick C, et al. Mitral valve annuloplasty: the effect of the type on left ventricular function. *AnnThoracSurg* 1989; 47: 524-7.
- Jensen MO, Jensen H, Smerup M, et al. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings experience lower forces compared with flat rings. *Circulation.* 2008; 118: s250-s255.
- Jimenez JH, Liou SW, Padala M, et al. A saddle-shaped annulus reduces systolic strain on the central region of the mitral anterior leaflet. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 134: 1562-8.
- Ryan LP, Jackson BM, Hamamoto H, et al. The influence of an annuloplasty geometry on mitral leaflet curvature. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86: 749-60; discussion 749-60.
- Salgo IS, Gorman JHIII, Gorman RC, et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation.* 2002; 107: 711-7.
- Chang BC, Youn YN, Ha JW, et al. Long-term clinical results of mitral valvuloplasty using flexible and rigid rings: a prospective and randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 995-1003.

ДИНАМИКА УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА, РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Мирошниченко Е. П., Ушаков А. В., Кубышкин В. Ф.

Цель. Оценить динамику уровня альдостерона в сыворотке крови и структурно-функциональных параметров сердца у больных инфарктом миокарда, развившемся на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. В исследование было включено 90 пациентов с инфарктом миокарда с зубцом Q с наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани и без таковой. Группа контроля — практически здоровые пациенты без сердечно-сосудистой патологии, группа сравнения — пациенты с недифференцированной дисплазией соединительной ткани без сердечно-сосудистой патологии. Проведено клиническое и фенотипическое обследование, эхокардиографическое исследование сердца, определение уровня альдостерона сыворотки крови в динамике течения инфаркта миокарда.

Результаты. У больных инфарктом миокарда не зависимо от наличия либо отсутствия недифференцированной дисплазии соединительной ткани в 1-е сутки инфаркта отмечалось повышение уровня альдостерона в сыворотке крови с последующим снижением через 28 дней до уровней контрольной группы и группы сравнения. В группе больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани выявлено более выраженное увеличение размеров полости левого желудочка, снижение его насосной функции в сочетании с тенденцией к менее выраженному увеличению индекса массы миокарда левого желудочка по сравнению с пациентами без соединительнотканной дисплазии.

Заключение. Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани не оказывает влияния на уровни альдостерона крови и их динамику при инфаркте миокарда, но в тоже время ассоциируется с более неблагоприятным вариантом постинфарктного ремоделирования сердца в виде дилатации левого желудочка и снижения его сократительной функции.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, альдостерон, постинфарктное ремоделирование сердца.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия.

Мирошниченко Е.П.* — ассистент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Ушаков А.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Кубышкин В.Ф. — д.м.н., профессор, заведовал кафедрой внутренних болезней №1 Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского с 1984 года по 2006 год. Умер 24 сентября 2012 года.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Miroschnichenko_E_P@i.ua

ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 14.06.2015

Рецензия получена 11.07.2015

Принята к публикации 20.07.2015

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 22–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-22-26>

ALDOSTERONE LEVELS AND HEART REMODELING IN MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS WITH NON-DIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Miroshnichenko E. P., Ushakov A. V., Kubyshev V. F.

Aim. To assess the dynamics of aldosterone in blood serum and structure-functional parameters of the heart in myocardial infarction patients, developed on the background of non-differentiated connective tissue dysplasia.

Material and methods. Totally, 90 patients included with Q-myocardial infarction with non-differentiated connective tissue dysplasia and without it. The controls were almost healthy persons without cardiovascular pathology, comparison group — patients with connective tissue dysplasia but not having cardiovascular pathology. Clinical and phenotypic assessment was done, echocardiography, aldosterone levels measurement in serum at dynamics of the infarction course.

Results. All patients, independent of existence of connective tissue dysplasia, showed aldosterone elevation at 1st day of infarction with further decrease to the level of controls or comparison in 28 days. In the group of infarction patients with non-differentiated connective tissue dysplasia there was significant enlargement of the left ventricle size, reduced pumping function with tendency to less prominent myocardial mass index increase comparing with those not having dysplasia.

Conclusion. Presence of non-differentiated connective tissue dysplasia does not influence aldosterone levels and their dynamics in myocardial infarction, but is associated with adverse type of postinfarction remodeling of the heart presenting with the left ventricle dilatation and decrease of its pumping function.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 22–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-22-26>

Key words: myocardial infarction, undifferentiated connective tissue dysplasia, aldosterone, postinfarction remodeling of heart.

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

Альдостерон — один из ключевых гормонов, регулирующих структурное и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Существуют два физиологических механизма действия альдосте-

рона — геномный и внегеномный. Геномный осуществляется через минералокортикоидные рецепторы и является медленным, т.е. его действие длится в течение нескольких часов и даже дней. Внегеном-

ные эффекты альдостерона развиваются в течение нескольких минут и реализуются преимущественно в основных органах-мишенях — сердце, кровеносных сосудах, почках [1, 2]. На одну и ту же ткань, и систему, в том числе и сердечно-сосудистую, альдостерон может оказывать как геномное, так и внегеномное воздействие [2, 3].

Среди сердечно-сосудистых эффектов альдостерона наибольшее значение патогенезу кардиоваскулярной патологии играют ингибирование синтеза оксида азота, провоспалительное действие, индукция эндотелиальной дисфункции, стимуляция процессов фиброобразования стенок кровеносных сосудов и миокарда, гипертрофии и ремоделирования миокарда [4, 5].

В настоящее время обсуждается патогенетическая роль альдостерона в развитии инфаркта миокарда (ИМ) и постинфарктного ремоделирования сердца [6-9]. Одной из основных точек приложения действия альдостерона в данном случае является миокардиальная соединительная ткань, состояние которой играет важную роль в течении репаративно-восстановительных процессов, протекающих в сердечной мышце после развития ИМ.

Известно, что соматические заболевания, развивающиеся на фоне соединительнотканной дисплазии имеют определенную, отличную от обычной, клиническую картину, чаще сопровождаются осложнениями и неблагоприятными исходами [10, 11]. В этой связи резонным является предположение о том, что врожденные дефекты соединительной ткани, как дифференцированные так и недифференцированные, могут оказывать самостоятельное действие характер течения постинфарктного ремоделирования сердца.

Цель работы: изучить особенности динамики уровня альдостерона в сыворотке крови и характера ремоделирования сердца у больных с ИМ, развившемся на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Материал и методы

Под наблюдением находилось 90 пациентов с ИМ с зубцом Q (65 (72,2%) мужчин и 25 (27,8%) женщин), которые были разделены на 2 группы. В I группу вошли 30 пациентов (24 (80%) мужчины и 6 (20%) женщин; средний возраст $59,7 \pm 2,4$ года) с наличием НДСТ. II группу составили 60 пациентов (41 (68,3%) мужчина и 19 (31,7%) женщин; средний возраст $63,0 \pm 1,8$ года) без наличия НДСТ.

В группу сравнения вошли 23 пациента (средний возраст $53,56 \pm 1,9$ года) с НДСТ без признаков сердечно-сосудистой патологии, из них 14 (60,9%) мужчин и 9 (39,1%) женщин.

Контрольная группа была представлена 32 практически здоровыми лицами без признаков сердечно-

сосудистой патологии (10 (31,2%) женщин и 22 (68,8%) мужчины; средний возраст $52,7 \pm 1,2$ года).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование не включались пациенты с гемодинамически значимыми пороками сердца (в том числе с пролапсом митрального клапана, сопровождающимся митральной регургитацией), некоронарогенными заболеваниями миокарда, злокачественными новообразованиями, болезнями почек, печени с нарушением их функции, острыми и хроническими инфекционными и воспалительными заболеваниями.

Кроме общеклинического исследования, регистрации ЭКГ в динамике, проводили стандартные лабораторные исследования, эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ).

Всем больным с ИМ лечение проводилось согласно протоколу лечения больных ИМ с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [12]. Частота назначения основных препаратов, входящих в стандарт лечения пациентов с изучаемой патологией в группах I и II существенно не различалась.

Оценка состояния соединительной ткани осуществлялась путем выявления стигм дисэмбриогенеза на основании фенотипической карты, в основу которой легла модифицированная карта Мартыновым А. И. и соавторами карта M. J. Glesby (Glesby MJ, Pyeritz RE, 1989) [13]. Достоверным критерием НДСТ служило наличие у больных шести и более стигм [10].

Содержание альдостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы DRG ELISAS (Германия).

Структурно-функциональные параметры и характер постинфарктного ремоделирования оценивали помощью ЭхоКГ на аппарате EnVisor (компания Philips) с определением следующих параметров: диаметра правого желудочка (ПЖ), левого предсердия (ЛП), конечно-систолического размера левого желудочка (КСРЛЖ), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДРЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), фракции выброса левого желудочка (ФВ).

Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) рассчитывали по формуле:

$$ОТС = \frac{ТЗСЛЖ + ТМЖП}{КДРЛЖ}$$

Индекс массы миокарда (иММЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\frac{ММЛЖ}{S},$$

где ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, S — площадь поверхности тела.

Таблица 1

Содержание альдостерона в сыворотке крови больных ИМ

Сроки ИМ	Уровень альдостерона в сыворотке крови (пкг /мл) (M±m)			
	I группа (n=30)	II группа (n=60)	Группа сравнения (n=23)	Группа контроля (n=32)
1-е сутки ИМ	151,26±6,05* [†]	157,09±10,74* [†]	135,34±2,49	135,08±2,49
14-е сутки ИМ	146,64±5,22* ^{†‡}	142,33±10,09	0,800±0,733	0,800±0,733
28-е сутки ИМ	131,98±4,08 [§]	138,36±4,95 [§]		
		0,800±0,733		

Примечание: * — достоверность отличия от показателя контрольной группы ($p<0,05$), [†] — достоверность отличия от показателя группы сравнения ($p<0,05$), [§] — достоверность отличия от показателей в 1-е сутки ИМ ($p<0,05$), [‡] — достоверность отличия от показателей в 28-е сутки ИМ ($p<0,05$).

Таблица 2

Структурно-функциональные характеристики сердца у больных ИМ с и без НДСТ

Показатель				
	I группа (n=30)	II группа (n=60)	Группа сравнения (n=23)	Группа контроля (n=32)
	M±m			
ЛП, см	4,27±0,12 ^{‡§}	4,27±0,07 ^{‡§}	3,90±0,04	3,77±0,06
КДР ЛЖ, см	5,63±0,13* ^{‡§}	5,32±0,09 ^{‡§}	5,10±0,10	4,99±0,04
КСР ЛЖ, см	4,51±0,14* ^{‡§}	4,05±0,09 ^{‡§}	3,67±0,11	3,45±0,07
ТЗС ЛЖ, см	0,92±0,04 [†]	0,97±0,02	0,93±0,07	0,97±0,02
ТМЖП, см	0,93±0,04* [†]	1,06±0,03 [§]	0,94±0,03	0,98±0,02
ФВ ЛЖ, %	36,77±1,47* ^{‡§}	45,67±0,93 ^{‡§}	55,63±1,21 [†]	59,75±1,01
ПЖ, см	2,18±0,07	2,22±0,03	2,17±0,02	2,14±0,04
ИММЛЖ, г/м ²	121,89±5,25 ^{‡§}	130,99±8,01 ^{‡§}	110,65±3,15	106,75±3,05
ОТС	0,34±0,01* ^{‡§}	0,38±0,01	0,37±0,01	0,39±0,01

Примечание: * — достоверность различий показателей между I и II группами ($p<0,05$), [†] — достоверность отличия от показателей группы контроля ($p<0,05$), [§] — достоверность отличия от показателей группы сравнения ($p<0,05$).

При этом массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. B. Devereux:

$$ММЛЖ = 1,04 \times ((ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ)^3 - КДРЛЖ^3) - 13,6$$

и индексировали к поверхности тела.

Значения ИММЛЖ более 125 г/м² у мужчин и более 110 г/м² у женщин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Для оценки достоверности различий показателей между больными 1-й и 2-й групп, группы сравнения и контрольной группой использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney. Достоверность изменений показателей в динамике оценивали с помощью непараметрического критерия согласованных пар Wilcoxon. В качестве непараметрического критерия, характеризующего наличие и силу связи между изучаемыми параметрами, применялся коэффициент ранговой корреляции К. Спирмена (r). Различия и корреляционные связи считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Уровень альдостерона в сыворотке крови определяли в 1-е, 14-е и 28-е сутки от начала развития ИМ. Данные представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, в первые сутки развития ИМ повышенный уровень альдостерона по сравнению с группой контроля и группой сравнения отмечался как у больных с НДСТ так и без оной. При этом достоверной разницы между группами I и II не выявлено.

Через 14 дней после развития ИМ при сравнении как с контрольной группой, так и с группой сравнения, у больных как с НДСТ, так и без таковой сохранялась относительно высокая концентрация альдостерона в сыворотке крови, хотя достоверность различий имела место по сравнению с группами контроля, сравнения и с 1-ми сутками ИМ только в группе I.

К 28-м суткам ИМ наблюдалось снижение содержания уровня альдостерона в обеих группах больных с ИМ до уровня показателей контрольной группы и группы сравнения при отсутствии достоверного различия между показателями групп пациентов с ИМ. При проведении сравнительного анализа динамики уровня альдостерона между группами I и II достоверных различий не выявлено.

Полученные результаты демонстрируют, что при развитии ИМ, независимо от наличия или отсутствия НДСТ, наблюдается повышение уровня альдостерона в сыворотке крови с постепенным сниже-

нием его до контрольных показателей к 28-м суткам инфаркта.

Согласно литературным данным, активное воздействие альдостерона на процессы локального интраваскулярного воспаления, особенно у пациентов с ИМ, сопровождается прогрессированием на ранних этапах изменений структурно-функциональных параметров сердца [6-9]. В связи с этим проведено исследование эхокардиографических показателей у больных ИМ, развившемся на фоне сопутствующей НДСТ и без таковой. Исследование проводили на 7-е сутки после развития ИМ. Результаты представлены в таблице 2.

При сравнении структурно-функциональных параметров сердца групп I и II с контрольной группой и с группой сравнения отмечалось достоверное увеличение полости ЛП, КДРЛЖ и снижение ФВ ЛЖ в обеих группах больных ИМ. Причем в группе I в сравнении с контрольной группой наблюдалось достоверное уменьшение ТЗСЛЖ, увеличение КДРЛЖ. В группе II относительно группы сравнения отмечалось достоверное увеличение ТМЖП. Сравнительный анализ данных между группами I и II выявил достоверное увеличение КСРЛЖ и КДРЛЖ в группе с НДСТ по сравнению с группой без НДСТ. Размеры ЛП и ПЖ, а также ТЗСЛЖ в сравниваемых группах существенно не различались. ТМЖП в группе I была достоверно меньше по сравнению с группой II. В группе больных ИМ с НДСТ также имело место достоверное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с больными ИМ без НДСТ ($p<0,05$). Показатель иММЛЖ в обеих группах больных ИМ был достоверно выше, чем в контрольной группе и группе сравнения. Между группами I и II по данному показателю различий не было. Что касается ОТС, наблюдалось её достоверное уменьшение в I группе как в сравнении со II группой, так и с группой сравнения и с контрольной группой.

Анализ соотношения структурно-функциональных параметров сердца в рассматриваемых группах свидетельствует о том, что в группе больных ИМ с НДСТ имеет место более выраженное увеличение размеров полости ЛЖ, снижение насосной функции ЛЖ в сочетании с тенденцией к менее выраженному увеличению иММЛЖ, как по сравнению с больными ИМ без НДСТ, так и с пациентами с НДСТ без сердечно-сосудистой патологии.

При проведении анализа корреляционных связей уровня альдостерона на разных сроках ИМ со структурно-функциональными параметрами сердца было выявлено, что в группе больных ИМ с НДСТ имеет место прямая корреляционная связь уровня альдостерона с ТЗСЛЖ на 28-е сутки после развития ИМ ($r=0,36$; $p=0,04$). В группе больных ИМ без НДСТ отмечена прямая корреляционная связь уровня альдостерона в 1-е сутки ИМ с размерами ЛП ($r=0,28$; $p=0,03$). В группе сравнения статистически достоверных связей обнаружено не было.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что развитие ИМ с зубцом Q сопровождается повышением уровня альдостерона крови, начиная с 1-х суток заболевания. К окончанию подострого периода заболевания его уровень возвращается к показателю контрольной группы и группы сравнения. При этом различий в уровнях альдостерона крови и характере их динамики у пациентов с НДСТ и без таковой выявлено не было. В тоже время пациенты с НДСТ отличались от группы больных без НДСТ по характеру постинфарктного ремоделирования сердца, что выражалось в большей степени дилатации ЛЖ и меньшей выраженности его компенсаторной гипертрофии. Кроме того, в группе больных ИМ с НДСТ имело место более существенное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ.

Следует отметить тот факт, что в группе пациентов с НДСТ без сердечно-сосудистой патологии имела место более низкая ФВ ЛЖ (хотя и находившаяся в пределах нормальных значений у всех пациентов), а также наблюдалась тенденция к увеличению размеров ЛЖ и ЛП по сравнению с контрольной группой. Различия по размерам указанных полостей сердца не достигли уровня статистической достоверности, тем не менее, этот факт, на наш взгляд, заслуживает внимания, так как может свидетельствовать о предрасположенности лиц с НДСТ к избыточной дилатации полостей сердца в условиях воздействия определённых факторов, таких как гемодинамическая перегрузка или избыточная нейрогуморальная стимуляция.

Можно предположить, что генетически детерминированная патология коллагена, проявляющаяся его недостаточной жесткостью и избыточной растяжимостью, приводит к тому, что в условиях изменения внутрисердечной гемодинамики с повышением эндомикардиального стресса и конечно-диастолического давления в полости ЛЖ, эффективность компенсаторных механизмов, направленных на адаптацию структурных и функциональных параметров сердца, снижается. Следствием этого является формирование дезадаптивного варианта ремоделирования сердца с преобладанием растяжения стенок над их гипертрофией и, как следствие, неадекватным восстановлением его насосной функции, когда повышение уровня альдостерона усугубляет изменения гемодинамических показателей.

Заключение

Наличие НДСТ не оказывает влияния на уровни альдостерона крови и их динамику при ИМ. При этом пациенты с НДСТ характеризуются более неблагоприятным вариантом постинфарктного ремоделирования сердца с преобладанием дилатационной реакции со снижением сократительной функции ЛЖ над гипертрофическим ответом.

Литература

1. Chai W, Garrelts IM, de Vries R, et al. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46: 701-6.
2. Nguyen Dinh Cat A, Jaisser F. Extrarenal effects of aldosterone. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2012; 21(2): 147-56.
3. Miyata Y, Muto S, Kusano E. Mechanisms for nongenomic and genomic effects of aldosterone on Na⁺/H⁺ exchange in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 2005; 23: 2237-50.
4. Gers V, Buksa M. Advantages of renin-angiotensin system blockade in the treatment of cardiovascular diseases. *Medicinski Arhiv* 2010; 64(5): 295-9.
5. Rossi GP. Aldosterone breakthrough during RAS blockade: a role for endothelins and their antagonists?. *Current Hypertension Reports* 2006; 8(3): 262-8.
6. Kokorin VA, Luson VA, Shaydyuk O. Prognostic significance of neurohumoral systems activity enhancing in patients with myocardial infarction. *Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy* 2011; 10 (105): 37-43. Russian (Кокорин В. А., Люсов В. А., Шайдюк О. Ю. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация* 2011; 10(105): 37-43).
7. Perutsky DN, Makeev TI, Konstantinov SL. Basic concepts of postinfarction left ventricular myocardial remodeling. *Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy* 2011; 10(105): 51-9. Russian (Перуцкий Д. Н., Макеева Т. И., Константинов С. Л. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация* 2011; 10 (105): 51-9).
8. Beygui F, Collet JP, Benoliel JJ, et al. High Plasma Aldosterone Levels on Admission Are Associated With Death in Patients Presenting With Acute ST — Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2006; 114: 2604-10.
9. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2489-96.
10. Zemtsovsky EV. Dysplastic phenotypes. *Dysplastic heart. SPb.: Olga; 2007. Russian (Земцовский Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: "Ольга"; 2007).*
11. All-Russian Scientific Society of cardiologists. Russian recommendations. Hereditary disorders of connective tissue. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8(6), Suppl. 5. Russian (Всероссийское научное общество кардиологов. Российские рекомендации. Наследственные нарушения соединительной ткани. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(6), Приложение 5).
12. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569-619.
13. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. *J Amer Med Assoc* 1989; 262: 523-8.

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosradio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Вайханская Т.Г.¹, Сивицкая Л.Н.², Курушко Т.В.¹, Даниленко Н.Г.², Мельникова О.П.¹, Фролов А.В.¹

Поиск эффективных методов стратификации риска для выявления пациентов с высоким риском жизнеопасных желудочковых тахикардий (ЖТА) и внезапной аритмической смерти является актуальной задачей практического здравоохранения и приоритетным научным направлением.

Цель. Целью исследования явилась разработка математической модели и алгоритма индивидуализированной оценки риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. В исследование включили 165 пациентов с верифицированной ДКМП (средний возраст 49,2±11,5 лет; 135/81,8% мужчин; ФК NYHA 2,67±0,45; фракция выброса ЛЖ 26,7±10,1%; период наблюдения 46,7±12,5 месяцев). С помощью оригинальной компьютерной программы "Интекард 7" по данным 7-мин регистрации ЭКГ-12 оценивали маркеры электрической нестабильности миокарда — микровольтную альтернацию Т волны (mATV), турбулентность сердечного ритма (TCP), дисперсию интервалов QT и JT, ускорение и замедление сердечного ритма. В качестве первичных конечных точек для многофакторного анализа Кокса были приняты: устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков, шоковые разряды имплантированных устройств и документированная ВСС. Анализировали клинические, электрокардиографические, эхокардиографические данные и результаты молекулярно-генетического исследования гена ламина А/С (LMNA).

Результаты. В результате многофакторного регрессионного анализа выявлены 2 кумулятивных независимых предиктора (HR 5,23; 95% ДИ 1,45-16,9; p=0,013) жизнеугрожающих ЖТА событий у пациентов с ДКМП: пароксизмы неустойчивой ЖТ (≥5 желудочковых комплексов с ЧСС ≥150 уд./мин) и изменения гена LMNA (миссенс мутации и полиморфизм 10 экзона rs4641). С помощью бинарного логит-регрессионного анализа независимых факторов риска (ЖЭС, нЖТ, mATV, TCP, JTd и GLS ЛЖ) построена модель бинарной регрессии (F=31,2; $\chi^2=143,2$; p=0,0000) и разработан алгоритм оценки риска ВСС, позволяющие с высокой прогностической значимостью (OR 470; чувствительность 80,8%, специфичность 99,1%) корректно классифицировать до 93,9% случаев ДКМП.

Заключение. Предложенный алгоритм оценки риска ВСС является неинвазивной, индивидуализированной, доступной в выполнении и в интерпретации технологией, позволяющей стратифицировать пациентов с высоким риском жизнеопасных ЖТА с помощью стандартных клинико-инструментальных методов исследований (ЭКГ, Эхо-КГ и ХМ ЭКГ). Применение оригинальной модели риск-стратификации позволит оптимизировать тактику лечения пациентов с ДКМП и стратегию выбора потенциальных кандидатов для имплантации кардиовертер-дефибриллятора с целью первичной профилактики ВСС.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 27–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-27-35>

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, дилатационная кардиомиопатия, маркеры электрической нестабильности миокарда, мутации гена ламина А/С, риск-стратификация.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр Кардиология, Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т.Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, Сивицкая Л.Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, Курушко Т.В. — врач отделения функциональной диагностики, Даниленко Н.Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, Мельникова О.П. — с.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, Фролов А.В. — профессор, д.б.н., к.тех.н., зав. лабораторией медицинских информационных технологий.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat_vaihk@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, DC/AC — торможение/ускорение сердечного ритма, QTd — дисперсия интервала QT, JTd — дисперсия интервала JT, GLS — глобальная продольная деформация, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, mATV — микровольтная альтернация Т волны, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, РКИ — рандомизированные клинические исследования, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, TCP — турбулентность сердечного ритма, ТО — начало турбулентности (Turbulence Onset), TS — наклон турбулентности (Turbulence Slope), ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография.

Рукопись получена 14.09.2016

Рецензия получена 28.09.2016

Принята к публикации 05.10.2016

AN INDIVIDUALIZED RISK ASSESSMENT OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN DILATION CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Vaykhanskaya T.G.¹, Sivitskaya L.N.², Kurushko T.V.¹, Danilenko N.G.², Melnikova O.P.¹, Frolov A.V.¹

Search for effective methods of risk stratification in patients with higher risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias (VTA) and sudden cardiac death is important task for applied healthcare and a priority scientific field.

Aim. To invent a mathematic model and algorithm of individualized risk assessment for sudden cardiac death (SCD) in dilation cardiomyopathy patients (DCMP).

Material and methods. Totally, 165 patients included, with verified DCMP (mean age 49,2±11,5 y; 135/81,8% males; NYHA class 2,67±0,45; LVEJ fraction 26,7±10,1%; follow-up 46,7±12,5 months). With an original software "Intecard 7", with the data of 7-minute ECG-12 registration, we evaluated markers of electrical instability of myocardium — microvoltage alternans of T-waves (mATW), turbulence of cardiac rhythm (TCR), intervals QT and JT dispersion, acceleration and deceleration of cardiac rhythm. As primary endpoints for multifactorial Cox-analysis we used sustained ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation, shocks of implanted devices and documented SCD. We analyzed clinical, electrocardiographic, echocardiographic data and results of molecular-genetic study of lamin A/C gene (LMNA).

Results. As result of multifactor regression analysis we found 2 cumulative independent predictors (HR 5,23; 95% CI 1,45-16,9; p=0,013) of life-threatening VTA events in DCMP patients: paroxysms of non-sustained VT (≥5 ventricular complexes with HR ≥150 bpm) and changes in LMNA gene (missense mutations and polymorphism of 10 exon of rs4641). With binary logit-regression analysis of independent risk factors (VES, sVT, mATW, TCR, JTd and GLS LV) we built-up a model of binary regression (F=31,2; $\chi^2=143,2$; p=0,0000) and developed an algorithm of SCD risk evaluation that make it to classify with high prediction power up to 93,9%, cases of DCMP (OR 470; sensitivity 80,8%, specificity 99,1%).

Conclusion. The invented algorithm of SCD risk is non-invasive, individualized, easily applicable and interpretable technology that makes it to stratify patients with higher risk of life-threatening VTA with standard clinical and instrumental methods of investigation (ECG, EchoCG, Holter ECG). Implementation of the original risk-stratification model makes it to optimize tactics of DCMP patients treatment and

strategy of selection of potential candidates for cardioverter-defibrillator implanting for primary SCD prevention.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 27–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-27-35>

Key words: sudden cardiac death, dilation cardiomyopathy, markers of electrical instability of myocardium, lamin A/C genes mutation, risk stratification.

¹SI Republic Scientific-Practical Center of Cardiology, Minsk; ²SSI Institute of Genetics and Cytology of National Science Academy of Belarus, Minsk, Belarus.

Актуальность проблемы внезапной сердечной смерти (ВСС) обусловлена тем, что несмотря на прогрессивное развитие новых технологий диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, отмечается тенденция роста ВСС в структуре общей смертности. Максимальная доля ВСС регистрируется у лиц молодого возраста (35–44 лет), составляющих социально активный слой населения [1].

Известно, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) в настоящее время является достоверно эффективным методом профилактики ВСС у пациентов с высоким риском жизнеопасных тахикардий. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали значимую эффективность имплантации КВД у пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией (УЖТ) и фибрилляцией желудочков (ФЖ) [2–5]. Так, в результате анализа одного из масштабных исследований MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II), было установлено снижение смертности от всех причин на 31% у пациентов с имплантированными КВД по сравнению с контрольной группой. Показатели были так существенны, что исследование остановили уже через 20 мес. наблюдения за выжившей группой пациентов с имплантированными КВД. Позже, в результате субанализа данных MADIT-II, было установлено, что для сохранения одной жизни понадобилось имплантировать 15 КВД, а с учетом позитивности теста микровольтной альтернации Т волны (МАТВ) — 7 КВД [5]. Таким образом, при решении важной проблемы профилактики ВСС возникли другие, не менее важные концептуальные вопросы: 1) можно ли выявить потенциально аритмогенный статус пациента до первого эпизода устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТА); 2) для какой группы пациентов, потенциальных кандидатов, будет наиболее эффективным применение имплантируемого КВД; 3) как оптимизировать стратификацию риска ВСС? Традиционные показания (высокий класс сердечной недостаточности и снижение фракции выброса левого желудочка <40–35%) для первичной профилактики ВСС предполагают проведение превентивной имплантации КВД у значительного числа пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). С практической точки зрения, как продемонстрировали исследования MADIT-II и SCD-HeFT, этот подход требует больших экономических затрат, так как у 70–90% пациентов с ДКМП при обследовании (в т.ч. и на фоне оптимальной медикаментозной терапии) определяется ФВЛЖ

<35–40% и ФК II–III по NYHA; однако для большинства из них необходимость имплантации КВД является сомнительной [3, 6].

Поэтому поиск новых неинвазивных маркеров жизнеопасных тахикардий у данной категории пациентов является актуальной и важной задачей. Генетические, электрокардиографические и другие (лучевые методы, тканевое доплеровское картирование, магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием) предикторы опасных для жизни ЖТА активно изучаются в большинстве стран мира. Но из-за отсутствия общепринятых четких критериев “аритмогенности” у пациентов с ДКМП (в особенности при отсутствии семейного анамнеза внезапной смерти и признаков сердечной недостаточности или значимой систолической дисфункции ЛЖ), у клиницистов возникают немалые трудности при отборе кандидатов для первичной профилактики ВСС.

Уже более двух десятилетий выраженная дисфункция ЛЖ используется как критерий и основной прогностический маркер ВСС во множестве проспективных РКИ. Достаточно хорошо изучены и электрокардиографические (ЭКГ) предикторы ВСС, отражающие электрическую нестабильность миокарда, дисфункцию автономной вегетативной регуляции и изменение реполяризации. Среди них микровольтная альтернация Т волны, дисперсия интервалов QT/QTc, турбулентность сердечного ритма, фрагментированный комплекс QRS, индексы ускорения и замедления сердечного ритма (AC/DC). Эти показатели ассоциируются с каскадом пусковых аритмогенных механизмов — от гетерогенности электрических процессов деполяризации и реполяризации миокарда до автономной вегетативной дисфункции и нарушения барорецепторной чувствительности.

Нередко диагностируется клиницистами и ламиновый фенотип ДКМП, обусловленный мутациями в гене ламина А/С (*LMNA*), который ассоциируется с ранними жизнеопасными аритмиями и очень высоким риском ВСС даже при умеренной или незначительной дилатации желудочков при отсутствии тяжелой систолической дисфункции [7]. Так, в период трёхлетнего наблюдения у носителей ламиновых мутаций, пациентов с брадиаритмиями, несмотря на наличие пейсмекеров, выявлено 46% случаев ВСС. В исследовании Pasotti M, et al. больше чем у половины пациентов с ламино-ассоциированной формой ДКМП наблюдались жизнеопасные ЖТА (55,1%),

в 24,5% случаев были имплантированы КВД, а у 32,7% носителей мутаций была документирована ВСС [8].

Поэтому исследования прогностических факторов, позволяющих оптимально идентифицировать не только пациентов с высоким риском фатальных аритмий, но и пациентов с ДКМП, которые не получают пользу от имплантации КВД, являются сегодня актуальными и востребованными.

Целью настоящего исследования явилась разработка метода индивидуализированной оценки риска ВСС у пациентов с ДКМП на основе комбинированного применения неинвазивных предикторов электрической нестабильности миокарда (микровольтная альтернатива Т волны, турбулентность сердечного ритма, клинически значимая желудочковая эктопия) и генетических маркеров потенциальной аритмогенности (молекулярно-генетическое исследование гена *LMNA*).

Материал и методы

В исследование включили 165 пациентов с верифицированной ДКМП (семейная форма — 20; идиопатическая форма — 145; средний возраст $49,2 \pm 11,5$ лет; 135/81,8% мужчин; ФК NYHA $2,67 \pm 0,45$; фракция выброса ЛЖ $26,7 \pm 10,1\%$). Всем пациентам проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза и построением генеалогических древ; нейромышечное исследование; определение уровней сывороточной креатинфосфокиназы (КФК); эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ); 24 часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ); 6-минутный тест ходьбы (6-MTX); кардиореспираторный тест (Спиро-ВЭП); 7 мин регистрацию ЭКГ в 12-и отведениях (Интеркард-7, Беларусь) — при физической нагрузке (25 Ватт) 2 мин и 5 мин отдыха с идентификацией турбулентности сердечного ритма (ТСР), дисперсии интервала QT (QTd), дисперсии интервала JT (JTd), микровольтной альтернативы Т-волны (МАТВ), индексов замедления (DC — deceleration capacity) и ускорения (AC — acceleration capacity) сердечного ритма. Интактность коронарных артерий была верифицирована с помощью рентгенконтрастной селективной коронароангиографии у 80% пациентов старше 35 лет. Всем пациентам (с предварительным письменным информированным согласием) проведено молекулярно-генетическое исследование; поиск мутаций в гене *LMNA* осуществляли с использованием метода SSCP и последующего секвенирования 1, 3, 5, 8-10 экзонов и интронных регионов для определения типа мутаций. Исследование одобрено местным этическим комитетом.

Клинико-инструментальная и морфо-функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика включенных в исследование 165 пациентов с ДКМП

Клинико-инструментальные параметры	M $\pm$ sd, n (%)
Возраст, годы	49,2 $\pm$ 11,5
ФК по NYHA, класс	2,67 $\pm$ 0,45
Пол (муж), n (%)	135 (81,8%)
Тест 6-минутной ходьбы, м	397 $\pm$ 121
Фибрилляция предсердий, n (%)	54 (32,7%)
Атриовентрикулярная блокада 1-3 ст., n (%)	29 (17,6%)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	70 (42,4%)
Имплантированные устройства (ЭКС, СРТ, КВД), n (%)	51 (30,9%)
Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) в сутки, количество ЖЭС/сут.	1597 $\pm$ 3013
Максимальная длительность QRS комплекса в отв. V1-V3, мс	136 $\pm$ 25,9
Желудочковые куплеты, триплеты и ЖТ (уЖТ и нЖТ) по данным ХМ-ЭКГ и телеметрии устройств, n (%)	95 (57,6%)
Длительность интервала PR, мс	218 $\pm$ 48,2
Дисперсия интервала QT, мс	75,3 $\pm$ 11,2
Дисперсия интервала JT, мс	70,3 $\pm$ 31,3
Индекс замедления сердечного ритма (deceleration capacity, DC)	12,8 $\pm$ 11,5
Индекс ускорения сердечного ритма (acceleration capacity, AC)	11,1 $\pm$ 10,3
Турбулентность сердечного ритма ("начало" — TO), %	17,4 $\pm$ 25,2
Турбулентность сердечного ритма ("наклон" — TS), мс/RR	35,1 $\pm$ 29,0
Микровольтная альтернатива Т волны (МАТВ), ср. знач., мкВ	52,1 $\pm$ 41,4
Микровольтная альтернатива Т волны (МАТВ), макс. знач., мкВ	78,3 $\pm$ 69,5
Патологический тест альтернативы Т волны (МАТВ $\geq$ 45 мкВ), %	27,9 $\pm$ 25,1
Глобальная продольная деформация ЛЖ ср.зн. (LVGLS mean), %	-14,1 $\pm$ 3,41
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	26,7 $\pm$ 10,1
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	201 $\pm$ 79,3
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	270 $\pm$ 87,8
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	72,7 $\pm$ 9,87
Глобальная продольная деформация ПЖ ср.зн. (RVGLS mean), %	-12,7 $\pm$ 3,44
Фракция выброса ПЖ в В-режиме, %	43,6 $\pm$ 9,18
Давление в легочной артерии среднее (ДЛАср), мм рт.ст.	36,4 $\pm$ 11,2
Кардиореспираторный тест (пик VO ₂), мл.кг.мин.	15,8 $\pm$ 5,83
Уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), МЕ/мл	137 $\pm$ 185
Аномалии гена <i>LMNA</i> (SNPs и миссенс мутации), количество нуклеотидных замен/пациентов, %	81/45 (27,3%)

Период наблюдения составил $46,7 \pm 12,5$ месяцев.

Анализ результатов исследования проводили с помощью биостатистических методов с использованием компьютерных программ Statistica для Windows (версия 8.0) и SPSS для Windows (версия 20.0) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, однофакторного и многофакторного регрессионного анализа, непарметрических методов определения доверительных интерва-

Таблица 2

Нуклеотидные замены, идентифицированные в гене *LMNA* у пациентов с ДКМП

Полиморфный локус	Нуклеотидная замена с указанием кодона	Локализация в гене	Замена аминокислотного остатка в белке ламина А/С	Число носителей (хромосом)
rs397517894	c.150 C>T	Экзон 1	Arg50Arg	1 (1)
rs267607571	c.569G>C	Экзон 3	Arg190Pro*	1 (1)*
rs12117552	c.612G>A	Экзон 3	Leu204Leu	2 (2)
rs11264442	c.639+56G>T	Инtron между экзонами 3 и 4	-	5 (5)
rs11264443	c.639+73C>T	Инtron между экзонами 3 и 4	-	5 (5)
rs538089	c.861 T>C	Экзон 5	Ala287Ala	16 (18)
rs553016	c.1489-41C>T	Инtron между экзонами 8 и 9	-	16 (18)
rs267607557	c.1558T>C	Экзон 9	Thp520Arg	2 (2)
rs57629361	c.1583C>G	Экзон 9	Thr528Arg	2 (2)
rs4641	c.1698C>T	Экзон 10	His566His**	25 (27)**

Примечание: * — новая мутация, ** — гетерозиготное носительство замены c.1698C>T выявлено у 25 пациентов, у 2 — гомозиготное носительство.

лов, ROC анализа (построение характеристических кривых с использованием дважды отрицательной экспоненциальной модели распределения совокупностей), линейной и нелинейной корреляции.

Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического значения (M) $\pm$ среднеквадратичное отклонение среднего (sd). Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Shapiro-Wilk's W. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей с нормальным распределением применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия данных и корреляцию между данными при $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. При выполнении основной задачи сравнения двух независимых групп по одному качественному признаку были использованы методы непараметрической статистики (точный критерий Фишера, классический критерий χ^2 по Пирсону). При сравнении относительных частот в двух группах применяли процедуру "различия между двумя пропорциями". Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни). С помощью однофакторного анализа выделены признаки, имеющие наибольшее влияние на прогноз развития неблагоприятного события. Выявленные признаки по критерию значимости $p < 0,05$ далее для определения независимых прогностических предикторов неблагоприятных событий (первичные конечные точки) анализировались с помощью однофакторного и многофакторного анализа в регрессионной модели Кокса. Для построения математической модели стратификации риска разви-

тия ВСС применили анализ бинарной логистической регрессии. Для оценки качества прогностической модели стратификации риска использовали следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность, отношение несогласия, анализ регрессионных остатков.

Результаты

В период $46,7 \pm 12,5$ месяцев динамического наблюдения эпизоды ЖТА (неустойчивая и/или устойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ/уЖТ); желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) $\geq 1500/24$ ч; желудочковые куплеты ≥ 50 /сут. выявлены у 95 (57,6%) пациентов. Пароксизмы устойчивой ЖТ, в т.ч. с синкопе и успешной легочно-сердечной реанимацией (ЛСР), зарегистрированы у 20 (12,1%) пациентов; в 8 (4,84%) случаях документирована ВСС. Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) выполнена 32 (19,4%) пациентам с резистентностью СН к медикаментозной терапии. У 45 (27,3%) пациентов в гене *LMNA* выявлены нуклеотидные замены (SNPs и миссенс-мутации, $n=81$), представленные в таблице 2. В том числе 16 (9,69%) носителей имели множественные изменения в гене *LMNA* (две и более нуклеотидные замены). У 5 пациентов (3 пробанда, двое родственников), наряду с ДКМП, выявлены скелетно-мышечные расстройства различной степени выраженности — от субклинической формы до тяжелой опорно-двигательной дисфункции (конечностно-поясная мышечная дистрофия Эрба-Рота и мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса).

В результате проведенного корреляционного анализа выявлены значимые положительные корреляции между ламин-позитивным генотипом и клиническими фенотипическими признаками ДКМП: дефекты *LMNA* (миссенс-мутации 1, 3, 5 и 9 экзона) коррелировали с положительным тестом мАТВ (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,58$; $p=0,005$), повышенным уровнем КФК ($r=0,63$;

Таблица 3

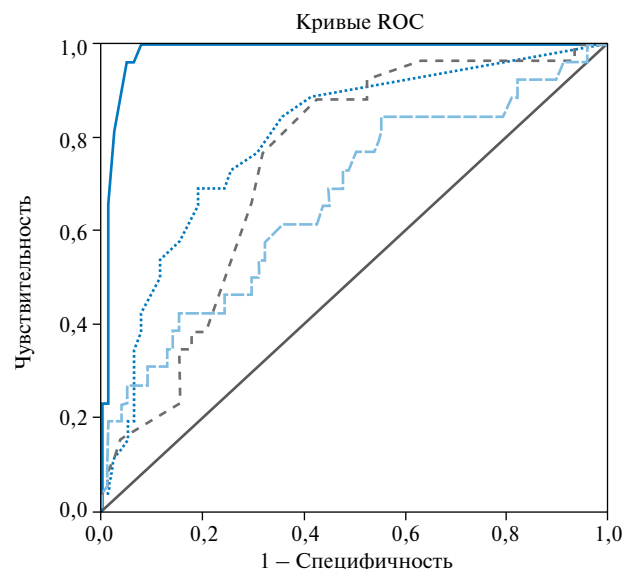
Результаты ROC анализа фенотипических признаков ламин-позитивной ДКМП

Показатели (фенотипические предикторы)	Площадь под кривой (AUC)	Пороговое значение предиктора	Значимость (p)	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Интервал PR, мс	0,987	≥220 мс	0,0001	0,973	0,999
Патологическая (MATB ≥45 мКВ), %	0,775	≥25%	0,0001	0,701	0,848
Ширина комплекса QRS, мс	0,773	≥122 мс	0,0001	0,689	0,857
Уровень КФК, МЕ/мл	0,671	≥118 МЕ/мл	0,009	0,548	0,793
Продольная деформация ЛЖ (GLS), %	-0,645	-	-0,092	-0,457	-0,803

$p < 0,001$) и синдромом Фредерика (АВ-блокада 3 ст., фибрилляция предсердий) — $r = 0,59$; $p < 0,004$. ЖТА (устойчивые и нЖТ) с $r = 0,52$ ($p < 0,005$) коррелировали с патологической ТСР (начало турбулентности, “turbulence onset — TO”) и положительным тестом МАТВ ($r = 0,57$; $p < 0,005$). Положительная корреляция выявлена также между гипертрабекулярным строением ЛЖ и устойчивыми пароксизмами ЖТ ($r = 0,52$; $p < 0,001$), а также с изменениями в 10 экзоне гена ламина — нуклеотидными заменами с.1698С >Т (rs4641С/Т: $r = 0,55$; $p < 0,001$). Различия по частоте выявления АВ-блокады (1-3 ст.), пароксизмальной ЖТ, гипертрабекулярного строения миокарда и скелетно-мышечных нарушений в группе *LMNA*-позитивных ($n = 45$) и в группе ламин-негативных пациентов ($n = 120$) были статистически достоверны по скорректированному критерию χ^2 ($p < 0,013$) и по точному одностороннему методу Фишера ($p < 0,017$).

Для определения независимых клинических предикторов ламин-позитивной ДКМП проведен многофакторный ROC анализ количественных фенотипических признаков с построением ROC (receiver-operating characteristic curve) кривых. Результаты оценки площади под ROC кривыми (AUC — area under curve), с использованием дважды отрицательной экспоненциальной модели построения, представлены в таблице 3, а характеристические ROC кривые изображены на рисунке 1.

ЭКГ параметры (удлинение интервала PR: AUC 0,987, 95% ДИ 0,973-0,999, $p = 0,0001$, чувствительность 95%, специфичность 95%; процент патологического теста МАТВ: AUC 0,775, 95% ДИ 0,701-0,848, $p = 0,0001$, чувствительность 70%, специфичность 80%; ширина комплекса QRS: AUC 0,773, 95% ДИ 0,689-0,857, $p = 0,0001$, чувствительность 84%, специфичность 70%) и уровень сывороточной КФК (AUC 0,671, 95% ДИ 0,548-0,793, $p = 0,009$; чувствительность 65%, специфичность 70%) продемонстрировали высокую информативность и значимость в прогностической оценке *LMNA*-позитивного фенотипа ДКМП (рис. 1). Эхо-КГ показатели, отражающие глобальную систолическую и контрактильную функции желудочков, не подтвердили прогностическую значимость ($p > 0,092$) в качестве потенциальных предикторов ламин-позитивного



Источники кривых:

- Процент патологической МАТВ
- - - - - Интервал PR (АВ блокада)
- . - . - . Ширина QRS комплекса
- - - - - Уровень сывороточной КФК
- Диагональная опорная линия
(диагональные сегменты формируются совпадениями)

Рис. 1. Характеристические ROC кривые.

фенотипа ДКМП (глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ — GLS: AUC 0,645, 95% ДИ 0,548-0,793, $p = 0,092$; фракция выброса ЛЖ: AUC 0,473, $p = 0,75$; фракция выброса правого желудочка (ПЖ): AUC 0,587, $p = 0,091$).

Таким образом, нарушение АВ проводимости (удлинение PR интервала с пороговым значением PR ≥220 мс) как специфический предиктор ламин-позитивного фенотипа ДКМП, продемонстрировал самую высокую прогностическую значимость и информативность (AUC 0,987; 95% ДИ 0,973-0,999; $p < 0,0001$; чувствительность 95%; специфичность 95%).

Для регрессионного анализа Кокса в качестве первичных конечных точек были приняты следующие аритмические события: внезапная сердечная смерть, устойчивые пароксизмы ЖТ/ФЖ (по данным ХМ-ЭКГ и телеметрии имплантированных устройств)

Таблица 4

Результаты анализа первичных конечных точек в регрессионной Кокс-модели

Параметры	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
Неустойчивые ЖТ (≥ 5 комплексов с ЧСС ≥ 150 уд./мин)	5,88	2,82-13,9	0,001	3,24	1,29-9,25	0,007
Патологический тест МАТВ (25% МАТВ ≥ 45 мкВ)	2,76	1,26-6,08	0,011	1,79	1,06-4,89	0,011
ТСР, показатель ТО ≥ 0 , %	2,67	1,19-5,16	0,017	1,13	0,85-1,61	0,051
Продольная деформация ЛЖ (GLS $\geq -6,5\%$)	2,43	1,21-5,02	0,020	1,32	1,01-3,03	0,045
≥ 1500 ЖЭС/24 ч ХМ	1,91	1,10-3,98	0,032	1,93	1,03-3,12	0,045
Мутации гена <i>LMNA</i> , миссенс	1,99	1,05-3,13	0,029	2,01	1,02-4,32	0,032
Дисперсия JT (JTd ≥ 70 мс)	2,99	1,57-5,73	0,018	1,79	1,25-3,57	0,033
Неустойчивые ЖТ (<5 компл. с ЧСС <150 уд./мин)	2,11	1,00-4,45	0,047	2,28	0,99-3,68	0,051
Ширина QRS >122 мс в одном из грудных отведений V1-V3	1,73	0,94-3,96	0,046	1,54	0,74-3,01	0,053
Замедление ритма, DC <4,5 мс	1,63	0,84-2,31	0,051	-	-	-
Дисперсия QT (QTd ≥ 70 мс)	0,51	0,70-3,78	0,502	-	-	-

Таблица 5

Оценка модели бинарной логистической регрессии

Параметры	Константа (b_0)	GLS ЛЖ $\geq -6,5\%$ (b_1)	ЖЭС >1500/сут. (b_2)	нЖТ* (b_3)	JTd ≥ 70 мс (b_4)	ТСР** (b_5)	МАТВ*** (b_6)
Оценка (коэффициенты b_0 - b_6)	7,25	-0,38	-0,76	-4,35	-1,46	-4,28	-5,03
Отношение шансов (ед. изм. χ^2)	1414,5	0,68	0,47	0,01	0,23	0,01	0,01

Примечание: * — нЖТ при условии ≥ 5 комплексов в ЖТ с ЧСС ≥ 150 уд./мин, ** — ТО $\geq 0\%$ или TS <2,5 мс/RR, *** — $\geq 25\%$ патологического теста МАТВ >45 мкВ.

и эпизоды терапии ЖТА устройствами (СРТ-Д, КВД) в виде шокового разряда. Регрессионная модель Кокса с предположением пропорциональности рисков была верифицирована с помощью теста Grambsch-Therneau [9]. В результате однофакторного анализа Кокса выявлены прогностические признаки, имеющие наибольшее влияние на риск развития анализируемых конечных точек (ВСС/уЖТ/ФЖ): пароксизмальная неустойчивая быстрая ЖТ (≥ 5 комплексов с ЧСС ≥ 150 уд./мин; $p=0,001$), позитивный тест МАТВ (25% патологического теста МАТВ ≥ 45 мкВ; $p=0,011$), показатель ТО-ТСР (ТО $\geq 0\%$; $p=0,017$), параметр глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (GLS $\geq -6,5\%$; $p=0,02$), патологическое количество желудочковой эктопии по данным 24 ч ХМ-ЭКГ (≥ 1500 ЖЭС/сут.; $p=0,032$), дисперсия интервала JT (JTd ≥ 70 мс; $p=0,018$), миссенс мутации гена *LMNA* ($p=0,029$). Параметры с прогностической значимостью $p \leq 0,047$ включили в многофакторный анализ Кокса для определения независимых предикторов риска ВСС. Результаты регрессионного анализа Кокса представлены в таблице 4.

В результате многофакторного регрессионного анализа Кокса определены высокие прогностические значения HR (Hazard Ratio) для следующих независимых предикторов фатальных желудочковых тахикардий (ЖТА) у пациентов с ДКМП: пароксизмы неустойчивой ЖТ (≥ 5 желудочковых комплексов в ЖТ с ЧСС ≥ 150 уд./мин; HR 3,24; 95% ДИ: 1,29-9,25; $p=0,007$); патологический тест МАТВ (25% МАТВ

≥ 45 мкВ; HR 1,79; 95% ДИ: 1,06-4,89; $p=0,011$); миссенс мутации гена *LMNA* (HR 2,01; 95% ДИ: 1,02-4,32; $p=0,032$). С целью кумулятивной оценки независимых факторов был проведен регрессионный Кокс-анализ с включением последовательных комбинаций выявленных предикторов. В результате анализа был выявлен аддитивный эффект двух независимых факторов, ламино-позитивного генотипа и быстрой неустойчивой ЖТ, с многократным повышением прогностической значимости риск-стратификации (HR 5,23; 95% ДИ 1,45-16,9; $p=0,013$).

Для разработки метода риск-стратификации и построения модели индивидуализированной оценки риска ВСС был проведен бинарный логит-регрессионный анализ данных с включением всех независимых предикторов ЖТА событий. Математическая модель бинарной регрессии ($F=31,2$; $\chi^2=143,2$; $p=0,0000$) продемонстрировала высокую прогностическую значимость классифицирующей функции, коэффициенты для независимых факторов в бинарной логит-регрессии представлены в таблице 5.

Полученные результаты позволили применить уравнение бинарной логистической регрессии для оценки вероятного риска развития ВСС в формулу расчета вероятности (P):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

где e — основание натурального логарифма ($e=2,71828$),

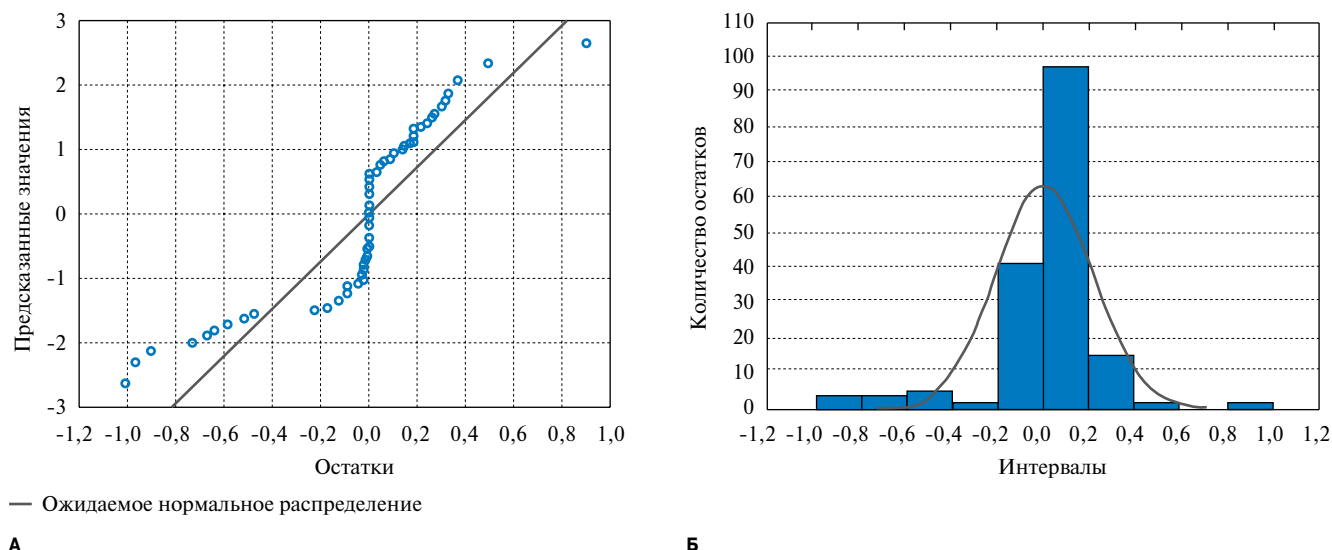


Рис. 2 (А, Б). Резидуальные графики регрессии: **А** — нормальный вероятностный график остатков, **Б** — частотное распределение остатков.

Z — уравнение бинарной логистической регрессии:

$$Z = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3 + b_4 \times X_4 + b_5 \times X_5 + b_6 \times X_6,$$

где переменные $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ — показатели — предикторы, принимающие значение 1 или 0 при следующих условиях:

— X_1 : значение 1 — при GLS ЛЖ $\geq -6,5\%$, значение 0 — при GLS ЛЖ $< -6,5\%$;

— X_2 : значение 1 — при ЖЭС ≥ 1500 в сутки, значение 0 — при ЖЭС < 1500 в сутки;

— X_3 : значение 1 — при наличии нЖТ из ≥ 5 комплексов с частотой сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 150 уд./мин, значение 0 — при отсутствии пароксизмов нЖТ или при наличии нЖТ из 3-4 комплексов с ЧСС < 150 уд./мин;

— X_4 : значение 1 — при JTd ≥ 70 мс, значение 0 — при JTd < 70 мс;

— X_5 : значение 1 — при патологических значениях показателей TCP: TO $\geq 0\%$ или TS $< 2,5$ мс/RR; значение 0 — при непатологических значениях TCP (TO $< 0\%$ или TS $\geq 2,5$ мс/RR) или при не определенной TCP;

— X_6 : значение 1 — при патологической МАТВ ($\geq 25\%$ теста МАТВ > 45 мкВ; значение 0 — при менее 25% патологического МАТВ теста, при непатологической или при не определенной МАТВ;

— $b_0 - b_6$ коэффициенты бинарной логистической регрессии (представлены в таблице 5):

$b_0 = 7,25$; $b_1 = -0,38$; $b_2 = -0,76$; $b_3 = -4,35$; $b_4 = -1,46$; $b_5 = -4,28$; $b_6 = -5,03$.

Величина расчетного значения вероятности $P \leq 0,6$ означает низкий риск прогнозируемой ВСС, величина значения $P > 0,6$ соответствует высокому риску ВСС.

Прогностическую математическую модель оценки риска испытали на массиве из 224 пациентов

с ДКМП. В том числе в бинарную модель логит-регрессии включили данные 67 пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий, для которых показатели TCP и МАТВ, согласно общепринятым критериям анализа, не определялись и соответствовали условию не определенного параметра ($X_5 = 0$; $X_6 = 0$).

Диагностическую точность построенной модели оценки риска ВСС определили с помощью анализа “отношения несогласия (OR — Odds ratio)”; параметр OR (это отношение произведения чисел правильно классифицированных наблюдений к произведению чисел неправильно классифицированных) в представленной модели составил 470,4. Отношение несогласия больше 1 показывает, что построенная классификация лучше проведения классификации наугад. Чувствительность классификационной матрицы составила 80,8%, специфичность — 99,1%. Таким образом, метод индивидуальной оценки риска с применением формулы бинарной логистической регрессии:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(7,25 - 0,38 \times \text{GLS ЛЖ} - 0,76 \times \text{ЖЭС} - 4,35 \times \text{нЖТ} - 1,46 \times \text{JTd} - 4,28 \times \text{TCP} - 5,03 \times \text{МАТВ})}} \quad (1)$$

позволил корректно (верно) классифицировать 93,9% клинических случаев ДКМП. Для оценки (проверки) адекватности построенной модели логит-регрессии проведен анализ регрессионных остатков. Резидуальные графики наглядно демонстрируют корректность проведенной оценки риска аритмических событий/ВСС: скатерограмма (рис. 2А) представляет регрессионные остатки, выстроенные вдоль диагонали, а гистограмма (рис. 2Б) распределения остатков регрессионной прогностической модели приближена к нормальному виду распределения.

Таким образом, весомая доказательная база высокой прогностической значимости логит-регрессион-

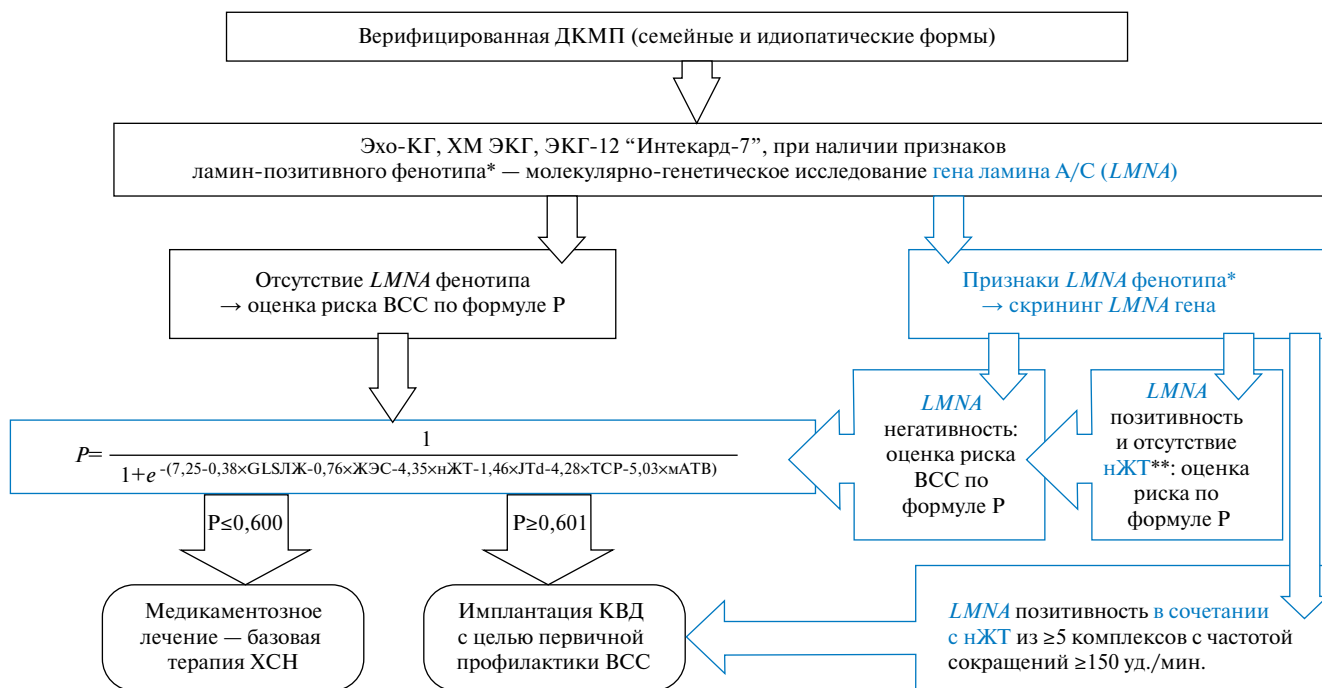


Рис. 3. Алгоритм выбора метода первичной профилактики ВСС с использованием индивидуализированной модели стратификации риска.
Примечание: * — признаки ламин-позитивного фенотипа: удлинение интервала PR ≥220 мс; ≥25% теста патологической МАТВ >45 мкВ; ширина комплекса QRS ≥122 мс; уровень сывороточной КФК ≥118 МЕ/мл, ** — неустойчивая ЖТ из 5 или более желудочковых комплексов с ЧСС ≥150 уд./мин.

ной модели стратификации риска ВСС позволила включить этот метод в алгоритм выбора своевременной оптимальной лечебной стратегии у пациентов с высоким риском жизнеопасных аритмий. В представленном алгоритме (рис. 3) предусмотрен индивидуализированный подход к генетической диагностике потенциально опасных аритмогенных мутаций LMNA у пациентов с признаками "ламинового" фенотипа. При выявлении двух (из 4 прогностически значимых) клинических признаков LMNA-позитивного фенотипа (удлинение интервала PR ≥220 мс; ≥25% патологического теста МАТВ >45 мкВ; ширина комплекса QRS ≥122 мс; уровень сывороточной КФК ≥118 МЕ/мл) целесообразно проведение генетического скрининга LMNA для раннего прогнозирования неблагоприятных клинических исходов. При выявлении двух кумулятивных независимых факторов, ламин-позитивности и быстрой неустойчивой ЖТ (HR 5,23; p=0,013), предполагается рассматривать таких пациентов в качестве потенциальных кандидатов для имплантации КВД. Расчетное значение величины P>0,6, полученное в результате математического вычисления вероятности P с применением формулы бинарной логит-регрессии (формула 1), соответствует высокому риску ВСС и предусматривает более активные лечебные мероприятия с целью первичной профилактики жизнеопасных ЖТА у пациентов с ДКМП, предпочтительно, с имплантацией КВД. Расчетное значение величины P≤0,6 соот-

ветствует низкому риску ВСС, что определяет необходимость базовой (стандартная) медикаментозной терапии ХСН.

Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с клиническими данными исследователей Grimm W, et al., которые впервые обнаружили, что неустойчивые пароксизмы ЖТ с длительностью ≥10 желудочковых комплексов были связаны с повышением риска развития желудочковых фатальных аритмий и ВСС [10, 11]. В Марбургском исследовании (343 пациента с ДКМП) наблюдение проводилось более 4 лет; в результате многофакторного анализа показатель ФВЛЖ был определен в качестве единственно значимого независимого фактора риска фатального аритмического события (снижение ФВЛЖ на 10% было ассоциировано с увеличением риска ВСС в 2,3 раза). Но позднее, в результате субанализа этих данных, немецкие ученые обнаружили, что более длительные эпизоды неустойчивой ЖТ (≥10 комплексов) были достоверно связаны с повышением риска ВСС и серьезных аритмий (без нЖТ — 2% в год; с нЖТ длительностью от 5 до 9 комплексов — 5% в год; с нЖТ ≥10 комплексов — 10%; p<0,05) [10, 11]. В нашем исследовании также не выявлено значимой ассоциации между короткими и "медленными" пароксизмами неустойчивой ЖТ (нЖТ ≥3 комплексов с частотой сердечных сокращений ≤149 уд./мин) с повышением

риска развития опасных для жизни аритмий и ВСС, в то время как более длительные и быстрые нЖТ (длительность ≥ 5 желудочковых комплексов с ЧСС ≥ 150 уд./мин) прогностически значимо (HR 3,24; $p=0,007$) ассоциировались с увеличением риска жизнеугрожающих тахиаритмических событий.

В результате проведенного исследования нами выявлены 2 независимых кумулятивных фактора: пароксизмы неустойчивой ЖТ (≥ 5 желудочковых комплексов с ЧСС ≥ 150 уд./мин) и *LMNA*-позитивность, позволяющие оптимально проводить раннюю стратификацию риска ВСС и отбор потенциальных кандидатов для имплантации КВД. Эти выводы согласуются с полученными результатами аналогичных европейских исследований. Так, в 2012г исследователи Van Rijsingen, E. Arbustini и P. Elliott предложили четыре независимых фактора риска развития жизнеугрожающих ЖТА событий: 1) ФВ ЛЖ $<45\%$ при первом обращении, 2) пароксизмальная неустойчивая ЖТ, 3) мужской пол и 4) нон-миссенс мутаций гена *LMNA*. Авторами рекомендовано проведение имплантации КВД с профилактической целью при выявлении у пациентов с ДКМП двух и более вышеперечисленных факторов риска [12].

Заключение

1. Полученные нами данные подтвердили стратегическую важность генетического исследования и поиска мутаций *LMNA* у пациентов с “ламин-позитивным” фенотипом ДКМП для раннего прогнозирования неблагоприятных клинических исходов.

2. В результате ROC анализа выявлены доминирующие прогностические признаки *LMNA*-позитивного фенотипа, позволяющие выделить потенциальных носителей ламиновых мутаций из популяции спорадической ДКМП для проведения генетического скрининга.

При обнаружении двух и более фенотипических предикторов, таких как: удлинение интервала PR ≥ 220 мс (AUC 0,987, 95% ДИ 0,973-0,999, $p=0,0001$); идентификация $\geq 25\%$ патологического теста МАТВ >45 мкВ (AUC 0,775, 95% ДИ 0,701-0,848, $p=0,0001$); увеличение длительности комплекса QRS ≥ 122 мс (AUC 0,773, 95% ДИ 0,689-0,857, $p=0,0001$) и повышение уровня сывороточной КФК ≥ 118 МЕ/мл (AUC 0,671, 95% ДИ 0,548-0,793, $p=0,009$), целесообразно проведение генетического исследования *LMNA*.

3. В результате многофакторного регрессионного анализа выявлены 2 кумулятивных независимых предиктора (HR 5,23; 95% ДИ 1,45-16,9; $p=0,013$) жизнеугрожающих ЖТА событий у пациентов с ДКМП: пароксизмы неустойчивой ЖТ (≥ 5 желудочковых комплексов с ЧСС ≥ 150 уд./мин) и изменения гена *LMNA* (миссенс мутации и полиморфизм 10 экзона rs4641).

4. С помощью бинарного логит-регрессионного анализа независимых факторов риска (ЖЭС, нЖТ, МАТВ, ТСР, JTd и GLS ЛЖ) разработана математическая модель бинарной регрессии ($F=31,2$; $\chi^2=143,2$; $p=0,0000$), применение которой позволяет корректно классифицировать 93,9% клинических случаев ДКМП (OR 470; чувствительность 80,8%, специфичность 99,1%).

5. Предложенный метод оценки риска ВСС для пациентов с ДКМП является неинвазивной, индивидуализированной, доступной в выполнении и в интерпретации технологией, позволяющей стратифицировать пациентов с высоким риском жизнеопасных ЖТА с помощью стандартных базовых клинико-инструментальных исследований (ЭКГ, Эхо-КГ и ХМ ЭКГ).

Литература

- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015; 116: 1887-906. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
- Schliamser JE, Kadish AH, Subacius H, et al. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) trial. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 838-46. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.02.017.
- Zecchin M, Merlo M, Pivetta A, et al. How can optimization of medical treatment avoid unnecessary implantable cardioverter-defibrillator implantations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy presenting with “SCD-HeFT criteria?” *Am J Cardiol*. 2012; 109: 729-35. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.10.033.
- Kurvilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late Gadolinium Enhancement on CMR Predicts Adverse Cardiovascular Outcomes in Non-ischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(2): 250-8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001144.
- Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation*. 2014; 130: 94-125. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.008
- Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy. A solution to the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II conundrum. *Circulation*. 2004; 110: 1885-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143160.14610.53
- van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med*. 2005; 83: 79-83. DOI: 10.1007/s00109-004-0589-1
- Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1250-60. doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.044.
- Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994; 81: 515-26. DOI: 10.1093/biomet/81.3.515.
- Grimm W, Christ M, Maisch B. Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28 (suppl 1): S207-S210. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.00035.
- Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation*. 2003; 108: 2883-91. DOI: 10.1161/01.CIR.0000100721.52503.85
- van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ КАРДИОМАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНОЙ ДИФFUЗНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Фролова Ю. В.¹, Дымова О. В.¹, Бабаев М. А.¹, Ким С. Ю.¹, Ван Е. Ю.¹, Сеницын В. Е.², Мершина Е. А.², Дземешкевич С. Л.¹

Цель. Оценить информативность и взаимосвязь изменений галектина-3 (ГЗ) и натрийуретического мозгового пептида (BNP) в диагностике дисфункций миокарда и анализе результатов хирургического вмешательства у пациентов с ГКМП.

Материал и методы. Представлен анализ 30 пациентов с диффузно-генерализованной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (16 женщин и 14 мужчин; средний возраст составил 53,7±2,8 лет), которым в период с 2009 по май 2016гг в Российском научном центре хирургии имени академика Б. В. Петровского была выполнена операция расширенной миэктомии. Перед и после операции всем пациентам проводили лабораторные анализы с определением уровней BNP и галектина-3 в сыворотке крови всех пациентов, ЭхоКГ, МРТ/МСКТ сердца. Операции выполняли в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиopleгии.

Результаты. При трансторакальной ЭхоКГ выявлено достоверное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки левого желудочка и градиента в выносящем тракте ЛЖ, а также недостоверное увеличение полости ЛЖ в систолу. При анализе результатов МРТ/МСКТ сердца с в/в контрастированием у 26 пациентов отмечено недостоверное увеличение полости ЛЖ в систолу и уменьшение массы миокарда в диастолу. При анализе уровня BNP в сыворотке крови, как важного маркера течения и эффективности лечения, выявлено достоверное уменьшение показателей по сравнению с исходными данными в дооперационном периоде.

Заключение. Операция расширенной миэктомии с парietальной резекцией папиллярных мышц позволяет получить хороший эффект по устранению внутрижелудочкового перепада давления на всем протяжении выводного тракта левого желудочка. В отличие от уровня изменений BNP, позволяющего оценить эффективность проводимой терапии, ГЗ пока не столь эффективен в диагностике и до настоящего времени нет убедительных доказательств, подтверждающих ценность оценки концентрации ГЗ в крови в качестве инструмента, позволяющего мониторировать эффективность хирургического лечения.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 36–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-36-39>

Ключевые слова: диффузно-генерализованная форма ГКМП, расширенная миэктомия, фиброз, мозговой натрийуретический пептид, галектин-3.

¹ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; ²ФГБУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва, Россия.

Фролова Ю. В.* — д.м.н., в.н.с., Дымова О. В. — к.м.н., Бабаев М. А. — д.м.н., г.н.с., Ким С. Ю. — к.м.н., н.с., Ван Е. Ю. — к.м.н., н.с., Сеницын В. Е. — профессор, д.м.н., Мершина Е. А. — к.м.н., врач-рентгенолог, Дземешкевич С. Л. — профессор, д.м.н.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

julrab@rambler.ru

ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГЗ — Галектин-3, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, BNP/proBNP — натрийуретический мозговой пептид/его предшественник, ИКД — имплантация кардиовертера-дефибрилятора, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НК — недостаточность кровообращения, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.09.2016

Рецензия получена 28.09.2016

Принята к публикации 03.10.2016

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF NOVEL MARKERS FOR ASSESSMENT OF MYOCARDIUM CONDITION IN OBSTRUCTIVE DIFFUSE-GENERALIZED FORM OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Frolova Yu. V.¹, Dymova O. V.¹, Babaev M. A.¹, Kim S. Yu.¹, Van E. Yu.¹, Sinitin V. E.², Merschina E. A.², Dzemeshevich S. L.¹

Aim. To evaluate informativity and relation of changes of galectin-3 (G3) and natriuretic brain peptide (BNP) in diagnostics of myocardium dysfunctions during analysis of surgical intervention in HCMF patients.

Material and methods. An analysis is presented, of 30 patients with diffuse-generalized type of hypertrophic cardiomyopathy (HCMF) (16 females and 14 males, mean age 53,7±2,8 y.o.), who during the time from 2009 to may 2016 in V.B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, underwent the operation of extended myectomy. Before and after operation all patients underwent laboratory tests with measurement of the levels of BNP and G3 in serum, echocardiography, MRI/MSCT of the heart. Operations were done on-pump and pharmaco-cold cardioplegy.

Results. In transthoracic echocardiography there was significant decrease revealed, of interventricular septum thickness and gradient of ascending LV tractus, and non-significant enlargement of LV cavity during systole. In analysis of i.v. contrast MRI/MSCT of the heart in 26 patients there was non-significant increase of LV cavity during systole and decrease of LV mass in diastole. In analysis of serum BNP level as an important marker of clinical course and treatment efficacy, there was significant decrease of the values comparing to baseline in pre-operation period.

Conclusion. The extended myectomy surgery with parietal resection of papillary muscles makes it to reach good effect on an interventricular pressure gradient elimination in the space of whole ascending tractus of the left ventricle. Comparing to BNP that make it possible to evaluate the effectiveness of treatment, G3 is not so effective in diagnostics and there is yet no convincing evidence to confirm the value of G3 concentration in blood as an instrument that can be applied in monitoring of surgery effect.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 36–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-36-39>

Key words: diffuse-generalized form of DCMP, extended myectomy, fibrosis, brain natriuretic peptide, galectin-3.

¹V.B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ²Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется увеличением толщины стенки левого желудочка, не обусловленной исключительно повышением постнагрузки [1]. Фенотип этого заболевания включает наряду с морфологическими аномалиями митрального клапана и гипертрофией клинически значимую диастолическую дисфункцию, в основе которой лежит миокардиальный фиброз, нарушающий податливость миокарда [2-4].

Введение в клинко-лабораторную практику целого спектра современных кардиомаркеров (тропонины, мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник (proBNP)), позволило диагностировать повреждения миокарда и степень выраженности сердечной недостаточности. Однако, в настоящее время отсутствуют прогностические маркеры, позволяющие оценить степень фиброза у пациентов с ГКМП. Между тем, такие данные могут служить полезным ориентиром для ранней диагностики заболевания, играть важную роль в стратификации риска, мониторинге эффективности проводимого лечения и прогнозе его клинического исхода.

Гипертрофия миокарда при ГКМП сопровождается реактивным фиброзом, играющим, по-видимому, ведущую роль в снижении податливости миокарда [5]. Поскольку в основе фиброза лежат изменения гомеостаза интерстиция миокарда, было предложено оценивать его тяжесть по содержанию маркеров баланса коллагена в крови, в частности, уровня галектина-3 [6-9].

Цель настоящей работы — оценить информативность и взаимосвязь изменений галектина-3 (ГЗ) и BNP в диагностике дисфункций миокарда и анализе результатов хирургического вмешательства у пациентов с ГКМП.

Материал и методы

В анализ было включено 30 пациентов с диффузно-генерализованной формой ГКМП (16 женщин и 14 мужчин; средний возраст составил $53,7 \pm 2,8$ лет), которым в период с 2009 по май 2016гг в Российском научном центре хирургии имени академика Б.В. Петровского была выполнена операция расширенной миоэктомии, из них 23 (77%) пациентам было выполнено одномоментное хордосохраняющее протезирование митрального клапана, 1 (3%) — маммарокоронарное шунтирование, 3 (10%) — протезирование аортального клапана, 2 (8%) — иссечение субаортальной мембраны. Двадцати одному (70%) пациенту в связи с жизнеугрожающими тахикардиями и обширными (>15%) зонами интерстициального миокардиального фиброза по данным МРТ сердца был имплантирован ИКД. При поступлении в стационар всем пациентам проводили полноценное обследование, включающее клинический осмотр и 6-минутный тест, комплекс общеклинических лабораторных исследований (ОАК и мочи, биохимический, коагулограмму, иммунологическое исследование

специфических антител к кардиомиоцитам и проводящей системе сердца, BNP, галектин-3) и инструментальные методы исследования (рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, Холтер-ЭКГ, трансторакальная и транспищеводная Эхо-КГ, КАГ, МРТ или МСКТ сердца с контрастированием).

Медикаментозную терапию проводили согласно рекомендациям ESC, предложенным в 2014г. Двадцать девять (97%) пациентов до операции получали бета-блокаторы (бисопролол, метопролол, соталол), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) — 27 (90%), антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран) — 2 (7%), статины (аторвастатин, розувастатин) — 8 (27%), ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, рамиприл) — 9 (30%) пациентов.

Повторное обследование больных проводили через 10-12 суток после операции (обследовано 27 пациентов, перенесших хирургическое лечение) и через 12-60 месяцев (23 пациента). В указанные сроки проводили общеклиническое обследование, ЭКГ, ЭхоКГ, МСКТ сердца с контрастированием, анализ крови на BNP/proBNP.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью п/о “Statistica 6.0”. Для сравнения количественных показателей до и после оперативного вмешательства и определения различий между ними использовали t-критерий Стьюдента для связанных совокупностей и непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Клиническая характеристика пациентов. Девять (30%) пациентов по клиническому статусу и данным теста шестиминутной ходьбы соответствовали II ФК (NYHA), 17 (57%) — III ФК (NYHA), 4 (13%) пациентов — IV ФК (NYHA). Тахикардии по типу неустойчивой пароксизмальной желудочковой тахикардии отмечены у 19 (63%) пациентов, эпизоды синкопальных состояний — у 5 (17%), пароксизмальная форма мерцания предсердий — у 9 (30%). Нарушения проводимости сердца по левой ножке пучка Гиса отмечены у 17 (57%) обследованных пациентов, по правой ножке пучка Гиса у 3 (12%) пациентов, атриовентрикулярная блокада I степени у 7 (23%) пациентов.

При анализе показателей трансторакальной Эхо-КГ в дооперационном периоде (табл. 1), выявлено достоверное увеличение по сравнению с нормальными величинами ($p < 0,05$) толщины межжелудочковой перегородки, повышение градиента в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ), а также недостоверное ($p > 0,05$) уменьшение полости ЛЖ (КСО ЛЖ).

При визуальном анализе результатов МРТ/МСКТ сердца с в/в контрастированием у 30 пациентов отмечены признаки дистопии увеличенных в объеме передних и задних сосочковых мышц (отходят от апикальных сегментов) с уменьшением полости ЛЖ в систолу и достоверно увеличенной миокардиальной



Рис. 1. МСКТ сердца пациента с диффузно-генерализованной формой ГКМП. Объем папиллярных мышц составляет 25,24 см³.

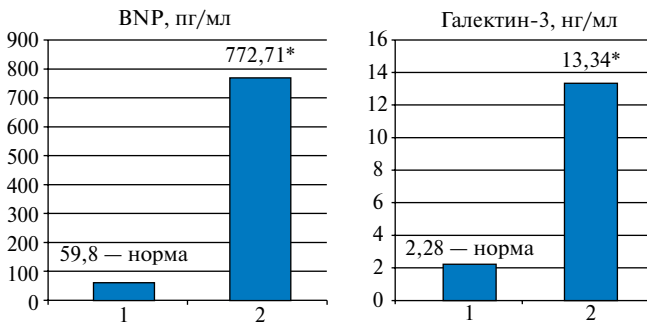


Рис. 2. Показатели уровня BNP и ГЗ (n=30) перед операцией.
Примечание: * — $p < 0,05$.

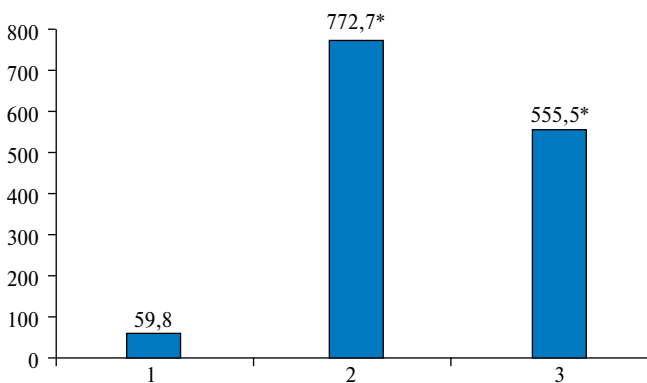


Рис. 3. Показатели уровня BNP — норма (1), до (2) и в раннем послеоперационном периоде (3) (n=26).
Примечание: * — $p < 0,05$.

массой ЛЖ в диастолу по сравнению со стандартными значениями (309 ± 46 г; $p < 0,05$) (рис. 1).

При проведении анализа лабораторных показателей крови в среднем по группе выявлено достоверное увеличение уровня BNP и ГЗ по сравнению с нормальными величинами в крови всех пациентов ($p < 0,05$) (рис. 2) (критерий Манна-Уитни).

Результаты

В госпитальном периоде среди первично оперированных умерли 3 (10%) пациента — двое от патологического надрыва тканей с развитием геморрагического шока, одна — от тромбоэмболии легочной артерии. В отдаленном послеоперационном периоде умер 1 (3,7%) пациент (причина смерти неясна, аутопсия не проводилась; учитывая частое срабатывание ИКД

Таблица 1

Размеры камер сердца до операции по данным ЭхоКГ (n=30)

Показатель	Значение (M±m)
Левое предсердие (ЛП), см	4,57±0,05
Левый желудочек (КСО ЛЖ), мл	27,4±2,8
Левый желудочек (КДО ЛЖ), мл	87,48±7,4
Толщина миокарда МЖЛ, см	2,27±0,02
Толщина миокарда ЗСЛЖ, см	1,46±0,02
Правое предсердие (ПП), см	3,69±4,7±0,03
Правый желудочек (ПЖ), см	2,63±0,02
Градиент в ВТЛЖ, мм рт.ст.	75,68±6,7

и со слов родственников, возможно, по причине фатальных нарушений ритма сердца).

При сравнительной оценке тяжести функционального класса НК по классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации (NYHA), отмечено существенное улучшение через год, 3 и 5 лет после операции: 4 (15%) дооперационных пациентов из II ФК (NYHA), 13 (50%) из III ФК (NYHA) и 4 (15%) из IV ФК (NYHA) в послеоперационном периоде соответствовали II ФК (NYHA) и 5 (19%) дооперационных пациента из II ФК (NYHA) соответствовали I ФК (NYHA).

При сравнительном анализе ЭКГ выявлено, что в раннем послеоперационном периоде и в последующем после операции, у 20 (74%) пациентов сохранялся синусовый ритм, у 2 (7,4%) сохранялась фибрилляция предсердий (постоянная форма) нормосистолический вариант, у — 4 (15%) — ритм кардиостимулятора. Срабатывания ИКД отмечены у 5 (19%) пациентов в послеоперационном периоде, из них у двух пациентов — в госпитальном периоде.

При трансторакальной ЭхоКГ выявлено достоверное уменьшение ($p < 0,05$) толщины межжелудочковой перегородки левого желудочка и градиента в ВТЛЖ, а также недостоверное увеличение полости ЛЖ в систолу (табл. 2).

При визуальном анализе результатов МРТ/МСКТ сердца с в/в контрастированием у 26 пациентов отмечено недостоверное увеличение полости ЛЖ в систолу (с $2,34 \pm 0,03$ до $2,68 \pm 0,04$ см; $p > 0,05$) и уменьшение массы миокарда в диастолу (с 309 ± 46 до 274 ± 42 г; $p > 0,05$).

При изучении уровня BNP в сыворотке крови как важного маркера течения и эффективности лечения, выявлено достоверное уменьшение показателей ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными в дооперационном периоде (рис. 3).

Обсуждение

В 2008г Milting, et al. изучали возможность по уровню ГЗ прогнозировать эффективность лечения у 55 пациентов с терминальной стадией ХСН, находившихся на лечении аппаратами вспомогательного кровообращения или трансплантации сердца [5]. У всех пациентов был отмечен существенно повышенный уровень ГЗ,

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ у оперированных больных (n=26)

	ЛП, см	КСО ЛЖ, мл	КДО ЛЖ, мл	ТМЖП, см	ТЗСЛЖ, см	ПЖ, см
1 M±m	4,57±0,05	27,4±2,8	87,48±7,4	2,27±0,02*	1,46±0,02	2,63±0,02
2 M±m	4,41±0,04	28,58±2,9	92,08±7,4	1,7±0,02*	1,22±0,02	2,66±0,02
3 M±m	4,37±0,04	28,62±2,8	96,07±7,5	1,62±0,02*	1,19±0,02	2,69±0,02
4 M±m	4,12±0,04	31,21±2,9	97,43±7,5	1,51±0,02*	1,2±0,02	2,8±0,02
5 M±m	3,9±0,04	34,4±2,9	99,67±7,5	1,5±0,02*	1,21±0,02	2,78±0,02

Примечание: 1 — до операции, 2 — ранний послеоперационный период, 3 — год после операции, 4 — 3 года после операции, 5 — 5 лет после операции; * — $p < 0,05$.

который не снижался значимо после проведенной терапии. Кроме того, у пациентов с ХСН, умерших от полиорганной недостаточности, плазменная концентрация ГЗ была достоверно выше, чем у тех, которые выжили и в дальнейшем перенесли трансплантацию сердца. Такие же данные были получены Erkilet, et al. у 151 пациента, нуждавшегося в искусственной поддержке кровообращения [6]. В исследовании CARE-HF, включавшее в себя 260 пациентов с ХСН III-IV ФК (NYHA) и периодом наблюдения 18 месяцев, оценивалась динамика уровня ГЗ плазмы крови в зависимости от проведения кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) [7]. Несмотря на положительную динамику клинического состояния пациентов, полученные эффекты обратного ремоделирования ЛЖ и улучшения нейрогормональной регуляции под влиянием КРТ, значительного изменения уровней ГЗ плазмы крови в отличие от уровней BNP и его предшественника отмечено не было. Все эти исследования объединяются тем, что ГЗ отражает эффект проводимой терапии.

Анализируя полученные в настоящей работе результаты, мы также пришли к выводу, что, в отличие от уровня изменений BNP, позволяющего оценить эффективность проводимой терапии, ГЗ пока не столь эффективен в диагностике, до настоящего времени нет убедительных доказательств, подтверждающих ценность оценки концентрации ГЗ в крови в качестве инструмента, позволяющего мониторировать эффективность хирургического лечения.

При всей привлекательности использования этого маркера уровня коллагена для оценки степени фиброза не стоит забывать, что это всего лишь лабораторный тест и его определение носит предположительный характер. В какой степени этот тест уступает по точности оценки степени и распространенности фиброза миокарда МРТ сердца с в/в контрастированием еще предстоит выяснить. Надеемся, что в перспективе иммунологические тесты в совокупности с высокотехнологичными визуализирующими методиками, позволят более широко оценивать прогноз и лечение у пациентов с обструктивной формой ГКМП.

Заключение

Оценивая ближайшие и отдаленные результаты реконструктивной органосохраняющей операции коррекции ГКМП следует отметить, что операция расширенной миоэктомии с париетальной резекцией папиллярных мышц позволяет получить хороший эффект по устранению внутрижелудочкового перепада давления на всем протяжении выводного тракта левого желудочка. Имплантацию ИКД необходимо выполнять по показаниям и рассматривать как дополнительный метод профилактики внезапной смерти, что играет решающую роль в достижении эффективного и надежного результата у данной категории пациентов. Избыточный уровень фиброза может объяснять риск фибрилляции желудочков и указывает на необходимость ранних показаний к хирургической реконструкции и первичной профилактике ВСС.

Литература

- 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Dzemeshevich SL, Frolova YV, Kim SYu, et al. Anatomical and morphological features of diffuse-generalized hypertrophic cardiomyopathy. Russ J Cardiol 2015; 5(121): 58-63. Russian (Дзешевский С.Л., Фролова Ю.В., Ким С.Ю. и др. Анатомические и морфологические признаки диффузно-генерализованной формы гипертрофической кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал 2015; 5(121): 58-63).
- Schaff HV, Dearani JA, Ommen SR, et al. Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction. J. Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Feb; 143(2): 303-9.
- Dzemeshevich S, Frolova Y, Sinitsin V, et al. Reconstructive surgery for diffuse generalized form of hypertrophic Cardiomyopathy. J. of the South African Heart Association. 2016; 13; 3; p. 181.
- Weber K, Anversa P, Armstrong P, et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 3-16.
- Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. J Heart Lung Transplant. 2008; 27 (6): 589-96.
- Erkilet G, Schulte-Eistrup S, Morshuis M, et al. Plasma galectin 3 is increased in terminal heart failure patients and is elevated in patients not surviving mechanical circulatory support. J Heart Lung Transplant. 2010; 29 (2): S65.
- Lopez-Andres N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail. 2012 Jan; 14(1): 74-81.
- Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. Clin Res Cardiol. 2013; 102(2): 103-10.

II МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ФАКТ 2017

23-25 марта 2017

Москва, гостиница «Салют»

www.anticoagulants.ru

Уважаемые коллеги!

От имени организационного комитета II Международного Форума АнтиКоагулянтной Терапии (ФАКТ-2017) приглашаем Вас принять участие в данном мероприятии.

Даты проведения: **23-25 марта 2017 года**

Место проведения: Москва, Ленинский проспект, д.158, гостиничный комплекс «Салют».

Впервые конференция Форум АнтиКоагулянтной Терапии ФАКТ-2016 проводилась в марте 2016г и сразу обратила на себя внимание специалистов разных профилей: терапевтов, кардиологов, неврологов, сосудистых хирургов, акушеров и гинекологов. Всего в 2016 году конференция собрала 506 участников из 27 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Смоленска, Екатеринбурга, Новосибирска, Твери, Владивостока, Иркутска и др., а также 8 иностранных участников из Великобритании, Эстонии, Молдовы и Украины.

II Международный Форум АнтиКоагулянтной Терапии (ФАКТ-2017) ставит своей целью создать эффективную площадку для обмена мнениями между специалистами различного профиля, активно использующих антикоагулянтную терапию, что будет способствовать выявлению основных ошибок и путей их решения.

К участию в ФАКТ-2017 мы приглашаем кардиологов, терапевтов, неврологов, общих и сосудистых хирургов, гематологов, гемостазиологов, онкологов, акушеров-гинекологов, травматологов, педиатров, клинических фармакологов. Планируемое число участников Конференции **более 600 человек**, из них: 30 специалисты из других стран мира (Италия,

Австрия, Польша, Германия, Великобритания и др.), более 100 специалистов из различных регионов России, а также стран СНГ.

Несмотря на достаточно широкий арсенал антикоагулянтов, уровень смертности от тромбозных осложнений в индустриально развитых странах остается непозволительно высоким. По актуальным данным, они являются третьей по частоте сердечно-сосудистой причиной смерти после инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения и затрагивают профессиональные компетенции врачей всех без исключения специальностей.

Организатором конференции выступает Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Мероприятие поддержано Международным Обществом по тромбозам и гемостазу (International Society of Thrombosis and Hemostasis – ISTH), а также Российским кардиологическим обществом, Российским обществом неврологов, Российским обществом акушеров-гинекологов.

В программе мероприятия запланированы пленарные и секционные заседания, которые будут объединены в тематические блоки, затрагивающие применение антикоагулянтов в различных сферах клинической медицины.

Важной составляющей частью мероприятия станет выставка, на которой участники Конференции смогут ознакомиться с новинками и последними достижениями ведущих российских и мировых компаний, производящих антикоагулянты, а также диагностическое оборудование.

С дополнительной информацией о мероприятии Вы можете ознакомиться на сайте Конференции: www.anticoagulants.ru

С уважением,

Профессор кафедры факультетской терапии №1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
Член Международного Общества по тромбозам и гемостазу,
Председатель Оргкомитета Конференции, д.м.н., профессор
Напалков Д.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОДНОМОМЕНТНЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Кочкина К. В.¹, Кочкина Т. А.¹, Маштакова О. Б.¹, Усик Г. А.¹, Мызников А. В.¹, Кулаков Ф. С.¹, Малышкин Д. А.¹, Сидоренко А. В.¹, Евтягин С. Е.¹, Протопопов А. В.^{1,2}

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) при критическом аортальном стенозе является самостоятельной процедурой, требующей тщательного планирования каждого этапа. Среди пациентов с критическим аортальным стенозом группы эндоваскулярной коррекции в значительном количестве встречаются сопутствующие атеросклеротические поражения коронарных, сонных артерий и иные патологии, лечение которых возможно лишь эндоваскулярными методиками.

Цель. Оценить эффективность и безопасность одномоментного выполнения ТИАК и дополнительных эндоваскулярных процедур.

Материал и методы. С 2011 г. в нашей клинике эндоваскулярная имплантация аортального клапана выполнена 125 пациентам с дисфункцией аортального клапана, в 51% случаев (64 пациента) выявлено поражение коронарных, почечных и сонных артерий, аневризматическое расширение брюшного отдела аорты. В 31 случае (48%) одномоментно с установкой эндоваскулярного клапана выполнены дополнительные эндоваскулярные вмешательства.

Результаты. Технический успех достигнут во всех 125 случаях. Госпитальная смертность от всех причин составила 7,2% (9 пациентов), без статистической разницы между группами сочетанных вмешательств и остальными пациентами. В 2 случаях выполнялось одномоментное стентирование коронарных и сонных артерий, в 1 случае коронарных, сонных и почечных артерий. У одной пациентки выполнены эндоваскулярная профилактика ишемических осложнений постоянной формы фибрилляции предсердий путем имплантации системы Watchman (Boston Scientific, США) и стентирование коронарных артерий; в одном случае потребовалось одномоментное выполнение эндопротезирования аневризмы брюшного отдела аорты и стентирование коронарных артерий. В группе сочетанных вмешательств не отмечено развитие острого инфаркта миокарда, отсутствует статистически достоверная разница неблагоприятных цереброваскулярных событий между группами.

Заключение. ТИАК может сопровождаться одномоментным выполнением дополнительных эндоваскулярных процедур при наличии значительного опыта операционной бригады и клиники и тщательном индивидуальном планировании операции и послеоперационного периода.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-41-46>

Ключевые слова: сочетанные вмешательства, транскатетерная имплантация аортального клапана.

¹КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск; ²ИПО ГБОУ ВПО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Кочкина К. В.* — к.м.н., врач, отделение РХМДЛ, Кочкина Т. А. — к.м.н., врач, отделение РХМДЛ, Маштакова О. Б. — зав. отделением функциональной диагностики, Усик Г. А. — доктор, отделение кардиохирургии, Мызников А. В. — доктор, отделение кардиохирургии, Кулаков Ф. С. — доктор, отделение сосудистой хирургии, Малышкин Д. А. — врач, отделение РХМДЛ, Сидоренко А. В. — врач, отделение РХМДЛ, Евтягин С. Е. — врач, отделение РХМДЛ, Протопопов А. В. — д.м.н., зав. отделением РХМДЛ, профессор кафедры лучевой диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kkksenya@yandex.ru

АК — аортальный клапан, ВПА — внутренняя подвздошная артерия, ДПК — двенадцатиперстная кишка, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОПА — общая подвздошная артерия, ОПН — острая почечная недостаточность, ПКА — правая коронарная артерия, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 31.10.2016

Рецензия получена 02.11.2016

Принята к публикации 09.11.2016

EFFICACY AND SAFETY OF SINGLE STAGE ENDOVASCULAR INTERVENTIONS WITH TRANSCATHETER IMPLANTING OF AORTIC VALVE

Kochkina K. V.¹, Kochkina T. A.¹, Mashtakova O. B.¹, Usik G. A.¹, Myznikov A. V.¹, Kulakov F. S.¹, Malyshev D. A.¹, Sidorenko A. V.¹, Evtyagin S. E.¹, Protopopov A. V.^{1,2}

Transcatheter implanting of aortic valve (TIAV) in critical aortic stenosis is a separate manipulation requiring thorough preparation. Among patients with critical aortic stenosis from a group of endovascular correction, there is a high prevalence of comorbid atherosclerotic lesions in coronary, carotid arteries, and other pathologies, manageable only interventionaly.

Aim. To assess the efficacy and safety of single-moment performing of TIAV and additional endovascular interventions.

Material and methods. From the year 2011, in our clinic endovascular implanting of aortic valve was done for 125 patients with aortic valve dysfunction, in 51% (64 patients) had coronary, renal and carotid arteries lesion, aneurysmatic dilation of abdominal aorta. In 31 (48%) cases together with endovascular valve placement additionally endovascular interventions were done.

Results. Technical success was reached in all 125 cases. In-patient mortality from all causes was 7.2% (9 patients), with no significant difference between combination treatment group and other patients. In 2 cases there was stenting done, of coronary and carotid arteries (with 1 case of coronary, carotid and renal arteries), as single step. In one patient there was endovascular prevention done of ischemic

complications of permanent atrial fibrillation by implanting of the system Watchman (Boston Scientific, USA) and stenting of coronary arteries; in one case a single step endoprosthesis of abdominal aorta was done and coronary stenting. In concomitant interventions group there was no myocardial infarction and no significant difference in cerebrovascular events between groups.

Conclusion. TIAV can be followed by single step addition of endovascular procedures if the surgical team and clinics has good experience, and with thorough planning of operation and post-surgery period.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-41-46>

Key words: concomitant interventions, transcatheter implanting of aortic valve.

¹Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ²V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Стенотическое поражение аортального клапана (АК) является наиболее распространенной клапанной патологией сердца, достигающей 43% среди всех клапанных поражений жителей Европы [1]. Частота встречаемости этого заболевания увеличивается с возрастом пациентов и один из восьми людей старше 75 лет будет иметь стеноз АК средней либо выраженной степени [2]. От 25 до 50% пациентов с критическим стенозом АК будут так же иметь значимое поражение коронарных артерий (КА) [3], а в зависимости от степени выраженности поражения КА дополнительно будет встречаться и атеросклеротическое поражение сонных артерий в 6,6-31,3% случаев [4]. В ряде исследований продемонстрировано, что в группе пациентов со значимым поражением КА также чаще выявляются аневризмы брюшного отдела аорты [5]. Сочетание этих патологий связано с общими патофизиологическими механизмами и факторами риска [6], и в различных комбинациях будет встречаться в клинической практике в связи со старением населения. С появлением и развитием инвазивных методик такие сложные пациенты с комплексом патологий получили эффективную альтернативу хирургическому лечению.

Золотым стандартом лечения поражения АК остается хирургическая коррекция, но примерно 30% пациентов с выраженной симптоматикой и сопутствующими патологиями не могут быть кандидатами для хирургии [7, 8]. Транскатетерная имплантация АК (ТИАК) является единственным эффективным лечением пациентов высокого и среднего хирургического риска, имеющих противопоказания к хирургической замене АК, который широко применяется за рубежом и в ряде российских клиник [9, 10]. Вопрос о времени реваскуляризации сопутствующего поражения КА (перед ТИАК, во время или после) активно обсуждается. Основными преимуществами разделения эндоваскулярного лечения на этапы на наш взгляд являются снижение риска контраст-индуцированной нефропатии и устранения ишемии миокарда коронарного генеза, что оправдано, если ТИАК планируется к проведению более чем через 2 недели. Преимущества выполнения сочетанного вмешательства (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) непосредственно перед ТИАК): снижение риска осложнений со стороны артерии доступа за счет однократной пункции для ТИАК и ЧКВ, снижение индуцированной ишемии во время навязывания высокочастотного ритма для вальвулопластики, сокращение общего времени госпитализации. Все пациенты кандидаты для ТИАК обсуждаются “сердечной бригадой”, состоящей из наиболее квалифицированных и опытных специалистов после проведения полного обследования пациентов, которое помимо стандартного протокола ТИАК включает и любые необходимые диагностические процедуры

в каждом конкретном случае. Подход к определению стратегии лечения пациентов с поражением АК максимально индивидуализирован, что вызвано все более сложным сочетанием патологий.

Материал и методы

В КГБУЗ “Краевая клиническая больница” г. Красноярска в период с марта 2011г по сентябрь 2016г ТИАК была выполнена у 125 больных. Ста двадцати двум пациентам имплантированы саморасширяемые клапаны CoreValve (Medtronic, США), трем пациентам — баллонорасширяемый клапан Edwards (Edwards Lifescience, США). В соответствии с рекомендациями ТИАК выполняется при критическом аортальном стенозе. У 21 пациента присутствовало сочетанное поражение АК (критический стеноз и недостаточность более II степени), в двух случаях выполнено ТИАК при аортальной недостаточности, вследствие перенесенного бактериального эндокардита. При обнаружении сопутствующих патологий, требующих эндоваскулярного лечения, “сердечная команда” принимает решение о времени проведения вмешательств. В нашей клинике имплантация АК выполняется в условиях общей анестезии, под контролем чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ). В подавляющем большинстве случаев мы используем сосудистый артериотомический бедренный доступ. При необходимости выполнения стентирования коронарных артерий или иных эндоваскулярных процедур одномоментно перед имплантацией клапана сочетанное вмешательство начинается со стентирования. При техническом успехе и отсутствии осложнений пациента интубируют, устанавливают чреспищеводный датчик и выполняют имплантацию клапана. В соответствии со стандартными рекомендациями пациенту вводится нефракционированный гепарин в дозировке 70-100 ЕД на кг массы, 100 мг ацетилсалициловой кислоты и нагрузочная доза клопидогреля 600 мг. Наиболее сложными вмешательствами были одномоментное ТИАК, стентирование КА и эндопротезирование аневризмы брюшного отдела аорты и одномоментное ЧКВ, установка окклюдера Watchman (Boston Scientific, США) и ТИАК. Технические аспекты таких вмешательств, госпитальные и отдаленные результаты лечения пациентов представляют клинический интерес. Пациентам разъяснялись особенности выполнения сочетанных процедур в рамках информированного согласия на операцию.

Результаты

У 64 пациентов диагностированы атеросклеротические поражения КА, сонных и почечных артерий, аневризматическое расширение инфраренального отдела аорты. По решению “сердечной команды” 31 пациенту проведены одноэтапные сочетанные вмешательства: стентирования КА (27 пациентов); КА и сонных артерий (1 пациент); КА, сонных и почеч-

Таблица 1

Клинические и эхокардиографические характеристики пациентов

Показатель	Изолированная ТИАК (n=61)	Этапное лечение (n=33)	Одномоментное вмешательство (n=31)	P
Возраст, годы $\pm$ SD	82,2 $\pm$ 6,6	76,4 $\pm$ 8,2	79,4 $\pm$ 8,4	$p_{1-2}=0,55$ $p_{1-3}=0,27$ $p_{2-3}=0,26$
Мужской пол, n (%)	31 (49,2)	15 (45,5)	17 (54,8)	$p_{1-2}=0,46$ $p_{1-3}=0,49$ $p_{2-3}=0,41$
ИМТ (кг/м ²)	24,5 $\pm$ 6,2	23,8 $\pm$ 5,8	26,1 $\pm$ 5,4	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,19$ $p_{2-3}=0,28$
Количество баллов по шкале STS	8,1 $\pm$ 2,3	6,7 $\pm$ 1,8	10,2 $\pm$ 3,1	$p_{1-2}=0,48$ $p_{1-3}=0,54$ $p_{2-3}=0,98$
Сахарный диабет, n (%)	27 (42,3)	10 (30,3)	12 (38,7)	$p_{1-2}=0,25$ $p_{1-3}=0,46$ $p_{2-3}=0,40$
Артериальная гипертония, n (%)	60 (98,4)	33 (100)	30 (96,8)	$p_{1-2}=0,54$ $p_{1-3}=0,54$ $p_{2-3}=0,53$
Гиперхолестеринемия, n (%)	48 (78,8)	24 (72,7)	24 (77,4)	$p_{1-2}=0,47$ $p_{1-3}=0,55$ $p_{2-3}=0,51$
СН (НУНА III-IV), n (%)	42 (68,8)	25 (75,6)	23 (71,9)	$p_{1-2}=0,45$ $p_{1-3}=0,48$ $p_{2-3}=0,52$
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (1,6)	6 (18,2)	5 (16,1)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,56$
Предшествующие вмешательства на КА, n (%)				
ЧКВ	1 (1,6)	1 (3,0)	3 (9,7)	$p_{1-2}=0,59$ $p_{1-3}=0,13$ $p_{2-3}=0,31$
АКШ	1 (1,6)	0	0	$p_{1-2}=0,65$ $p_{1-3}=0,67$
Поражение КА, n (%)	0	33 (100)	31 (100)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,57$
Поражение сонных артерий, n (%)	2 (3,3)	1 (3,0)	3 (9,7)	$p_{1-2}=0,72$ $p_{1-3}=0,23$ $p_{2-3}=0,31$
Поражение почечных артерий, n (%)	0	1 (3,0)	1 (3,2)	$p_{1-2}=0,36$ $p_{1-3}=0,33$ $p_{2-3}=0,74$
Поражение подключичной артерии, n (%)	0	1 (3,0)	0	$p_{1-2}=0,36$ $p_{2-3}=0,52$
Аневризма интрааортального отдела аорты, n (%)	2 (3,4)	0	1 (3,2)	$p_{1-2}=0,43$ $p_{1-3}=0,74$ $p_{2-3}=0,49$
ХПН, n (%)	2 (2,7)	0	2 (6,5)	$p_{1-2}=0,43$ $p_{1-3}=0,43$ $p_{2-3}=0,25$
Онкологические заболевания, n (%)	8 (13,1)	3 (9,0)	2 (6,5)	$p_{1-2}=0,44$ $p_{1-3}=0,31$ $p_{2-3}=0,54$
Хроническое обструктивное заболевание легких	18 (29,5)	4 (12,1)	5 (16,1)	$p_{1-2}=0,10$ $p_{1-3}=0,19$ $p_{2-3}=0,48$
Фибрилляция предсердий, n (%)	10 (16,4)	3 (9,0)	3 (9,7)	$p_{1-2}=0,23$ $p_{1-3}=0,34$ $p_{2-3}=0,64$

Таблица 1. Продолжение

Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (9,8)	2 (6,1)	1 (3,2)	$p_{1-2}=0,44$ $p_{1-3}=0,27$ $p_{2-3}=0,53$
ЭхоКГ характеристики: Площадь открытия АК, см ²	0,6±0,3	0,7±0,3	0,6±0,8	$p_{1-2}=0,24$ $p_{1-3}=0,35$ $p_{2-3}=0,12$
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	42,5±14,7	45,2±9,7	47,2±8,7	$p_{1-2}=0,15$ $p_{1-3}=0,28$ $p_{2-3}=0,15$
ФВ, % ± SD	45,5±13,3	41,8±9,9	40,8±9,8	$p_{1-2}=0,22$ $p_{1-3}=0,28$ $p_{2-3}=0,07$

Сокращения: ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМТ — индекс массы тела, СН — сердечная недостаточность, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, АК — аортальный клапан, КА — коронарная артерия, SD — стандартное отклонение.

Таблица 2

Клинические результаты 30 дней

Период госпитализации	ТИАК (n=61)	Этапное лечение (n=33)	Одномоментное вмешательство (n=31)	p
Смерть от всех причин, n (%)	5 (8,2)	2 (6,0)	2 (6,5)	$p_{1-2}=0,54$ $p_{1-3}=0,57$ $p_{2-3}=0,67$
ТИА, n (%)	1 (1,6)	1 (3,0)	0	$p_{1-2}=0,59$ $p_{1-3}=0,67$ $p_{2-3}=0,52$
Инсульт, n (%)	1 (1,6)	1 (3,0)	1 (3,2)	$p_{1-2}=0,56$ $p_{1-3}=0,57$ $p_{2-3}=0,74$
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (3,3)	1 (3,0)	0	$p_{1-2}=0,72$ $p_{1-3}=0,45$ $p_{2-3}=0,52$
Острая почечная недостаточность, n (%)	1 (1,6)	1 (3,0)	1 (3,2)	$p_{1-2}=0,56$ $p_{1-3}=0,57$ $p_{2-3}=0,7$
Осложнения со стороны доступа, n (%)	9 (14,8)	2 (6,0)	1 (3,2)	$p_{1-2}=0,22$ $p_{1-3}=0,15$ $p_{2-3}=0,53$

Сокращения: ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

ных артерий (1 пациент); стентирование КА, ТИАК и эндопротезирование аневризмы брюшного отдела аорты (1 пациент). Одной пациентке с перенесенным острым инфарктом миокарда за 1 месяц до процедуры, с постоянной формой фибрилляции предсердий, высочайшим риском развития кровотечения и инсульта (CHADS₂ 6 баллов, CHA₂DS₂-VASc 9 баллов, 6 баллов по шкале HAS-BLED) была запланирована одномоментная имплантация устройства Watchman с целью профилактики ишемических осложнений, но после имплантации устройства при выполнении контрольной коронароангиографии обнаружено значимое поражение правой коронарной артерии, поэтому объем вмешательства увеличился

на одномоментное стентирование артерии, с последующей успешной ТИАК. Технический успех вмешательств достигнут в 100% случаев. Клиническая характеристика пациентов всех групп и данные эхокардиографии (ЭхоКГ) представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов и распределение по половой принадлежности не различается между группами. Практически у всех пациентов диагностирована артериальная гипертензия (в 98,4% среди пациентов с изолированной ТИАК, в 100% и 96,8% в группах этапного и одномоментного лечения, соответственно). Среди пациентов с сопутствующими патологиями, требующими дополнительных эндоваскулярных вмешательств, достоверно чаще зафиксирован предше-



Рис. 1А. Дегенеративное поражение трети ПКА, критический стеноз средней трети ПКА.



Рис. 1Б. Восстановленный просвет средней трети ПКА.

ствующий инфаркт миокарда, однако между группами дополнительных вмешательств, этапных или одномоментных, этот показатель не различался ($p=0,56$). Также группы этапного и одномоментного лечения сопутствующих патологий были равнозначны по количеству пациентов с поражением сонных артерий ($p=0,57$), почечных артерий ($p=0,74$). Вмешательства на КА в 100% случаев присутствовали при всех сочетанных операциях.

Результаты лечения пациентов с критическим поражением АК представлены в таблице 2. Госпитальная летальность пролеченных пациентов с поражением АК, которым выполнение хирургической коррекции не представлялось возможным, составила 7,2% (9 человек). Проведение этапного или одномоментного эндоваскулярного лечения сопутствующих патологий не усугубляет показатель смерти. Увеличенное количество вводимого контраста при одномоментных вмешательствах не приводит к увеличению такого неблагоприятного события, как развитие острой почечной недостаточности (ОПН) (в каждой группе по 1 случаю развития ОПН). В одном случае группы этапного лечения у пациентки произошёл геморрагический инсульт, что в совокупности с ОПН привело к полиорганной недостаточности, которая явилась причиной летального исхода. Двусторонняя пневмония на фоне хронической обструктивной болезни легких, выраженная дыхательная недостаточность, прогрессирующая сердечная недостаточность, полиорганная недостаточность (на фоне хронического гепатита С), ишемический инсульт явились причиной смерти 8 пациентов.

Наибольший клинический интерес представляет пациент 78 лет, поступивший в клинику с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, прогрессирующую в течение 2 недель, и боль в животе, значительно усилившуюся за неделю. При выполнении ультразвукового обследования органов брюшной

полости выявлена аневризма интрааортального отдела аорты, на компьютерной томографии с контрастированием подтверждена аневризма (максимальный диаметр 8 см), распространяющаяся на левую общую подвздошную артерию (ОПА), со значительным истончением стенок в нескольких сегментах. На ЭхоКГ площадь открытия АК составила $0,3 \text{ см}^2$, средний градиент на АК 46,3 мм рт.ст., умеренно сниженная фракция выброса 45%. По данным коронарографии: диффузные поражения левой КА (ЛКА), дегенеративные изменения 1/3 правой КА (ПКА) и критический стеноз с/3. Показатель logistic Euroscore составил 30,65%. «Сердечная команда» выбрала одномоментную сочетанную эндоваскулярную стратегию лечения — эндоваскулярное протезирование аневризмы брюшного отдела аорты и ТИАК. Боли в животе были вызваны большой тонкостенной аневризмой, усиливающийся характер этих болей говорил о вероятном разрыве аневризмы в ближайшее время; прогрессирование одышки было обусловлено ишемией миокарда, вызванной как критическим аортальным стенозом, так и поражением коронарных артерий. Поэтому ЧКВ также явилось этапом сочетанной процедуры. Решено имплантировать простой металлический стент, так как ПКА крупного диаметра, в анамнезе — кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки и необходим скорейший тромбоз аневризматического мешка. Для снижения риска кровотечений из места доступа для ЧКВ выбрана правая лучевая артерия. Первым этапом установлен стент 4х28 мм в среднюю треть ПКА без осложнений (рис. 1А, 1Б). Затем пациент был интубирован. При выборе следующего шага обсуждалась возможность разрыва тонкостенной аневризмы при повышении давления после устранения аортального стеноза. Для имплантации клапана CoreValve необходима установка интродьюсера 18 F, а проведение этого жесткого инструмента через компоненты стент-графта может вызвать миграцию последних и усилить



Рис. 2. МСКТ контроль через 30 дней.

Примечание: 1 — имплантированный клапан CoreValve, 2 — полностью тромбированный аневризматический мешок.



Рис. 3. 3D реконструкция: отмечается проходимость висцеральных артерий, отсутствие эндоликов, ВПА слева не контрастируется.

давление на стенки аневризмы, тем более в этом случае требовалось выполнение эмболизации внутренней подвздошной артерии (ВПА), поэтому следующим этапом проведена ТИАК CoreValve d 29 мм. После контроля функции установленного клапана по данным ЧПЭхоКГ, исключения гемоперикарда интродьюсер 18 F был извлечен до ОПА и проведена спиральная эмболизация ВПА слева. Основное тело стент-графта Endurant II проведено через правый бедренный доступ по тому же жесткому проводнику, на котором имплантировался клапан. Контрольная ангиография выявила “эндолик” (протечку) IV типа, полное расправление всех компонентов и отсутствие их миграции. При таких результатах мы не выполняем постдилатацию. Общее время процедуры составило 130 минут, использовано 300 мл контраста. Все инструменты для вмешательства тщательно выбирались перед процедурой. Любая резкая работа инструментарием была исключена.

Через 30 дней после вмешательства МСКТ доказала полный тромбоз аневризматического мешка

(рис. 2, 3), по данным ЭхоКГ — улучшение сократительной способности миокарда (ФВ 55%), удовлетворительная функция протеза, ишемические изменения на ЭКГ отсутствовали. Пациент отметил значительное улучшение самочувствия. В периоде наблюдения, спустя 12 месяцев — СН IIa по NYHA, отсутствуют жалобы, пациент активен. В литературе описано несколько случаев успешного выполнения ТИАК и стентирования аневризмы брюшного отдела аорты, но представленное вмешательство было более сложным, за счет выполнения и стентирования КА [11, 12].

Заключение

Опыт оператора, тщательное планирование каждого этапа сочетанного вмешательства, четкое распределения зон ответственности всех членов операционной бригады позволяет выполнять сочетанные одномоментные вмешательства в одной из наиболее сложных групп пациентов с критическим поражением АК.

Литература

1. Singh IM, Shishehbor MH, Christofferson RD, et al. Percutaneous treatment of aortic valve stenosis. *Cleavel Clin J Med* 2008 (11): 805-12.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11.
3. Paradis JM, Fried J, Nazif T, et al. Aortic stenosis and coronary artery disease: What do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms. *European Heart Journal* 2014; 35: 2069-82.
4. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 779-83.
5. Elkaloubie A, Jude B, Dupont A. Abdominal aortic aneurysm in patients with coronary artery disease: a review article. In *Diagnosis and Treatment of Abdominal and Thoracic Aortic Aneurysms Including the Ascending Aorta and the Aortic Arch*, R. Grundmann, Ed., 2011: 71-88.
6. Ramanath VS, Oh JK, Sundt TM, et al. Acute Aortic Syndromes and Thoracic Aortic Aneurysm. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009; 84(5): 465-81.
7. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, et al. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2111-5.
8. Bach DS, Siao D, Girard SE, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 533-9.
9. Imaev TE, Komlev AE, Saidova MA, et al. 5-year experience with transcatheter aortic bioprosthetic valve implantation in Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Consilium medicum*. 2015; 17(10): 67-72. Russian (Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Саидова М.А., Марголина А.А., Акчурин Р.С. Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. *Consilium medicum*. 2015; 17(10): 67-72).
10. Kochkina KV, Shtark AA, Protopopov AV. Endovascular treatment of severe aortic stenosis in high and intermediate surgical risks patients. *Heart and Blood Vessels. Journal of the Cardiology Society of Serbia*. 2015; 34(1): 24-8.
11. Drury-Smith M, Garnham A, Khogali S. Critical aortic stenosis in a patient with a large saccular abdominal aortic aneurysm: simultaneous transcatheter aortic valve implantation and drive-by endovascular aortic aneurysm repair. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Nov 15; 80(6): 1014-8.
12. Marchi F, Cerillo AG, Rizza A, et al. Large Abdominal Aortic Aneurysm in a High-Risk Surgical Patient: Combined Percutaneous Transfemoral TAVI and EVAR Procedure. *J Heart Valve Dis*. 2015; 24(3): 310-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Каменская О. В., Клинова А. С., Чернявский А. М., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.

Цель. Оценить результаты протезирования восходящего отдела и дуги аорты в зависимости от методов защиты головного мозга.

Материал и методы. В исследование включены 63 пациента 52 (42-60) лет с хроническим расслоением аорты I типа по Дебейки. 1-я группа (32 человека) — с применением при остановке кровообращения (ОК) антеградной перфузии головного мозга на фоне умеренной гипотермии (23-24° C); 2-я группа — 31 человек, у которых церебропротекция при ОК осуществлялась в виде краниоцеребральной гипотермии и глубокой гипотермии (18° C). Методом церебральной оксиметрии регистрировалось кислородное обеспечение фронтальной области головного мозга (rSO_2 , %) во время операции.

По опроснику SF-36 проведена оценка качества жизни до и в отдаленный период после операции.

Результаты. В 1-й группе показатели rSO_2 во время ОК снижались менее чем на 10% от исходных значений, во 2-й группе значения rSO_2 снижались более чем на 30%, ($p < 0,05$). Неврологические осложнения в 1-й группе регистрировались в 12,5% случаев, во 2-й — у 35,4% ($p < 0,05$). Логистический регрессионный анализ показал: снижение rSO_2 во время ОК более чем на 33% от исходных значений увеличивает шансы возникновения неврологических нарушений в 5 раз.

Показатель психического здоровья (MH) в отдаленные сроки после операции обратно взаимосвязан с длительностью искусственного кровообращения ($r = -0,46$; $p = 0,003$).

Заключение. Антеградная перфузия головного мозга на фоне умеренной гипотермии при реконструкции проксимального отдела аорты продемонстрировала более высокие церебропротективные свойства, о чем свидетельствует меньший уровень неврологических осложнений в ранний послеоперационный период по сравнению с пациентами у которых применялась системная гипотермическая ОК.

Качество жизни после протезирования аорты не зависит от метода церебральной защиты во время операции. Психический компонент здоровья после операции взаимосвязан с интраоперационными условиями.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 47–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-47-53>

Ключевые слова: протезирование аорты, церебральная защита, неврологические осложнения.

ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, Клинова А. С.* — к.м.н., н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Ломиворотов В. В. — д.м.н., профессор, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, Караськов А. М. — академик РАМН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

klinkovaas@ngs.ru

АД — артериальное давление, АПГМ — антеградная перфузия головного мозга, ГМ — головной мозг, ИК — искусственное кровообращение, КЖ — качество жизни, MMSE — Mini-mental State Examination, опросник, используемый для оценки состояния когнитивных функций, ОК — остановка кровообращения, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, rSO_2 — церебральная оксигенация.

Рукопись получена 20.07.2016

Рецензия получена 18.08.2016

Принята к публикации 29.08.2016

RESULTS OF THE ARC AND ASCENDING AORTA PROSTHETIC REPLACEMENT UNDER DIFFERENT BRAIN PROTECTION CONDITIONS

Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Chernyavskiy A. M., Lomivorotov V. V., Karaskov A. M.

Aim. To evaluate the results of prosthetic replacement of ascending aorta and the arc, according to the methods of brain protection.

Material and methods. Totally, 63 patients included, 52 (42-60) year old with DeBakey type I chronic dissection. Group 1 ($n=32$) — with the method of antegrade brain perfusion (AP) within artificial circulation (AC) and hypothermia (23-24° C); group 2 ($n=31$) with retrograde perfusion (RP) within AC and profound hypothermia (18° C). With the cerebral oxymetry the frontal lobe oxygen supply was measured (rSO_2 , %) during the operation.

Questionnaire SF-36 was in use for life quality assessment before and late after operation.

Results. In the group 1 the rSO_2 during AC reduced less than 10% from baseline, and in the group 2 values of rSO_2 reduced by more than 30%, ($p < 0,05$). Neurological complications in group 1 were registered in 12,5% cases, in the group 2 — in 35,4% ($p < 0,05$). Logistic regression showed that decrease of rSO_2 during AC for more than 33% from baseline does raise the odds for neurological disorders development 5 times.

Mental health parameter (MH) in long-term follow-up of operation was negatively correlated with the duration of AC ($r = -0,46$; $p = 0,003$).

Conclusion. Antegrade perfusion of the brain under conditions of moderate hypothermia during reconstruction surgery of proximal aorta demonstrated better cerebroprotection, which was showed by lower rate of neurological complications in early post-operation period comparing to patients after systemic hypothermic AC.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 47–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-47-53>

Key words: aorta prosthetic replacement, cerebral protection, neurological complications.

E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

Расслоение аорты представляет серьезную проблему кардиоторакальной хирургии, связанную с высокой госпитальной летальностью и риском развития неврологических осложнений [1].

Защита головного мозга (ГМ) при протезировании проксимального отдела аорты является актуальной задачей, так как нарушения неврологического статуса оказывают непосредственное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов [2].

В настоящий момент нет единого мнения, какой метод церебральной протекции является наилучшим. Преимуществами антеградной и ретроградной перфузии ГМ являются возможность увеличить безопасный период остановки кровообращения (ОК) и применить умеренную гипотермию. При этом, антеградная перфузия ГМ (АПГМ) сложна в применении и не всегда может использоваться, метод ретроградной перфузии ГМ не позволяет точно оценить объем перфузии, что может привести к неадекватной нейропротекции. Гипотермическая ОК наиболее удобна в применении, но способна вызвать ишемическое повреждение ГМ на фоне гипоперфузии [3].

В связи с вышеизложенным, цель исследования — оценить результаты протезирования восходящего отдела и дуги аорты в зависимости от методов защиты ГМ.

Материал и методы

В исследование включено 63 пациента 52 (42–60) лет с диагнозом хроническое расслоение аорты I типа по Дебейки. Среди них 46 (73%) больных мужского пола, 17 (27%) — женского. Пациентам выполнялось протезирование восходящего отдела и дуги аорты как с сохранением аортального клапана, так и с применением клапансодержащего кондуита.

По этиологии процесса превалировал системный атеросклероз (57 больных, 91%), синдром Марфана выявлен в 6 случаях (9%).

Критерии включения:

1. наличие хронического расслоения аорты I типа по Дебейки с показаниями к оперативному лечению в виде протезирования восходящего отдела и дуги аорты;
2. наличие по данным компьютерной ангиографии замкнутой системы кровообращения ГМ.

Критерии исключения:

1. гемодинамически значимое поражение брахиоцефальных и интракраниальных артерий;
2. переход расслоения на брахиоцефальные артерии;
3. наличие неврологических нарушений;
4. сахарный диабет;
5. наличие ранее перенесенных операций на сердечно-сосудистой системе, а также крупных полостных операций.

Хирургическое лечение проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК) в непальсир-

ующем режиме. Первым этапом выполнялось протезирование восходящего отдела аорты. По достижении необходимого уровня гипотермии приступали ко второму этапу — протезированию дуги аорты либо на фоне системной ОК в условиях глубокой гипотермии и краниоцеребральной гипотермии, либо неполной ОК за счет поддержания перфузии ГМ в условиях умеренной гипотермии.

Первую группу составили 32 больных возрастом 53 (39–60) лет (23 мужчины и 9 женщин), которым во время ОК в качестве церебральной защиты применялась АПГМ на фоне умеренной гипотермии (23–24° С).

Вторую группу составили больные, средний возраст 51 (43–61) год (n=31, 23 мужчины), у которых церебральная защита осуществлялась в виде краниоцеребральной гипотермии (охлаждение головы матерчатым шлемом со льдом) на фоне общей глубокой гипотермии (18° С). Охлаждение пациента проводилось с температурным градиентом “теплоноситель-тело” 7–8° С. После завершения протезирования аорты пациент медленно согревался на фоне ИК до температуры в носоглотке 36° С.

Во время операции регистрировалось кислородное обеспечение ГМ методом транскраниальной спектроскопии [прибор INVOS 5100 (Somanetics, USA)]. Метод церебральной оксиметрии регистрирует насыщение гемоглобина кислородом, главным образом, в крови церебральных венозных сосудов, с целью оценки степени выраженности церебральной ишемии. Нормальные значения rSO_2 соответствуют нормальным значениям центральной венозной сатурации — 63–75% [4].

Уровень церебральной оксигенации (rSO_2 , %) анализировали во фронтальной области ГМ на этапах: 1) вводный наркоз, 2) во время ИК перед ОК, 3) во время ОК, 4) начало реперфузии после ОК, 5) период согревания на фоне ИК, 6) остановка ИК, 7) окончание операции.

Во время операции регистрировалась динамика показателей глюкозы и лактата венозной крови.

До операции и в ближайшие сроки после оперативного лечения всем пациентам было проведено клинично-инструментальное исследование неврологического статуса с применением Mini-mental State Examination (MMSE) — опросника из 30 пунктов, используемого для оценки состояния когнитивных функций. Максимально в данном тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует высоким когнитивным способностям. Инструментальные методы исследования включали в себя магнитно-резонансную томографию, электроэнцефалографию. До операции все пациенты, включенные в исследование, не имели неврологических нарушений.

У обеих групп больных до оперативного лечения и в отдаленные сроки после операции (через 24 месяца) оценивалось КЖ. Использовалась русская

Таблица 1

**Клинико-функциональная характеристика и периоперационные данные пациентов
с хроническим расслоением восходящего отдела и дуги аорты**

Показатели, единицы измерений	1-я группа n=32	2-я группа n=31	p
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации, (Ме, 25-75%)	2,6 (2,3-3,2)	2,7 (2,3-3,4)	0,28
Индекс массы тела (кг/м ²), (Ме, 25-75%)	28,3 (21,8-32,0)	27,5 (22,5-30,2)	0,33
Гипертоническая болезнь, n (%)	26 (81,2)	24 (77,4)	0,70
Порок аортального клапана, n (%)	7 (21,8)	5 (16,1)	0,79
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (12,5)	5 (16,1)	0,95
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (9,3)	2 (6,4)	0,97
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	4 (12,5)	5 (16,1)	0,95
Периоперационные данные			
Время искусственного кровообращения (мин), (Ме, 25-75%)	211,4 (161,5-222,5)	248,6 (219,1-288,4)	0,06
Время охлаждения (мин), (Ме, 25-75%)	63,2 (49,2-73,5)	96,0 (80,0-126,7)	0,002
Время циркуляторного ареста (мин), (Ме, 25-75%)	-	50,8 (39,5-73,0)	
Время антеградной перфузии головного мозга (мин), (Ме, 25-75%)	54,0 (37,2-63,7)	-	
Время окклюзии аорты (мин), (Ме, 25-75%)	142,8 (119-195)	138,2 (112-187)	0,32
Время согревания (мин), (Ме, 25-75%)	82,4 (60,0-91,5)	92,5 (72,8-105,7)	0,21

версия стандартного опросника SF-36, разработанного John E. Ware в Институте здоровья США [5]. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена “Институтом клинико-фармакологических исследований” (г. Санкт-Петербург). Опросник состоит из 36 вопросов, результаты которых суммируются в 2 шкалы: “Психологический компонент здоровья [“Mental Health” (MH)] и “Физический компонент здоровья” [“Physical Health” (PH)]. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок в баллах.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1 (USA). Данные представлены в виде Ме (Q_{25} - Q_{75}), а также в численных значениях и процентах. Достоверность различий зависимых величин определяли по критерию Вилкоксона, независимых — по критерию Манна-Уитни. Межгрупповое сравнение категориальных величин проводилось с использованием теста χ^2 с поправкой Йетса или с помощью точного теста Фишера. Взаимосвязь параметров оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для определения факторов риска возникновения неврологических осложнений использовалась однофакторная логистическая регрессия. В качестве предикторов осложнений использовались как качественные (наличие сопутствующих заболеваний), так и количественные показатели (возраст, индекс массы тела, степень снижения показателей rSO_2 во время ОК, продолжительность ИК, время ОК, время окклюзии аорты). Указаны отношения шансов и 95% доверительные интер-

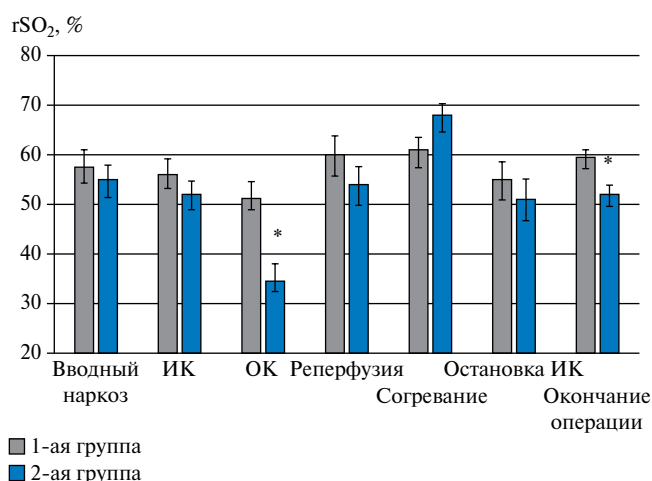


Рис. 1. Динамика церебральной оксигенации обеих групп пациентов с расслоением восходящего отдела и дуги аорты на различных этапах операции.

Примечание: rSO_2 , % — показатель церебральной оксигенации, * — достоверность отличий между группами $p < 0,05$.

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, ОК — остановка кровообращения.

валы. Достоверными принимали значения при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика и периоперационные данные обеих групп пациентов приведены в таблице 1.

У больных 2-й группы отмечено более длительное время охлаждения по сравнению с 1-й группой, связанное с необходимостью достижения глубокой гипо-

Таблица 2

**Послеоперационные показатели и осложнения у пациентов
с хроническим расслоением восходящего отдела и дуги аорты**

Показатели, единицы измерений	1-я группа n=32	2-я группа n=31	p
Все неврологические осложнения, n (%)	4(12,5)	11 (35,4)	0,03
Энцефалопатия, n (%)	2(6,2)	6 (19,3)	0,11
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2(6,2)	5 (16,1)	0,19
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (15,6)	4 (12,9)	0,52
Легочно-сердечная недостаточность, n (%)	3 (9,3)	5 (16,1)	0,33
Почечная недостаточность, n (%)	4 (12,5)	5 (16,1)	0,95
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	3 (9,3)	5 (16,1)	0,33
Искусственная вентиляция легких (часы), (Ме, 25-75%)	44,2 (24,3-57,5)	58,6 (34-63)	0,19
Пребывание в отделении интенсивной терапии (дни), (Ме, 25-75%)	4,1 (3-6)	5,3 (4-7)	0,14
Пребывание в стационаре (дни), Ме (25-75%)	30,8 (20-39)	31,7 (24-38)	0,42
Госпитальная летальность, n (%)	3 (9,3)	4 (12,9)	0,48

термии. В связи с этим, время ИК во 2-й группе имело тенденцию к увеличению в сравнении с 1-й.

На рисунке 1 отражена динамика показателей rSO_2 на различных этапах операции в зависимости от метода церебральной защиты.

При протезировании дуги аорты на фоне ОК во 2-й группе больных максимальное снижение уровня rSO_2 во фронтальной области ГМ достигало 33% относительно исходных значений. В 1-й группе снижение rSO_2 регистрировалось только на 8,6%, что статистически значимо меньше, чем во 2-й группе ($p=0,00001$). Абсолютные значения rSO_2 на данном этапе операции также статистически значимо различались между группами ($p=0,0004$).

Таким образом, несмотря на снижение метаболизма ГМ при краниocereбральной гипотермии, системная ОК, приводящая к церебральной гипоперфузии способствует значительному снижению кислородного обеспечения ГМ. В то время, как АПГМ на фоне умеренной гипотермии поддерживает кислородный статус ГМ на более оптимальном уровне.

Во 2-й группе больных после окончания ОК в результате резкого увеличения церебрального перфузионного давления отмечался значительный рост rSO_2 , достигающих своего пика к этапу согревания. Рост rSO_2 дополнительно обусловлен сниженной метаболической активностью ГМ на фоне системной и краниocereбральной гипотермии и соответственно холодовым вазоспазмом. В итоге, на фоне всех перечисленных факторов во 2-й группе пациентов мы наблюдали высокий градиент значений rSO_2 (от 34 до 68%) от момента окончания ОК до начала согревания.

Значительное снижение артериального давления (АД) при системной ОК и последующая реперфузия после окончания ОК на фоне холодового вазоспазма могут приводить к нарушению цереброваскулярных

адаптационно-регуляторных механизмов. В 1-й группе больных за счет поддержания церебральной перфузии во время ОК и меньшего снижения метаболической активности ГМ на фоне умеренной гипотермии, не обнаруживалось резкого увеличения rSO_2 после окончания протезирования аорты.

Во 2-й группе к моменту остановки ИК регистрировалось значительное снижение rSO_2 в результате возрастания метаболической активности ГМ на фоне общего согревания. Таким образом, на рисунке отмечается два выраженных противоположных пика значений rSO_2 — на этапе ОК и этапе согревания. В 1-й группе при поддержании церебральной перфузии и умеренной гипотермии противоположные пики значений rSO_2 на вышеотмеченных этапах более сглажены.

К окончанию операции во 2-й группе больных выявлены статистически значимо более низкие значения rSO_2 в сравнении с 1-й группой ($p=0,02$). Это может быть обусловлено нарушением цереброваскулярной ауторегуляции в результате предшествующих резких перепадов церебрального перфузионного давления.

Уровень глюкозы на этапе вводного наркоза в 1-й и во 2-й группе составил 5,5 (4,9-5,9) и 5,3 (4,9-5,8) ммоль/л, соответственно. На этом же этапе уровень лактата в 1-й и во 2-й группе составил 1,0 (0,6-1,2) и 0,9 (0,5-1,3) ммоль/л, соответственно, без статистически значимых отличий.

В динамике на этапе согревания отмечалось статистически значимое увеличение уровня глюкозы в 1-й и 2-й группах до 9,0 (8,2-9,7 ммоль/л ($p=0,001$)) и 11,1 (9,9-12,1) ммоль/л ($p=0,003$), соответственно. Уровень лактата также увеличился в 1-й и во 2-й группе до 5,2 (4,2-6,1) ммоль/л ($p=0,003$) и 7,9 (6,7-9,0) ммоль/л ($p=0,001$), соответственно. Данные показатели статистически значимо были выше во 2-й

группе больных — ($p=0,005$) и ($p=0,003$), что свидетельствует о более выраженном ацидозе.

Одномерный логистический регрессионный анализ показал, что риск развития неврологических осложнений в ранний послеоперационный период зависит от степени снижения rSO_2 при ОК. При снижении rSO_2 более чем на 33% от исходных значений шансы возникновения нарушений неврологического статуса увеличиваются более чем в 5 раз: отношение шансов 5,4; 95% доверительный интервал 1,12-12,91; $p=0,03$. В тоже время, регрессионный анализ не выявил статистически значимой зависимости риска развития неврологических осложнений от таких факторов, как возраст, индекс массы тела, продолжительность ИК, время ОК, время окклюзии аорты, наличие сопутствующей обструктивной болезни легких, патологии почек, фибрилляции предсердий.

Послеоперационные показатели и осложнения у больных обеих групп представлены в таблице 2.

В 1-й группе в госпитальном периоде неврологические осложнения наблюдались в 12,5% случаев. У двух пациентов диагностирована постгипоксическая энцефалопатия (суммарный балл по шкале MMSE составил 25 и 26). У двух больных было выявлено ОНМК в бассейнах левой и правой внутренних сонных артерий со снижением rSO_2 во время протезирования аорты от 29% до 35% по отношению к исходным значениям.

Во 2-й группе неврологические осложнения отмечались в 35,4% случаев. Постгипоксическая энцефалопатия регистрировалась у шести пациентов (по данным шкалы MMSE средний суммарный балл составил 25 (23-27)). ОНМК, выявленное у пяти пациентов, регистрировалось в бассейнах левой и правой внутренних сонных артерий. Снижение rSO_2 у данных больных во время ОК было в пределах 29-46% по отношению к исходным значениям.

В госпитальном периоде в 1-й группе больных отмечено три летальных исхода: у двух пациентов 48 и 50 лет в результате развития полиорганной недостаточности, у пациентки 52 лет в результате кровотечения и сердечно-легочной недостаточности. Во 2-й группе отмечено четыре летальных исхода: две пациентки 37 и 49 лет вследствие неконтролируемого кровотечения на фоне диссеминированного внутрисосудистого свертывания и два пациента 51 и 53 лет с развитием полиорганной недостаточности с ОНМК в бассейнах левой и правой внутренних сонных артерий.

На рисунках 2 и 3 представлены значения суммарных шкал КЖ до и в отдаленные сроки после протезирования аорты у пациентов 1-й и 2-й группы.

При сравнении параметров шкал физического и психологического компонентов здоровья между группами не было выявлено статистически значимых отличий как до оперативного лечения, так и в отдаленные сроки после операции ($p>0,05$). До операции пациенты обеих групп по двум шкалам набрали от 41 балла и ниже, что указывает на очень низкий исходный уровень КЖ.

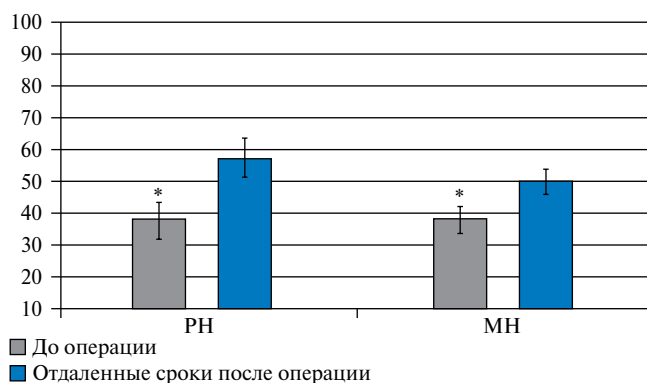


Рис. 2. Распределение баллов физического и психологического компонентов здоровья согласно опроснику SF-36 в 1-й группе до и в отдаленный сроки после протезирования аорты.

Примечание: * — статистически значимые отличия с показателями до операции $p<0,05$.

Сокращения: PH — суммарные показатели физического компонента здоровья, MH — суммарные показатели психологического компонента здоровья.

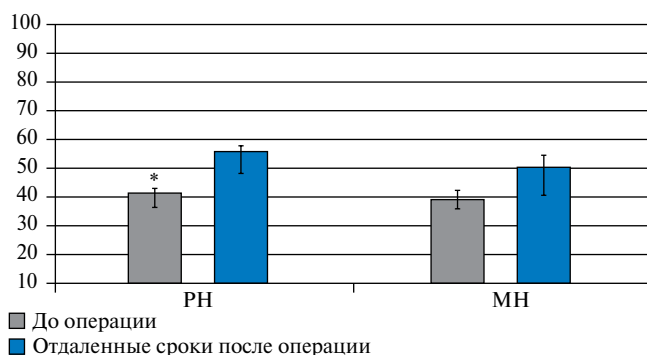


Рис. 3. Распределение баллов физического и психологического компонентов здоровья согласно опроснику SF-36 во 2-й группе до и в отдаленный сроки после протезирования аорты.

Примечание: * — статистически значимые отличия с показателями до операции $p<0,05$.

Сокращения: PH — суммарные показатели физического компонента здоровья, MH — суммарные показатели психологического компонента здоровья.

В отдаленном периоде после операции в 1-й группе пациентов не вошли в исследование по КЖ четыре человека: трое умерли в госпитальном периоде и один через 6 месяцев после операции. Во 2-й группе не вошли в исследование шесть человек: четверо умерли в госпитальном периоде и два через 8 и 10 месяцев после операции.

В отдаленные сроки после операции в 1-й группе в сравнении с исходными показателями было выявлено статистически значимое увеличение параметров физического и психологического здоровья — PH, ($p=0,03$); MH, ($p=0,01$). Во 2-й группе отмечено статистически значимое увеличение параметров PH,

($p=0,01$). При этом, оба показателя здоровья в обеих группах после операции оставались сниженными (менее 60 баллов).

Показатель МН в отдаленные сроки после операции обратно взаимосвязан с длительностью ИК ($r=-0,46$; $p=0,003$). Таким образом, оценка психического компонента здоровья в отдаленные сроки после протезирования аорты зависит от интраоперационных условий. Следует отметить, во 2-й группе больных отмечалась тенденция к увеличению длительности ИК и статистически значимо более длительный период охлаждения во время операции по сравнению с 1-й группой (табл. 1).

Обсуждение

В противовес многоэтапному лечению расслоения аорты I типа по Де Бейки одноэтапный гибридный подход, применяемый в нашей клинике, предполагает восстановление нормальной функциональной анатомии аорты на ее значительном протяжении во время одного вмешательства. При этом, возникают не только технические сложности — длительность оперативного вмешательства, ИК, но и необходимость защиты центральной нервной системы во время ОК, так как все эти факторы могут повлиять на КЖ данных пациентов [6]. Для этого необходимо четко представлять патофизиологические аспекты изменений, возникающих при ОК и гипоперфузии ткани ГМ. Основным источником энергии нейронов является глюкоза, расстройства метаболизма которой приводят к нарушениям функций и структуры клеток. В условиях гипоксии активируется анаэробный гликолиз, одним из продуктов которого является лактат. Наиболее часто активация анаэробного гликолиза наблюдается при ОК. При отсутствии кислорода и глюкозы нейроны повреждаются за счет накопления нейротоксических метаболитов, что отражается на неврологическом статусе пациентов после операции [7]. В нашем исследовании в обеих группах выявлено увеличение уровней глюкозы и лактата на этапе полного согревания. Во 2-й группе эти показатели были достоверно выше по сравнению с 1-й, что указывает на более выраженные изменения метаболизма на фоне системной гипотермической ОК.

Для нормального функционирования ГМ необходимо поддержание АД в пределах 60–140 мм рт.ст. [8]. Острые перепады АД при ОК приводят к временным сдвигам уровня мозгового кровотока. При температуре ГМ равной 20°С система ауторегуляции поддерживает мозговой кровоток в пределах 30–100 мм рт.ст., а при снижении температуры до 12°С — перестаёт функционировать [9]. Следует помнить, что артериальная гипертензия, присутствующая у большинства пациентов в нашем исследовании, также может приводить к изменению механизмов цереброваскулярной ауторегуляции. Нарушения данных механизмов

могут усугубляться длительным вазоспазмом на фоне системной и краниоцеребральной гипотермии и длительностью ОК. В нашем случае продолжительность ОК во 2-й группе по данным других исследований превышала относительно “безопасный” период — 40 минут и составила 51 минуту [10]. Все эти факторы необходимо учитывать при обеспечении церебральной защиты.

Таким образом, снижение объема и скорости мозгового кровотока во время ОК с последующей реперфузией на фоне ригидности сосудов могут приводить к ишемическим-реперфузионным повреждениям ткани мозга и нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения [11]. В нашем исследовании все вышеизложенные изменения отражены в резком падении значений rSO_2 (более 30% от исходных значений) в группе больных с применением системной гипотермической ОК, в развитии высокого градиента rSO_2 (от 34 до 68%) на этапе реперфузии и в большей доле пациентов с возникновением неврологических осложнений в послеоперационный период по сравнению с группой, где использовалась АПГМ на фоне умеренной гипотермии. По результатам нашего исследования снижение rSO_2 во время ОК более чем на 33% от исходных значений увеличивает шансы возникновения нарушений неврологического статуса в 5 раз.

Таким образом, несмотря на удобство для хирурга выполнения системной гипотермической ОК (“сухое” операционное поле, хороший доступ) данный метод имеет свои недостатки. Это неадекватная доставка метаболитов к ГМ и невозможность в достаточной мере обеспечить церебральную защиту, а также увеличение времени операции за счёт длительного охлаждения/согревания. В свою очередь, длительность ИК — независимый фактор риска послеоперационной дисфункции ГМ [12]. В нашем исследовании продолжительность ИК имела тенденцию к увеличению во 2-й группе за счёт более длительного периода охлаждения в сравнении 1-й группой. Значения суммарной шкалы МН в отдаленные сроки после операции обратно взаимосвязаны с длительностью ИК. То есть, оценка состояния психического статуса в отдаленные сроки после протезирования аорты зависит от интраоперационных условий.

Заключение

Как показало наше исследование, АПГМ на фоне умеренной гипотермии при реконструкции проксимального отдела аорты продемонстрировала более высокие церебропротективные свойства, о чем свидетельствует меньший уровень неврологических осложнений в ранний послеоперационный период по сравнению с пациентами у которых применялась системная ОК в условиях глубокой гипотермии и краниоцеребральной гипотермии. Системная гипотер-

мическая ОК должна применяться в том случае, если нет возможности провести перфузию головного мозга (атеросклеротическое поражение и/или распространение расслоения на ветви дуги аорты, включая брахиоцефальные артерии).

Показатели КЖ в отдаленные сроки после протезирования аорты не взаимосвязаны с методом церебральной защиты во время операции. При этом, оценка психического компонента здоровья после операции зависит от интраоперационных условий.

Литература

1. Chernjavskij AM, Al'sov SA, Ljashenko MM, et al. Analysis of the neurological complications after surgical repair of the aortic arch in patients with proximal bundle. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* 2013; 2: 35-41. Russian (Чернявский А. М., Альсов С. А., Ляшенко М. М. и др. Анализ неврологических осложнений после хирургической реконструкции дуги аорты у пациентов с проксимальным расслоением. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2013; 2: 35-41).
2. Ljahova NL. Long-term results and the quality of life of patients after surgical treatment of dissecting aneurysms of the ascending aorta with the transition to the arc. *Annaly hirurgii* 2009; 3: 9-15. Russian (Ляхова Н. Л. Отдаленные результаты и качество жизни пациентов после хирургического лечения расслаивающих аневризм восходящей аорты с переходом на дугу. *Анналы хирургии* 2009; 3: 9-15).
3. Perreas K, Samanidis G, Thanopoulos A, et al. Antegrade or retrograde cerebral perfusion in ascending aorta and hemiarch surgery? A propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101(1): 146-52.
4. Akselrod BA. Regional oxygenation in cardiac surgery security. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* 2014; 3: 53-8. Russian (Аксельрод Б. А. Региональная оксигенация в обеспечении безопасности кардиохирургических операций. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2014; 3: 53-5).
5. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, MA: 1993.
6. Matthias E, Marwan H, Christopher G, et al. Long-term outcome and quality of life in aortic type A dissection survivors. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 64(02): 91-9.
7. Nicole TJ, Mak Sameena I, de Varennes B, et al. Outcomes of post-cardiac surgery patients with persistent hyperlactatemia in the intensive care unit: a matched cohort study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2016; 11: 33.
8. Koller A, Toth P. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanism to the autoregulation of cerebral blood flow. *J Vasc Res*. 2012; 49(5): 375-89.
9. Harrington DK, Fragomeni F, Bonser RS. Cerebral Perfusion. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 799-804.
10. Ziganshin BA, John A. Elefteriades deep hypothermic circulatory arrest. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2013; 2(3): 303-15.
11. Kamenskaya OV, Cherniavsky AM, Klinkova AS, et al. Efficiency of various cerebral protection techniques used during the surgical treatment of chronic pulmonary thromboembolism. *J Extra Corpor Technol*. 2015; 47(2): 95-102.
12. Sahu B, Chauhan S, Kiran U, et al. Neurocognitive function in patients undergoing coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: the effect of two different rewarming strategies. *J Cardiothor Vasc Anaesth*. 2009; 23: 8-13.

Номера российского кардиологического журнала по темам в 2017 году

Номер журнала	Тема	Ответственный редактор	Дополнительные материалы
1	Острая и хроническая сердечная недостаточность	Лопатин Ю. М. Фомин И. В.	2016 Acute and Chronic Heart Failure
2	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	Дземешкевич С. Л. Благова О. В.	2016 Cancer treatments & cardiovascular toxicity 2016 (Position Paper)
3	Ишемическая болезнь сердца	Карпов Ю. А. Марцевич С. Ю.	
4	Артериальная гипертензия, сахарный диабет	Чумакова Г. А. Недогода С. В.	
5	Дислипидемии	Ежов М. В.	2016 Dyslipidaemias 2016 (Management of)
6	Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	Бойцов С. А. Шальнова С. А.	2016 CVD Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on)
7	Аритмии	Лебедев Д. С. Попов С. В.	2016 Atrial Fibrillation 2016 (Management of)
8	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Палеев Ф. Н. Осиев А. Г.	
9	Конгресс	Таратухин Е. О.	Избранные статьи
10	Кардиогенетика	Пузырев В. П. Мешков А. Н.	
11	Инфаркт миокарда	Барбараш О. Л. Эрлих А. Д.	
12	Методы исследования в кардиологии	Васюк Ю. А.	

БИОМАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Жидулева Е. В., Иртыга О. Б., Муртазалиева П. М., Каронова Т. Л., Моисеева О. М.

Аортальный стеноз (АС) относится к наиболее распространенным приобретенным клапанным порокам сердца, большую роль в формировании которого играет процесс кальцификации. Одним из ключевых регуляторов метаболизма кальция в организме является витамин D.

Цель. Выявить связь между уровнем обеспеченности витамином D, минеральной плотностью костной ткани (МПК) и другими биомаркерами кальцификации у пациентов с АС.

Материал и методы. Обследовано 89 пациентов с тяжелым АС (скорость на аортальном клапане (АК) более 4 м/с) в возрасте от 40 до 76 лет. Группу контроля составили практически здоровые пациенты, доноры крови (n=31). У всех пациентов оценивалась концентрация 25(OH)D в сыворотке крови, остеопонтина (ОПН), уровень С-реактивного белка и липидный профиль крови, а также выполнялась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости.

Результаты. По данным абсорбциометрии у пациентов с АС не выявлено остеопороза и остеопении. Вместе с тем, градиент давления на АК был ассоциирован с МПК и значением Т-критерия. Дефицит витамина D выявлен у 46% пациентов. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с АС было снижено и не различалось у пациентов с двухстворчатым и трехстворчатым АК. Выявлено повышение уровня ОПН у больных с АС по сравнению с контрольной группой. Снижение уровня 25(OH)D было ассоциировано с повышением уровня ОПН и коэффициента атерогенности. Не установлено связи между градиентом на АК и уровнем обеспеченности витамином D.

Заключение. Дефицит витамина D может вносить вклад в патогенез АС вне зависимости от анатомических особенностей АК. Его действие, вероятно, реализуется опосредованно путем регуляции продукции провоспалительных цитокинов, таких, как остеопонтин.

Ключевые слова: аортальный стеноз, витамин D, остеопонтин.

Жидулева Е. В. — очный аспирант по специальности «кардиология», врач-кардиолог, Иртыга О. Б. — к.м.н., в.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Муртазалиева П. М. — клинический ординатор по специальности «кардиология», Каронова Т. Л. — д.м.н., зав. НИЛ клинической эндокринологии, доцент кафедры внутренних болезней, Моисеева О. М. — д.м.н., заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая НИО Некоронарогенные заболевания сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Zhidyuleva_EV@almazovcentre.ru

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ДАК — двухстворчатый аортальный клапан, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность костной ткани, ОПН — остеопонтин, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ОХН — общий холестерин сыворотки крови, СРБ — С-реактивный белок, ТАК — трехстворчатый аортальный клапан, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 16.06.2016

Рецензия получена 06.07.2016

Принята к публикации 28.07.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 54–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-54-59>

BONE METABOLISM MARKERS IN AORTIC STENOSIS AND THE ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY

Zhiduleva E. V., Irtyuga O. B., Murtazalieva P. M., Karonova T. L., Moiseeva O. M.

Aortic stenosis (AS) is of the most prevalent acquired heart valve defects; the role calcium is serious in its development. One of the key mediators of calcium metabolism is vitamin D.

Aim. To reveal the relation of the sufficiency of vitamin D with mineral bone density (MBD) and other biomarkers of calcification in AS patients.

Material and methods. Totally, 89 patients studied, with severe AS (aortic valve flow velocity more than 4 m/s) at the age 40–76 year old. The controls were almost healthy participants, blood donors (n=31). All patients underwent 25(OH)D in serum measurement, of osteopontin, C-reactive protein and lipid profile, as bienergetic x-ray absorptiometry of lumbar spine and of proximal femur.

Results. According to the data of absorptiometry, there was no osteoporosis or osteopenia in AS patients. However, the pressure gradient on aortic valve was related with MBD and T-criteria value. Vitamin D deficiency was found in 46% of patients. Content of 25(OH)D in serum of AS patients was lower and did not differ between bi- and tricuspid aortic valve patients. There was higher level of osteopontin

in AS patients comparing to the controls. Decrease of 25(OH)D was associated with the decrease of osteopontin and atherogeny coefficient. There was no relation of the gradient on aortic valve and the level of vitamin D sufficiency.

Conclusion. Vitamin D deficiency might impact pathogenesis of AS regardless the anatomic specifics of aortic valve. Its action probably is mediated by the regulation with proinflammatory cytokines, such as osteopontin.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 54–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-54-59>

Key words: aortic stenosis, vitamin D, osteopontin.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Аортальный стеноз (АС) занимает лидирующее положение в структуре приобретенных клапанных пороков сердца. Его доля, по данным эпидемиологических исследований, составляет 31% [1]. С учетом того, что единственным методом лечения тяжелого

АС остается протезирование клапана, которое ассоциировано с высоким интраоперационным риском и большими экономическими затратами, активно продолжается поиск новых мишеней для терапевтического воздействия с целью профилактики развития

и прогрессирования заболевания. Этот поиск неразрывно связан с изучением патогенеза кальцификации аортального клапана (АК).

Показано, что процесс формирования АС проходит 2 основных стадии. На начальной стадии на фоне запуска каскада воспалительных реакций происходит уплотнение створок АК — так называемый аортальный склероз, не создающий градиента давления на клапане. Подобные изменения являются частой находкой у пациентов старше 75 лет (до 37%) [2]. Ключевую роль в прогрессировании заболевания играет кальциноз створок АК, при котором в ткани клапана выявляются остеобласты, белки костного матрикса (остеопонтин, остеокальцин, костный сиалопротеин и др.), массивные отложения гидроксиапатита и даже участки пластинчатой костной ткани, что указывает на общность механизмов развития данного процесса с минерализацией скелетной костной ткани [3]. В связи с этим, актуальным представляется изучение системы регуляции кальциевого гомеостаза при развитии АС.

Важную роль в поддержании кальциевого гомеостаза и метаболизма костной ткани играет витамин D [4]. Описано увеличение частоты развития АС у пациентов с полиморфизмом гена рецептора витамина D (BsmI B/b) [5] и больных, находящихся на длительном гемодиализе, который сопровождается развитием дефицита витамина D, вторичным гиперпаратиреозом и гиперфосфатемией [6, 7]. Исследования последних лет показали, что рецепторы витамина D экспрессированы практически во всех клетках человеческого организма, в т.ч. и клетках сердечно-сосудистой системы [8]. В эксперименте *in vitro* показано, что витамин D оказывает положительный синергический эффект на расслабление гладкомышечных клеток и сократимость кардиомиоцитов [9]. Вместе с тем, накопленных данных недостаточно, чтобы судить о влиянии витамина D на формирование АС. Поэтому цель настоящей работы — проанализировать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с АС и выявить его возможные ассоциации с другими маркерами метаболизма костной ткани для объяснения механизмов его участия в патогенезе кальциноза аортального клапана.

Материал и методы

На базе ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова включено 89 пациентов с АС ($59 \pm 0,8$ лет; М:Ж 1:1). В исследование вошли пациенты с тяжелым аортальным стенозом, имеющие максимальную скорость на аортальном клапане более 4 м/с. В зависимости от анатомии АК пациенты были разделены на две группы: с двухстворчатым (ДАК) и трехстворчатым (ТАК) аортальным клапаном. У 79% пациентов, которым было выполнено протезирование аортального клапана, его морфология подтверждена интраопера-

ционно: ТАК верифицирован у 61% пациентов, ДАК у 39%. Пациенты с воспалительной этиологией клапанных пороков сердца: инфекционным эндокардитом и хронической ревматической болезнью сердца, исключались из исследования. Тяжесть аортального стеноза оценивалась по стандартному протоколу трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США) согласно Европейским и Американским рекомендациям по эхокардиографии. В качестве группы контроля обследован 31 пациент без сердечно-сосудистой патологии ($57,6 \pm 0,8$ лет; М:Ж 1,1:1). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование концентрации 25(ОН)D (25-ОН Vitamin D ELISA, Biovendor) и остеопонтина (ОПН) (Human Osteopontin Platinum ELISA eBioscience) выполнялись методом ручного планшетного иммуноферментного анализа с детекцией на планшетном ридере “BioRad 690”. Забор образцов крови для анализа на 25(ОН)D проводился с учетом сезонности: с октября по апрель включительно. Оценка статуса витамина D проводилась с использованием критериев Международного общества эндокринологов (2011) [10] и рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации по остеопорозу [11, 12]. Минеральная плотность костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости оценивалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат Lunar Prodigy, США).

Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе “Cobas Integra 400+” турбидиметрическим методом. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с использованием стандартных наборов реактивов фирмы “Abbott Clinical Chemistry”. ОХС и ТГ определяли энзиматическим методом, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП — хромогенным методом.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Для оценки различий между показателями двух групп использовался Т-критерий Стьюдента. Критерий значимости

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с АС в зависимости от морфологии АК

Показатель	Бикуспидальный клапан n=51 M±m	Трикуспидальный клапан n=38 M±m	Значимость различий, p
Возраст, лет	56±1	63±1	0,001
ИМТ, кг/м ²	27,8±0,8	31,8±1,0	0,002
АД систолическое максимальное, мм рт.ст.	171±6	181±6	0,2
АД диастолическое максимальное, мм рт.ст.	99±3	99±2	0,9
АД систолическое офисное, мм рт.ст.	131±3	135±3	0,3
АД диастолическое офисное, мм рт.ст.	80±1	81±1	0,6
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	52±3	53±3	0,8
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	88±4	86±4	0,8
Площадь отверстия АК, см ²	0,8±0,04	0,83±0,04	0,6
Фракция выброса левого желудочка, %	63±1	64±1	0,6
ОТС	0,60±0,05	0,60±0,03	0,9
ИММ ЛЖ, г/м ²	152±6	180±15	0,3
Т-критерий поясничного отдела позвоночника	-0,60±0,30	0,16±0,50	0,47
МПК поясничного отдела позвоночника, г/см ²	1,11±0,05	1,21±0,07	0,47
Т-критерий проксимального отдела бедренной кости	-0,60±0,30	-0,01±0,30	0,38
МПК проксимального отдела бедренной кости, г/см ²	0,96±0,03	1,07±0,05	0,29
Т-критерий шейки бедра	-0,85±0,17	-0,79±0,18	0,8
МПК шейки бедра	0,94±0,02	0,94±0,03	0,8
Холестерин, ммоль/л	5,5±0,2	5,0±0,3	0,045
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,3	3,0±0,4	0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,1	1,6±0,2	0,3
Коэффициент атерогенности	3,7±0,2	3,5±0,3	0,65

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МПК — минеральная плотность костной ткани, ХС-ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

устанавливался на уровне $p < 0,05$. Корреляции между парами количественных переменных оценивались с использованием непараметрического критерия Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты

У 84% пациентов с АС в анамнезе присутствовала артериальная гипертензия, у 21% сахарный диабет 2 типа, 65% пациентов курили. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Содержание общего холестерина и ХС-ЛПНП в сыворотке крови у пациентов с АС, несмотря на прием статинов 60% пациентов, было выше оптимальных значений, рекомендуемых РКО и НОА (2012) для пациентов умеренного риска по шкале SCORE, к которым можно отнести большинство пациентов, включенных в настоящее исследование. Показана отрицательная корреляционная связь между расчетной площадью АК и содержанием общего холестерина ($r = -0,34$; $p = 0,01$).

По данным проведенной денситометрии, у пациентов с АС не выявлено остеопении и остеопороза.

При этом МПК шейки бедра была достоверно ниже у женщин ($0,90 \pm 0,02$ г/см² по сравнению с $1,01 \pm 0,03$ г/см² у мужчин, $p = 0,02$), что закономерно, учитывая постменопаузальный возраст у всех обследованных женщин. Несмотря на отсутствие снижения МПК поясничного отдела позвоночника, выявлена отрицательная корреляционная связь между МПК, Т-критерием и градиентом на АК ($r = -0,27$; $p = 0,04$ и $r = -0,3$; $p = 0,03$, соответственно).

Следует отметить, что нормальный уровень витамина D — выше 30 нг/мл, был лишь у 6% пациентов с АС, от 20 до 30 нг/мл — у 48% пациентов и ниже 20 нг/мл — у 46% пациентов. В группе контроля данное соотношение составило 50%:36%:14%. По сравнению с контрольной группой у пациентов с АС концентрация 25(ОН)D была снижена ($p < 0,0001$), а концентрация остеопонтинина повышена ($p = 0,02$) (табл. 2). При этом установлена ассоциация между содержанием 25(ОН)D и уровнем остеопонтинина в сыворотке крови у пациентов с АС (рис. 1). Кроме того, низкий уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был ассоциирован с повышенным коэффициентом атерогенности (КА) (рис. 2). Корреляционной связи между уровнями витамина D и С-реактивного белка выявлено не было. Не установлено также связи между содержанием

Таблица 2

Содержание биомаркеров в сыворотке крови у больных АС и в группе контроля

Показатель	Бикуспидальный клапан n=51 M±m	Трикуспидальный клапан n=31 M±m	Контрольная группа n=31 M±m	Значимость различий, p
С-реактивный белок, мг/л	2,2±0,5	4,6±1,4	1,8±0,3	p*=0,5 p**=0,05 p***=0,07
25(ОН)D, нг/мл	21,0±0,9	20,6±1,1	43,0±3,2	p*<0,0001 p**<0,0001 p***=0,8
Остеопонтин, нг/мл	55,5±4,2	55,6±4,3	39,4±3,8	p*=0,035 p**=0,02 p***=0,9

Примечание: * — бикуспидальный АК vs контроль, ** — трикуспидальный АК vs контроль, *** — бикуспидальный АК vs трикуспидальный АК.

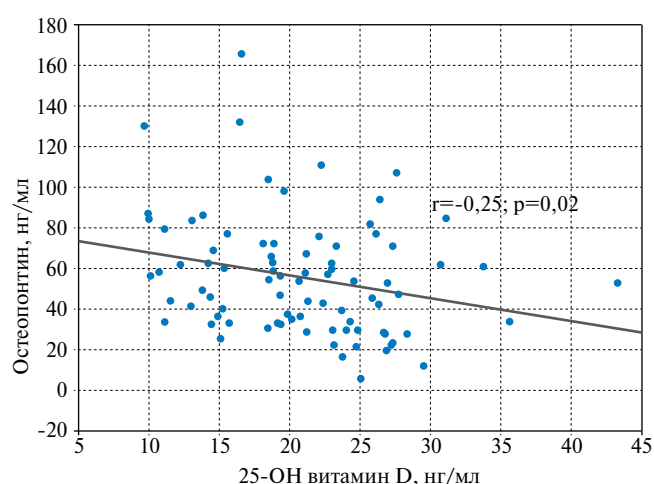


Рис. 1. Корреляционная связь между содержанием 25(ОН)D и остеопонтина в сыворотке крови у больных с АС.

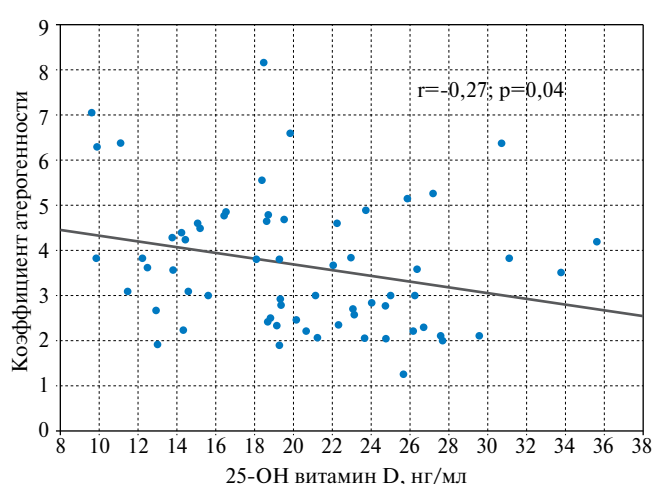


Рис. 2. Корреляционная связь между содержанием 25(ОН)D в сыворотке крови и коэффициентом атерогенности у больных с АС.

витамина D в сыворотке крови и Т-критерием, МПК, градиентом на АК. В связи с выявлением гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий сочетанная операция коронарного шунтирования и протезирования АК была выполнена 27% пациентов. При этом концентрация 25(ОН)D у данных пациентов по сравнению с группой с интактными коронарными артериями не различалась ($22,25 \pm 1,19$ и $21,7 \pm 0,7$ нг/мл, соответственно, $p > 0,05$).

Обсуждение

Витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани. Однако согласно данным ряда исследователей, его функции не ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена. Многие клетки организма имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1-альфа-гидроксилаза для образования активной формы D-гормона. Экспрессия большого количества

генов (до 10% генома) регулируется прямо или косвенно с участием системы витамина D. Клетки сердечно-сосудистой системы: эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудистой стенки и моноциты/фагоциты, а также клетки юкстагломерулярного аппарата нефрона являются 1,25(ОН)₂D чувствительными [8, 10]. Поэтому в исследованиях последних лет обсуждается роль дефицита витамина D в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, кальцификацию сосудистой стенки, артериальную гипертензию [8, 13-15]. Недостаточность витамина D широко распространена во всем мире, в том числе в Российской Федерации [16]. По мнению большинства экспертов, с точки зрения прогноза нарушений костного метаболизма к недостаточности витамина D следует относить снижение его уровня в сыворотке крови менее 30 нг/мл, дефицитом признано считать снижение менее 20 нг/мл [11]. В данном исследовании продемонстрировано снижение концентрации витамина D в сыво-

ротке крови у пациентов с АС, доля дефицита в данной группе оказалась значительно больше, чем в группе контроля. При этом достоверного снижения МПК и зависимости МПК от концентрации 25(ОН)D выявлено не было. Снижение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с АС описано Linhartova K., et al. (2008) в одной из немногочисленных клинических работ, посвященных данной проблеме у пациентов с сохранной функцией почек [17]. Авторы предполагают, что нарушения кальциево-фосфорного обмена на фоне дефицита витамина D могут рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска развития АС. Однако в исследовании Akat K., et al. (2010) различий между содержанием 25(ОН)D у пациентов с АС и в группе контроля не выявлено, вероятно, за счет того, что его концентрация в сыворотке крови не выходила за пределы нормы [18]. В литературе имеются данные как о повышении, так и о снижении кальция в сыворотке крови у пациентов с АС. В связи с трудностями проведения ассоциативных связей между подверженной быстрым изменениям концентрацией ионов в плазме и пороком сердца, который формируется в течение десятилетий, в нашем исследовании содержание кальция в крови пациентов не оценивалось.

Не получено различий между концентрацией 25(ОН)D у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла и без такового. Однако интересен тот факт, что снижение уровня витамина D было ассоциировано с более высоким коэффициентом атерогенности. В ряде крупных исследований показана взаимосвязь дефицита витамина D со снижением ХС-ЛПВП, триглицеридемией и гиперхолестеринемией [19, 20]. С учетом того, что процесс формирования АС на ранних стадиях заболевания имеет общие черты с атерогенезом, важную роль в его развитии отводят каскаду воспалительных реакций, запускаемому в створках клапана под действием гемодинамического фактора [21]. Известно, что витамин D влияет на иммунные процессы, предотвращая чрезмерную экспрессию воспалительных цитокинов и повышение окислительного потенциала макрофагов [8]. В экспериментальных работах продемонстрирован противовоспалительный эффект витамина D, в частности, в отношении эндотелиальной дисфункции и регенерации сосудистой стенки [19, 22]. Возможно, данный эффект имеет значение и при развитии АС. В пользу протективного действия витамина D свидетельствует и наличие ассоциации между снижением содержания 25(ОН)D и более высокими концентрациями остеопонтинина, многофункционального провоспалительного гликофосфопротеина. Данный биомаркер играет важную роль в ремоделировании костной ткани, а также принимает участие в эктопической кальцификации, активируя дифференцировку миофибробластов в остеобласты [23, 24]. Ранее Yu PJ,

et al. (2009) и Kapelouzou A, et al. (2015) на примере небольших выборок продемонстрировали повышение уровня остеопонтинина у пациентов с АС [23, 25]. Аналогичные результаты проведенного нами исследования также подтверждают возможное участие остеопонтинина в развитии АС, вероятно, за счет активации процессов воспаления. В вышеуказанных исследованиях сравнительный анализ концентраций остеопонтинина и 25(ОН)D не проводился, в то время как результаты настоящего исследования позволяют говорить о повышении воспалительного ответа на фоне снижения уровня витамина D у пациентов с АС. Данные литературы о влиянии витамина D на развитие артериальной гипертензии (АГ) противоречивы. Вместе с тем, имеются экспериментальные работы, демонстрирующие наличие АГ и гипертрофии миокарда у мышей в группах, нокаутных по гену рецептора витамина D и дефицитом альфа-гидроксизаза [8]. В свою очередь, АГ рассматривается в качестве одного из факторов риска прогрессирования АС [26]. Большинство пациентов в нашем исследовании страдали АГ, однако ассоциации между содержанием 25(ОН)D и величиной АД или фактом наличия АГ не установлено, что может быть связано с достижением целевых уровней АД у большинства пациентов на момент включения в настоящее исследование и с влиянием антигипертензивной терапии.

Отсутствие ассоциации с ультразвуковыми показателями тяжести АС объясняется включением в исследование пациентов только с тяжелым АС, что не позволяет оценить влияние витамина D на темпы прогрессирования заболевания. Несмотря на это, продемонстрировано достоверное снижение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с АС. Не выявлено различий в содержании витамина D в группах пациентов с бикуспидальным и трикуспидальным АК, что свидетельствует в пользу независимости данного пути патогенеза от морфологии клапана.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют подтвердить значение дефицита витамина D в развитии АС, реализуемое, вероятно, за счет активации воспалительных процессов. Помимо повышения содержания остеопонтинина, мы наблюдали тенденцию к повышению концентрации СРБ в сыворотке крови у пациентов с АС в сравнении с контрольной группой. Отрицательная корреляционная связь между содержанием СРБ и уровнем 25(ОН)D продемонстрирована в крупном исследовании 2012г [27]. Кроме того, в ряде исследований терапия препаратами витамина D приводила к снижению уровня СРБ [28]. Ответ на вопрос о перспективах использования коррекции дефицита витамина D, как потенциальной мишени для терапевтического воздействия с целью профилактики развития и прогрессирования АС, могут дать дальнейшие эпидемиологические и рандомизированные клинические исследования.

Литература

- Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). European Heart Journal 2012; 33: 2451-96.
- Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessini F, et al. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. Cardiovascular Ultrasound 2006; 4: 27.
- Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis is a disease of the valve and the myocardium. J Am Coll Cardiol 2012; 60 (19): 1854-63.
- Nikitina IL, Karonova TL, Grineva EN. Vitamin D deficiency and health. Arterial Hypertension. 2010; 16(3): 277-81. Russian (Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и здоровье. Артериальная гипертензия. 2010; 16 (3): 277-81).
- Kutikhin AG, Yuzhanin AE, Brusina EB, et al. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. Mol Biol Rep 2014; 41 (9): 5645-63.
- Bover J, Egido J, Fernandez-Giraldez E, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. Nefrologia 2015; 35(1): 28-41.
- Spasovski GB. Bone health and vascular calcification relationships in chronic kidney disease. Int Urol Nephrol 2007; 39(4): 1209-16.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine Reviews 2008; 29(6): 726-76.
- Osuga T, Nakamura K, Norita T, et al. Vitamin D Status in Different Stages of Disease Severity in Dogs with Chronic Valvular Heart Disease. J Vet Intern Med 2015; 29(6): 1518-23.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911-30.
- Pigiarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZE, et al. Clinical guidelines of Russian association of endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Problemy Endocrinologii 2016; 62 (4): 60-84. Russian (Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Проблемы эндокринологии 2016; 62 (4): 60-84).
- Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency and calcium in the adult population of Russia, and patients with osteoporosis (based on clinical guidelines produced). Scientific and practical rheumatology. 2015; 53(4): 403-8. Russian (Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). Научно-практическая ревматология. 2015; 53(4): 403-8).
- Brandenburg VM, Vervloet MG, Marx N. The role of vitamin D in cardiovascular disease: From present evidence to future perspectives. Atherosclerosis 2012; 225: 253-63.
- Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. Am J Med 2009; 122: 793-802.
- De Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1805-12.
- Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwest region of Russia among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. Osteoporosis and osteopathy. 2013; 3: 3-7. Russian (Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. Остеопороз и остеопатия 2013; 3: 3-7).
- Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G, et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. Circ J 2008; 72: 245-50.
- Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. Am J Cardiol 2010; 105(6): 862-4.
- Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N. Vitamin D and cardiovascular disease. Nutrients 2013; 5: 3005-21.
- Skaaby T, Husemoen LL, Pisinger C, et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population. Cardiology 2012; 123(1): 62-70.
- Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 162-8.
- Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration. Circulation 2014; 130: 976-86.
- Yu PJ, Skolnick A, Ferrari G, et al. Correlation between plasma osteopontin levels and aortic valve calcification: Potential insights into the pathogenesis of aortic valve calcification and stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138: 196-9.
- Grau JB, Poggio P, Sainger R, et al. Analysis of osteopontin levels for the identification of asymptomatic patients with calcific aortic valve disease. Ann Thorac Surg 2012; 93(1): 79-86.
- Kapelouzou A, Tsourelis L, Kaklamanis L, et al. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. Glob Cardiol Sci Pract 2015; 2015(4): 49.
- Tastet L, Capoulade R, Clavel MA, et al. Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016. <http://ehjci.oxfordjournals.org/content/early/2016/02/18/ehjci.jew013.long> (18 Feb 2016).
- Amer M, Qayyum R. Relation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Asymptomatic Adults (From the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). Journal of the American College of Cardiology 2012; 109: 226-30.
- Chen N, Wan Z, Han SF, et al. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients 2014; 6(6): 2206-16.

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017		
Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosocardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Симакова М. А., Маслянский А. Л., Наймушин А. В., Кляус Н. А., Моисеева О. М.

Цель. Наличие легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у больных с системной склеродермией (ССД) ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Целью настоящей работы — оценить распространенность ЛАГ, ассоциированной с ССД, среди пациентов с впервые выявленной легочной гипертензией (ЛГ), включенных в регистр ФГБУ “СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова”, и провести анализ применимости алгоритмов ранней диагностики ЛГ у пациентов с ССД.

Материал и методы. В сравнительный анализ включены пациенты с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) и ЛАГ, ассоциированной с ССД (ЛАГ-ССД). Всем пациентам выполнялся развернутый протокол эхокардиографического исследования сердца (ЭхоКГ), тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), комплексная оценка функции внешнего дыхания. Для верификации диагноза ЛАГ использовалась катетеризация правых камер сердца (КПК).

Результаты. Обследовано 33 пациента с ССД, предъявляющих жалобы на одышку, у 14 пациентов была верифицирована ЛАГ и назначена специфическая терапия. С помощью алгоритма PHAROS удалось дополнительно выделить группу риска из 6 пациентов для дальнейшего наблюдения. Среди обследованных пациентов больные с ИЛАГ составили 44%, больные с ЛАГ-ССД — 11%. Большинство пациентов в обеих группах имели III-IV ФК (ВОЗ) ЛГ: 55% среди ИЛАГ и 74% в группе ЛАГ-ССД. У пациентов с ССД были ниже показатели систолической функции ПЖ по данным ЭхоКГ [FAC=26±7% (p=0,028); TAPSE=15±3 мм (p=0,027); TAS'V=9±2 см/сек (p=0,023)]; значения диффузионной способности легких (DLco): 46±14% против 62±16% в группе ИЛАГ (p=0,001) и дистанция прохождения в ТШХ: 326±105 метров против 383±106 метров (p=0,041). Эти данные согласуются с данными зарубежных регистров и свидетельствуют о серьезном прогнозе у пациентов с ЛАГ-ССД.

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало актуальность выработки новых алгоритмов для ранней диагностики ЛАГ и начала специфической терапии с учетом тяжести прогноза больных с ЛАГ-ССД. В современных рекомендациях по диагностике ЛАГ алгоритм DETECT рекомендован к исполнению у больных с ССД длительностью более 3 лет и DLco менее 60%. Продemonстрирована целесообразность включения в алгоритм обследования больных с ССД дополнительных эхокардиографических критериев диагностики ЛГ для повышения специфичности алгоритма.

Ключевые слова: легочная гипертензия, системная склеродермия, ЛАГ.

ФГБУ Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Симакова М. А. — н.с. НИЛ кардиомиопатий, Маслянский А. Л. — с.н.с. НИЛ ревматологии, Наймушин А. В. — зав. отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии №2, Кляус Н. А.* — аспирант, Моисеева О. М. — зам. директора Института сердца и сосудов, зав. НИО Некоронарогенные заболевания сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): klyausn@mail.ru

ACR — Американская коллегия ревматологов, ASC — Американское общество кардиологов, DETECT — Detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis, DLco — диффузионная способность легких, ERS — Европейское респираторное общество, ESC — Европейское общество кардиологов, EULAR — Европейская лига ревматологов, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, PHAROS — Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma, ВПС — врожденный порок сердца, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани, ДЛА — давление в легочной артерии, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, КПК — катетеризация правых камер, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-ССД — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОГК — органы грудной клетки, ОЕЛ — общая емкость легких, ПЖ — правый желудочек, СВ — сердечный выброс, ССД — системная склеродермия, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВД — функции внешнего дыхания, ФК — функциональный класс, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.05.2016

Рецензия получена 18.05.2016

Принята к публикации 19.05.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 60–65

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-60-65>

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION DIAGNOSTICS SPECIFICS IN SYSTEMIC SCLERODERMIA

Simakova M. A., Maslyansky A. L., Naymushin A. V., Klyaus N. A., Moiseeva O. M.

Aim. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis patients (SSD) is associated with poorer outcomes. Aim of current study is to assess the prevalence of PAH associated with SSD, among patients with newly diagnosed pulmonary hypertension (PH), included to the registry of Federal Almazov North-West Medical Research Centre and to conduct the analysis of applicability of the algorithms for earlier diagnostics of PH in SSD patients.

Material and methods. To comparative analysis we included patients with idiopathic PAH (iPAH) and PAH associated with SSD (SSD-PAH). All patients underwent thorough echocardiographic test (EchoCG), 6-minute walking test (6WT), spirometry. To confirm the diagnosis of PAH we applied the right chambers catheterization (RCC).

Results. Totally, 33 SSD patients included complaining on dyspnea, of those 14 had verified PAH and were taking specific treatment. With PHAROS algorithm we were able to separate additional risk subgroup of 6 patients for further study. Among participants, iPAH had 44%, and SSD-PAH — 11%. Most patients in both groups had III-IV FC (WHO) of PH: 55% of iPAH and 75% of PAH-SSD. In SSD patients there were lower values of the right ventricle systolic function by EchoCG [FAC=26±7% (p=0,028); TAPSE=15±3 mm (p=0,027); TAS'V=9±2 cm/s (p=0,023)]; values of lung

diffusion capacity (DLco): 46±14% vs 62±16% in iPAH group (p=0,001) and distance of 6WT: 326±105 m vs 383±106 m (p=0,041). This data correlates with foreign registers and witness serious prognosis in PAH-SSD.

Conclusion. Our study demonstrated significance of novel algorithms development for earlier diagnostics of PAH and start of specific treatment according to severity of prognosis of SSD-PAH patients. Current guidelines for PAH diagnostics use DETECT algorithm as recommended for application in patients with SSD lasting for more than 3 years and DLco below 60%. We demonstrated the worth of inclusion in investigation algorithm for SSD the additional echocardiographic criteria for PH to increase specificity.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 60–65

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-60-65>

Key words: pulmonary hypertension, systemic sclerosis, PAH.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia.

В структуре легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом ввиду возникновения и прогрессирования правожелудочковой сердечной недостаточности, важное место занимают диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ) и, в первую очередь, системная склеродермия (ССД). По данным разных авторов, распространенность ЛАГ среди больных с ССД составляет 5–12% [4, 5]. Можно выделить два основных варианта ССД, имеющих особые механизмы формирования пре-капиллярной легочной гипертензии (ЛГ). При лимитированной форме склеродермии ЛАГ развивается спустя 10–12 лет от момента возникновения синдрома Рейно вследствие обструктивной гипертрофической васкулопатии артерий среднего и мелкого калибра [5, 6]. При диффузной форме ССД в течение первых пяти лет от начала заболевания отмечен высокий риск развития интерстициальных изменений в легких. У этих больных появление ЛГ связано с гипоксией вследствие прогрессирующего поражения легких [7]. Наличие ЛГ у больных с ССД, как правило, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. В частности, по данным французского национального регистра трехлетняя выживаемость больных с ССД в среднем составляет 91,1%, но снижается до 56,3% при присоединении ЛГ [1]. По данным Mathai SC, et al. развитие ЛГ на фоне интерстициального поражения легких дополнительно снижает трехлетнюю выживаемость больных ССД по сравнению с изолированным вариантом ЛАГ на фоне ССД: 28% и 47%, соответственно [2, 3, 12]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, эхокардиография (ЭхоКГ) остается основным скрининговым методом выявления ЛГ в группе больных с ССД [8]. В исследовании Nachulla E, et al. показано, что скорость трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с является независимым предиктором смерти у больных с ССД [1]. По мнению C. Nagel, ЭхоКГ, выполненная в покое даже с пороговым для диагностики ЛГ значением расчетного систолического давления в легочной артерии (ДЛА) 40 мм рт.ст., обладает низкой чувствительностью и специфичностью: 72,7% и 88,2%, соответственно [9]. Поэтому в новых рекомендациях по диагностике и ведению больных с легочной гипертензией предложены дополнительные ЭхоКГ критерии, такие как площадь правого предсердия, время ускорения транспульмонального кровотока, диаметр легочной артерии (ЛА), соотношение базальных размеров правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков в диастолу, индекс эксцентричности ЛЖ, которые повышают вероятность выявления ЛГ у больного [8]. С учетом недостаточно высокой специфичности ЭхоКГ в диагностике ЛГ во всем мире активно разрабатываются новые алгоритмы раннего ее выявления. Так, в 2014г опубликованы данные американского проспективного наблюдательного исследования PHAROS, в кото-

рое был включен 251 пациент с ССД. Все больные имели как минимум один из нижеперечисленных факторов, указывающих на развитие легочной гипертензии: расчетное систолическое ДЛА по данным ЭхоКГ >40 мм рт.ст.; значение DLco <55% при отсутствии выраженного пневмофиброза (жизненная ёмкость легких (ЖЕЛ) >65% и/или отсутствие выраженного интерстициального поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ); отношение ЖЕЛ/DLco >1,6. За шестилетний период наблюдения было зарегистрировано 35 новых случаев развития ЛАГ, подтвержденных данными катетеризации правых камер (КПК). При анализе предсказательной ценности факторов риска развития ЛАГ наибольшей чувствительностью обладала диффузионная способность легких — 83%. Более расширенный, двухэтапный алгоритм ранней диагностики ЛГ у больных с ССД предложен группой авторов крупного многоцентрового исследования DETECT, включившего 466 пациентов с ССД в США, Европе и Азии [10]. Первый этап алгоритма предполагает оценку ревматологического анамнеза больного, данных иммунологического исследования, определение уровня натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и мочевой кислоты в сыворотке крови, а также данных электрокардиографии (ЭКГ) и функции внешнего дыхания (ФВД). На втором этапе оценивались только два ЭхоКГ показателя: площадь правого предсердия и скорость трикуспидальной регургитации. Ложная отрицательная предсказательная ценность такого подхода составила всего 4%, при 29% в случае применения в этой же группе больных стандартного диагностического алгоритма, одобренного в рекомендациях ESC/ERS в 2009г. В конце 2013г алгоритм DETECT вошел в американские рекомендации ревматологов по диагностике ЛАГ, ассоциированной с ДЗСТ [11], а с 2015г алгоритм введен в рекомендации ESC по диагностики ЛГ у больных с ССД, имеющих длительность заболевания более 3 лет. Таким образом, на сегодняшний день существует несколько алгоритмов ранней диагностики ЛАГ в группе ДЗСТ, при этом наибольшее диагностическое значение приобретает оценка диффузионной способности легких как независимого предиктора неблагоприятного прогноза у этой категории больных [12, 13].

Цель настоящей работы: оценить распространенность ЛАГ, ассоциированной с ССД, среди пациентов с вновь выявленной ЛАГ, включенных в регистр Северо-Западного Федерального центра, и провести анализ информативности алгоритмов ранней диагностики ЛГ у пациентов с ССД.

Материал и методы

В работе использованы данные регистра больных с ЛГ ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, которые обследованы в Центре в течение 2014–2015гг. Для

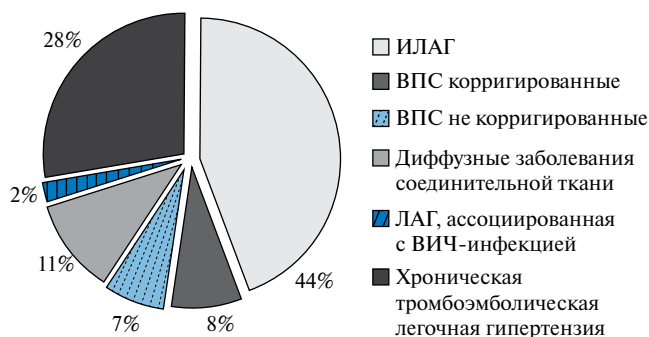


Рис. 1. Распределение пациентов с ЛГ, включенных в регистр СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, по нозологическим формам.

верификации диагноза ЛАГ использовались рекомендации ESC/ERS 2009г, дополненные в 2013г рабочей группой американского кардиологического общества (ESC/ERS, 2009; ASC 2013). Диагноз ССД устанавливался в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR (2013г). В дальнейшем в силу общности механизмов патогенеза ЛГ в сравнительный анализ включены только больные с идиопатической ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ССД. Для верификации диагноза ЛАГ всем пациентам выполнялась КПК термодилуционным баллонным катетером (7F Swan-Ganz catheter, Corodyn TD, B. Braun Medical Ltd., Германия). Сердечный выброс определялся методом термодилуции. Расчет ЛСС производился по формуле:

$LCC = [80 \times (\text{среднее давление ЛА} - \text{ДЗЛК}) / \text{СВ}]$, где ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, СВ — сердечный выброс.

Физическая работоспособность оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), который выполнялся согласно рекомендациям Американского торакального общества. Эхокардиографическое исследование выполнялась на аппарате VIVID 7D, (General Electric, США) по стандартному протоколу оценки правых камер сердца. Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 22.0 (IBM). Уровень порога значимости p принимали $<0,05$. Значения p в пределах 0,051-0,099 расценивались как статистическая значимость на уровне тенденции. Все количественные данные были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка, учитывая размеры групп; а также на однородность дисперсии с использованием критерия Левина. Показатели, соответствующие параметрам нормального распределения, описывались в следующем виде: среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение. Показатели, не соответствовавшие параметрам нормального распределения (непараметрические), описывались в виде: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Сравнение выборок по показателям, соответствующим критериям нормального распределения и однородности выборки, производилось методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения групп по показателям, не соответствующим критериям нормального распределения и однородности дисперсии, использовались непараметрический критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых выборок. Кроме того, в данной работе использовался корреляционный анализ — парные сравнения с включением ковариат.

Результаты и обсуждение

В регистре Центра пациенты с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) составляют 44% ($n=67$), больные с ЛАГ, ассоциированной с ССД, — 11% ($n=19$) (рис. 1). Исследуемые группы не отличались между собой по возрасту и полу: среди пациентов с ССД преобладали женщины более старшего возраста (табл. 1). Эти данные полностью согласуются с ранее опубликованными результатами других экспертных центров ЛАГ [1, 14].

Распределение по функциональным классам ЛАГ в исследуемых группах также достоверно не различалось. Большинство пациентов имели III-IV ФК (ВОЗ) ЛГ: 55% ($n=36$) среди ИЛАГ и 74% ($n=14$) в группе ЛАГ-ССД. Дистанция прохождения в ТШХ была больше у больных с ИЛАГ: 383 ± 106 против 326 ± 105 метров ($p=0,041$). Однако при включении в корреляционный анализ возраста в качестве ковариаты уровень достоверности приобретал значение менее 0,05, что говорит о влиянии возраста на дистанцию в ТШХ в исследуемых группах. Пациенты не различались между собой по гемодинамическим показателям и уровню сывороточных биомаркеров. Высокие средние значения ЛСС и низкий средний СИ в сочетании с высоким уровнем NT-proBNP указывали на тяжесть пациентов в обследованной популяции (табл. 2). При анализе результатов комплексной оценки функции внешнего дыхания средние значения показателей спирометрии и бодиплетизмографии в обеих группах оказались в пределах нормальных значений, что особенно важно у больных с ССД для подтверждения отсутствия выраженного пневмофиброза у этих пациентов. Наряду с этим, выявлены более низкие значения диффузионной способности легких среди больных с ССД по сравнению с пациентами с ИЛАГ: $62 \pm 16\%$ и $46 \pm 14\%$, соответственно ($p=0,001$). Уровень достоверности различий сохраняется при введении возраста в качестве ковариаты в корреляционный анализ, что исключает влияние последнего на полученный результат. О тяжести функционального статуса и неблагоприятном прогнозе течения ЛГ у пациентов с ССД говорят и более низкие значения показателей систолической функции правого желудочка (ПЖ) по данным двухмерной ЭхоКГ: FAC = $26 \pm 7\%$ ($p=0,028$); TAPSE = 15 ± 3 мм ($p=0,027$);

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп больных

Показатели	ИЛАГ	ЛАГ-ССД	Статистика
	M±m/Me (25%;75%)	M±m/Me (25%;75%)	
Возраст	47±15	57±11	p=0,009
Пол	72% (м):28% (ж)	95% (м):28% (ж)	p=0,010
Длительность заболевания, дни	2021 (978;2555)	1623 (922;2190)	p=0,162
Функциональный класс ЛАГ			
I	7,5% (n=5)	0	p=0,308
II	37,5% (n=25)	26% (n=5)	
III	46% (n=31)	68,5% (n=13)	
IV	9% (n=6)	5,5% (n=1)	
Дистанция в тесте ТШХ, м	383±106	326±105	p=0,041
Десатурация в тесте ТШХ, %	4 (2;11)	7 (4;10)	p=0,892
Данные ФВД			
ОФВ1, %	98±14	90±17	p=0,041
ЖЕЛ, %	102±13	93±15	p=0,027
ОЕЛ, %	98±12	88±11	p=0,002
DLco, %	62±16	46±14	p=0,001
Биохимические показатели			
Мочевая кислота, ммоль/л	484±133	507±118	p=0,402
NTproBNP, пг/мл	2253±296	2589±453	p=0,599

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных групп больных

Показатели	ИЛАГ	ЛАГ-ССД	Статистика
	M±m/Me (25%;75%)	M±m/Me (25%;75%)	
Гемодинамические показатели			
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	54±15	48±4	p=0,131
ДЗЛК, мм рт.ст.	7,4±4,2	7,6±5,1	p=0,342
ЦВД, мм рт.ст.	7,1±5,2	6,4±2,1	p=0,880
СВ, л/мин	3,7±1,1	3,8±1,4	p=0,892
СИ	2,1±0,7	2,0±0,6	p=0,861
ЛСС, дин*сек/см-5	960±415	939±432	p=0,556
илСС	1678±702	1657±816	p=0,707
ОПСС, дин*сек/см-5	1796±565	2126±920	p=0,062
SvO2, %	63±9	64±11	p=0,758
Эхокардиографические показатели			
СПП, см ²	27±9	27±4	p=0,402
ПЖ парастеральное сечение, мм	38±7	38±9	p=0,403
ПЖ базальный размер 4ch сечение, мм	50±7	48±6	p=0,219
ПЖ:ЛЖ	1,39±0,36	1,34±0,29	p=0,675
св.ст.ПЖ, мм	7,1±1,5	5,8±1,5	p=0,048
Диаметр ЛА, мм	31±5	30±6	p=0,758
FAC, %	30±8	26±7	p=0,027
TAPSE, мм	18±5	15±3	p=0,028
TAS'V, м/сек	11±3	9±2	p=0,023
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.	97±25	83±19	p=0,031
Наличие выпота, %	21% (n=14)	52% (n=10)	p=0,011

TAS'V=9±2 см/сек (p=0,023). Большая частота выявления выпота в полости перикарда при достоверно более низком расчетном систолическом ДЛА в группе ССД укладывается в представление о систолической

дисфункции ПЖ у этих больных и свидетельствует об их более серьезном прогнозе. В работе Benjamin W, et al. с соавторами отмечено, что толщина свободной стенки ПЖ у пациентов с ССД была меньше, чем

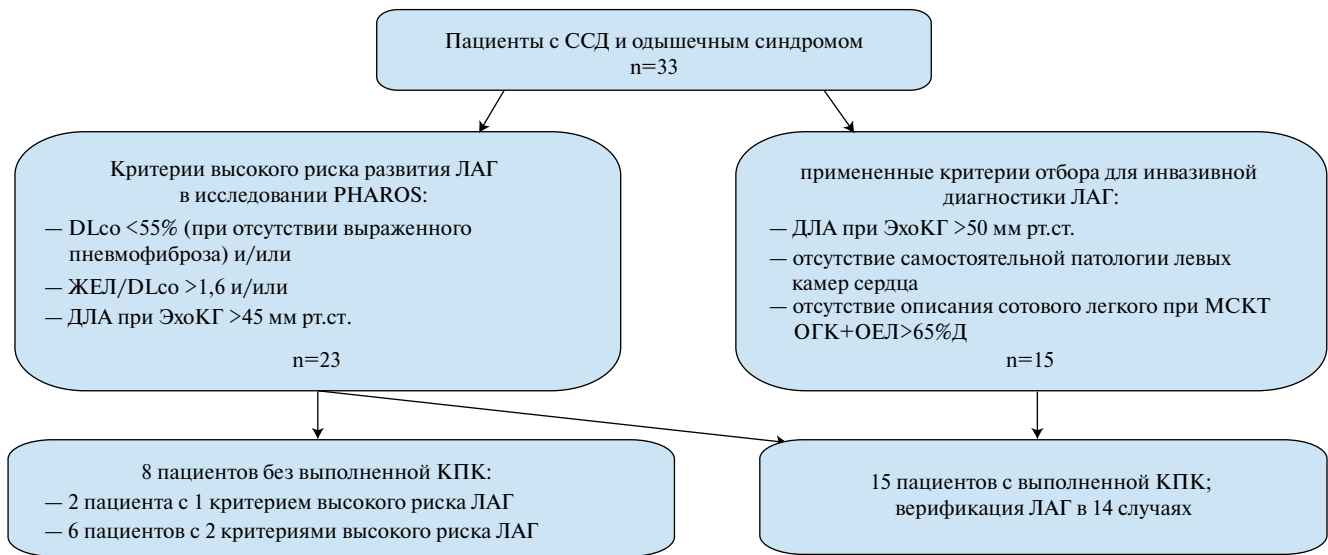


Рис. 2. Алгоритмы отбора пациентов с ССД для выполнения КПК.

Таблица 3

Значение критериев алгоритма отбора больных в группу высокого риска развития ЛАГ у пациентов, неотобранных для выполнения КПК

Пациенты	DLco, %	ЖЕЛ/DLco	сист.ДЛА, мм рт.ст.
Пациент №1	43	1,7	26
Пациент №2	38	2,3	43
Пациент №3	52	1,8	28
Пациент №4	46	1,6	35
Пациент №5	47	1,7	30
Пациент №6	44	2,1	20
Пациент №7	75	1,7	не определяется
Пациент №8	68	2,1	не определяется

у больных с ИЛАГ. Авторы предположили снижение адаптивной способности ПЖ в условиях гемодинамической нагрузки у пациентов с ССД, что, вероятно, вносит дополнительный вклад в раннее развитие его систолической дисфункции и недостаточный ответ больных ССД на специфическую терапию [15]. В настоящей работе также выявлены различия в толщине свободной стенки ПЖ: $7,1 \pm 1,5$ мм у пациентов с ИЛАГ по сравнению $5,8 \pm 1,5$ мм в группе с ССД ($p < 0,048$). Таким образом, обследованные нами пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ССД, по большинству гемодинамических показателей не отличалась от больных с ИЛАГ. Однако выраженное снижение диффузионной способности легких и наличие признаков систолической дисфункции ПЖ подтверждает более серьезный прогноз у этой категории больных.

ЛАГ на фоне ДЗСТ выявлялась в ходе рутинного обследования пациентов ревматологического отделе-

ния ФГБУ “СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова”. В работе обследовано 33 пациента с ССД, предъявлявших жалобы на одышку при физической нагрузке. Показанием для выполнения КПК у больных с ССД было расчетное ДЛА по данным ЭхоКГ более 50 мм рт.ст. при отсутствии самостоятельной патологии левых камер, значимой клапанной патологии и выраженного интерстициального поражения легких (ЖЕЛ $>70\%$). Зондирование камер сердца выполнено у 15 пациентов, у 14 из них верифицирована прекапиллярная ЛГ. Для выявления новых кандидатов на катетеризацию правых камер сердца из группы высокого риска развития ЛАГ мы ретроспективно применили к исследуемой выборке критерии отбора, ранее использованные в клиническом исследовании PHAROS (рис. 2).

Хотя бы одному из трех критериев удовлетворяли 23 пациента, при этом все больные, которым выполнена КПК, попали в эту группу. В таблице 3 приведены данные оставшихся восьми пациентов, которым КПК не выполнена. У 6 пациентов по данным функции внешнего дыхания имелись два критерия. У двух больных выявлено только увеличение соотношения ЖЕЛ/DLco более 1,6 при незначительном снижении диффузионной способности легких за счет легкого увеличения ЖЕЛ (больной 7 и 8). При этом в 6 случаях расчетное систолическое ДЛА было менее 45 мм рт.ст., в двух случаях градиент регургитации на трикуспидальном клапане не удавалось определить. Таким образом, как минимум шесть пациентов требовали дополнительной оценки биомаркеров сердечной недостаточности или дополнительных ЭхоКГ критериев ЛГ, а также наблюдения в динамике. Ретроспективное применение алгоритма DETECT у больных

с ССД оказалось невозможным в силу отсутствия в стандартах обследования таких показателей, как площадь правого предсердия и уровень натрийуретического пропептида.

Заключение

Применение ЛАГ-специфической терапии существенно изменило прогноз больных с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией: двухлетняя выживаемость пациентов выросла с 45% до 56%. Однако смертность в группе больных с ССД по-прежнему выше, чем у больных с ИЛАГ, что подчеркивает сложность ведения этой категории пациентов и актуальность ранней

диагностики ЛАГ. Задача значительно усложняется отсутствием отечественных стандартов оказания медицинской помощи больным с ЛГ. С учетом расширения возможностей обследования больных несомненно более привлекательным выглядит двухэтапный алгоритм DETECT, включающий достаточно простые в исполнении параметры. Повышению чувствительности и специфичности предлагаемого алгоритма будет способствовать включение в него дополнительных эхокардиографических показателей, указывающих на развитие легочной гипертензии, а также поиск новых дополнительных методов выделения группы риска развития ЛАГ у больных со склеродермией.

Литература

1. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar; 48(3): 304-8.
2. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-77.
3. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 249-52.
4. Ahmed S, Palevsky H. Pulmonary Arterial Hypertension Related to Connective Tissue Disease: A Review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb; 40(1): 103-24.
5. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L. Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 15; 181(12): 1285-93.
6. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol*. 2007 Jun; 38(6): 893-902.
7. Hsu VM, Chung L, Hummers LK. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Aug; 44(1): 55-62.
8. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015.
9. Nagel C, Henn P, Ehlken N, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 19; 17: 165.
10. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul; 73(7): 1340-9.
11. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec; 65(12): 3194-201.
12. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of Mortality and Progression in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2014 Aug; 146(2): 422-36.
13. Avouac J, Huscher D, Furst DE, et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1): 191-7.
14. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis Medicine. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct; 94(43): e1728.
15. Kelemen BW, Mathai SC, Tedford RJ. Right ventricular remodeling in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: two distinct phenotypes. *Pulm Circ*. 2015; 5(2): 327-334.

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017		
Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosocardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА НЕСТАБИЛЬНОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ

Полонская Я. В.¹, Каштанова Е. В.^{1,3}, Мурашов И. С.², Волков А. М.², Чернявский А. М.², Рагино Ю. И.¹

Цель. Изучить некоторые из биохимических показателей костного метаболизма в сосудистой стенке у мужчин с коронарным атеросклерозом, оценить влияние этих маркеров на нестабильность атеросклеротического очага и выявить особенности их распределения в нестабильных бляшках разных типов.

Материал и методы. В исследование было включено 65 мужчин в возрасте 46–79 лет, поступивших в Клинику ФГБУ НИИПР им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России на операцию коронарного шунтирования. В ходе операции у мужчин была проведена эндалтерэктомия из коронарной(-ых) артерии(-й). Каждый материал эндалтерэктомии, был симметрично разделен на несколько фрагментов для проведения гистологических и биохимических исследований. По результатам гистологического анализа 193 образцов были определены: 19 фрагментов неизмененной ткани интимы, 102 стабильных, 72 нестабильных бляшек. Был определен тип нестабильных бляшек: 1) липидный, 2) воспалительно-эрозивный 3) дистрофически-некротический. В гомогенатах фрагментов определяли: остеопротегерин, кальцитонин, остеокальцин, холестерин. Статистическую обработку результатов проводили в SPSS (13.0).

Результаты. В результате проведенных гистологических исследований в нестабильных очагах был выявлен более высокий уровень кальцификации по сравнению со стабильными бляшками. Биохимические исследования показали повышение уровней кальцитонина и остеокальцина. Если рассматривать разные типы нестабильных бляшек, то самый высокий уровень этих показателей был выявлен в бляшках дистрофически-некротического типа, меньше всего как кальцитонина, так и остеокальцина было в бляшках воспалительно-эрозивного типа. В стабильных атеросклеротических очагах был выявлен самый высокий уровень остеопротегерина. Содержание холестерина в стабильных и нестабильных атеросклеротических очагах, оказалось почти в 4 раза выше ($p < 0,01$) по сравнению с неизмененной интимой. Была выявлена связь холестерина с кальцитонином и остеокальцином.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что повышение остеопротегерина способствует стабилизации очага, а кальцитонин и остеокальцин могут являться маркерами нестабильности атеросклеротической бляшки, вызванной повышенной кальцификацией.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 66–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-66-69>

Ключевые слова: остеопротегерин, кальцитонин, остеокальцин, холестерин, атеросклеротическая бляшка.

Полонская Я. В.* — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Каштанова Е. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, доцент, Мурашов И. С. — м.н.с. лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии, Волков А. М. — д.м.н., зав. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор РАН, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск; ²ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ³Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yana-polonskaya@yandex.ru

Рукопись получена 13.05.2016
Рецензия получена 20.06.2016
Принята к публикации 27.06.2016

BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TISSUE METABOLISM INFLUENCE ON VULNERABILITY OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS

Polonskaya Ya. V.¹, Kashtanova E. V.^{1,3}, Murashov I. S.², Volkov A. M.², Chernyavskiy A. M.², Ragino Yu. I.¹

Aim. To assess some of biochemical markers of bone tissue metabolism, in vessel wall in males with coronary atherosclerosis; to evaluate the influence of these markers on vulnerability of atherosclerotic lesion and to figure out the specifics of their spread among unstable plaques of various kinds.

Material and methods. Totally, 65 males included at the age 46–79 y.o., admitted to the Clinics of E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology for coronary bypass surgery. During operation, an endarterectomy was performed of coronary arteries. Each specimen of endarterectomy was symmetrically divided to fragments for histological and biochemical studies. By the results of histological analysis, in 193 specimens we found: 19 fragments of intact intima, 102 stable, 72 unstable plaques. Then the types of unstable plaques were established: 1) lipids; 2) inflammatory-erosive; 3) dystrophic-necrotic. In homogenates of the fragments we assessed: osteoprotegerin, calcitonin, osteocalcin, cholesterol. Statistics was done with SPSS (13.0).

Results. By the results of the performed histology, in unstable plaques there was higher level of calcification comparing to stable plaques. Biochemical studies showed increased levels of calcitonin and osteocalcin. If to assess the diverse types of unstable plaques, the highest level of these parameters was

found in dystrophic-necrotic plaques; lowest amount of calcitonin and osteocalcin was found in inflammatory-erosive type. Content of cholesterol in stable and unstable atherosclerotic lesions was about 4 times higher ($p < 0,01$) in comparison with intact intima. Relation of cholesterol with calcitonin and osteocalcin was found, as well.

Conclusion. The data shows that increased osteoprotegerin aids the stabilization of lesion, and calcitonin and osteocalcin might be markers of plaque instability, caused by increased calcification.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 66–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-66-69>

Key words: osteoprotegerin, calcitonin, osteocalcin, cholesterol, atherosclerotic plaque.

¹Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Novosibirsk; ²E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk; ³Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russia.

Проблема сосудистого кальциноза в последнее время стала одной из приоритетных в кардиологии. Кальцификация коронарных артерий рассматривается как маркер риска атеросклероза и его осложнений. Сосудистая кальцификация — это сложный процесс, который во многом сопоставим с остеогенезом и имеет те же регуляторные белки. Установлено, что компонентами сосудистого кальцификата являются соли кальция, фосфаты, остеокальцин, остеокальцин, коллаген I типа и другие соединения характерные для костной ткани [1, 2]. В кальцифицированной атеросклеротической бляшке идентифицированы остеобластоподобные клетки, определено существование активной резорбции очагов эктопической сосудистой кальцификации. Накопление нерастворимого осадка кристаллического фосфата кальция в атеросклеротических бляшках идёт даже на ранних стадиях атеросклеротических поражений [3–5].

Целью нашего исследования стало изучение некоторых из биохимических показателей костного метаболизма в сосудистой стенке у мужчин с коронарным атеросклерозом, оценка влияния этих маркеров на нестабильность атеросклеротического очага и выявление особенностей их распределения в нестабильных бляшках разных типов.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИТПМ и ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России на 2011–2016 гг. Проведение исследования было одобрено Этическими комитетами учреждений. В исследование было включено 65 мужчин в возрасте 46–79 лет, поступивших в Клинику ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России на операцию коронарного шунтирования. Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, почечная недостаточность, активные заболевания печени, онкологические заболевания, гиперпаратиреоз. Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании.

В ходе операции у мужчин была проведена эндартерэктомия из коронарной(ых) артерии(-й). Каждый материал эндартерэктомии был продольно и поперечно симметрично разделен на несколько фрагментов для проведения гистологических и биохимических исследований. Гистологический анализ 193 фрагментов коронарных артерий после макроскопического описания образцов (распространенность бляшки, степень стенозирования просвета артерии, кровоизлияния в структуры бляшки, участки обызвествления, тромбы) и стандартной окраски

проводился на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus (C. Zeiss, Германия) с цифровым фотовыходом. Гистологический анализ проводился с подробным описанием состояния покрышки бляшки (толстая, тонкая, истонченная, фиброзная, рыхлая, плотная, гиалинизированная, участки истонченной покрышки, кровоизлияния в покрышку, разрыв, изъязвление в покрышке, обызвествление, атерокальциноз покрышки), её эндотелиальной поверхности, ядра бляшки, периферии бляшки/очага. Все бляшки, по результатам гистологического анализа, были разделены на стабильные и нестабильные. Нестабильная атеросклеротическая бляшка определялась согласно критериям Waksman R [6], как повреждённая бляшка с толщиной фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрированная макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения диаметром 0,3 мм), с крупным липидным ядром (>40%). Из 193 образцов было определено 19 фрагментов неизменённой ткани интимы, атероматозная бляшка стабильная была детерминирована в 102 случаях, атероматозная бляшка нестабильная — в 72. Был определен тип нестабильных бляшек (Waksman R, Seruys PW, 2004; Шлычкова Т. П. и др., 2005): 1) фиброатерома с тонкой фиброзной покрышкой (липидный тип), характеризуется наличием крупного атероматозного ядра — 27 образцов; 2) бляшка с повышенным содержанием протеогликанов или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу (воспалительно-эрозивный тип) — 14 образцов; 3) бляшки с выраженными дистрофическими изменениями и некрозами в покрышках, с кальцинированным ядром (дистрофически-некротический тип) — 31 образец [7].

Для проведения биохимических исследований замороженные в жидком азоте образцы были гомогенизированы в растворе фосфатно-солевого буфера. Полученные гомогенаты делили на аликвоты для проведения дальнейших биохимических анализов. В гомогенатах иммуноферментными методами определяли: остеопротегерин (Bioscience, Австрия), кальцитонин (Biomerica, Германия), остеокальцин (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания). Холестерин определяли с помощью ферментативного метода. (Диакон — ДС, Россия)

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS (13.0). Значения в таблицах представлены как $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между средними значениями оценивали с использованием t -критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) или критерия Манна-Уитни (для признаков с ненормальным распределением). Множественное сравнение между группами проводили методом дисперсионного анализа (One-Way-ANOVA)

Таблица 1

Уровни кальцитонина, остеопротегерина и остеокальцина на разных этапах развития атеросклеротического очага

Показатель	Неизменённая интима, n=11	Стабильная бляшка, n=65	Нестабильная бляшка, n=50
Кальцитонин (пг/мг белка)	13,49±3,17	20,63±4,1	28,29±3,64*
Остеопротегерин (пг/мг белка)	171,04±14,03	276,71±25,91*	220,17±20,6
Остеокальцин (нг/мг белка)	26,99±16,16	69,19±17,17	128,47±19,06*
Холестерин (мг/мг белка)	14,36±2,97	56,9±8,98**	53,97±9,92**

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с неизменённой интимой, ** — $p < 0,01$ в сравнении с неизменённой интимой, # — $p < 0,05$ в сравнении со стабильной бляшкой.

Таблица 2

Уровни кальцитонина, остеопротегерина и остеокальцина в разных типах нестабильных бляшек

Показатели	Тип нестабильной бляшки		
	1. Воспалительно-эрозивный, n=14	2. Липидный, n=27	3. Дистрофически-некротический, n=31
Кальцитонин, (пг/мг белка)	9,32±2,61*	14,67±2,39*	41,21±9,38
Остеопротегерин, (пг/мг белка)	186,77±32,79	277,1±29,64	203,51±40,93
Остеокальцин, (нг/мг белка)	3,54±1,1*#	96,27±23,79	131,8±17,61
Холестерин (мг/мг белка)	21,98±3,17*	48,87± 10,26	75,87±20,57

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с дистрофически-некротическим типом, # — $p < 0,05$ в сравнении с липидным типом.

с использованием критерия Bonferroni для нормального распределения и методом Краскела-Уоллиса для ненормального. Корреляционные связи оценивали с помощью критериев Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведённых нами исследований в нестабильных бляшках был выявлен более высокий уровень кальцификации по сравнению со стабильными бляшками. Кальцифицированными оказались 77% нестабильных бляшек, причём крупноглыбчатые кальцификаты в них выявлены в 39% случаев. Среди стабильных бляшек было кальцифицировано 52%, на крупноглыбчатые кальцификаты приходилось 23%. Таким образом, нестабильность атеросклеротических очагов ассоциируется с более высоким уровнем кальцификации.

Мы исследовали возможные этиопатогенетические связи кальцификации атеросклеротических очагов с нарушениями липидного и фосфорно-кальциевого обмена. Для этого в образцах были определены уровни холестерина, кальцитонина, остеопротегерина и остеокальцина. Кальцитонин влияет на транспорт ионов Ca^{2+} через клеточные мембраны. Он стимулирует поглощение ионов Ca^{2+} митохондриями и тем самым задерживает отток ионов Ca^{2+} из клетки, что может отражаться на кальцификации сосудистой стенки. В проведённом нами ранее исследовании [8] выявлено повышение кальцитонина в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом, особенно у пациентов с преобладанием нестабильных бляшек в коронарных артериях. Полученные нами данные не противоречат указанному результату. Так, уровень

кальцитонина был в 2,1 раза выше ($p < 0,05$) в нестабильных атеросклеротических очагах по сравнению с неизменённой интимой. Содержание кальцитонина в стабильных бляшках также было выше в 1,5 раза в сравнении с неизменённой интимой, но различия были недостоверны (табл. 1).

Повышенный уровень кальцитонина стимулирует остеобласты, которые синтезируют основные компоненты межклеточного вещества — коллаген 1 типа, щелочную фосфатазу, остеокальцин, остеоонектин и другие [9]. По нашим данным, по мере развития очага от условной интимы к нестабильной бляшке возрастал не только уровень кальцитонина, но значительно увеличивалось содержание остеокальцина. Уровень остеокальцина был достоверно выше в 1,86 раза в нестабильных бляшках по сравнению со стабильными и более чем в 4 раза по сравнению с интимой (табл. 1).

Рядом авторов [10, 11] было показано, что остеопротегерин является модулятором кальцификации стенки сосудов. Это подтверждается тем, что у мышей с делецией гена остеопротегерина развивается кальцификация артерий. Данные артерии являются местами экспрессии остеопротегерина. Механизм регуляции остеопротегерином кальцификации артерий не известен.

В нашем исследовании самый высокий уровень остеопротегерина был выявлен в стабильных атеросклеротических очагах, в 1,62 ($p < 0,05$) и 1,26 раза выше, чем в неизменённой ткани интимы и нестабильной бляшке, соответственно (табл. 1), что указывает на то, что возможно остеопротегерин может оказывать защитное действие на артерии, предупреждая патологическую кальцификацию и стабилизи-

руя атеросклеротическую бляшку, ингибируя умеренные воспалительные процессы. В проведенных нами ранее исследованиях [12] была выявлена связь между уровнями остеопротегерина и интерлейкина-6. Вероятно, повышение уровня остеопротегерина — компенсаторный процесс, способствующий стабилизации атеросклеротического очага.

Холестерин, как и ожидалось, оказался почти в 4 раза выше ($p < 0,01$) в атеросклеротических очагах, по сравнению с неизмененной интимой. При проведении корреляционного анализа была выявлена средняя связь холестерина с кальцитонином и остеокальцином $r = 0,474$ и $0,459$ ($p < 0,01$), соответственно.

Если рассматривать уровень кальцификации в зависимости от типа нестабильной бляшки, то оказалось, что наименее кальцифицированы бляшки воспалительного типа, в 50% случаев гистологический анализ показал отсутствие кальцификатов. Наиболее кальцифицированными, как и ожидалось, оказались бляшки некротически-дистрофического типа, кальцификаты были в 88% атеросклеротических очагов данного типа. Липидный тип был кальцифицирован на 64%.

При изучении нестабильных бляшек различного типа самый высокий уровень кальцитонина и остеокальцина был выявлен, как и ожидалось, в бляшках

дистрофически-некротического типа (табл. 2). Так, в бляшках этого типа уровень кальцитонина был выше по сравнению с воспалительно-эрозивным и липидным типом в 4,42 и 2,8 раза ($p < 0,05$), соответственно. Самые низкие уровни как кальцитонина, так и остеокальцина были в бляшках воспалительно-эрозивного типа. Это согласуется с проведенными нами ранее исследованиями, которые показали связь кальцификации атеросклеротических бляшек с повышенным уровнем остеокальцина. Самый высокий уровень остеопротегерина был в бляшках липидного типа.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что повышение остеопротегерина способствует стабилизации очага, а кальцитонин и остеокальцин могут являться маркерами нестабильности атеросклеротической бляшки, вызванной повышенной кальцификацией.

Расшифровка механизмов, определяющих связь между развитием атеросклероза и патологическими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, имеет существенное значение для разработки новых подходов к изучению факторов риска атеросклеротического поражения сосудов и разработки новых методов профилактики и лечения этого заболевания.

Литература

1. Qiao JH, Mishra V, Fishbein MC, et al. Multinucleated giant cells in atherosclerotic plaques of human carotid arteries: Identification of osteoclast-like cells and their specific proteins in artery wall. *Exp Mol Pathol* 2015; 99 (3): 654-62.
2. Higgins CL, Isbilir S, Basto P, et al. Distribution of alkaline phosphate, osteopontin, RANK ligand and osteoprotegerin in calcified human carotid atheroma. *Protein J*. 2015; 34 (5): 315-28.
3. Ageev FT, Barinova IV, Seredina EM, et al. The formation mechanisms of calcification of the arteries. *Cardiology Herald*. 2012; VII (XIX): 57-63. Russian (Агеев Ф. Т., Баринова И. В., Середина И. М. и др. Механизмы формирования кальцификации артерий. *Кардиологический вестник* 2012; VII(XIX): 57-63.
4. Ragino Yul, Volkov AM, Chernyavskiy AM. Stages of development of atherosclerotic lesion and types of unstable plaques — pathophysiological and histological characteristics. *Rus J Card*. 2013; 5(103):88-95. Russian (Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек — патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Российский кардиологический журнал* 2013; 5(103): 88-95).
5. Han RI, Wheeler TM, Lumsden AB, et al. Morphometric analysis of calcification and fibrous layer thickness in carotid endarterectomy tissues. *Comput Biol Med*. 2016; 70: 210-9.
6. Waksman R, Seruys PW. *Handbook of the vulnerable plaque*. London 2004.
7. Shlichikova TP, Zhdanov VS, Karpov YuA, et al. Main types of unstable atherosclerotic plaques and their prevalence in coronary arteries in acute myocardial infarction. *Archives of pathology* 2005; 3: 24-8. Russian (Шлычкова Т.П., Жданов В.С., Карпов Ю.А. и др. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда. *Архив патологии*, 2005; 3: 24-8).
8. Polonskaya YaV, Kashtanova EV, Murashov IS, et al. The relationship of the main indicators of calcium and lipid exchange with atherosclerosis of the coronary arteries. *Atherosclerosis i Dislipidemii* 2015; 1: 24-8. Russian (Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Мурашов И.С. и др. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015, 1: 24-8).
9. Wookey PJ, Zulli A, Hare DL. The elevated expression of calcitonin receptor by cells recruited into the endothelial layer and neo-intima of atherosclerotic plaque. *Histochem Cell Biol*. 2009; 132(2): 181-9.
10. Davaine J-M, Quillard T, Chatelais M, et al. Bone Like Arterial Calcification in Femoral Atherosclerotic Lesions: Prevalence and Role of Osteoprotegerin and Pericytes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 259-67.
11. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 549-53.
12. Polonskaya YaV, Kashtanova EV, Stakhneva EM, et al. Association of osteocalcin and osteoprotegerin with inflammatory biomarkers in the vascular wall in men with coronary atherosclerosis. Abstracts of the Russian national Congress of cardiology 2015; 507, Russian (Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М. и др. Ассоциации остеокальцина и остеопротегерина с воспалительными биомаркерами в сосудистой стенке у мужчин с коронарным атеросклерозом. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов 2015, 507).

РАДИОЧАСТОТНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПОРОКОВ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА С ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Железнев С. И., Демидов Д. П., Афанасьев А. В., Назаров В. М., Демин И. И., Богачев-Прокофьев А. В., Астапов Д. А., Караськов А. М.

Под легочной гипертензией принято понимать увеличение среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт.ст. в покое, измеренное при прямой тензиометрии и включает в себя широкий спектр заболеваний. Механизмы легочной гипертензии представляют собой ряд порочных кругов, определяющих хроническое прогрессирование заболевания, постепенное ухудшение состояния больного, значительное снижение качества жизни, и преждевременной смерти. Тяжелая легочная гипертензия значительно увеличивает риск периоперационной смертности и тесно коррелирует с отдаленной выживаемостью. Нами предложена оригинальная технология денервации легочной артерии при одномоментных открытых кардиохирургических вмешательствах, подтвердившая свою безопасность. Радиочастотная абляция легочной артерии у пациентов с дисплазией соединительной ткани и высокой комбинированной (прекапиллярной и посткапиллярной) легочной гипертензией, подвергающихся хирургической коррекции выраженной симптоматической митральной недостаточности, является эффективной процедурой. Требуется оценка ближайших и отдаленных результатов. Дальнейшие исследования позволят выяснить транслируются ли полученные гемодинамические преимущества в более лучшие клинические исходы.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 70–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-70-72>

Ключевые слова: легочная гипертензия, митральная недостаточность, дисплазия соединительной ткани.

ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Железнев С. И. — д.м.н., профессор, врач сердечно-сосудистый хирург, в.н.с., Демидов Д. П. — врач сердечно-сосудистый хирург, м.н.с., Афанасьев А. В.* — врач сердечно-сосудистый хирург, м.н.с., Назаров В. М. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, в.н.с., Демин И. И. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, с.н.с., Богачев-Прокофьев А. В. — д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий, Астапов Д. А. — д.м.н., зав. отделением приобретенных порока сердца, в.н.с., Караськов А. М. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a_afanasyev@meshalkin.ru

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РЧА — радиочастотная абляция, Т6Х — тест 6-минутной ходьбы.

Рукопись получена 31.10.2016

Рецензия получена 02.11.2016

Принята к публикации 09.11.2016

RADIOFREQUENCY DENERVATION OF PULMONARY ARTERY IN SURGERY OF DYSPLASTIC MITRAL VALVE DEFECTS WITH SEVERE PULMONARY HYPERTENSION

Zheleznev S. I., Demidov D. P., Afanasiev A. V., Nazarov V. M., Demin I. I., Bogachev-Prokofiev A. V., Astapov D. A., Karaskov A. M.

Pulmonary hypertension is an increase of pulmonary artery mean pressure for more than 25 mmHg at rest, measured by direct tensometry, and it includes a broad spectrum of diseases. Mechanisms of pulmonary hypertension are a connection of diverse vicious circles determining chronic progression of the disease, progradient worsening of patient's condition and serious decline in life quality, and premature death. Severe pulmonary hypertension significantly raises risk of perioperation mortality and closely correlates with long-term survival.

We propose an original technics of pulmonary artery denervation during one-stage cardiosurgical interventions, that confirmed its safety. Radiofrequency ablation of pulmonary artery in patients with dysplasia of connective tissue and high combined (precapillary and postcapillary) pulmonary hypertension, undergoing surgery for severe symptomatic mitral insufficiency, is an effective procedure. An assessment

is needed for short- and long-term results. Further studies will make it to know, whether the achieved hemodynamical benefits do turn to better clinical outcomes.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 70–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-70-72>

Key words: pulmonary hypertension, mitral insufficiency, connective tissue dysplasia.

E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

Клиническая классификация Simonneau G, et al. (2013) выделяет 4 группы легочной гипертензии (ЛГ): артериальная; ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца; хроническая тромбоэмболическая ЛГ или другие обструкции легочной артерии (ЛА); и ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами [1].

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ [2], существующие схемы лекарственной терапии неэффективны и не должны применяться при лечении ЛГ ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца (класс III, уровень C). Поэтому продолжается активный поиск альтернатив-

ных методов лечения. Нами предложена оригинальная технология абляции ЛА при одномоментных открытых кардиохирургических вмешательствах у пациентов с ЛГ [3], которая подтвердила свою безопасность. Целью настоящего исследования стала оценка эффективности предложенного метода у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и митральной недостаточностью (МН), осложненной комбинированной (прекапиллярной и посткапиллярной) ЛГ.

Клиническая часть исследования

Проведен анализ взрослых пациентов, оперированных по поводу выраженной изолированной МН вслед-

ствии ДСТ за период с января 2015г по сентябрь 2016г. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Института. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В анализ включены 30 пациентов с изолированной МН типа II по классификации Carpentier и высокой ЛГ. Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы. В основной группе выполнялась пластика митрального клапана (МК) в сочетании с радиочастотной аблацией (РЧА) ганглиев ЛА; в контрольной группе выполнялась только реконструкция МК. Средний возраст включенных в исследование пациентов в группе РЧА и контроля составил $56 \pm 12,1$ и $54 \pm 10,8$ лет, соответственно, ($p=0,944$). Сравнимые группы были сопоставимы по антропометрическим и гемодинамическим характеристикам.

Критериями включения в исследование были среднее давление в ЛА ≥ 40 мм рт.ст. в покое и положительный вазореактивный тест. Показанием к операции являлась выраженная симптоматичная МН. Хроническая обструктивная болезнь легких, тромбоэмболия ЛА в анамнезе или выявленная на МСКТ ангиографии ЛА были критериями исключения. Для чистоты исследования пациенты не получали специфических лекарственных средств, направленных на лечение ЛГ.

Первичной точкой исследования принята величина среднего давления ЛА после операции по данным прямой тензиометрии, вторичными точками приняты — летальность, развитие послеоперационных осложнений, результаты теста с 6-минутной ходьбой (Т6Х).

Детали операции

На искусственном кровообращении мобилизовали ЛА на уровне ее бифуркации и начальных участков главных ветвей ЛА. Процедуру РЧА проводили эпикардially с использованием многофункционального радиочастотного электрода (AtriCure® Inc., West Chester, OH, USA). Циркулярные аппликации выполняли в области бифуркации ствола ЛА и на протяжении 10 мм проксимальных отделов правой и левой ветвей ЛА (рис. 1).

Результаты

Случаев госпитальной летальности не было. Процедура-зависимых осложнений — перфораций, диссекций, тромбозов ЛА, по данным контрольной МСКТ ангиографии ЛА не найдено. В раннем послеоперационном периоде не выявлено случаев острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, острого нарушения функций почек, потребовавшего проведения почечно-заместительной терапии, инфекционного эндокардита МК. К моменту выписки из стационара не зарегистри-

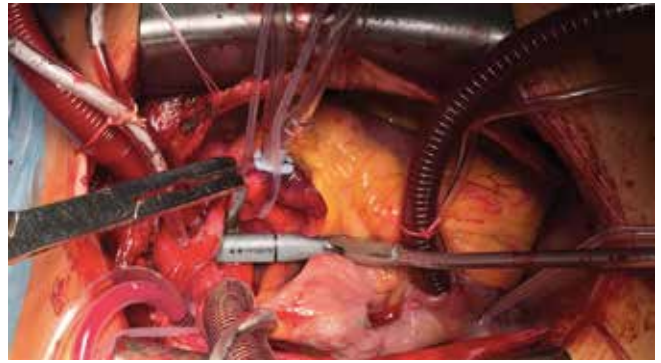


Рис. 1. Интраоперационный вид аблации правой ветви легочной артерии.

ровано случаев структурной дисфункции МК, тромбоэмболических осложнений или фистул в обеих группах.

В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов отмечено ожидаемое достоверное уменьшение конечно-диастолического размера и объема левого желудочка, а также размеров левого предсердия ($p<0,001$). При межгрупповом сравнении не выявлено различий в ремоделировании левых отделов сердца.

При анализе данных катетеризации правых отделов сердца в раннем послеоперационном периоде в основной группе зафиксировано значимое снижение систолического (с $82,1 \pm 12,9$ до $39,7 \pm 8,1$ мм рт.ст.) и среднего (с $48,1 \pm 10,2$ мм рт.ст. до $29,8 \pm 4,4$ мм рт.ст.) давлений ЛА ($p<0,001$). В группе изолированной пластики МК также отмечено значимое снижение систолического (с $78,2 \pm 14,2$ до $45,2 \pm 10,9$ мм рт.ст., $p<0,001$) давления, однако снижение среднего давления не достигло статистической значимости (исходное — $45,3 \pm 12,4$ мм рт.ст., на 2-е сутки — $36,2 \pm 15,6$ мм рт.ст., $p=0,881$). При межгрупповом сравнении послеоперационных данных выявлено статистически более низкое среднее давление ЛА в РЧА группе ($p=0,033$).

При внутргрупповом сравнении результатов функционального Т6Х не выявлено статистически значимого улучшения толерантности к физической нагрузке в РЧА (исходно — $236,6 \pm 52,1$ м, к моменту выписки — $248,0 \pm 75,2$ м, $p=0,841$) и контрольной группах (исходно — $225,6 \pm 57,3$ м, к моменту выписки — $243,4 \pm 61,1$ м, $p=0,778$), а также не найдено межгрупповых различий при сравнении исходных результатов теста ($p=0,375$) и перед выпиской ($p=0,174$).

Обсуждение

Впервые в клинической практике эффективность денервации ЛА показал Chen SL, et al. (2013) у пациентов, страдающих ЛГ [4]. Авторы предложили метод эндоваскулярной РЧА ЛА с использованием оригинального лосо-катетера и генератора радиочастотной энергии. В исследовании доказаны преимущества РЧА ЛА в снижении среднего давления ЛА (с 55 ± 5 до 36 ± 5 мм рт.ст., $p<0,01$), а также улучшении толерантности к физической нагрузке (повышение показателей Т6Х с 342 ± 21 м до 491 ± 38 м, $p<0,006$) через 3 месяца после операции.

Главным преимуществом предложенного метода является его малая инвазивность и, следовательно, потенциально широкая применимость. Недостатком является отсутствие должной регистрации использованных приборов и инструментов, а следовательно, недоступность для широкого внедрения и клинической апробации. Пожалуй, главным отличием, не позволяющим напрямую дискутировать о полученных результатах, является кардинально разный патогенез изучаемой ЛГ: так, в исследование Chen SL, et al. включались только пациенты с идиопатической ЛГ, не отвечающие на современную медикаментозную терапию.

Нами предложена оригинальная технология абляции ЛА для другой категории пациентов — страдающих нетипично высокой ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, которым не показана медикаментозная терапия, следующих на плановое открытое кардиохирургическое вмешательство. Отметим, что любой пациент с выраженной МН будет иметь исходно повышенное давление в ЛА, прежде всего связанное с реализацией механизмов пост-капиллярной ЛГ. Обычно систолическое давление ЛА достигает 50–60 мм рт.ст., а среднее находится на верхней границе нормы или незначительно повышено. Для нашего исследования мы отбирали только тех пациентов, кто имел нетипичное для изолированной МН высокое систолическое и среднее давление ЛА, предполагая наличие прекапиллярного компонента (диастолический легочный градиент <7 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление более 3 единиц Вуда). Теоретической предпосылкой эффективности РЧА ЛА и критерием включения стал положительный реактивный тест. Такие жесткие критерии отбора пациентов определяют связанные с этим ограничения применимости результатов исследования к общей когорте больных с выраженной МН и тем более к больным с ЛГ в целом. Тем не менее снижение среднего давления в группе абляции подтверждает роль симпатической нервной системы в регуляции давления в малом круге кровообращения. С другой стороны, отсутствие достоверного снижения среднего давления в группе контроля может быть объяснено малым размером выборки.

Преимуществами предложенного нами метода являются доступность используемых устройств (генератор

энергии, электрод) на коммерческом рынке, наличие у производителя регистрации на использование данных устройств для эпикардиальной абляции ганглионарных сплетений сердца, а также прецизионность процедуры, проводимой непосредственно под контролем зрения. Предложенный метод не увеличивает длительность операции (абляцию можно выполнить после основного этапа операции на параллельном искусственном кровообращении во время плановой реперфузии) и не увеличивает риски развития общих и специфических послеоперационных осложнений. Ограничением применимости нашего исследования является необходимость выполнения открытой операции, что на настоящем этапе развития технологии делает ее нецелесообразной для пациентов, не требующих выполнения открытых вмешательств.

В нашей работе гемодинамические показатели были лучше в группе абляции, однако это не нашло отражения в результатах функциональных проб. На госпитальном этапе мы не получили более значимого прироста результатов Т6Х, что, однако, не исключает наличие клинических преимуществ в отдаленном периоде.

В нашем пилотном исследовании мы получили весьма обнадеживающие результаты, что является основанием для дальнейшего изучения РЧА ЛА в лечении ЛГ. В 2016г Zhang H, et al. [5] представили успешный клинический случай эндоваскулярной РЧА денервации ЛА у пациента с высокой ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых камер сердца. Сразу после процедуры авторы получили достоверное снижение среднего давления в ЛА, увеличение сердечного выброса и уменьшение легочного сосудистого сопротивления.

Заключение

РЧА ЛА у пациентов с ДСТ, подвергающихся хирургической коррекции выраженной симптоматической МН, является эффективной процедурой. Требуется оценка ближайших и отдаленных результатов. Дальнейшие исследования позволят выяснить, транслируются ли полученные гемодинамические преимущества сопутствующей РЧА ЛА в улучшение клинических исходов.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации [МД-5046.2015.7].

Литература

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34-D41.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart J 2016; 37(1): 67-119.
3. Bogachev-Prokophiev AV, Zheleznev SI, Afanasyev AV, et al. Denervation of the pulmonary artery during surgery in mitral valve patients with high pulmonary hypertension. Circulation pathology and cardiac surgery 2015; 4: 36-42. Russian (Борачёв-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Афанасьев А.В. и др. Абляция ганглионарных сплетений легочной артерии при хирургическом лечении пороков митрального клапана у пациентов с высокой легочной гипертензией. Патология кровообращения и кардиохирургия 2015; 4: 36-42).
4. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary Artery Denervation to Treat Pulmonary Arterial Hypertension The Single-Center, Prospective, First-in-Man PADN-1 Study (First-in-Man Pulmonary Artery Denervation for Treatment of Pulmonary Artery Hypertension). J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1092-100.
5. Zhang H, Zhang J, Xie D-J, et al. Pulmonary artery denervation for treatment of a patient with pulmonary hypertension secondary to left heart disease. Pulm Circ 2016; 6(2): 240-3.

РЕПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ПО МЕТОДИКЕ “ПРОТЕЗ-В-ПРОТЕЗ”

Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Кудрявцева Ю. А., Барбараш Л. С.

В настоящее время в мире, и России в частности, количество оперативных вмешательств на клапанах сердца с использованием биологических протезов неуклонно увеличивается, ввиду формирующейся тенденции старения населения. Наличие известного недостатка данных устройств — ограниченность периода эксплуатации, связанная с деградацией биоматериала — обуславливает проведение повторного вмешательства на корригируемом клапане в отдаленном периоде (5-10 лет). Технология альтернативной реимплантации биопротезов клапана сердца по типу “протез-в-протез” с использованием транскатетерных малоинвазивных устройств является наиболее перспективным решением снижения риска летальности вмешательств по замене несостоятельного протеза. Настоящий обзор содержит анализ клинических результатов применения данной технологии при коррекции приобретенных пороков аортального, митрального, трикуспидального клапанов сердца, а также клапана легочного ствола. Описанные результаты свидетельствуют о возрастающем интересе мирового сообщества к методике “протез-в-протез”, проявляющемся в попытках систематизации и структурировании результатов вмешательств. Однако существующие осложнения, риски и ограничения процедуры существенно замедляют ее широкое применение.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 73–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-73-80>

Ключевые слова: клапан сердца, транскатетерный, малоинвазивный, несостоятельный протез.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Клышников К. Ю.* — н.с. лаборатории новых биоматериалов ОЭКК, Овчаренко Е. А. — н.с. лаборатории новых биоматериалов ОЭКК, Кудрявцева Ю. А. — д.б.н., заведующая ОЭКК, Барбараш Л. С. — д.м.н., академик РАН, главный научный сотрудник.

*Автор, ответственный за переписку: Klyshnikovk@gmail.com

REDO — повторная имплантация протеза клапана сердца, TAVI — транскатетерный протез клапана сердца, ПвП — протез-в-протез, ХПН — хроническая почечная недостаточность, NYHA — Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.11.2015

Рецензия получена 21.12.2015

Принята к публикации 28.06.2016

“VALVE-IN-VALVE” REPROSTHESING OF CARDIAC ARTIFICIAL VALVES

Klyshnikov R. Yu., Ovcharenko E. A., Kudryavtseva Yu. A., Barbarash L. S.

Recently, the number of cardiac surgery in the world and particularly in Russia is raising, especially with utilization of biological prostheses; it is related to average population ageing too. Main disadvantage of such devices is restricted time period of work due to degrading of biomaterials, which demands additional surgery in long-term period (5-10 years). The technology of alternative reimplantation of bioprosthesis by method “prosthesis-into-prosthesis” using transcatheter low invasive devices is the most promising solution for the mortality risk reduction from operations on replacement of failing prosthesis. Current review includes an analysis of clinical results of application of that methodology for correction of acquired defects of aortic, mitral, tricuspid valves, and pulmonary artery valve. The results that are described, witness increasing interest of the world society in methodic as

“prosthesis-into-prosthesis”, presenting via attempts for systematization and structuring of the interventions results. However complications that occur, risk and procedure restrictions significantly slow wider spread of the method application.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 73–80

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-73-80>

Key words: cardiac valve, transcatheter, low-invasive, prosthesis failure.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Хирургическое протезирование клапана является на сегодняшний день стандартной процедурой лечения приобретенных пороков клапанов сердца. Стоит отметить, что использование биологических протезов в последнее время значительно увеличилось [1-3] благодаря отсутствию необходимости долгосрочного приема антикоагулянтов и связанного с ними риска кровотечения, в отличие от механических протезов. Однако, несмотря на прогресс в технологиях, разработку оптимальной геометрии створок, повышение антикальциевого потенциала материалов, улучшение гемодинамики, данные протезы подвергаются дегенеративным изменениям в долгосрочной перспективе. По данным различных исследований, до 60% протезов требуют замены в срок к 15 годам, при этом по данным “Global Valve-in-Valve Registry”, медиана

срока эксплуатации биопротезов составляет 9 лет (межквартильный размах 7-13 лет) [4]. Лидирующими причинами несостоятельности являются дегенерация створчатого аппарата и кальцификация, которые дополнительно усугубляются сопутствующими заболеваниями [5, 6]. Основным методом коррекции возникающей “вторичной” недостаточности клапана является повторная имплантация протеза (REDO), которая связана с большим риском осложнений и летальности для пациента, обусловленными увеличением возраста, коморбидностью и большей травматичностью самого вмешательства [7].

Повторная операция по установке протеза клапана в случае аортальной позиции ассоциирована с достоверно большим риском интраоперационной летальности 4,6% против 2,2% для первичного протеза

Таблица 1

Характеристика пациентов согласно “Global Valve-in-Valve Registry” [17]

Параметр	Всего N=459	Стеноз N=181	Регург. N=139	Сочет. N=139	CoreValve N=213	Sapien N=246	p
Возраст	77,6	78,8	77,1	76,6	77,6	77,6	0,95
Мужчины, N, (%)	257 (56)	87 (48,1)	93 (66,9)	77 (55,4)	113 (53,1)	144 (58,5)	0,25
STS-score, N, (%)	10 (6,2-16,1)	9,9 (6,1-13,9)	9,9 (5,8-15,6)	10,8 (7,1-18,4)	11 (6,2-17,3)	9,3 (6,1-14,1)	0,13
Заболевания периферич. сосудов, N, (%)	114 (26,1)	53 (30,6)	31 (23,5)	30 (22,9)	37 (17,4)	77 (31,3)	<0,05
ХПН, N, (%)	224 (48,8)	80 (44,2)	71 (51,1)	72 (51,8)	81 (38)	140 (56,9)	<0,05
>1 протеза в анамнезе, N, (%)	62 (13,5)	16 (8,8)	23 (16,5)	23 (16,5)	27 (12,7)	35 (14,2)	0,63
НУНА, N, (%)							
II	35 (7,8)	14 (7,7)	10 (7,2)	11 (7,9)	15 (7)	20 (8,1)	0,66
III	283 (61,9)	130 (71,8)	78 (56,1)	75 (54)	124 (58,2)	159 (64,6)	0,16
IV	141 (30,3)	37 (26,2)	51 (36,7)	53 (38,1)	74 (34,7)	67 (27,2)	0,08
Тип протеза с дисфункцией, N, (%)							
Каркасный	366 (79,7)	173 (95,6)	84 (60,4)	109 (78,4)	152 (71,4)	214 (87)	<0,05
Бескаркасный	93 (20,3)	8 (4,4)	55 (29,6)	30 (21,6)	61 (28,6)	32 (13)	<0,05

Сокращение: ХПН — хроническая почечная недостаточность.

зирования, риском возникновения инсультов 1,9% против 1,4% [8, 9], при этом, частота возникновения нарушений проводимости с последующей установкой постоянного электрокардиостимулятора может превышать 22% [7, 9]. Аналогичное вмешательство в случае репротезирования митрального клапана сопряжено с еще большим риском летальности — до 15%, и возвратом существенной регургитации на клапане в 30% случаев в срок до 6 месяцев [10, 11]. Повторное вмешательство, включающее реконструкцию выводного отдела правого желудочка и клапан легочного ствола, требуют хирургической коррекции в течение 10 лет после установки клапан-содержащих кондуитов, связанной с их кальцификацией и расслоением. Исследования показывают, что в пятилетний срок частота реопераций для данной позиции составляет 6,1%, в десятилетний период — 48,3% [12]. Трикуспидальная позиция в аспекте репротезирования также демонстрирует высокие значения летальности — 6,7-17,7% [13, 14] и высокую частоту необходимости реоперации, связанную с дисфункцией протеза — 10-22% к 9 годам эксплуатации изделия.

Биопротезы с бесшовным способом фиксации, к которым относят транскатетерные (TAVI) и бесшовные клапаны, зарекомендовали себя в качестве ценной альтернативы “классическим” шовным открытым вмешательствам для пациентов с аортальным стенозом. Благодаря меньшей летальности и частоте периоперационных осложнений данные технологии могут также стать альтернативой и для повторной REDO-операции в случае дисфункции биопротеза. Особенностью таких вмешательств является малоинвазивная установка нового протеза в каркас несостоятельного протеза с дисфункцией — так называемая установка “протез-в-протез” (ПвП).

Примечательно, что конструкции, изначально применяемые для лечения аортального стеноза, могут быть использованы для лечения “вторичной” дисфункции протеза и в других позициях клапанов — митральной, трикуспидальной и легочной.

Первый удачный опыт применения технологии “ПвП” был получен группой исследователей под руководством Walther T [15] в ходе установки протеза в митральную и аортальную позиции на модели животного в 2007г. Клиническую апробацию методика получила также в 2007г в процедуре установки биопротеза CoreValve (Medtronic Inc., США) в вышедший из строя биопротез Mitroflow (Sorin Group, США) пациенту 80 лет [16]. На сегодняшний день, имеется клинический опыт применения небольшого количества малоинвазивных биопротезов, установленных по данной методике: Sapien, Sapien XT, Intuity (Edwards LifeScience, США), CoreValve (Medtronic Inc., США), Melody (Medtronic Inc., США) и Perceval S (Sorin Group, США). Стоит отметить, что лишь биопротезы Sapien и Sapien XT имеют опыт установки во все четыре позиции клапанов сердца. Данная особенность обеспечивается за счет кардинально отличного принципа фиксации протеза: использование баллонной технологии и пластичных сплавов в опорном каркасе позволяют добиться низкого профиля конструкции, что чрезвычайно важно для атриовентрикулярных позиций. Остальные представленные биопротезы, напротив, выполнены из металлов с эффектом памяти формы или сверхэластичности, что вынуждает использовать удлиненный опорный каркас в их конструкции, однако не требует дополнительных имплантационных инструментов — дилатационных баллонов. Таким образом, существующее разнообразие конструктивных решений и существу-

Таблица 2

Клинические результаты “Global Valve-in-Valve Registry” [17]

Параметр	Всего N=459	Стеноз N=181	Регург. N=139	Сочет. N=139	CoreValve N=213	Sapien N=246	p
30 дней							
Летальность, N, (%)	35 (7,6)	19 (10,5)	6 (4,3)	10 (7,2)	15 (7)	20 (8,1)	0,66
ССС Летальность, N, (%)	30 (6,5)	16 (8,8)	5 (3,6)	9 (6,5)	12 (5,6)	18 (7,3)	0,47
NYHA, N, (%)							
I/II	313 (92,6)	126 (91,3)	100 (94,3)	87 (92,6)	160 (93)	153 (93,3)	0,94
III/IV	25 (7,4)	12 (8,7)	6 (5,7)	7 (7,4)	12 (7)	13 (7,8)	0,94
Инсульт, N, (%)	8 (1,7)	1 (0,6)	3 (2,2)	4 (2,9)	2 (0,9)	6 (2,4)	0,22
Сосудистые осложн., N, (%)	42 (9,2)	14 (7,7)	10 (7,2)	18 (12,9)	16 (7,5)	26 (10,6)	0,26
пЭКС, N, (%)	38 (8,3)	17 (9,4)	12 (8,6)	9 (6,5)	26 (12,2)	12 (4,9)	<0,05
Градиент ср., мм рт.ст.	15,8 (8,9)	18,5 (9,8)	12 (6,7)	16,1 (8,3)	14,1 (7,3)	17,2 (9,7)	<0,05
Регург., не менее ср. ст., N, (%)	25 (5,34)	5 (2,8)	13 (9,4)	7 (5)	19 (8,9)	6 (2,4)	<0,05
1 год							
Летальность, N, (%)	62 (16,8)	34 (23,4)	10 (8,8)	18 (16,1)	25 (15)	37 (18,7)	0,44
NYHA, N, (%)							
I/II	163 (86,2)	62 (84,9)	46 (85,2)	55 (88,7)	88 (81,60)	75 (82,4)	0,89
III/IV	26 (13,8)	11 (15,1)	8 (14,8)	7 (11,3)	10 (18,4)	16 (17,6)	0,89
Градиент ср., мм рт.ст.	16,9 (9,1)	18,3 (9,5)	13,8 (8,9)	18,4 (8)	13,5 (7)	19,4 (9,6)	<0,05

ющий опыт применения устройств при первичном малоинвазивном протезировании ставят вопрос перспективности и эффективности использования таких изделий для лечения “вторичной” дисфункции протеза клапана по типу “ПвП”.

Клинические результаты имплантации

Аортальная позиция. Постепенное внедрение в клиническую практику методики “ПвП” вызвало необходимость агрегации разрозненных результатов клинических исследований, благодаря чему в 2010г возник регистр “Global Valve-in-Valve Registry”. Данный проект, включающий на сегодняшний день более 450 случаев из 55 клиник по всему миру, позволяет оценить эффективность применения двух наиболее популярных TAVI-биопротезов CoreValve и Sapien, однако только в аортальной позиции. В регистр вошли пациенты с протезным стенозом, регургитацией и комбинацией данных видов дисфункций. Подробная характеристика выборок представлена в таблице 1.

В целом, на основе анализа представленного описания выборок видно, что ключевые характеристики пациентов не зависят от типа устанавливаемого TAVI-протеза (CoreValve или Sapien). Однако при предоперационном планировании вмешательства пациентам с заболеваниями периферических сосудов и ХПН достоверно чаще устанавливали биопротез Sapien. Данные различия в хирургической тактике могут быть обусловлены меньшим диаметром системы доставки, характерным для первых моделей данного биопротеза, и, предположительно, меньшим объемом контраста, необходимого во время вмешательства.

Данное исследование включает анализ ближайших тридцатидневных результатов, а также анализ исхода по результатам одного года (табл. 2).

Проведенный анализ результатов применения TAVI протезов при устранении дисфункции каркасных протезов согласно данному регистру демонстрирует незначительное различие в исходах данных вмешательств между двумя протезами. Оба типа устройств ведут к существенному значимому улучшению состояния пациентов, проявляющемуся снижением функционального класса по NYHA до I-II в течение первых 30-ти дней после терапии с сохранением данных значений в течение года. Кроме того, различия в летальности при их применении недостоверны. Ключевыми различиями в исходах терапии являются: частота имплантации постоянных ЭКС (CoreValve 12,2% против Sapien 4,9%), средний транспротезный градиент (14,1 против 17,2, соответственно) и частота значимой регургитации (N=19 против N=6, соответственно). Как и следовало ожидать, данные особенности использования протезов аналогичны применению их и при первичном транскатетерном протезировании: необходимость имплантации ЭКС в случае CoreValve, обусловленная большой протяженностью опорного каркаса, а также наличие значимой регургитации, обусловленное чрезмерной деформацией опорного каркаса, широко описаны в рамках исследования PARTNER [18, 19]. Значимые различия по величине среднего транспротезного градиента могут быть обусловлены меньшими типоразмерами используемых биопротезов — 20, 23, 26, 29 мм для Sapien и 23, 26, 29, 31 мм для CoreValve. Вследствие обратно пропорциональной зависимости “диаметр-

градиент”, меньший типоразмер протеза создает больший стенозирующий эффект. Кроме того, створки биопротеза CoreValve расположены выше и способны создавать большее проходное отверстие, чем в случае коротких и низко расположенных створок Sapien.

Стоит отметить, что помимо типа используемого устройства, на исход вмешательства влияет тип дисфункции исходного протеза. Так, было показано, что достоверно более высокая частота летальности (10,5–23,4%) и более высокий транспротезный градиент (18,3–18,5 мм рт.ст.) характерны в группе со стенозом. Данные различия в исходах вмешательства могут быть обусловлены особенностями проявления протезного стеноза — кальцификация и нарастание паннуса на биопротез существенно уменьшают диаметр его просвета, а учитывая, что установка “ПвП” была осуществлена транскатетерно, удаление данных стенозирующих элементов было невозможно. Таким образом, хирург вынужден выбирать протез для “вторичной” имплантации заведомо меньшего типоразмера по сравнению с группой регургитации, что сказывается на скорости инволюции гипертрофии левого сердца. Проявления этого эффекта отчетливо наблюдаются в отдаленный период — по итогам первого года терапии летальность в группе “стеноз” значительно превышает таковую в двух других группах за счет того, что ремоделирование желудочка носит более длительный характер, а следовательно, глубокие нарушения гемодинамики проявляются дольше. В целом, отдаленные клинические показатели применения данной процедуры демонстрируют удовлетворительные результаты: выживаемость по итогам первого года составила 84,2%, а снижение функционального класса по NYHA до I–II наблюдали в 86,2% случаев.

Митральная позиция. В отличие от имплантации в аортальную позицию, данный тип протезирования ограничивается небольшим количеством случаев (около 70) применения устройств — Sapien и Melody (Medtronic Inc.) [20–24]. Биопротезы CoreValve вследствие большой протяженности опорного каркаса невозможно применять для данной позиции.

В исследовании Ye J, et al. (2015) проводили трансапикальную имплантацию 31 биопротеза Sapien в митральную позицию по типу “ПвП”. По данным исследователей, во всех случаях имплантация была проведена успешно. Среди интраоперационных осложнений авторы особенно отмечают тяжелые кровотечения в 8,2%. В целом, по итогам 1 года вмешательства было отмечено существенное улучшение функции левого желудочка, статистически значимое снижение функционального класса по NYHA и снижение среднего транспротезного градиента на 10 мм рт.ст. [24].

В работе Cullen M, et al. (2013) трансептально проводили имплантацию биопротеза Melody на при-

мере 9 клинических случаев в митральную позицию [23]. Ближайшие гемодинамические результаты демонстрируют существенное снижение среднего транспротезного градиента с 12,3 до 5,2 мм рт.ст., а также функционального класса по NYHA. Примечательным аспектом данного исследования является использование трансептального доступа к митральному клапану, который по заявлениям авторов позволяет расположить имплантируемый протез соосно с несостоятельным. Таким образом, протез можно установить более симметрично относительно центральной оси. Несмотря на данное преимущество, большинство процедур по установке “ПвП” в митральную позицию выполняют трансапикально: 85,7% против 10% для трансептального доступа [22]. Тем не менее, данный доступ получает все большее распространение при вмешательствах на митральном клапане, например, при установке MitraClip (Abbott Vascular, США) [25].

В целом, разрозненность данных, а также недостаточное количество клинических случаев имплантации “ПвП” на сегодняшний день не дают оснований для достоверной оценки эффективности данной процедуры в данной позиции.

Клапан легочного ствола. Клинический опыт установки в данную позицию также имеют лишь биопротезы Sapien и Melody. Исследователи под руководством Nordmeyer J, et al. (2008) продемонстрировали эффективность имплантации биопротеза Melody в легочную позицию у 16 из 20 пациентов со значительным улучшением гемодинамики через 10,9±3,0 месяцев. Однако в реабилитационном госпитальном периоде у 4 пациентов наблюдали: чрезмерное сдавливание каркаса протеза (N=2), излом каркаса (N=1) и инфекционный эндокардит (N=1), потребовавшие оперативного вмешательства [26].

Имплантация биопротеза Sapien в легочную позицию по типу “ПвП” продемонстрировала в целом удовлетворительные результаты: среди 34 пациентов было отмечено 3 миграции протеза и желудочковая фибрилляция в 1 случае. Транспротезный градиент снизился с 26,8±18,4 до 11,7±8,0 мм рт.ст. К 6-ти месяцам наблюдения все пациенты оставались живы [27].

Несмотря на то, что прямого сравнения между данными типами устройств проводить нельзя, вследствие разнородности выборок, стоит отметить меньшую частоту осложнений, связанных с конструкцией биопротеза Sapien. Разрозненность результатов применения методики “ПвП” для данной позиции и низкий интерес исследователей к этому направлению в аспекте клапана легочного ствола ставят вопрос о перспективности подобных исследований и разработок.

Трикуспидальный клапан. Малоинвазивная имплантация по типу “ПвП” наиболее редко осу-

ществляется в трикуспидальную позицию, а имеющиеся клинические результаты основаны на достаточно разнородных выборках [28–34], несмотря на то, что первые попытки были осуществлены еще в 2010 году.

Так, в исследовании Cullen M, et al. (2013) установку биопротеза Melody осуществляли 10 пациентам возрастом 17–76 лет с различными дисфункциями биопротезов. Тем не менее, авторы делают вывод об удовлетворительности результатов на основании достоверного снижения транспротезного градиента с 10,0 до 5,6 мм рт.ст., а также понижения класса NYHA [23]. Аналогичное исследование Roberts PA, et al. (2011) на 15 пациентах, возрастом 8–54 года, продемонстрировало более значимое снижение среднего транспротезного градиента с 12,9 до 3,9 мм рт.ст. [31].

Имплантация биопротеза Sapien в трикуспидальную позицию по типу “ПвП” практически не освещена в литературе и носит характер единичных сообщений о клинических случаях (case-reports). Авторы исследований заключают удовлетворительную эффективность данного вида имплантации в аспекте малого транспротезного градиента (средний — 7 мм рт.ст., пиковый 11 мм рт.ст.) и незначительной паравальвулярной регургитации, однако на сегодняшний день, таковые результаты не подвергаются систематизации [32–34].

Другие модели протезов. Наряду с описанными протезами, существуют единичные примеры использования и других малоинвазивных протезов для данного типа установки — например, бесшовных протезов Perceval S (Sorin Group, США), Intuity (Edwards LifeScience, США).

Santarpino G, et al. (2013) сообщают об успешном применении самораскрывающегося биопротеза Perceval S на примере 13 пациентов с дисфункцией каркасных клапанов. Исследователи указывают на значимое снижение среднего транспротезного градиента до 10,3 мм рт.ст. и отсутствие парапротезной утечки по итогам 8,5 месяцев наблюдения [35].

Существуют единичные данные о применении биопротеза Intuity в аортальной позиции для замены бескаркасных протезов [36], которые носят лишь ознакомительный характер и не поддаются достоверному анализу. Несмотря на то, что данный протез разработан именно для замены клапана аорты, существуют сообщения о его применении и в случае митральной позиции при имплантации “ПвП” и “протез-в-кольцо” [37].

Клиническая эффективность применения транскатетерных биопротезов “первого” поколения — CoreValve и Sapien при первичных вмешательствах привело к бурному развитию данной технологии и обусловило появление ряда аналогичных устройств, которые принято относить ко “второму” поколению — Portico (St Jude Medical, США), Accurate

(Symetis, США), Engager (Medtronic Inc., США), и т.д. На сегодняшний день существуют единичные случаи применения и таких устройств. Так, использование транскатетерного самораскрывающегося протеза Portico описано на примере пациента с несостоятельным биопротезом Mitraflow (Sorin Group, США). В результате имплантации, авторы исследования отмечают значительное снижение среднего транспротезного градиента с 29 до 19 мм рт.ст. и снижение функционального класса по NYHA с III до II в течение 3 месяцев [38]. Конструктивно схожие транскатетерные самораскрывающиеся биопротезы Accurate и Engager, имеющие специальные элементы, имobilизирующие створчатый аппарат несостоятельного протеза, продемонстрировали перспективность применения в аспекте снижения риска обструкции коронарных артерий. Непосредственные постимплантационные результаты применения данных устройств также оцениваются авторами как удовлетворительные [39].

Осложнения и особенности процедуры

Приведенные данные свидетельствуют о бурном развитии методики репротезирования по типу “ПвП”, что стало возможным благодаря анализу накопленных данных по применению транскатетерных и бесшовных протезов при первичной имплантации. Следует ожидать, что данный подход в перспективе получит более широкое распространение, а применяемые конструкции продолжат свое совершенствование. На сегодняшний день существенным ограничением применения методики “ПвП” является наличие широкого спектра интра- и постоперационных осложнений, а также особенности самой процедуры.

Транспротезный градиент. Основным контраргументом данного метода репротезирования выступает уменьшение просвета клапана, связанное с отсутствием эксплантации несостоятельного протеза — стенозирующий эффект опорного каркаса “старого” протеза усугублен опорным каркасом “нового” протеза. Уменьшение просвета ассоциировано с относительно высоким транспротезным градиентом, что подтверждено *in vitro* и клиническими исследованиями. По данным “Global Valve-in-Valve Registry”, средний транспротезный градиент более 20 мм рт.ст. наблюдали в 28,4% случаев [17], что по сравнению с каркасными протезами является высоким значением [40, 41]. Данный фактор особенно усугубляется при имплантации в малые типоразмеры несостоятельных протезов: в группе малых протезов (до 20 мм) высокий транспротезный градиент (более 20 мм рт.ст.) наблюдали в 59% случаев. В группе типоразмеров более 20 мм — лишь у 20% пациентов [42].

Авторами настоящей статьи было проведено собственное исследование разработанной баллонорас-

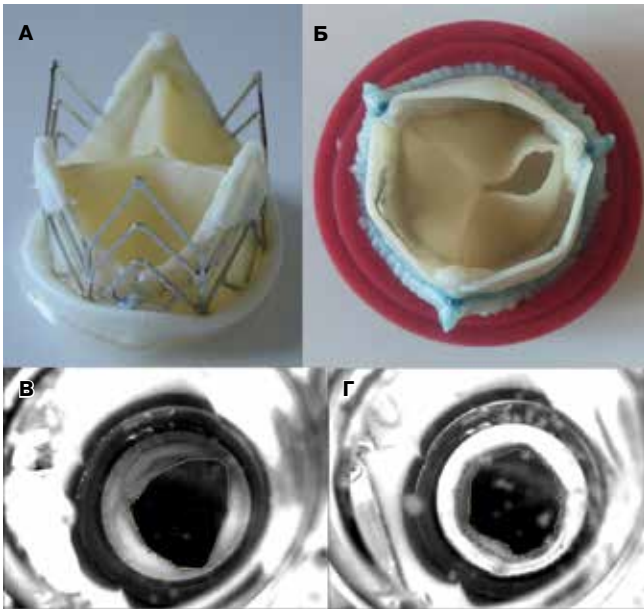


Рис. 1 (А, Б, В, Г). Исследуемый биопротез для установки "ПвП": **А** — в свободном состоянии, **Б** — имплантированный в биопротез "Юнилайн" 30 мм (ЗАО "НеоКор", Кемерово), **В** — геометрическая площадь открытия исходного протеза "Юнилайн" 30 мм, **Г** — геометрическая площадь открытия разработанного протеза.

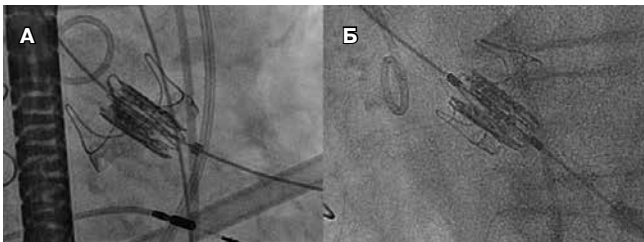


Рис. 2 (А, Б). Варианты взаимного расположения протеза с дисфункцией и имплантируемого устройства по типу "ПвП": **А** — несоосное, **Б** — соосное.

ширяемой конструкции, устанавливаемой по типу "ПвП". В работе проводили моделирование имплантации в несостоятельный каркасный протез "Юнилайн" (ЗАО "НеоКор", Кемерово) типоразмера 30 мм с помощью баллона для вальвулопластики Nucleus (Numed, США) 28 мм (рис. 1). Тестирование функциональных характеристик биопротеза осуществляли в установке пульсирующего потока Vivitro (Vivitro Labs, Канада) в условиях нормального физиологического потока. В качестве контроля выступал исходный биопротез до имплантации в него "нового" устройства.

В эксперименте было показано, что транспротезный градиент и эффективная площадь отверстия (ЕОА) между исходным протезом с "дисфункцией" и установленным в него бесшовным устройством различались незначительно — увеличение среднего транспротезного градиента с 2,8 до 3,2 мм рт.ст., падение ЕОА на 6%.

Регургитация. Важно отметить, что данный тип осложнений не распространен: в рамках регистра "Global Valve-in-Valve Registry" процент значимой паравальвулярной регургитации вследствие неплотного контакта стенок протезов оставил около 5% [42]. Тем не менее, данный фактор следует учитывать при предоперационном планировании и во время процедуры имплантации, в особенности, при использовании баллонных изделий (Sapien), вследствие невозможности их репозиционирования.

Неверное позиционирование устройства. Согласно имеющимся данным около 15% малоинвазивных имплантаций устройств по типу "ПвП" сопровождались неверным позиционированием устройства, заключающимся в расположении изделий чересчур высоко или низко относительно фиброзного кольца. Данное осложнение обусловлено недостаточной рентгенологической контрастностью несостоятельного протеза. Проблема особенно актуальна для бескаркасных протезов (например, "Freestyle" Medtronic Inc), однако существует и для каркасных изделий с недостаточной рентген-плотностью опорного каркаса (например, "Aspire", Vascutek; "Epic", St. Jude Medical). Отсутствие объективных ориентиров во время имплантации существенно усложняет задачу хирурга, связанную с адекватным позиционированием устройства. В связи с чем, геометрия и, следовательно, функция "нового" протеза может быть существенно нарушена. Так, в рамках регистра "Global Valve-in-Valve Registry" было показано, что данное осложнение требовало повторной установки малоинвазивного протеза "протез-в-протез-в-протез" (8,4%), возврат устройства в систему доставки (8,9%) или баллонной постдилатации (12,4%) [42].

Кроме того, важным аспектом проведения данного типа репротезирования является адекватное расположение протеза относительно несостоятельного изделия с точки зрения сносности (рис. 2). Данный фактор особенно актуален при установке баллонорасширяемых конструкций (например, Sapien), репозиционирование которых практически невозможно после полного раскрытия, в отличие от самораскрывающихся изделия (CoreValve, Melody). Правильное взаимное расположение протезов способствует сохранению оптимальной геометрии нового протеза, снижению риска утечек и дислокаций. В связи с чем, необходимо тщательное предоперационное обследование пациента с применением трансэзофагеального ЭхоКГ, позволяющего точно определить геометрию и расположение несостоятельного протеза. Немаловажным фактором при планировании вмешательства является и выбор доступа к протезу для обеспечения оптимальной сносности, благодаря чему использование малораспространенных вариантов — например, трансептального доступа в случае митральной позиции — получает все большее распространение.

Баллонная предилатация. Отсутствие общепринятого протокола проведения вмешательства по репротезированию по типу “ПвП” на сегодняшний день вынуждает хирургов осуществлять баллонную предилатацию исходя из собственного опыта и представлений. Парадоксально, что данную процедуру для несостоятельного протеза применяют относительно редко. Существующие опасения хирургов, прежде всего, связаны с хрупкостью конгломератов кальция и биоматериала несостоятельного протеза, в который планируется установка нового изделия, т.е. с повышением риска эмболизации. Однако сегодня проблема эмболизации успешно решена использованием устройств-ловушек, не позволяющих обломкам кальция и биоматериала попасть в жизненноважные сосуды. Отказ от процедуры предилатации, особенно в случае стеноза протеза, может существенно исказить геометрию устанавливаемого протеза, что актуально для самораскрывающихся изделий (CoreValve, Melody). Тем не менее, по данным “Global Valve-in-Valve Registry” лишь 28% вмешательств сопровождались баллонной предилатацией [42].

Обструкция коронарных артерий. Основываясь на результатах имплантации биопротезов CoreValve и Sapien в аортальную позицию, было показано, что риск возникновения коронарной обструкции значительно превышает таковой для открытого REDO-вмешательства (3,5-10% против 0,7%, соответственно) [39, 42-44]. Наиболее часто в данном случае обструкции подвергается левая коронарная артерия. Чаще всего, осложнение вызвано плотным прилеганием створчатого аппарата “старого” протеза в результате его “отдавливания” опорным каркасом “нового” устройства. Недостаточно высокое расположение устьев коронарных артерий, которые после имплантации перекрываются створкой, приводят к частичной или полной обструкции артерий. Реже встречается вариант перекрытия коронарных артерий приточной обшивкой устанавливаемого протеза, что наблюдается, как правило, в случае высокорасположенного биопротеза CoreValve, вследствие его высокого профиля [44]. Таким образом, определяющими факторами при данном типе осложнений являются конструктивные особенности протезов, что вынуждает изменять существующие подходы к проектированию, разработке и тестированию изделий для учета особенностей “ПвП” процедур [45, 46].

Долговечность. Процедура имплантации “ПвП” является относительно новым подходом к коррекции дисфункции протезов клапанов сердца, поэтому имеются лишь ограниченные данные об отдаленных результатах вмешательств. Максимальный срок

наблюдения имеют устройства CoreValve и Sapien — 5 лет [47, 48], что значительно ниже существующих результатов применения при первичном транскатетерном вмешательстве и при использовании “классических” каркасных протезов, результаты применения которых могут достигать 25 лет. В связи с этим, прогнозирование потенциальных рисков, сроков эксплуатации и отдаленной эффективности, а, следовательно, и поиск решений потенциальных отсроченных проблем, в случае методики “ПвП” не представляются возможным. Данный аспект особенно актуален для анализа долговечности биологической составляющей протеза с точки зрения потенциалов к кальцификации и механической дегенерации вследствие приложения знакопеременной нагрузки [49].

Заключение

Проведенный анализ результатов применения технологии репротезирования клапанов сердца по типу “ПвП” в случае несостоятельности биопротеза демонстрируют рост интереса мирового сообщества к данному подходу. Объединение результатов применения наиболее популярных транскатетерных устройств (CoreValve и Sapien) в глобальный регистр является предпосылкой для систематизации и агрегации данных для других устройств и позиций клапанов сердца. Потенциально, такой подход способен ускорить внедрение технологии “ПвП” в клиническую практику и частично вытеснить существующие открытые REDO-вмешательства с использованием шовных протезов.

Однако наличие существующих серьезных осложнений резко отрицательно сказывается на скорости такого внедрения. В большинстве случаев, описанные осложнения связаны с конструктивными особенностями используемых устройств, которые изначально проектировали для схожей, но отличной задачи — первичного протезирования клапанов сердца. Разработка специализированного устройства, учитывающего особенности имплантации в каркасные протезы, способна минимизировать риски и повысить клиническую эффективность данного вида вмешательства.

Дополнительным лимитирующим фактором применения процедуры “ПвП” является отсутствие единого сценария проведения таких вмешательств и системы требований к предоперационному обследованию пациента. Разработка, формализация и внедрение подобного протокола — задачи, в большей степени, административные, чем клинические, поэтому данному аспекту распространения новой технологии стоит уделять внимание не только хирургам.

Литература

- Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, et al. Cardiac surgery in Germany during 2007: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 328-36.
- Brown JM, O'Brien SM, Wu C, et al. Isolated aortic valve replacements in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risk, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 82-90.
- Bokeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular Surgery — 2013. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. M.: Federal State Budget Institution "A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery" of Ministry of Health of the Russian Federation; 2014. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2014).
- Ruel M, Chan V, Bédard P, et al. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation*. 2007; 116: 294-300.
- Maganti M RV, Armstrong S, Feindel CM, et al. Redo valvular surgery in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 87: 521-25.
- Leontyev S, Borger MA, Davierwala P, et al. Redo aortic valve surgery: early and late outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1120-6.
- Christiansen S, Schmid M, Autschbach R. Perioperative risk of redo aortic valve replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 105-10.
- Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, et al. Contemporary Outcomes of Repeat Aortic Valve Replacement: A Benchmark for Transcatheter Valve-in-Valve Procedures. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100(4): 1298-304.
- Leontyev S, Borger MA, Davierwala P, et al. Redo aortic valve surgery: early and late outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(4): 1120-6.
- Balsam LB, Grossi EA, Greenhouse DG, et al. Reoperative valve surgery in the elderly: predictors of risk and long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1195-200.
- Maganti M, Rao V, Armstrong S, et al. Redo valvular surgery in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 521-5.
- Lee C, Park CS, Lee CH, et al. Durability of bioprosthetic valves in the pulmonary position: long-term followup of 181 implants in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 351-8.
- Garatti A, Nano G, Bruschi G, et al. Twenty-five year outcomes of tricuspid valve replacement comparing mechanical and biologic prostheses. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1146-53.
- Hwang HY, Kim KH, Kim KB, et al. Mechanical tricuspid valve replacement is not superior in patients younger than 65 years who need long-term anticoagulation. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1154-60.
- Walther T, Falk V, Dewey T, et al. Valve-in-valve concept for transcatheter minimally invasive repeat xenograft implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 56-60.
- Wenaweser P, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in valve procedure using the CoreValve revalving system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 760-4.
- Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014; 312(2): 162-70.
- Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, et al. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(1): 108-12.
- Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Savrasov GV, et al. The choosing of optimal cell parameters of transcatheter aortic valve prosthesis. Computer simulation and research 2014; 6(6): 943-54. Russian (Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., и др. Выбор оптимальных геометрических параметров ячейки опорного каркаса транскатетерного протеза клапана аорты Компьютерные исследования и моделирование 2014; 6(6): 943-54).
- Worku B, de Biasi AR, Gulkarov I, et al. Transapical mitral valve-in-valve implantation for patients in cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2015; 99(5): 103-5.
- Chaikrangkrai K, Goswami R, Little S, et al. Bioprosthetic Mitral Transcatheter Transapical Valve-in-Valve Implantation for Mitral Stenosis in an End-Stage Renal Disease Patient. *J Card Surg* 2015; 30(9): 697-700.
- Bleiziffer S, Krane M, Deutsch MA, et al. Which way in? The necessity of multiple approaches to transcatheter valve therapy. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9(4): 268-73.
- Cullen M, Cabalka A, Alli O, et al. Transvenous, antegrade melody valve-in-valve implantation for bioprosthetic mitral and tricuspid valve dysfunction: a case series in children and adults. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6(6): 598-605.
- Ye J, Cheung A, Yamashita M, et al. Transcatheter Aortic and Mitral Valve-in-Valve Implantation for Failed Surgical Bioprosthetic Valves: An 8-Year Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(13): 1735-44.
- Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. EVEREST II Investigators. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(2): 130-9.
- Nordmeyer J, Coats L, Lurz P, et al. Percutaneous pulmonary valve-in-valve implantation: a successful treatment concept for early device failure. *Eur Heart J* 2008; 29(6): 810-5.
- Kenny D, Hijazi ZM, Kar S, et al. Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position: early phase 1 results from an international multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 15; 58(21): 2248-56.
- Filsoof DM, Snipelisky DF, Shapiro BP. Use of a melody pulmonary valve in transcatheter valve-in-valve replacement for tricuspid valve bioprosthesis degeneration. *Tex Heart Inst J* 2014; 41(5): 511-3.
- Conradi L, Schaefer A, Mueller GC, et al. Carcinoid Heart Valve Disease: Transcatheter Pulmonary Valve-In-Valve Implantation in Failing Biological Xenografts. *J Heart Valve Dis* 2015; 24(1): 110-4.
- Filsoof DM, Snipelisky DF, Shapiro BP. Use of a Melody Pulmonary Valve in Transcatheter Valve-in-Valve Replacement for Tricuspid Valve Bioprosthesis Degeneration. *Tex Heart Inst J* 2014; 41(5): 511-3.
- Roberts PA, Boudjemline Y, Cheatham JP, et al. Percutaneous tricuspid valve replacement in congenital and acquired heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 117-22.
- Mortazavi A, Reul RM, Cannizzaro L, et al. Dougherty Transvenous Transcatheter Valve-in-Valve Implantation after Bioprosthetic Tricuspid Valve Failure. *Tex Heart Inst J* 2014; 41(5): 507-10.
- Kefer J, Sluysmans T, Vanoverschelde JL. Transcatheter Sapien valve implantation in a native tricuspid valve after failed surgical repair. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83(5): 841-5.
- Schaefer A, Conradi L, Seiffert M, et al. Valve-in-Valve Procedures in Failing Biological Xenografts Using a Novel Balloon-Expandable Device: Experience in Aortic, Mitral, and Tricuspid Positions. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Aug; 64(5): 366-73.
- Santarpino G, Pfeiffer S, Concistrè G, et al. REDO aortic valvuloplasty: the sutureless approach. *J Heart Valve Dis* 2013; 22(5): 615-20.
- Gariboldi V, Grisoli D, Devin A, et al. Reoperation for failure of freestyle bioprosthesis using an Edwards intuit valve. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(2): 47-8.
- Ferrari E, Siniscalchi G, Marinakis S, et al. 'Fast-implantable' aortic valve implantation and concomitant mitral procedures. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19(4): 682-4.
- Jeger RV, Manoharan G, Kaiser CA. First-in-man Portico® transcatheter aortic valve-in-valve implantation in a degenerated 19 mm Mitroflow® aortic pericardial heart valve. *EuroIntervention* 2014; 9(11): 1368.
- Camboni D, Holzamer A, Flörchinger B, et al. Single Institution Experience With Transcatheter Valve-in-Valve Implantation Emphasizing Strategies for Coronary Protection. *Ann Thorac Surg* 2015; 99(5): 1532-8.
- Borger MA, Nette AF, Maganti M, et al. Carpentier-Edwards Perimount Magna valve versus Medtronic Hancock II: a matched hemodynamic comparison. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(6): 2054-8.
- Nardi C, Sciotti G, Milano AD, et al. Hemodynamic assessment of the Medtronic Mosaic bioprosthesis in the aortic position. *J Heart Valve Dis* 2001; 10(1): 100-4.
- Dvir D, Webb J, Brecker S, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the Global Valve-in-Valve Registry. *Circulation* 2012; 126: 2335-44.
- Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve Academic Research Consortium definitions. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2317-26.
- Noorani A, Radia R, Bapat V. Challenges in valve-in-valve therapy. *J Thorac Dis* 2015; 7(9): 1501-8.
- Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Savrasov GV, et al. Choice of design of transcatheter aortic valve prosthesis frame based on finite element analysis. Computer simulation and research 2015; 7(4): 909-22. Russian (Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., и др. Выбор дизайна каркаса транскатетерного протеза клапана аорты на основе метода конечных элементов Компьютерные исследования и моделирование 2015; 7(4): 909-22).
- Sedaghat A, Sinning JM, Utzenrath M, et al. Hydrodynamic Performance of the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve in Surgical Bioprostheses: An In Vitro Valve-in-Valve Model. *Ann Thorac Surg* 2015. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.047
- Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 413-9.
- Cheung A, Webb JG, Barbanti M, et al. Five-year experience with transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantation for bioprosthetic valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1759-66.
- Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Savrasov GV, et al. The tubular design of the leaflets of the aortic heart valve prosthesis using the finite element analysis. *Biophysics* 2015; 60(5): 1000-8. Russian (Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., и др. Исследование геометрии тубулярного створчатого аппарата протеза клапана аорты методом конечных элементов. Биофизика 2015; 60(5): 1000-8).

ПАТОЛОГИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Богачев-Прокофьев А. В., Афанасьев А. В., Журавлева И. Ю., Демидов Д. П., Железнев С. И., Малахова О. Ю., Сырцева Я. В., Караськов А. М.

В настоящее время главной причиной смертности и инвалидности во всем мире являются заболевания сердечно-сосудистой системы. По данным патологоанатомических исследований пороки сердца встречаются в 4-7% случаев, причем наиболее часто среди пороков обнаруживается поражение митрального клапана. Проллабирование створок обусловлена врожденным дефектом развития соединительной ткани. Реконструктивные технологии продолжают получать широкое распространение при коррекции митральной недостаточности (МН) и являются более предпочтительными, чем протезирование клапана. Несмотря на многолетнюю историю успешного хирургического лечения МН, по официальным данным в большинстве мировых кардиохирургических центрах частота выполнения реконструктивных операций не превышает 10-20%. Вопросы совершенствования тактики ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани остаются открытыми. В литературе накопилось достаточное количество лабораторных и экспериментальных данных, свидетельствующих о преимуществах и недостатках тех или иных методов, но нет крупных клинических исследований с достаточным уровнем доказательности, подтверждающих или надежно опровергающих различия в клинических исходах в зависимости от выбора какого-либо метода.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 81–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-81-86>

Ключевые слова: митральный клапан, дисплазия соединительной ткани, приобретенные пороки сердца.

ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Богачев-Прокофьев А. В. — д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий, Афанасьев А. В.* — м.н.с., врач сердечно-сосудистый хирург, Журавлева И. Ю. — профессор, д.м.н., зав. лабораторией биопротезирования, Демидов Д. П. — м.н.с., врач сердечно-сосудистый хирург, Железнев С. И. — д.м.н., профессор, врач сердечно-сосудистый хирург, в.н.с., Малахова О. Ю. — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, Сырцева Я. В. — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, Караськов А. М. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a_afanasyev@meshalkin.ru

ББ — болезнь Барлоу, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, КСР — конечно систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФЭД — фиброэластический дефицит, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 31.10.2016

Рецензия получена 02.11.2016

Принята к публикации 09.11.2016

MITRAL VALVE PATHOLOGY IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Bogachev-Prokofiev A. V., Afanasiev A. V., Zhuravleva I. Yu., Demidov D. P., Zheleznev S. I., Malakhova O. Yu., Syrtseva Ya. V., Karaskov A. M.

Recently, the main cause of mortality and disability in the world are cardiovascular diseases. By the data from autopsies, valve defects have 4-7% prevalence, and most common are mitral valve defects. Valve prolapse is caused by in-born defect of connective tissue development. Reconstruction surgery continue becoming more common in mitral regurgitation (MR) correction and is more preferable than the valve replacement. Regardless the long history of successful management of MR, official data from most world cardiosurgery centers shows that reconstruction operations are done just in 10-20% cases. Issues on the improvement of the management of patients with connective tissue dysplasia are still open. There is enough literature on laboratory and experimental studies showing benefits and disadvantages of one or other methods, but there are no large clinical trials with sufficient evidence, to

confirm or strongly deny differences in clinical outcomes depending on the selection of one or other method.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 81–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-81-86>

Key words: mitral valve, connective tissue dysplasia, acquired valve defects.

E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

В прошлом основной причиной развития приобретенных пороков митрального клапана (МК) считался ревматизм. Вопреки распространенному мнению, в настоящее время ревматизм занимает скромное место в структуре причин поражения сердца в развитых странах, уступая дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [1-4]. Миксоматозная дегенерация створок обусловлена врожденным дефектом развития соединительной ткани и относится ко II типу митральной недостаточности (МН) по классификации А. Carpentier и связана с высоким уровнем заболеваемости и смертности [1]. Нередко в данной клинической ситуации используется общий термин “пролапс митрального клапана”. Пролапс МК по современным наблюде-

ниям на основании эхокардиографического скрининга встречается примерно в 2% случаев в общей популяции. В действительности, в клинической практике патология МК, обусловленная ДСТ, делится на три основных типа: болезнь Барлоу (ББ) (составляет около 22%), фиброэластический дефицит (ФЭД) (около 76%) и патология МК на фоне синдрома Марфана (не более 2%) [5, 6].

Феномен среднесистолического щелчка и систолического шума, известный в настоящее время, как синдром Барлоу, был впервые описан в 1887г [1, 2]. В 1892г Griffith JP, а позднее Hall JN в 1903г предположили, что причиной этого феномена может быть митральная регургитация [1, 2]. Но, до 1960г приуро-

Таблица 1

Дифференциальная диагностика ББ и ФЭД [12]

Признак	ББ (~30%)	ФЭД (~70%)
Патология	Выраженная миксоидная инфильтрация	Ослабленная продукция соединительной ткани
Возраст	Младше 60 лет	Старше 60 лет
Анамнез	От нескольких лет до десятков лет	Месяцы
Аускультация	Длительно существующий среднесистолический щелчок и позднесистолический шум	Впервые выявленный голосистолический шум
Семейный анамнез	Иногда	Отсутствует
Генетический базис	Доминантное аутосомное наследование	Вероятнее всего отсутствует
Марфаноидные особенности	Иногда	Отсутствуют
ЭхоКГ	“волнообразные” утолщенные увеличенные обе створки МК, пролапс ≥2 сегментов	Истонченные створки, пролапс единственного сегмента, отрыв хорд
Макроскопическая оценка	Избыточность всех сегментов обеих створок, дилатация фиброзного кольца, утолщенные спаянные хорды, их разрыв или удлинение	Истончение створок, утолщение и избыточность ограничена единственным пролабирующим сегментом, отрыв хорд
Коррекция	Более сложна (прерогатива митральных хирургов)	Более простая (опытные сердечно-сосудистые хирурги)

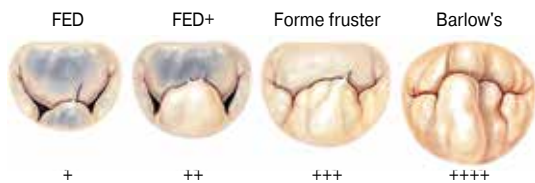


Рис. 1. Спектр изменений на митральном клапане при ДСТ [5]. Слева направо в ряду возрастает избыточность тканей МК.

дой аускультативных находок считались плевроперикардальные спайки или другие экстракардиальные болезни. В 1961г Reid JV [1] опроверг данную теорию, и предложил считать МН первопричиной регистрируемых шумов. В 1963г Барлоу и коллеги зарегистрировали у семи пациентов позднесистолический шум при проведении фонокардиографии. При проведении вентрикулографии они доказали, что причиной шума являлась умеренная митральная регургитация. Этиологией МН они ошибочно считали ревматическую болезнь сердца и всем пациентам рекомендовали прием антибиотиков. Позже Барлоу представил свои находки в Госпитале Джона Хопкинса (Балтимор, США), где Criley JM сумел корректно интерпретировать механизм регургитации и назвал его пролапсом МК. В середине 1960-х годов при гистологическом исследовании удаленных клапанов была определена морфология данного синдрома, заключающаяся в миксоидной дегенерации тканей [1-6].

В 1980г Carpentier A описал хирургическую анатомию при ББ, и был первым кто предложил дифференцировать данную патологию от другой формы пролапса МК, именуемого им ФЭД [1]. Сводные данные по дифференциальной диагностике представлены в таблице 1.

Дифференциальная диагностика ББ от ФЭД особенно важна, так как от этого зависят подходы

к хирургическому лечению [1, 5, 7]. Некоторыми авторами ББ рассматривается как крайняя степень выраженности ДСТ (рис. 1), требующая очень тщательного изучения ввиду наибольшей сложности и трудности хирургической коррекции [8-10] и отсутствии единого мнения о тактике ведения данной группы пациентов. Для ББ характерна выраженная дилатация фиброзного кольца. Некоторые авторы используют этот признак как дифференциальный в интраоперационной диагностике ББ от промежуточных, смешанных патологий, например, таких как “forme-fruste”, также характеризующихся избыточностью и полисегментарным пролапсом МК (рис. 1).

Болезнь Барлоу

Этиология ББ до сих пор остается неизвестной. Имеются некоторые сообщения о генетической предрасположенности и семейном анамнезе заболевания [1, 5, 7]. Пациенты с ББ обычно молодого возраста (как правило младше 40 лет), чаще болеют женщины, характерно бессимптомное течение. При проведении профилактических медицинских осмотров впервые выслушиваются средне-систолический щелчок и поздне-систолический шум. Ввиду асимптомного течения, длительное время пациенты наблюдаются у кардиолога и к моменту определения показаний к хирургическому лечению пациенты имеют многолетний анамнез аускультативной картины. Позднее доминирующими в клинической картине становятся такие жалобы как одышка, боли за грудиной, сердцебиение, слабость, пресинкопальные состояния. Длительно существующий порок нередко манифестирует нарушениями ритма сердца по типу фибрилляции предсердий (ФП) с последующим развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Реже встречаются желудочковые тахикардии (частая желудочковая экстрасистолия), стенокардия, эндокардит,

цереброваскулярные проявления. Ввиду меньшей продолжительности жизни и развития неблагоприятных клинических событий у асимптомных пациентов с выраженной МН показано оперативное лечение. Современные возможности кардиохирургии позволяют выполнять операцию до момента возникновения ФП и нарушения функции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Сбор анамнеза и объективный статус не позволяют верифицировать диагноз ввиду отсутствия патогномоничных симптомов. Золотым стандартом и ключом в диагностике МН и ее причин остается эхокардиография (ЭхоКГ). Наиболее важным патогномоничным признаком является “значимая избыточность створок клапана”: визуализируются “волнообразные” утолщенные (>3 мм) и увеличенные передняя и задняя створки МК преимущественно в области свободного края, пролапс и/или псевдопролапс двух и более сегментов створок. Мульти сегментный пролапс обеих створок зачастую приводит к утрате нормальной сегментной анатомии МК и феномену “цветной капусты”. Другим не менее важным патогномоничным симптомом является выраженная дилатация фиброзного кольца МК, при этом отмечается смещение прикрепления основания задней створки к задней стенке ЛЖ, формируя своеобразный выворот с образованием слепого кармана (феномен *cul-de-sac*). При ББ отмечается не только изменение диаметра, но и геометрии фиброзного кольца с увеличением в большей степени передне-заднего размера, с формированием округлой формы. Следует отметить, что индекс высоты кольца МК выше при ББ (высота задней створки превышает перегородочно-боковой диаметр фиброзного кольца) по сравнению со значением этого показателя у здоровых лиц и при ФЭД. Около 10% процентов пациентов с ББ имеют значимую кальцификацию задней полуокружности фиброзного кольца с возможным переходом на подклапанные хорды и папиллярные мышцы, что может отмечаться как по данным ЭхоКГ так и подтверждаться при интраоперационном анализе клапана. Возможно развитие кальцификации как фиброзного кольца, так и папиллярных мышц, а также хорд МК. При цветной доплерографии в большинстве случаев нет четкого потока регургитации, нередко их множество за счет пролабирования нескольких сегментов. Макроскопически определяется избыточность нескольких сегментов обеих створок, дилатация фиброзного кольца, утолщение и спаянность хорд, их разрыв или удлинение. Характерной чертой для ББ при интраоперационной визуализации являются трещины в основании створок с микротромбами и кальцинатами (рис. 2 А, Б).

Фиброэластический дефицит

Впервые данная патология МК была описана Carpentier А в 1975г [1]. Анамнестически данная



А

Б

Рис. 2 (А, Б). Болезнь Барлоу: **А** — Интраоперационный вид МК [1]; **Б** — ЭхоКГ картина МК (избыточность створок, выраженная дилатация фиброзного кольца).



А

Б

Рис. 3 (А, Б). Фиброэластический дефицит: **А** — Интраоперационный вид МК (прозрачная передняя створка МК, отрыв хорд задней створки с пролабированием P_2 сегмента) [1]; **Б** — ЭхоКГ картина МК (нормальный уровень передней створки, пролабирующая задняя створка).

патология, как правило, более ограничена во времени в отличие от ББ и нередко имеет четкую дату формирования симптомов сердечной недостаточности (возникновение одышки). Однако клиническая картина может быть разнообразной от бессимптомного течения до отека легких, что связано с отрывом подклапанных хорд, развитием острой МН и резкой объемной перегрузкой сосудов малого круга кровообращения. Следует отметить, что не прослеживается семейный анамнез заболевания, как правило это пациенты старше 50 лет. Аускультативно картина представлена голосистическим шумом МН. ЭхоКГ картина значительно отличается от ББ: как правило отмечается пролапс лишь одного P_2 сегмента задней створки. Створки тонкие, близкие к нормальным, отсутствует избыточная ткань, отмечается незначительная или умеренная дилатация фиброзного кольца. При цветной доплерографии отмечается четкий, однопоточный поток регургитации, как правило из под задней над переднюю створку МК. При интраоперационном морфологическом анализе, как правило, небольшая избыточность ткани может быть характерна только для пролабирующего P_2 сегмента задней створки, при этом остальные сегменты очень тонкие и характеризуются, как “прозрачные створки” (рис. 3 А, Б). На межпредсердной перегородке, строго напротив пролабирующего сегмента задней створки, можно отметить “мозолевидные” изменения эндокарда, что говорит об однопоточном, эксцентричном потоке регургитации (так называемый “jet lesion”).

Показания для хирургического лечения

При естественном течении заболевания тяжелая МН имеет плохой прогноз без хирургического вмешательства. При отрыве хорд (например, ФЭД) клиническое состояние может стабилизироваться после некоторого начального симптоматичного периода, и пациент может быть абсолютно бессимптомным, даже во время тяжелой нагрузки. Тем не менее, длительная перегрузка объемом приводит в конечном счете к дисфункции ЛЖ [11-17].

При бессимптомном течении 5-летняя летальность составляет 33% вследствие ХСН или ФП на фоне консервативной терапии [17].

За 10 лет естественного течения тяжелой митральной регургитации при ФЭД 90% пациентов умерли или нуждались в операции, летальность составила 6-7% в год [17]. В повседневной практике для определения показаний к хирургическому лечению изолированной МН используют Руководство американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца (ACC/АНА) по ведению пациентов с приобретенными пороками сердца [14, 16], или Руководство Европейского общества кардиологов и кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) [15].

Согласно рекомендациям (класс I, уровень доказательств В) операция показана: симптомным пациентам с острой тяжелой МН; с хронической тяжелой МН и симптомами ХСН II-IV функционального (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), при отсутствии тяжелой дисфункции ЛЖ (ФВ >30%, конечно-систолический размер (КСР) <55 мм). Пластика МК предпочтительнее замены клапана. Пациенты должны быть направлены в хирургические центры с большим опытом реконструктивных операций на МК (класс I, уровень С). Согласно рекомендациям ACC/АНА [14, 16], выполнимость такой пластики у асимптомных пациентов при ДСТ должна быть не менее 90%, а при ФЭД стремиться к 100% случаев ввиду общепризнанных преимуществ клапаносохраняющих операций перед заменой клапана: значительное улучшение функции ЛЖ, более низкий риск развития тромбоэмболии и осложнений связанных с приемом антикоагулянтов и эндокардита оперированного клапана, а также увеличение свободы от всех клапаносвязанных осложнений. В последующем преимущества клапаносохраняющих методик были подтверждены превосходными результатами отдаленных наблюдений, что сделало реконструкцию МК — операцией выбора при коррекции МН [1, 2, 17-20].

В развитых странах особенно актуальным в последнее время становится выбор хирургической клиники, и конкретного хирурга в частности, для асимптомного пациента, которому планируется реконструкция МК и которого сложно убедить

в необходимости операции. Чаще всего это лица, ведущие активный образ жизни, нежелающие пожизненно принимать под регулярным контролем антикоагулянты, а также женщины, планирующие вынашивание беременности и рождение ребенка. Немаловажным аспектом является и свобода от возможных протез-зависимых осложнений, связанных с имплантацией искусственных клапанов сердца.

Выбор метода ведения бессимптомных пациентов до сих пор остается до конца не решенным, рандомизированных исследований, сравнивающих консервативное ведение и хирургическое лечение, не проводилось. Операция у бессимптомных пациентов с выраженной МН оправдана при высокой вероятности выполнимости клапаносохраняющей операции [16, 21, 22].

При операциях на МК наиболее значимыми предикторами исхода операции являются: возраст пациента, наличие ФП, исходная сократительная функция ЛЖ, легочная гипертензия, атриомегалия и выполнимость пластики МК [23]. Другие исследования показали зависимость исходов от уровня и динамики мозгового натрийуретического пептида (BNP). Его уровень ≥ 105 пг/мл позволяет выявить среди асимптомных пациентов группу высокого риска прогрессирования ХСН, дисфункции ЛЖ и смерти в среднеотдаленные сроки наблюдения и своевременно принять решение в пользу хирургической коррекции [24].

Таким образом, согласно рекомендациям ESC/EACTS [15], оперативное лечение у асимптомных пациентов показано при:

I С — дисфункции ЛЖ (КСР ЛЖ ≥ 45 мм, ФВ ЛЖ $\leq 60\%$);

Па С — сохранной функции ЛЖ и впервые возникшей ФП или ЛГ (систолическое давление в легочной артерии в покое > 50 мм рт.ст.);

Па С — сохранной функции ЛЖ, высокой вероятности выполнимости и долговечности пластики клапана, низком хирургическом риске, флотирующей створке и КСР ЛЖ ≥ 40 мм;

Пб С — сохранной функции ЛЖ, высокой вероятности выполнимости и долговечности пластики клапана, низком хирургическом риске и:

а) увеличении левого предсердия — индекс объема левого предсердия к площади поверхности тела > 60 мл/м² при наличии синусового ритма; или

б) легочной гипертензии при нагрузке (систолическое давление в ЛА > 60 мм рт.ст.).

В руководстве ACC/АНА в редакции 2014г уровни доказательности лечения асимптомных пациентов подняты до уровня В. Впервые в рекомендациях освещены транскатетерные технологии. Примечательно, что в руководстве зафиксирована “обязанность” первичной попытки выполнения пластики МК при изолированном ограниченном пролапсе задней створки.

Таблица 2

Показания на оперативное лечение у пациентов с выраженной первичной МН

Европейские рекомендации		Американские рекомендации	
Пластика МК предпочтительнее замены клапана, когда ожидается ее долговечность	IC	Пластика МК предпочтительнее замены клапана, при ограниченном поражении ЗСМК; а также ПСМК или обеих створок, когда ожидается ее долговечность	IB
Хирургическое лечение показано у симптомных пациентов с ФВ ЛЖ >30% и КСР ЛЖ <55 мм	IB	Хирургическое лечение показано у симптомных и ФВ ЛЖ >30%	IB
Хирургическое лечение показано у асимптомных пациентов с КСР ЛЖ ≥45 мм и/или ФВ ЛЖ ≤60%	IC	Хирургическое лечение показано у асимптомных пациентов с КСР ЛЖ ≥40 мм и/или ФВ ЛЖ 30-60%	IB
Хирургическое лечение может рассматриваться у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ и впервые возникшей ФП или ЛГ (систолическое давление в ЛА в покое >50 мм рт.ст.)	Ila C	Хирургическое лечение может рассматриваться у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ и впервые возникшей ФП или ЛГ (систолическое давление в ЛА в покое >50 мм рт.ст.)	IlaB
Хирургическое лечение может рассматриваться у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ, высокой вероятностью долговечности пластики, низким хирургическим риском (летальность <1%), флотирующими створками и КСР ЛЖ ≥40 мм	Ila C	Хирургическое лечение может рассматриваться у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ, высокой вероятностью выполнимости и долговечности пластики (>95%), низким хирургическим риском (летальность <1%) в центрах большого опыта	Ila B
Хирургическое лечение может рассматриваться у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <30% и/или КСР ЛЖ >55мм) рефрактерной к медикаментозной терапии с высокой вероятностью долговечности пластики и низким хирургическим риском	Ila C	Хирургическое лечение может рассматриваться у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ ФВ ЛЖ <30%	Ilb C
Хирургическое лечение может рассматриваться у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <30% и/или КСР ЛЖ >55мм) рефрактерной к медикаментозной терапии с низкой вероятностью долговечности пластики и низким хирургическим риском	Ilb C	Транскатетрная пластика МК может рассматриваться у симптомных (NYHA III-IV) пациентов с выраженной хронической первичной МН рефрактерной к медикаментозной терапии с ожидаемой высокой продолжительностью жизни и высоким (запретительным) риском открытой операции по сопутствующим заболеваниям	Ilb B
Хирургическое лечение может рассматриваться у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ, высокой вероятностью долговечности пластики и низким хирургическим риском и: а) увеличением ЛП — индекс объема ЛП к площади поверхности тела >60 мл/м ² при наличии синусового ритма; б) ЛГ при нагрузке (систолическое давление в ЛА >60 мм рт.ст.)	Ilb C	Протезирование МК при изолированном поражении ЗСМК (менее ее половины) не должно выполняться прежде, чем будет предпринята попытка пластики митрального клапана оказавшейся неуспешной	IIIB

Сокращения: МК — митральный клапан, ПСМК — передняя створка МК, ЗСМК — задняя створка МК, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, КСР — конечно систолический размер, ФП — фибрилляция предсердий, ЛГ — легочная гипертензия, ЛП — левое предсердие, ЛА — легочная артерия.

Сводные данные показаний согласно ESC/EACTS 2012г и ACC/ANA 2014г для хирургического лечения первичной тяжелой МН с указанием уровня доказательности и классов рекомендаций представлены в таблице 2.

При прочтении рекомендаций возникает вопрос о применимости последних для отдельно взятой страны (например, Российской Федерации) или клиники в частности. Было показано, что в клиниках, где количество операций на МК не превышает 36 в год, показатель выполнимости пластики не превышает 48%, в то время как в клиниках с мощностью более 140 операций на МК в год этот показатель составляет 77%, с двукратно меньшей госпитальной летальностью.

Ряд авторов на основании отдаленных наблюдений продемонстрировали преимущества реконструктивных операций перед протезированием клапана, в частности значительное улучшение функции ЛЖ, более низкий риск развития тромбоэмболии и осложнений связанных с приемом антикоагулянтов и эндо-

кардита оперированного клапана, а также увеличение свободы от всех клапаносвязанных осложнений [1-3, 5, 17, 23], что сделало реконструкцию МК операцией выбора при коррекции МН [1-3].

Таким образом, зафиксирована зависимость исходов лечения от общего опыта клиники и оперирующего хирурга, в частности. Учитывая, что выживаемость пациентов, перенесших операцию на митральном клапане по поводу изолированного поражения задней створки МК вследствие ДСТ не отличается от таковой в общей популяции и значительно превосходит результаты протезирования МК механическими и биологическими протезами, выбор наиболее эффективных и легко воспроизводимых методов хирургического лечения, а также выявление факторов риска развития неблагоприятных исходов является крайне актуальной задачей в условиях каждого отдельного центра.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (16-15-10315).

Литература

- Carpentier A, Adams D, Filsoofi F. Carpentier's reconstructive valve surgery. 2010. Saunders: Philadelphia. 268 p.
- Marchenko SP. Reconstructive surgery of the atrioventricular valves of the heart: author. dis. Dr. med.Sciences. SPb., 2008. 49. Russian (Марченко С.П. Реконструктивная хирургия атриовентрикулярных клапанов сердца: автореф. дис. д.м.н. СПб., 2008. 49).
- Marchenko SP, Shahverdiev NN, Khubulava GG. Problem of reconstructive surgery of the atrioventricular valves of the heart. Vestnik of Russian military medical Academy. 2008; 2: 160-4. Russian (Марченко С.П., Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008; 2: 160-4).
- Skopin II, Danilov VG. Current status reconstructive surgery of the mitral valve correction of degenerative mitral regurgitation (morphology, indications for correction, the overall results of reconstructive operations). Thoracic and cardiovascular surgery. 2013; 4: 16-23. Russian (Скопин И.И., Данилов Г.В. Современное состояние реконструктивной хирургии митрального клапана коррекция дегенеративной митральной недостаточности (морфология, показания к коррекции, общие результаты реконструктивных операций). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 4: 16-23).
- Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. European heart journal. 2010; 31: 1958-67.
- Chikwe J, Adams DH. State of the Art: Degenerative Mitral Valve Disease. Heart, Lung and Circulation 2009; 18: 319-29.
- Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. Thorac and cardiovasc surg. 2007; 19: 90-6.
- De Bonis M, Lapenna E, Alfieri O. Edge-to-edge Alfieri technique for mitral valve repair: which indications? Curr Opin Cardiol. 2013 Mar; 28(2): 152-7.
- Borger MA, Mohr FW. Repair of Bileaflet Prolapse in Barlow Syndrome. Semin Thoracic Surg. 2010; 22: 174-8.
- Marchenko SP, Shahverdiev NN, Khubulava GG. Morphology of the atrioventricular valves as the basis for the operation. Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2008; 4: 24-30. Russian (Марченко С.П., Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г. Морфология атриовентрикулярных клапанов как основа выполнения реконструктивных операций. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2008; 4: 24-30).
- Flameng W, Meuris B, Herijgers P, et al. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135: 274-82.
- Evtushenko AV, Evtushenko VV, Pettin KA, et al. Use of resection and reresection technologies in reconstructive surgery of the mitral valve. Thoracic and cardiovascular surgery. 2011; 4: 27-9. Russian. (Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А. и др. Использование резекционных и нерезекционных технологий в реконструктивной хирургии митрального клапана. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2011; 4: 27-9).
- Filsoofi F, Carpentier A. Principles of reconstructive surgery in degenerative mitral valve disease. Sem in thorac and cardiovasc surg. 2007; 19(2), 103-10.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2008; 52: e1-e142.
- Camm AJ, Lip GH, De Caterina R, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): Eur Heart J. 2012; 33(19): 2451-96.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline 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. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(22). doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet 2009; 373: 1382-94.
- Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. N Engl J Med 1996; 335: 1417-23.
- Hueb AC, Jatene FB, Moreira LF, et al. Ventricular remodelling and mitral valve modifications in dilated cardiomyopathy: new insights from anatomic study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 124: 1216-24.
- Galloway AC, Grossi EA, Bizakis CS, et al. Evolving techniques for mitral valve reconstruction. AnnSurg 2002; 236: 288-94.
- Kang DH, Kim JH, Rim JH, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. Circulation 2009; 119: 797-804.
- Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. Circulation 2006; 113: 2238-44.
- Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1961-8.
- Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1099-106.

Номера российского кардиологического журнала по темам в 2017 году

Номер журнала	Тема	Ответственный редактор	Дополнительные материалы
1	Острая и хроническая сердечная недостаточность	Лопатин Ю. М. Фомин И. В.	2016 Acute and Chronic Heart Failure
2	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	Дземешкевич С.Л. Благова О. В.	2016 Cancer treatments & cardiovascular toxicity 2016 (Position Paper)
3	Ишемическая болезнь сердца	Карпов Ю. А. Марцевич С. Ю.	
4	Артериальная гипертензия, сахарный диабет	Чумакова Г. А. Недогода С. В.	
5	Дислипидемии	Ежов М. В.	2016 Dyslipidaemias 2016 (Management of)
6	Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	Бойцов С. А. Шальнова С. А.	2016 CVD Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on)
7	Аритмии	Лебедев Д. С. Попов С. В.	2016 Atrial Fibrillation 2016 (Management of)
8	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Палеев Ф. Н. Осиев А. Г.	
9	Конгресс	Таратухин Е. О.	Избранные статьи
10	Кардиогенетика	Пузырев В. П. Мешков А. Н.	
11	Инфаркт миокарда	Барбараш О. Л. Эрлих А. Д.	
12	Методы исследования в кардиологии	Васюк Ю. А.	

МИКСОМА СЕРДЦА — СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Фурсов А.А.¹, Гордеев В.В.^{1,3}, Демко И.В.^{2,3}, Гордеева Н.В.^{2,3}, Крапошина А.Ю.², Соловьева И.А.^{2,3}, Мосина В.А.^{2,3}, Собко Е.А.^{2,3}

Клиническая картина миксом сердца крайне многообразна, что затрудняет их прижизненную диагностику, несмотря на внедрение новых диагностических методов. Данная патология сердца при “естественном” течении характеризуется неблагоприятным прогнозом, большинство больных обречены на летальный исход в ближайшие годы после появления первых клинических симптомов.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 87–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-87-89>

Ключевые слова: миксома, сердце, клинический случай.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск; ²ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрав России, Красноярск; ³КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия.

Фурсов А.А. — зав. отделением анестезиологии и реанимации, Гордеев В.В. — врач анестезиолог-реаниматолог, Демко И.В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Гордее-

ва Н.В.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Крапошина А.Ю. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Соловьева И.А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Мосина В.А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Собко Е.А. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
natagorday@yandex.ru

АВ — атриовентрикулярное, АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МСКТ — мульти-спиральная компьютерная томография, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 21.06.2016

Рецензия получена 11.07.2016

Принята к публикации 28.07.2016

CARDIAC MYXOMA — CHALLENGE IN DIAGNOSTICS

Fursov A.A.¹, Gordeev V.V.^{1,3}, Demko I.V.^{2,3}, Gordeeva N.V.^{2,3}, Kraposhina A.Yu.², Solovyova I.A.^{2,3}, Mosina V.A.^{2,3}, Sobko E.A.^{2,3}

Clinical presentation of myxomas is diverse, so it is not easy to diagnose this pathology even with available modern instrumental methods. With its “natural” course this pathology is associated with poor outcome, most patients die in several years from the first clinical signs onset.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 87–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-87-89>

Key words: myxoma, heart, clinical case.

¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ²V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ³Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia.

Первичные опухоли сердца у пациентов кардиологического профиля — явление довольно редкое. По данным литературы, частота их встречаемости составляет порядка 0,0017–0,28%. Около 75% опухолей сердца являются доброкачественными, наиболее распространены среди них миксома [1]. Миксома сердца — внутрисердечная опухоль, составляет до 50% всех первичных новообразований сердца. В 75% случаев она поражает левое предсердие (ЛП), в 20% — правое, в остальных случаях располагается в желудочках сердца, иногда поражая клапанный аппарат. Миксома сердца может иметь разные формы, размеры и плотность, быть асимптомной, вызывать острые состояния, являться причиной эмболических осложнений. Миксома относится к доброкачественным опухолям, однако имеет неблагоприятный прогноз клинически, часто вызывая осложнения (эмболия, обструкция митрального клапана; являются триггером нарушений ритма [2]). Наличие ножки — отличительная черта миксома, вследствие чего опухоль подвижна в сердечном цикле [3, 4].

Клиническая картина миксом сердца крайне многообразна, что затрудняет их прижизненную диагно-

стику, несмотря на внедрение новых диагностических методов. Данная патология сердца при “естественном” течении характеризуется неблагоприятным прогнозом, большинство больных обречены на летальный исход в ближайшие годы после появления первых клинических симптомов [1, 3]. Единственный метод успешного лечения этого контингента больных — хирургический, который при условии своевременного и радикального удаления новообразования нередко приводит к излечению [2, 5]. Актуальность данной проблемы также обусловлена увеличением заболеваемости первичными опухолями (в том числе миксомами) сердца с каждым годом [3, 5].

Приводим данные собственного наблюдения. Пациентка Ч., 57 лет, поступила в отделение кардиохирургии Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, чувство комка в горле, ритмичное, приступообразное сердцебиение, купирующиеся самостоятельно жгучие боли в левой половине грудной клетки, иррадиирующие в межлопаточное пространство и возникающие без четкой связи

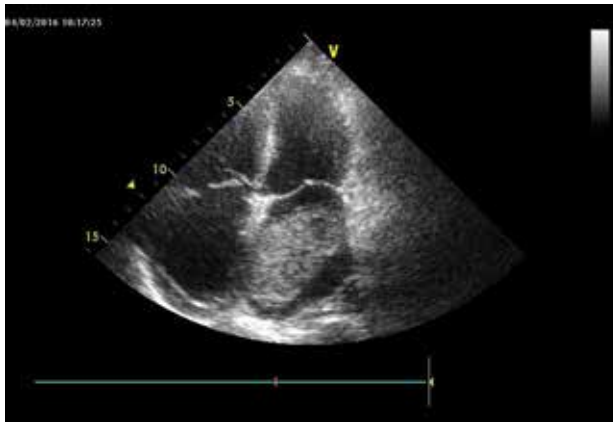


Рис. 1. Эхокардиография больной Ч. Апикальная четырехкамерная позиция. Миксома ЛП размером 6,8х3,5 см, с основанием на короткой тонкой ножке в области овальной ямки. Диагноз подтвержден гистологически.



Рис. 2. Эхокардиография больной Ч. Апикальная четырехкамерная позиция. Миксома ЛП с основанием в области овальной ямки, пролабирует во время диастолы через отверстие МК в ЛЖ. Тем самым опухоль значительно затрудняет антеградный трансмитральный кровоток.

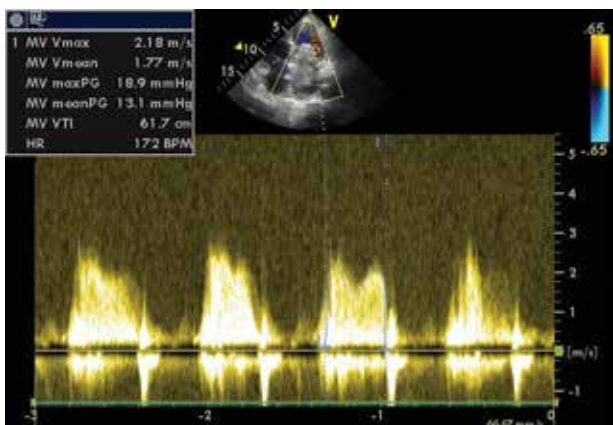


Рис. 3. Эхокардиография больной Ч. Постоянно-волновая доплерография трансмитрального кровотока в области обструкции опухолью. Апикальная четырехкамерная позиция.

с физической нагрузкой, быструю утомляемость, общую слабость, повышение АД максимально до 200/100 мм рт.ст.

Из анамнеза известно: в течение 10 лет отмечает повышение артериального давления. Более 10 лет назад во время гипертонического криза был эпизод потери сознания. В течение года стала отмечать одышку при обычной физической нагрузке, которая быстро прогрессировала и в последние 6 месяцев возникала при минимальной нагрузке. Постоянно принимала по поводу гипертонической болезни валсартан, индапамид, бисопролол, амлодипин. С вышеперечисленными жалобами неоднократно обращалась в поликлинику по месту жительства, где по результатам обследования был выставлен диагноз хронический бронхит и назначена соответствующая бронхолитическая терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние ухудшалось, одышка стремительно прогрессировала, и пациентка самостоятельно обратилась в частную клинику, где по результатам эхокар-

диографического исследования выявлено образование в ЛП. Больная была направлена в Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии для обследования и определения дальнейшей тактики.

Данные объективного обследования пациентки: общее состояние тяжелое, одышка возникает при незначительной физической нагрузке, ЧД 21 в мин. Верхушечный толчок локализован, ограниченный. Сердечный толчок не пальпируется. Границы относительной сердечной тупости расширены в поперечнике. Тоны сердца ясные ритмичные, ЧСС 72 уд./мин. Выслушивается систолический шум у основания грудины, на верхушке. Пульс 72 уд./мин, ритмичный на обеих руках. Артериальное давление на правой руке 140/90 мм рт.ст. Пульсация на периферических артериях отчетливая. Шумы на магистральных артериях не выслушиваются. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 100 уд./мин, гипертрофия ЛП и левого желудочка (ЛЖ), нарушение внутрижелудочковой проводимости. При эхокардиографии выявлено: объемное образование ЛП с основанием на короткой тонкой ножке в области овальной ямки, 6,8х3,5 см, с обструкцией левого атриовентрикулярного отверстия, аорта уплотнена, митральная недостаточность 1 степени, площадь МК по Допплеру 2,0 см², трикуспидальная недостаточность 3 степени, высокая легочная гипертензия, СДЛА 120 мм рт.ст., расширены полости предсердий и правого желудочка, расширение ствола легочной артерии. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная. Минимальный перикардиальный выпот вдоль ЛЖ 0,5 см. Для уточнения характера образования проведена МСКТ грудной клетки и сердца: структурных изменений органов грудной полости не выявлено, в ЛП определяется дополнительное образование с основанием в области овальной ямки, и пролабированием через левое атриовентрикулярное отверстие в ЛЖ. Размеры образования — 64х34 мм (вероятнее всего — миксома).

Пациентке поставлен диагноз: объемное образование ЛП с обструкцией левого АВ отверстия. Выраженная функциональная трикуспидальная недостаточность. Высокая легочная гипертензия. Сердечная недостаточность IIА ст. (IV ф.к. по NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4.

Принято решение о необходимости проведения оперативного лечения по жизненным показаниям в срочном порядке. Учитывая возраст пациентки, наличие болей в груди, для исключения поражения коронарных артерий пациентке была выполнена коронароангиография: выявлена извитость коронарных артерий, правый тип кровоснабжения миокарда.

После проведения коронароангиографии состояние пациентки резко ухудшилось, появились жалобы на одышку, кашель надсадный практически постоянный. Аускультативно в легких масса мелкопузырчатых хрипов больше в нижних отделах. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлен застой по малому кругу кровообращения, снижена прозрачность легочных полей. Учитывая наличие опухоли ЛП с обструкцией атриовентрикулярного отверстия, резкого ухудшения состояния и проявление признаков отека легких пациентки проведено экстренное оперативное лечение по жизненным показаниям. Риск оперативного вмешательства был крайне высок.

В тот же день после медикаментозной коррекции состояния пациентка была прооперирована. Во время операции в условиях искусственного кровообращения была удалена опухоль ЛП, произведена пластика

межпредсердной перегородки заплатой из аутоперикарда, аннулопластика трикуспидального клапана по ДеВега, ревизия митрального клапана. Из особенностей течения послеоперационного периода отмечался однократно пароксизм фибрилляции предсердий (послеоперационный), купированный инфузией кордарона.

Пациентка была выписана из клиники. Состояние при выписке удовлетворительное, гемодинамический эффект оперативной коррекции порока сердца хороший, признаков дисфункции клапанов сердца нет, кровообращение компенсировано, СДЛА 52 мм рт.ст.

Обсуждение

Сложность установления диагноза у нашей пациентки на амбулаторном этапе была обусловлена, в первую очередь, редкой встречаемостью и крайне многообразной клинической картиной данной патологии, а также отсутствием опыта у практических врачей в диагностике данного заболевания. Сыграло роль и отсутствие настороженности в плане опухолей сердца. С появлением эхокардиографии существенно увеличилась частота прижизненной диагностики опухолей сердца, в том числе миксом. Только должная осведомленность терапевтов и других специалистов касательно данного заболевания позволит своевременно диагностировать и проводить радикальное лечение. При этом оперативное лечение миксом в большинстве случаев успешное при своевременном выявлении.

Литература

1. Bokeriya LA, Bokeriya OL, Koasari AK, et al. Heart myxoma — iceberg peak or hidden threat? The Bulletin of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences Cardiovascular diseases 2013; 14(2): 59-62. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Коасари А.К. и др. Миксома сердца — вершина айсберга или скрытые угрозы? Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания 2013; 14(2): 59-62).
2. Korostelev AN, Kiprenskiy AY, Kiprenskiy YU, et al. Results of surgical treatment of cardiac myxomas. Kazan Medical journal 2012; 93(1): 28-33. Russian (Коростелёв А.Н., Кипренский А.Ю., Кипренский Ю.В. и др. Результаты хирургического лечения миксом сердца. Казанский медицинский журнал 2012; 93(1): 28-33).
3. Nikolaenko NV. Echocardiographic diagnosis of the heart tumour. Medical journal of west Kazakhstan 2011; 2(30): 106-8. Russian (Николаенко Н.В. Эхокардиографическая диагностика опухоли сердца. Медицинский журнал Западного Казахстана 2011; 2(30): 106-8).
4. Gaman SA, Shabanova MS, Barysheva NA, et al. Left atrial tumor in patient with acute coronary syndrome. Russian electronic journal of radiology 2014; 4(16): 67-71. Russian (Гаман С.А., Шабанова М.С., Барышева Н.А. и др. Образование левого предсердия у больного с острым коронарным синдромом. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2014; 4(16): 67-71).
5. Belozeroва NE, Guseyn-Zade MG, Selezneva EYa, et al. Gastroenterologist diagnosing left atrial myxoma in patient with gastroesophageal reflux disease. Experimental and Clinical Gastroenterology 2012; 5: 107-12. Russian (Белозерова Н.Е., Гусейн-Заде М.Г., Селезнева Э.Я. и др. Гастроэнтеролог диагностирует миксому левого предсердия у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2012; 5: 107-12).

ОРФАННЫЙ ФЕНОТИП КАРДИОГЕНИТАЛЬНОЙ ЛАМИНОПАТИИ — СИНДРОМ МАЛУФА

Вайханская Т.Г.¹, Сивицкая Л.Н.², Даниленко Н.Г.², Курушко Т.В.¹, Нижникова О.Г.¹, Давыденко О.Г.²

В последние десятилетия значительно расширен спектр моногенных заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене ламина А/С (*LMNA*), который кодирует группу белков, выполняющих важные функции в клеточном ядре. Эта патология отличается множественностью системно-тканевого поражения. Мутации гена *LMNA* являются причиной более десятка различных наследственных заболеваний, получивших название ламинопатии. В клинической практике встречаются кардиальные фенотипы, чаще дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), скелетно-мышечные дистрофии (мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, врожденная и поясно-конечностная) и более редкие формы — липодистрофии, прогероидные фенотипы (акомандибулярная дисплазия, прогерия Хатчинсона-Гилфорда, атипичный синдром Вернера), синдром Малуфа.

Синдром Малуфа, известный сегодня как кардиогенитальный синдром, это редкая врожденная патология с фенотипом ДКМП и овариальным дисгенезом (у женщин) или с первичной тестикулярной недостаточностью (у мужчин), с признаками задержки умственного развития и различными скелетными аномалиями (чаще лицевой дисморфизм и марфано-подобные изменения).

В статье представлен клинический случай пациентки с первичной аменореей, гипогонадизмом, ДКМП, когнитивным дефицитом, недоразвитием вторичных половых признаков, дефицитом массы тела и лицевым дисморфизмом. Лучевые воздействия, вирусный паротит, аутоиммунные заболевания, синдром Тернера исключены. Специфические для мандибуло-акральной дисплазии признаки костной дисплазии отсутствуют. Родственники 1-ой линии родства здоровы. Методом секвенирования был осуществлен поиск мутаций в гене *LMNA*, однако мутаций не обнаружено. Результаты позволяют предположить, что патогенетические механизмы синдрома Малуфа могут иметь не только «ламинную» природу, но и другие генетические причины.

В статье обозначены основные проблемы диагностики и лечения, предложены дифференциальные критерии и клинические признаки орфанного заболевания.

Ключевые слова: мутации гена ламина А/С, дилатационная кардиомиопатия, гипергонадотропный гипогонадизм, ламинопатии, кардиогенитальный синдром, синдром Малуфа.

¹Республиканский научно-практический центр «Кардиология», лаборатория медицинских информационных технологий, Минск; ²Государственное научное учреждение Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, лаборатория нехромосомной наследственности, Минск, Беларусь.

Вайханская Т.Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, Сивицкая Л.Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, Даниленко Н.Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, Курушко Т.В. — врач отделения функциональной диагностики, Нижникова О.Г. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Давыденко О.Г. — д.б.н., чл.-кор. НАН Беларуси, зав. лабораторией нехромосомной наследственности.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat_vaikh@mail.ru

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, КДД — конечно-диастолический диаметр, КСО — конечно-систолический объем, КСД — конечно-систолический диаметр, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФВ ПЖ — фракция выброса ПЖ, ФК — функциональный класс, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS mean — показатель продольной деформации миокарда, среднее значение, *LMNA* — ген, кодирующий белок ядерной ламины.

Рукопись получена 15.06.2016

Рецензия получена 23.06.2016

Принята к публикации 28.06.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 90–94

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-90-94>

AN ORPHAN PHENOTYPE OF CARDIOGENITAL LAMINOPATHY — MALOUF SYNDROME

Vaykhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Danilenko N. G.², Kurushko T. V.¹, Nizhnikova O. G.¹, Davydenko O. G.²

Recent decades significantly increased the spectrum of monogenic diseases associated with mutations in the gene of lamin A/C (*LMNA*), that codes the proteins group performing important functions in the nucleus. This pathology presents with diverse systemic tissue involvement. Mutations of the gene *LMNA* are the cause of more than ten different inherited disorders — laminopathies. In clinical practice, there are cardiac phenotypes common, i.e. dilation cardiomyopathy (DCMP), skeletal-muscular dystrophies (Emery-Dreifuss dystrophy, inherited and limb-leveled) and more rare forms — lipodystrophies, progeroid phenotypes (acromandibular dysplasia, Hutchinson-Gilford progeria, atypical Werner syndrome), Malouf syndrome.

Malouf syndrome, known nowadays as cardiogenital syndrome, is rare inborn pathology with DCMP phenotype and ovarian dysgenesis (females) or primary testicular failure (males), with cognitive delay and variety of skeletal abnormalities (usually facial dysmorphism and marfanoid signs).

The article presents a clinical case of female patient with primary amenorrhea, hypogonadism, DCMP, cognitive deficiency, hypodeveloped secondary gender signs, body mass deficiency, and facial dysmorphism. Radiation, viral parotitis, autoimmunity and Turner syndrome were ruled out. Signs of bone dysplasia typical

for mandibular-acral dysplasia are absent. Relatives of the 1st line are normal. With sequencing method, we searched for mutations in the gene *LMNA*, but there were no mutations. Results make it to suggest that pathogenetic mechanisms of Malouf syndrome are not only of "lamin" nature but of other genetic causes too.

The article also points on the key issues of diagnostics and treatment, presents differential criteria and clinical signs of an orphan disease.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 90–94

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-90-94>

Key words: lamin gene mutations A/C, dilation cardiomyopathy, hypergonadotropic hypogonadism.

¹Republic Scientific-Practical Center "Cardiology", Laboratory for medical information technologies, Minsk; ²State Scientific Institution of genetics and cytology of the National Science Academy of Belarus, Laboratory of non-chromosome inheritance, Minsk, Belarus.

В последние десятилетия спектр заболеваний, вызываемых мутациями в гене ламина А/С и ламин-ассоциированных генах, значительно расширился. Заболевания, вызываемые мутациями в гене ламина А/С (*LMNA*), получили название “ламинопатии”. Мутации *LMNA* являются причиной более десятка различных наследственных заболеваний. Ламинопатии отличаются функциональным и топическим многообразием расстройств. В практике кардиолога ламинопатии встречаются нередко. В этой группе заболеваний по частоте выявления лидируют дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) с дефектами проводимости и болезни, относящиеся к группе мышечных дистрофий, такие как мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса и конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 1В, сопровождающиеся фенотипом ДКМП с нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Более редкими, но заслуживающими не меньшего внимания, являются другие ламинопатии: синдром Малуфа, семейные липодистрофии, мандибулоакральная дисплазия, синдром “сердце-руки” словенского типа и прогерия Хатчинсона-Гилфорда [1].

В течение короткого времени представления ученых о роли ламинов значительно расширились и уже не ограничиваются структурной функцией ядерной оболочки. В последние годы появилось много экспериментальных данных, свидетельствующих о важной роли ламинов в репликации и транскрипции ДНК, организации хроматина, клеточной репликации и дифференцировке [2-5]. Сегодня исследования ученых направлены на изучение патогенных и патофизиологических механизмов, позволяющих понять, каким образом мутации одного гена приводят к развитию такой многосистемной патологии с множественным поражением различных тканей.

Кардиальная ламинопатия (фенотип ДКМП) имеет крайне неблагоприятный прогноз, обусловленный высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие жизнеопасных нарушений сердечного ритма и проводимости. В клинической практике кардиолога генетическая диагностика ламиновых мутаций, ассоциированных с ДКМП, является крайне важным аспектом, так как позволяет определить оптимальную стратегию лечения и своевременную превентивную имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (КВД).

Кардиогенитальный синдром аутосомно-рецессивного типа наследования характеризуется ассоциацией двух основных признаков — кардиомиопатией (дилатационной) и гипогонадизмом (гипергонадотропная форма). В клинической картине заболевания доминируют следующие признаки: задержка умственного развития (в детстве отмечается снижение базовой обучаемости и языковых навыков, а в процессе взросления страдает общий интеллект-

альный потенциал), нарушение развития яичников с задержкой полового созревания (у женщин) или первичная тестикулярная недостаточность (у мужчин), различные костно-кожные аномалии (марфаноподобный габитус) с необычно длинными и тонкими пальцами (арахнодактилия), дисморфизм лица (узкое лицо и маленький подбородок, ретрогнатия, блефароптоз). Также могут встречаться сахарный диабет и патология щитовидной железы. Дополнительными признаками являются аномалия грудной клетки (узкая “куриная грудь”, покатые плечи), дефицит подкожно-жировой клетчатки, низкий мышечный тонус. Микрогнатия и покатые плечи могут имитировать атипичный прогероидный фенотип. Однако у пациентов с синдромом Малуфа не бывает выраженной задержки роста, алопеции и прогрессирующего атеросклероза. Распространенность синдрома пока точно не установлена. В литературе встречаются наблюдения чуть более 20 семей, у которых выявлены признаки кардиогенитального синдрома, вызванного гетерозиготной мутацией в гене *LMNA*.

Первый клинический случай сочетания ДКМП и гипергонадотропного гипогонадизма был представлен в литературе Sacks HN, et al. в 1980г [6]; в сыворотке крови у трех родных братьев, страдающих ДКМП, отмечались повышенные уровни гонадотропинов — фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Позже, в 1985г Malouf J, et al. сообщили о случае застойной кардиомиопатии в сочетании с овариальным дисгенезом у двух сестер, рожденных в браке ливанских шиитских родителей, которые находились в двоюродном родстве; у девочек также наблюдался блефароптоз и костные аномалии носа [7].

Narahara K, et al. в 1992г представил спорадический случай ДКМП у 18-летней девушки с гипергонадотропным гипогонадизмом, легкой умственной отсталостью, с двухсторонним блефароптозом и незначительными скелетными аномалиями (в виде грудного сколиоза, арахнодактилии и широкого костного основания носа). В возрасте 19 лет пациентка умерла вследствие прогрессирующей застойной сердечной недостаточности. При гистологическом исследовании в миокарде был выявлен диффузный интерстициальный фиброз без признаков воспаления, а ткань яичников состояла, основном, из стромальных клеток и малочисленных ооцитов; с трудом визуализировались резидуальные Мюллеровы трубы [8].

L. Chen и L. Lee в 2003г представили прогероидный фенотип у 23-летней иранской пациентки, которая отличалась низкорослостью в подростковом возрасте. У женщины наблюдались признаки склеродермии, ДКМП и гипогонадизма; отмечалось раннее поседение и истончение волос, увеличение мочевой кислоты, остеопороз, остеосклероз и “покатость”

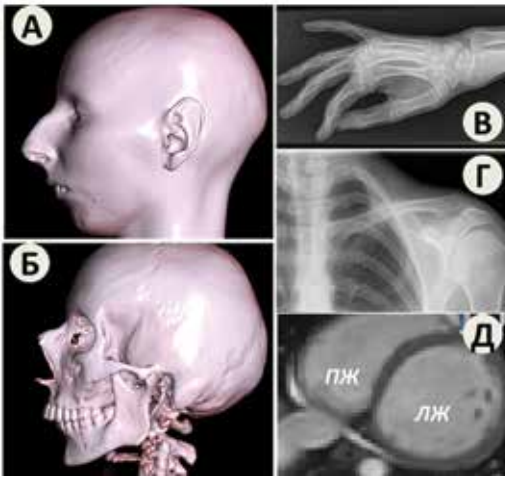


Рис. 1 (А, Б, В, Г, Д). Результаты КТ сканирования скелета и МРТ исследования сердца. А, Б — КТ черепа с 3-D реконструкцией; В, Г — рентгенологическое исследование кисти и ключицы и МРТ исследование сердца (Д).

плеч. У пациентки идентифицировали гетерозиготную миссенс мутацию в гене *LMNA* (A57P) [9]. Диагноз пациентки вызвал острую дискуссию в научной литературе: коллектив Chen L, et al. предположил “атипичный синдром Вернера”, а R. A. Hegele отстаивал гипотезу позднего начала прогерии — синдрома Хатчинсона-Гилфорда [10].

Gürsoy A, et al. в 2006г сообщили о трёх случаях кардиомиопатии и гипергонадотропного гипогонадизма в турецкой семье. В период полового созревания у юноши, с детских лет страдающего ДКМП (осложненной желудочковой тахикардией и рецидивирующей декомпенсацией сердечной недостаточности), выявлена гипоплазия щитовидной железы и первичная тестикулярная недостаточность; в возрасте 15 лет ему проведена ортотопическая трансплантация сердца. У 2-х родных сестер также выявлена ДКМП с гипогонадизмом (1 сестра умерла в возрасте 13 лет), но без патологии щитовидной железы. Родители и младшая сестра были здоровы, и ни один из членов семьи не имел лицевой дисморфизм и не страдал умственной отсталостью [11].

Nguyen D, et al. в 2007г представили клинический случай ДКМП и кожно-костных аномалий у 17-летней девушки восточно-европейского происхождения. Остеопороз с кожными аномалиями — телеангиоэктазией, склеродактилией и пойкилодермией — диагностированы с 8 лет, также отмечалось отставание в физическом развитии (замедление роста и низкий прирост веса). У девушки наблюдались и необычные черты лица: маленькие уши, узкий клювообразный нос и очень маленький подбородок; отмечались признаки кальцификации мягких тканей в области локтей. Авторы предположили диагноз атипичного синдрома Вернера, но мутаций в гене *RECQL2*, ассоции-

рованном с этой патологией, не выявили. Позже идентифицировали гетерозиготную миссенс мутацию в гене *LMNA* (L59R) и диагностировали ламинопатию как нетипичную форму акромандибулярной дисплазии [12]. McPherson E, et al. в 2009г повторно обследовали пациентку и дополнительно сообщили о наличии эндокринологической патологии, в том числе о преждевременной недостаточности яичников и вторичной аменорее, возникших в возрасте 15 лет. Было выявлено неполноценное развитие вторичных половых признаков и повышение в сыворотке крови уровней ФСГ и ЛГ, а при УЗИ органов малого таза были обнаружены репродуктивные аномалии (маточно-яичниковая инфантильность) [12, 13].

Е. McPherson в 2009г представил клинический случай похожего фенотипа у пациентки с ортопедическими аномалиями, выявленными в 10-летнем возрасте (покатые плечи, гипоплазия ключиц, остеопения конечностей), и отсутствием подкожно-жировой ткани с видимой подкожной сосудистой сетью. ДКМП была выявлена в возрасте 12 лет и, несмотря на своевременное наступление менархе (в 12 лет), отмечалось отставание полового развития после вторичной аменореи с 13 лет. Наблюдались признаки овариальной недостаточности с повышением уровней ФСГ, ЛГ и снижением гормона эстрадиола. У пациентки обнаружена гетерозиготная мутация в гене *LMNA* (L59R). В ожидании трансплантации сердца в возрасте 15 лет она умерла от аритмии [12]. Е. McPherson и соавторы отметили фенотипическое сходство между тремя пациентками с кардиомиопатией и гипергонадотропным гипогонадизмом, имевшими близкорасположенные мутации в гене *LMNA* — A57P и L59R. Случаи представлены D. Nguyen в 2007г, L. Chen в 2003г и Е. McPherson в 2009г [10, 12, 13]. Клинические особенности, общие для этих пациенток, демонстрируют следующие признаки: преждевременное угасание функции яичников, ДКМП, липодистрофия, скелетные изменения (узкая грудная клетка и покатые плечи, но не акроостеолитизис) и лицевой дисморфизм (микрогнатия). И хотя внешние признаки у этих пациенток имели частично прогероидные черты, ни у одной из них не было серьезной задержки роста, алопеции или быстро прогрессирующего атеросклероза. Таким образом, McPherson E, et al. (2009г) предположили, что фенотип ДКМП с гипергонадотропным гипогонадизмом обусловлен носительством мутаций в гене ламина А/С (*LMNA*) и представляет собой очевидные признаки новой нозологии ламинопатий — синдрома Малуфа.

Редкий клинический случай из практики

Синдром Малуфа, известный сегодня как ДКМП в сочетании с гипергонадотропным гипогонадизмом (DCM-НН, OMIM 212112), является редкой врожденной патологией с клиническими признаками, включающими фенотип ДКМП, овариальный дисге-

нез (у женщин) или первичную тестикулярную недостаточность (у мужчин), задержку умственного развития, лицевой дисморфизм, различные скелетные и кожные аномалии.

Мы представляем клинический случай пациентки N. 24 лет (рост 176 см, вес 43 кг, ИМТ = 13,9 кг/м²) с первичной аменореей, гипогонадизмом, ДКМП, гипотиреозом, когнитивным дефицитом, недоразвитием вторичных половых признаков, выраженным дефицитом массы тела (вследствие значительного уменьшения подкожной жировой ткани), с узкой грудной клеткой и покатыми плечами, лицевым дисморфизмом (микроретрогнатия, выступающий большой нос). В анамнезе пациентки не выявлено перенесенных лучевых воздействий, вирусного паротита и аутоиммунных заболеваний; стигматы синдрома Тернера отсутствуют. Родители и старшая сестра здоровы. С учетом признаков микроретрогнатии и липодистрофии (истончение слоя подкожно-жировой клетчатки), для исключения диагноза мандибулоакральной дисплазии (MADA, OMIM 248370), проведено рентгенографическое исследование грудной клетки (ключицы), фаланг конечностей и черепа. При КТ сканировании черепа, ключиц и кистей не обнаружено MADA-специфических признаков костной дисплазии [14]: расширения родничковых швов черепа, зубных аномалий, гипоплазии ключиц и акроостеолизиса фаланг (рис. 1 А-Д).

Первые кардиальные жалобы (одышка, слабость, чувство нарушения сердечного ритма) появились у пациентки в возрасте 24 лет. Выполнена электрокардиография: ритм синусовый, ЭОС отклонена влево, признаки ГЛЖ, ПБЛНПГ (ширина QRS 120 мс). При ХМ ЭКГ выявлены: интермиттирующая ПБЛНПГ (33%/сут.); частая полиморфная желудочковая экстрасистолия (19314 ЖЭС; >300 за час), парная ЖЭС (158 куплетов/сут.), желудочковые триплеты (44 раз/сут.), неустойчивая ЖТ (7 комплексов с ЧСС 137 уд./мин). По данным ЭхоКГ и МРТ исследования сердца выявлены признаки ДКМП с систолической дисфункцией ЛЖ и гипертрабекулярным строением верхушки миокарда (рис. 1 Д): ФВ ЛЖ 30%, продольная деформация ЛЖ (GLS) -11,6%; КДД ЛЖ 56 мм, КСД ЛЖ 47 мм, КДО ЛЖ 171 мл, КСО ЛЖ 124 мл; КДО ПЖ 39 мл, КСО ПЖ 22 мл; ФВ ПЖ 47%.

Тест 6 минутной ходьбы — 475 м. Когнитивный тест MMSE (Mini Mental State Examination) составил 19 баллов (11-19 деменция умеренной степени; 20-23 — легкая деменция). Проведено исследование эндомиокардиальных биоптатов сердца: методом ПЦР генетические маркеры 8 кардиотропных вирусов не обнаружены; при гистологии выявлены неспецифические диффузные изменения миоцитов (вариации размеров миоцитов и их ядер), интерстициальный фиброз.

Для оценки гормонального статуса провели исследование фолликулостимулирующего гормона (143,2

мМЕ/мл; менопаузальный диапазон 25,8-134,8 мМЕ/мл), лютеинизирующего гормона (72,5 мМЕ/мл; менопаузальный диапазон 7,7-58,5 мМЕ/мл), эстрадиола (201 пмоль/л; менопаузальный диапазон 0,1-505 пмоль/л), гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон 7,58 мМЕ/мл; референтный диапазон нормы 0,35-4,94 мМЕ/мл, свободный тироксин 10,3 пмоль/л; норма 9,0-19,05 пмоль/л). С помощью УЗИ выявлены признаки гипоплазии щитовидной железы и инфантильность репродуктивных органов.

С согласия пациентки N. проведено генетическое исследование, направленное на поиск мутаций в гене *LMNA*. Биологическим материалом послужили букальные клетки пациентки. В результате секвенирования 12 экзонов гена *LMNA*, прилегающих к ним интронных районов и UTR с обоих концов гена, патогенных мутаций не выявлено. Поиск мутаций в других генах, повлекших развитие синдрома Малюфа, был проведен у пациентки N. методом NGS-секвенирования с использованием панели TruSight Cardiomyopathy Sequencing panel (ILLUMINA). Панель охватывает 46 генов, ответственных за развитие кардиомиопатий. Секвенированием идентифицировано 174 полиморфных локуса в этих генах, из них только 30 удовлетворяли условиям поиска для миссенс-мутаций. Однако эти мутации не приводят к критичным заменам аминокислотных остатков в белке и классифицируются в базе данных dbSNP как “benign” (доброкачественные). Для определения патогенной мутации или сочетанного генотипа по нескольким полиморфным локусам необходимо выполнение сегрегационного анализа: сравнение генотипов пациентки и ее родственников позволит выявить генетические отличия, повлекшие развитие тяжелого фенотипа.

Так как в современных рекомендациях выделено отдельное положение по диагностике ламинового генотипа ДКМП с концепцией ранней имплантации КВД для профилактики ВСС в случае идентификации мутаций гена *LMNA*, дискуссионный вопрос о необходимости имплантации КВД/СРТ-Д пациентке N. с критериями позитивной терапевтической динамики (улучшение ФК NYHA с II до I, повышение ФВ ЛЖ с 30% до 45% на фоне базового лечения СН, преходящая ПБЛНПГ с шириной QRS до 120 мс, — это показания III-A для имплантации ресинхронизирующего устройства и IIa-B показания для установки КВД, согласно рекомендациям ESC-NF 2016г) был решен в пользу медикаментозной терапии и дальнейшего динамического наблюдения [15]. В период 10 месяцев наблюдения, на фоне лечения гормон-заместительными препаратами и базовой терапии СН β-блокатором (метопролол-сукцинат 100 мг/сут.), антагонистом альдостерона (верошпирон 25 мг/сут.), ингибитором АПФ (рамприл 5 мг/сут.) у пациентки не выявлено признаков про-

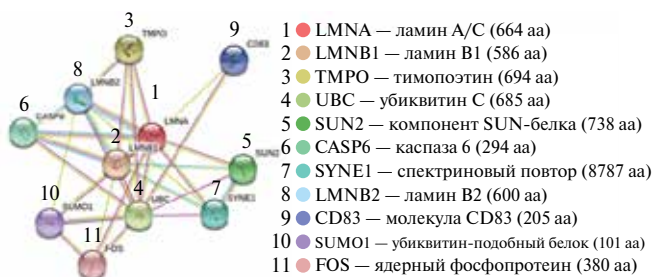


Рис. 2. Функциональные партнеры гена *LMNA*.

грессирования негативного ремоделирования сердца и декомпенсации СН (ФВ ЛЖ 43–45%, КДО ЛЖ 154 мл, непатологическое количество эктопии до 180 ЖЭС/сут., 6МТХ — 504 м).

Обсуждение

Уникальность представленного случая состоит в том, что, несмотря на типичные признаки кардио-генитальной патологии у нашей пациентки N., клинический диагноз синдрома Малюфа не подтвердился генетическим анализом гена *LMNA*. Возможно, существуют и другие генетические факторы (требующие дальнейшего изучения), не только ламин A/C, патогенетически связанные с этой патологией. В 2013г ученые из Словении сообщили о спорадическом случае ДКМП и гипогонадизма у пациентки с признаками синдрома Малюфа (маленький подбородок, двусторонний блефароптоз, удлиненные пальцы и гипотиреоз). И так же, как и в нашем случае, несмотря на типичную клинику кардиогенитального синдрома с наличием специфических признаков синдрома Малюфа, патогенных мутаций гена *LMNA* исследователи не обнаружили [16]. Такие данные позволяют предположить, что патогенетические механизмы синдрома Малюфа могут иметь не только “ламино-вую” природу, но и другие генетические причины.

Литература

- Schreiber KH, Kennedy BK. When lamins go bad: nuclear structure and disease. *Cell* 2013 Mar 14; 152(6): 1365-75.
- Burke B, Stewart CL. The nuclear lamins: flexibility in function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013 Jan; 14(1): 13-24.
- Mewborn SK, Puckelwartz MJ, Abusineh F, et al. Altered chromosomal positioning, compaction, and gene expression with a lamin A/C gene mutation. *PLoS One* 2010 Dec 14; 5(12): e14342.
- Melcer S, Hezroni H, Rand E, et al. Histone modifications and lamin A regulate chromatin protein dynamics in early embryonic stem cell differentiation. *Nat Commun* 2012 Jun 19; 3: 910.
- Kubben N, Adriaens M, Meuleman W, et al. Mapping of lamin A- and progerin-interacting genome regions. *Chromosoma*. 2012 Oct; 121(5): 447-64.
- Sacks HN, Crawley IS, Ward JA, et al. Familial cardiomyopathy, hypogonadism, and collagenoma. *Ann Intern Med* 1980; 93: 813-7.
- Malouf J, Alam S, Kanj H, et al. Hypergonadotropic hypogonadism with congestive cardiomyopathy: an autosomal-recessive disorder? *Am J Med Genet* 1985; 20: 483-9.
- Narahara K, Kamada M, Takahashi Y, et al. Case of ovarian dysgenesis and dilated cardiomyopathy supports existence of Malouf syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 369-73.
- Chen L, Lee L, Kudlow BA, et al. *LMNA* mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet* 2003; 362: 440-5.
- Hegele RA. Drawing the line in progeria syndromes. *Lancet* 2003; 362: 416-7.
- Gursoy A, Sahin M, Ertugrul DT, et al. Familial dilated cardiomyopathy hypergonadotropic hypogonadism associated with thyroid hemiagenesis. (Letter) *Am J Med Genet* 2006; 140A: 895-6.
- Nguyen D, Leistritz DF, Turner L, et al. Collagen expression in fibroblasts with a novel *LMNA* mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 603-8.
- McPherson E, Turner L, Zador I, et al. Ovarian failure and dilated cardiomyopathy due to a novel lamin mutation. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 567-72.
- Agarwal AK, Kazachkova I, Ten S, et al. Severe mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy and progeria in a young girl with a novel homozygous Arg527Cys *LMNA* mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Dec; 93(12): 4617-23.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016; May 20: 1-85.
- Gersak K, Strgulc M, Gorjup V, et al. Dilated cardiomyopathy and ovarian dysgenesis in a patient with Malouf syndrome: A case report. *Molecular Medicine Reports* 2013; 8: 1311-4.

СЛУЧАЙ МИОКАРДИТА ПСЕВДОКОРОНАРНОГО ТЕЧЕНИЯ С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ

Гомбоева С. Б.^{1,2}, Рябов В. В.^{1,2,3}, Шелковникова Т. А.¹, Усов В. Ю.¹, Марков В. А.^{1,3}, Карпов Р. С.^{1,3}

Клинический случай демонстрирует необходимость мультимодальной визуализации сердца при дифференциальном диагнозе острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКС PST) на электрокардиограмме (ЭКГ) у больных с неструктурированной коронарной болезнью сердца (НКСБ). Это позволило верифицировать псевдокоронарный вариант миокардита, назначить этиотропное и патогенетическое лечение. Своевременная диагностика альтернативных причин боли в грудной клетке позволит избежать назначения терапии, перенесшим острый инфаркт миокарда.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 95–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-95-96>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, неструктурированный атеросклероз, миокардит, МРТ сердца.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск; ³БФУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Гомбоева С. Б.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины,

Рябов В. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии, Шелковникова Т. А. — к.м.н., н.с. лаборатории томографических методов исследования, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории томографических методов исследования, Марков В. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии, заведующий кафедрой кардиологии, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gomboboevasayana@gmail.com

ОКС PST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОИМ PST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, НКБС — неструктурированная коронарная болезнь сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, ЭКГ — электрокардиограмма, Эхо-КГ — эхокардиография, РФМК — развернутый фибрин-мономерный комплекс.

Рукопись получена 30.05.2016

Рецензия получена 08.06.2016

Принята к публикации 20.06.2016

CASE OF PSEUDOCORONARY PRESENTATION OF MYOCARDITIS WITH ST SEGMENT ELEVATION

Gomboboeva S. B.^{1,2}, Ryabov V. V.^{1,2,3}, Shelkovnikova T. A.¹, Usov V. Yu.¹, Markov V. A.^{1,3}, Karpov R. S.^{1,3}

Clinical case demonstrates the necessity for multimodal visualization of the heart in differential diagnostics of acute coronary syndrome with ST elevation in patients with non-obstruction coronary heart disease. This made possible to be sure on the diagnosis of pseudocoronary variant of myocarditis, to prescribe etiotropic and pathogenetic treatment. On-time diagnostics of alternative causes of chest pain may help to avoid unnecessary treatments related to acute myocardial infarction.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 95–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-95-96>

Key words: acute coronary syndrome, non-obstructive atherosclerosis, myocarditis, cardiac MRI.

¹RI Cardiology, Tomsk; ²National Research Tomsk State University, Tomsk; ³Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia.

Доступность ранней инвазивной стратегии лечения пациентов с ОКС PST выявила нередкие ситуации, в которых морфологическим субстратом ОКС является нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий или его отсутствие [1–3]. По данным разным авторов частота этих случаев от 2 до 20% [4, 5].

Мы представляем клинический случай псевдокоронарного варианта острого миокардита, расцененного врачом скорой помощи как ОКС PST, что послужило причиной проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе.

Пациент Н, 51 лет, госпитализирован в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии г. Томск 17.12.2015г с жалобами на впервые возникшие интенсивные давяще-жгучие боли за грудиной, слабость, одышку, потливость.

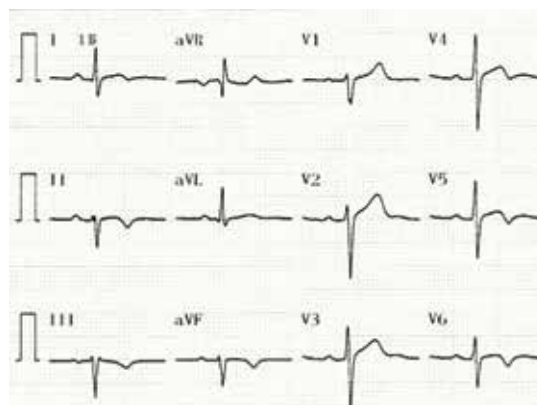
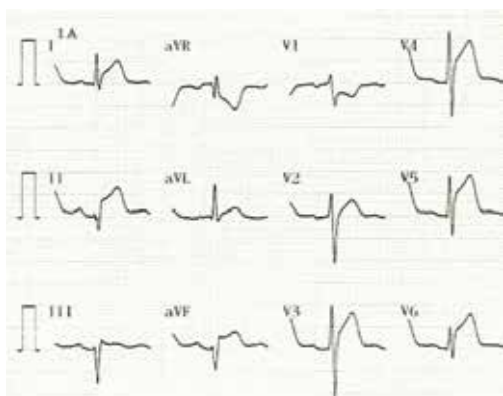
Из анамнеза выяснено, что у больного частые герпетические высыпания на лице, лечения не получал.

В начале декабря 2015г перенес кишечную инфекцию, за медицинской помощью не обращался.

В день поступления давящие жгучие боли за грудиной возникли в покое. Бригада скорой помощи вызвана через 3,5 часа от начала заболевания. На электрокардиограмме выявлена элевация сегмента ST на 2 мВ в I, II, AVL. (рис. 1 А, Б). Диагностирован ОКС PST, выполнен догоспитальный тромболизис.

При поступлении риск по шкале Grace составил 4%, риск кровотечений по шкале CRUSADE — 20%. Выявлен лейкоцитоз, повышение маркеров некроза миокарда, состояние тромботической готовности (гиперфибриногенемия, увеличение РФМК).

Медикаментозная терапия проводилась согласно национальным рекомендациям по лечению больных с ОКС PST. В связи с сохраняющимися изменениями на ЭКГ через 90 минут от начала тромболитической



А

Б

Рис. 1 (А, Б). А — ЭКГ на фоне болевого приступа. Б — ЭКГ на 8-е сутки заболевания.



Рис. 2 (А, Б, В). А — отек миокарда: усиление интенсивности сигнала (режим Fatsat Black Blood). Б — регресс отека миокарда (режим Fatsat Black Blood). В — накопление контраста в отсроченную фазу контрастирования (режим "инверсия — восстановление").

терапии выполнено чрескожное коронарное вмешательство, закончившееся диагностической коронарной ангиографией ввиду отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий.

По Эхо-КГ снижения фракции выброса, нарушений локальной сократимости, гипертрофии миокарда не выявлено.

Рецидивирование болевого синдрома, сопровождавшееся элевацией сегмента ST, повышение кардиоспецифических маркеров некроза миокарда, отсут-

ствие атеросклеротического поражения коронарных артерий обусловили дальнейший диагностический поиск.

По данным МРТ сердца, проведенной на 3-и сутки болезни, выявлено усиление МР-сигнала в режиме Fatsat Black Blood (рис. 2А) и средней интенсивности включения контрастного препарата в субэпикардальные отделы миокарда, без связи с определенным бассейном кровообращения, что свидетельствует о наличии воспалительных изменений в миокарде.

С учетом полученных данных диагностирован острый миокардит (псевдокоронарный вариант) неуточненной этиологии, предположительно герпесвирусной, энтеровирусной этиологии. Назначена этиотропная терапия ацикловиром и интерфероном альфа 2b на 6 месяцев.

По данным повторной МРТ сердца, выполненной через 1 месяц, выявлена позитивная динамика в виде регресса отека миокарда (рис. 2Б) и формирования фиброзной ткани (рис. 2В).

Литература

- Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, Ryabova TR, et al. A clinical case of pseudo-coronary scenario of inflammatory viral cardiomyopathy. Siberian Medical Journal, 2015, 30 (4): 60-5. Russian (Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябова Т.Р. и др. Случай псевдокоронарного варианта клинического течения воспалительной вирусной кардиомиопатии. Сибирский медицинский журнал, 2015: 30 (4): 60-5.
- Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. Circulation, 2014; 7: 285-93.
- Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, et al. Myocarditis or "true" infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: Atherosclerosis, 2015; 241(1): 87-91.
- Kawecki D, Morawiec B, Monney P, et al. Diagnostic Contribution of Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Acute Coronary Syndrome and Culprit-Free Angiograms. Med Sci Monit. 2015; 21: 171-80.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal, 2013; 34 (33): 2636-48.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

МОСКВА, ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» ДЕЛОВОЙ ЦЕНТР (ПЛ. ЕВРОПЫ, 2)

30–31 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА

www.scardio.ru

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru

