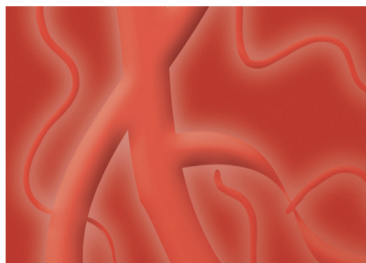


Практична ангіологія[©]



ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практические рекомендации АНА/ASA
по первичной профилактике инсульта 5

ОГЛЯД

Энергетический метаболизм миокарда при сердечной
недостаточности и возможности медикаментозной коррекции
А.Н. Беловол, И.И. Князькова 19

Терапевтические подходы к применению блокаторов
АТ₁-ангиотензиновых рецепторов у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью
А.Н. Беловол, И.И. Князькова 62

ЛЕКЦІЯ

Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції,
атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням
атеросклерозу та хронічного панкреатиту
Д.О. Гонцарюк, Т.М. Христинч, О.І. Федів, Я.М. Телекі 26

СУЧАСНА ПАТОЛОГІЯ ТА НОЗОЛОГІЯ АОРТИ

Клінічна патологія аорти: вступ до проблеми. 32

Розшаровуюча аневризма при медіанекрозі аорти
(синдром Гзеля — Ердгейма): відкриття етіології
Д.Д. Зербіно, Ю.І. Кузик 33

Синдром Марфана: клініко-морфологічний аналіз летальних
випадків (за даними автопсій)
Д.Д. Зербіно, Р.К. Жураєв, Ю.І. Кузик, В.П. Михальчишин. 35

Синдром Марфана: гостре розшарування аорти
з переходом у хронічну форму
Р.К. Жураєв, О.В. Ольхова, Н.Б. Томащук 39

Аневризма аорти на рівні синусів Вальсальви у хворих
із синдромом Марфана
Р.К. Жураєв 41

Синдром Марфана: історичні віхи офтальмологічних критеріїв
та диференціальна діагностика схожих синдромів
О.В. Ольхова, Р.К. Жураєв 44

Хронічна розшаровуюча аневризма аорти
як наслідок медіанекрозу
Л.О. Тишко, Ю.І. Кузик 47

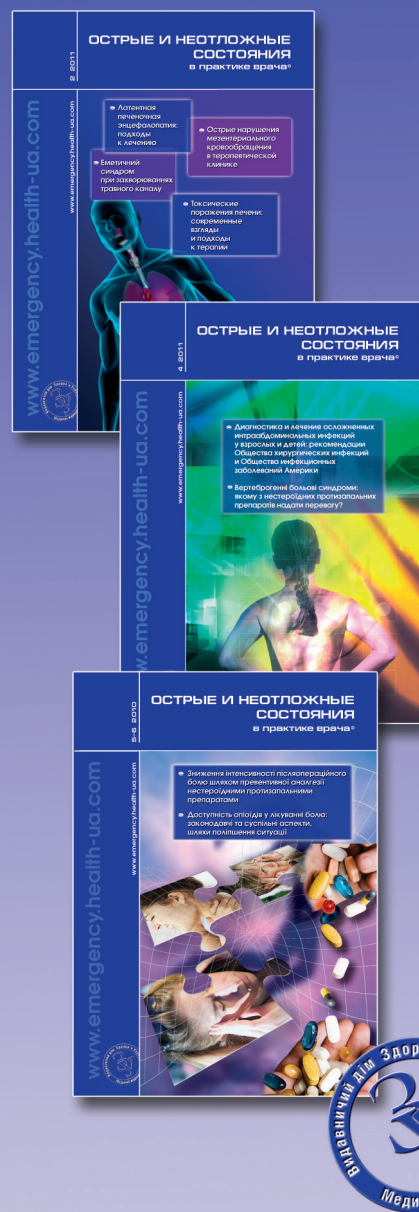
Комп'ютерна статистична периметрія в діагностиці
патології органа зору після оперованої розшаровуючої аневризми
висхідної аорти
О.В. Ольхова 49

Неспецифічний аортоартеріт: сучасний стан проблеми
О.О. Зімба 52

Хвороба двостулкового аортального клапана: особливості
формування та перебігу (огляд літератури і власні дані)
Т.М. Соломенчук, І.М. Кравченко, І.В. Білавка. 56

«Острые и неотложные состояния в практике врача»

Научно-практический
журнал для хирургов,
анестезиологов,
реаниматологов,
травматологов,
неврологов,
ревматологов,
врачей общей практики



Подписной индекс 95403
Тел.: (044) 391-31-40
www.emergency.health-ua.com

Засновник

Ігор Іванченко

Керівник проекту

Тетяна Артюніна

Видавець

ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»

Генеральний директор

Тетяна Артюніна

Медичний консультант

Валерій Кідонь

Шеф-редактор

Євгеній Нагорний

topjsn@gmail.com

Відповідальний секретар

Наталія Сахно

Медичний редактор

Костянтин Кремець

Ірина Кабардінова

Літературний редактор/коректор

Світлана Кабанова

Дизайн/верстка

Олексій Адулов

Директор з маркетингу і реклами

Галина Солом'яна

Solomyanaya@id-zu.com

**Відділ передплати та розповсюдження
(044) 391-31-40**

Алла Калугіна

parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

Підписано до друку 18.05.2012 р.

Друкарня — ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим».

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3

Передплатний індекс — 94976

Тираж 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Статті та макети з позначкою *** публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Захищено авторським правом.

Адреса редакції:

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А,

2-й поверх

Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

Беловол Александр Николаевич

Член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, кафедра внутрішньої медицини №1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету (г. Харків)

Денисюк Виталий Иванович

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Дзяк Георгий Викторович

Академик НАМН України, д.мед.н., професор, ректор Дніпропетровської державної медичної академії (г. Дніпропетровськ)

Долженко Марина Николаевна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Зербино Дмитрий Деонисович

Д.мед.н., академик НАМН України і Української екологічної академії наук, директор інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (г. Львів)

Кобалава Жанна Давидовна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх захворювань і клінічної фармакології Російського університету дружби народів (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії (г. Львів)

Маньковский Борис Никитович

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Митченко Елена Ивановна

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпідемій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Мищенко Тамара Сергеевна

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

Московко Сергей Петрович

Д.мед.н., завідувач кафедри нервових захворювань Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Никульников Павел Иванович

Д.мед.н., завідувач відділом хірургії судин Інституту хірургії і трансплантології НАМН України (г. Київ)

Паньків Владимир Иванович

Д.мед.н., професор, завідувач відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України (г. Київ)

Пархоменко Александр Николаевич

Д.мед.н., професор, завідувач відділенням реанімації і інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Сиренко Юрий Николаевич

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Тронько Николай Дмитриевич

Член-корреспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор Інституту ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комиссаренко (г. Київ)

Фонякин Андрей Викторович

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Научно-дослідницького інституту неврології РАМН (г. Москва)

Яворская Валентина Алексеевна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології і нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (г. Харків)

Практические рекомендации АНА/АSА* по первичной профилактике инсульта

Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности в мире, которая приводит к значительным человеческим и экономическим потерям. Ежегодно в США инсульт диагностируют приблизительно у 795 тыс. жителей. При этом у 610 тыс. лиц он случается в первый раз, а 6,4 млн американцев переносят инсульт повторно [1]. Установлено, что инсульт является причиной 134 тыс. смертей ежегодно и третьей основной причиной смертности в стране после сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний [1]. Однако отмечается прогресс в попытках уменьшения смертельных случаев от инсульта. Наряду с другими организациями, занимающимися здравоохранением, Американской организацией сердца (АНА) была поставлена цель снизить смертность от ССЗ и инсульта на 25% в течение 10 лет [1]. В период с 1996 по 2006 г. показатели смертности от инсульта снизились на 33,4%, тогда как общее количество смертей от инсульта уменьшилось на 18,4% [1]. Таким образом, цель снижения уровня смертности вследствие инсульта на 25% была достигнута в 2008 г. Однако снижение показателей смертности от инсульта было в большей мере отмечено у мужчин, чем у женщин (стандартизированный по возрасту коэффициент мужчины—женщины уменьшился с 1,11 до 1,03) [1]. При этом несмотря на общее снижение смертности от инсульта, количество случаев инсульта могло увеличиваться [2]. За период с 1988 по 1997 г. стандартизированный по возрасту показатель количества госпитализаций повысился на 18,6% (с 560 до 664 случаев на 10 тыс. населения), тогда как общее количество госпитализаций по поводу инсульта увеличилось на 38,6% (с 592 811 до 821 760 случаев ежегодно) [3]. В 2010 г. затраты на лечение этого заболевания были оценены в 73,7 млрд дол. США (прямые и накладные расходы) [1], средний расход на одного человека составил 140 048 дол. [1].

Кроме того, инсульт — одна из ведущих причин длительно сохраняющихся функциональных нарушений (20% выживших пациентов нуждаются в стационарном лечении и наблюдении в течение 3 мес, а 15–30% и совсем остаются инвалидами) [1]. Инсульт — это заболевание, изменяющее жизнь, ко-

торое оказывает влияние не только на самих пациентов, но и на членов их семей, а также на тех людей, которые заняты в сфере оказания медицинской помощи. Вспомогательный анализ показывает, что для более чем половины людей, находящихся в группе риска, случай инсульта рассматривается как худший вариант по сравнению со смертельным исходом [4]. Несмотря на лечение пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ), внутривенным тканевым активатором плазминогена и возможность проведения других неотложных методов терапии, наилучшим методом снижения риска развития инсульта является эффективная профилактика [5–7]. Первичная профилактика является особенно важной, поскольку > 77% инсультов диагностированы впервые [1]. Количество повозрастных случаев в Оксфордшире (Великобритания) уменьшилось на 40% за 20-летний период при увеличении применения профилактического лечения и общего сокращения факторов риска [9]. Те, кто ведет здоровый образ жизни, на 80% меньше подвержены риску первого инсульта по сравнению с теми, кто ведет другой образ жизни [8]. Благодаря подробному определению лиц с высоким риском развития или склонных к инсульту в приведенных ниже разделах, можно легче выявить таких больных, и им могут быть назначены конкретные мероприятия.

Данное руководство содержит обзор данных по различным факторам риска развития инсульта, научно обоснованные рекомендации по снижению риска первого инсульта и представляет собой полный пересмотр отчета 2006 г. [9]. Важным изменением является более широкий диапазон настоящих новых рекомендаций. В то время как в 2006 г. отчет был сфокусирован на ИИ в связи с частичным совпадением факторов риска и стратегий профилактики, это пособие также затрагивает сведения о кровоизлияниях в мозг с первоочередной ориентацией на индивидуальную профилактику. В ходе работы авторская группа использовала систематические обзоры литературы (с момента последнего обзора, который был опубликован в 2006 г., и до апреля 2009 г.), ссылки на ранее опубликованные рекомендации, личные данные и мнения экспертов для того, чтобы обобщить

*АНА — Американская ассоциация сердца; АSА — Американская ассоциация инсульта.



имеющиеся данные, исправить пробелы нынешних знаний и подготовить рекомендации с использованием стандартных критериев АНА. Все члены авторской группы имели возможность комментировать рекомендации и утвердили окончательный вариант документа.

Не поддающиеся изменению факторы риска

Не поддающиеся изменению факторы риска развития инсульта — это те факторы, на которые, как правило, невозможно повлиять, однако с их помощью можно выявить группы повышенного риска и улучшить их качество жизни. Несмотря на то, что генетическую предрасположенность невозможно модифицировать, все же существуют методы лечения пациентов с определенными генетическими условиями.

Возраст

Инсульт считается возрастным заболеванием, однако в последние годы повысилась частота случаев детских инсультов [13, 14]. Хотя у более молодой возрастной группы (25–44 года) риск развития инсульта ниже [15], проблема общественного здравоохранения является актуальной и для этой популяции из-за значительного снижения работоспособности в активный период жизни.

Пол

Инсульт чаще отмечается у мужчин, чем у женщин [2, 21]. Частота случаев возрастного инсульта также выше у мужчин (основано на частоте случаев, зависящих от возраста, рассчитанных для слоев населения, определяемых по расовой или этнической принадлежности). Это заключение правильно как для ишемического, так и для геморрагического инсульта [2, 16, 20, 22, 23]. Исключения составляют лица, находящиеся в возрастной группе 35–44 года, и те, которые старше 85 лет [23, 24].

Генетические факторы

Метаанализ группового исследования показал, что положительный семейный анамнез по инсульту повышает риск его развития приблизительно на 30% (относительный риск (ОР) 1,3; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,2 до 1,5; $p < 0,00001$) [42]. Вероятность случая инсульта у обоих однояйцевых близнецов в 1,65 раза выше, чем для двуяйцевых [42]. Из всех видов инсульта кардиоэмболический инсульт менее всего передается по наследству по сравнению с другими подтипами ИИ [43]. Женщины с положительным семейным анамнезом более подвержены инсульту, чем мужчины [44]. Повышение риска развития этого заболевания, определяемое положительным семейным анамнезом, может быть опосредовано различными механизмами, — включая:

- 1) генетическое наследование факторов риска возникновения инсульта;
- 2) наследование предрасположенности к воздействию таких факторов риска;

3) семейное разделение культурных факторов, факторов образа жизни и окружения,

4) взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды.

Для определения зависимости риска возникновения инсульта от низкой массы тела при рождении необходимо проведение дополнительных исследований. Генетические факторы могут быть классифицированы как потенциально изменяемые, но конкретной генной терапии в настоящее время не существует, поэтому они были размещены в разделе «немодифицируемые». Необходимо учитывать, что для некоторых факторов, обусловленных генетической предрасположенностью или причиной, доступны определенные методы лечения (например болезнь Фабри).

Рекомендации

1. Изучение семейного анамнеза может быть полезным для выявления лиц, которые могут подвергаться повышенному риску развития инсульта (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A).
2. Не рекомендуется проводить генетический скрининг населения с целью профилактики первого случая инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности C).
3. Генетическое консультирование может проводиться пациентам с редкими генетически обусловленными причинами инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).
4. Лечение определенных генетических состояний, которые способствуют развитию инсульта (например болезнь Фабри), может быть полезным, однако не было доказано снижение риска развития инсульта и эффективность лечения (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).
5. Не рекомендуется проводить обследование пациентов с риском развития миопатии вследствие приема статинов (ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы), если рассматривается начальный этап терапии статинами в настоящее время (класс рекомендаций III, уровень доказательности C).
6. Не рекомендуется проводить неинвазивные методы диагностики неразрывавшихся внутричерепных аневризм у пациентов, у которых есть один родственник с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) или внутричерепной аневризмой (класс рекомендаций III, уровень доказательности C).
7. Важно проводить неинвазивный скрининг с целью выявления неразрывавшихся внутричерепных аневризм у пациентов с двумя и более родственниками первой степени родства с САК или внутричерепными аневризмами (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [89].
8. Не рекомендуется универсальный скрининг внутричерепных аневризм, обусловленных мутацией менделевских генов (класс рекомендаций III, уровень доказательности C).



9. Может рассматриваться проведение неинвазивных методов диагностики неразорвавшихся внутричерепных аневризм у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и одним или более родственников с этим заболеванием и САК или внутричерепной аневризмой (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).
10. Следует рассматривать проведение неинвазивного скрининга с целью выявления неразорвавшихся внутричерепных аневризм у пациентов с цервикокраниальной фибромускулярной дисплазией (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).
11. Не рекомендуется в настоящее время назначать дозированный прием антагонистов витамина К, опираясь на данные фармакогенетики (класс рекомендаций III, уровень доказательности C).

Убедительно подтвержденные документальными доказательствами и модифицируемые факторы риска

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска возникновения как ИИ, так и внутримозгового кровоизлияния. Наблюдается непрерывная, устойчивая, независимая, прогностически и этиологически значимая зависимость риска возникновения инсульта от повышенного артериального давления (АД) [90]. Для обычного диапазона АД, включая нормальные неповышенные показатели, достоверна закономерность — чем выше АД, тем выше риск развития инсульта [91]. Риск возникновения инсульта прогрессивно повышается с повышением АД и, в соответствии с седьмым докладом Объединенного национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению высокого артериального давления (JNC 7), для лиц с пониженным уровнем АД рекомендуется ограничить медикаментозное лечение [90]. По этим причинам в качестве средств снижения АД у пациентов с повышенным АД, не страдающих АГ («прегипертензия» — систолическое АД (САД) — 120–139 мм рт. ст. или диастолическое АД (ДАД) — 80–89 мм рт. ст.), рекомендуются немедикаментозное лечение и изменение образа жизни [92].

В настоящем документе рекомендуется поддерживать САД/ДАД на уровне < 140/90 мм рт. ст. для большинства людей и на уровне < 130/80 мм рт. ст. у лиц с сахарным диабетом (СД) [90]. Имеет ли более низкий уровень АД другие преимущества неизвестно. В метаанализе, в котором сравнивались исследования (в одном из них изучались более интенсивные методы терапии, а в другом — менее интенсивные), было выявлено снижение риска развития инсульта на 23% при более интенсивном лечении, а также тенденция лучшего снижения риска развития инсульта при большем снижении АД [101]. Однако в большинстве исследований не проводились данные при уровне АД < 140/90 мм рт. ст. В наибольшем

исследовании, изучавшем различные уровни целевого АД, не было выявлено различий в частоте возникновения инсульта в группах пациентов с АГ, у которых средний уровень ДАД достигал 85,2; 83,2 и 81,1 мм рт. ст. [105].

Выводы и обсуждение. АГ является наиболее важным, убедительно подтвержденным документальными доказательствами, фактором риска возникновения инсульта; и лечение АГ является одним из наиболее эффективных стратегий для предотвращения как ишемического, так и геморрагического инсульта. Среди различных возрастных групп, включая лиц в возрасте старше 80 лет, несомненную эффективность для предотвращения инсульта приносит лечение АГ. Проблема АГ остается неразрешенной в обществе, и необходимо разрабатывать, исследовать и внедрять дополнительные программы по улучшению приверженности к лечению.

Рекомендации

1. В соответствии с JNC 7, рекомендуются регулярные измерения АД и назначение соответствующего лечения, включая как изменение образа жизни, так и фармакологическую терапию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
2. Уровень САД должен быть < 140 мм рт. ст., а ДАД — < 90 мм рт. ст., потому как именно эти показатели связаны с наиболее низким риском инсульта и ССЗ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Курение

Практически каждая многовариантная оценка факторов риска развития инсульта определяет курение как потенциальный фактор риска развития ИИ, который практически в 2 раза повышает его развитие (после корректировки других факторов риска). Данные исследований, накопленные на основании изучения более возрастных групп, также доказывают дозозависимый эффект, и этот результат также распространяется на женщин молодого возраста вне зависимости от принадлежности к какой-либо этнической группе [114]. Курение также связано с 2–4-кратным повышением риска САК [115–118]. Однако данные по кровоизлияниям в мозг противоречивы. Метаанализ 32 исследований выявил, что ОР ИИ составляет 1,9 (95% ДИ 1,7–2,2) для курящих по сравнению с некурящими, ОР САК — 2,9 (95% ДИ 2,5–3,5) и ОР геморрагических инсультов — 0,74 (95% ДИ 0,56–0,98) [120].

Выводы и обсуждение. Курение повышает риск развития ИИ и САК, однако данные по кровоизлиянию в мозг неубедительны. Эпидемиологические исследования показывают снижение риска развития инсульта при отказе от курения. Несмотря на существование эффективных программ, способствующих отказу от курения, данные показывают, что для долгосрочного снижения риска инсульта участия в таких программах недостаточно.

**Рекомендації**

1. На основании результатов эпидемиологических исследований, отчетливо показывающих связь между курением и возникновением ИИ и САК, рекомендуется воздержание от курения для некурящих и отказ для курильщиков (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).
2. Данные о том, что воздержание от табачного дыма снижает риск спонтанного инсульта, отсутствуют, однако рекомендуется избегать табачного дыма, основываясь на эпидемиологических данных, выявляющих риск других ССЗ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C).
3. Как часть общей стратегии по отказу от курения могут быть полезны консультирование, никотинзаместительная терапия и применение пероральных препаратов. Уровень потребления табака должен быть рассмотрен для каждого пациента индивидуально (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Сахарный диабет

Лица с СД имеют повышенную предрасположенность к атеросклерозу и повышенный уровень проатерогенных факторов риска, особенно АГ, и атипичный уровень липидов крови. В 2007 г. у 17,9 млн (5,9%) американцев отмечали СД, а у 5,7 млн это заболевание было невыявленным [153]. Вместе эти две группы составляли 10,7% населения США.

Как в исследованиях пациентов с инсультом с помощью метода случай—контроль, так и в проспективных эпидемиологических исследованиях был подтвержден тот факт, что СД независимо повышает риск ИИ, причем ОР увеличивается в 1,8–6 раз [154]. Данные, полученные из Центров по контролю над заболеваниями и их предотвращению (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), показали, что в период с 1997 по 2003 г., распространенность самооценки инсульта в зависимости от возраста составила 9% среди больных СД в возрасте старше 35 лет [155].

В трех исследованиях изучалось воздействие ослабленной гликемии на сердечно-сосудистую патологию у пациентов с СД 2-го типа. В исследовании Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) принимали участие 10 251 пациентов (средний возраст — 62 года), у которых средний уровень гликогемоглобина составлял 8,1% [162]. Участники были случайным образом разделены на группы, в одной из которых применялась интенсивная (с целью достичь уровня гликогемоглобина < 6,0%), а в другой — стандартная (уровень целевого гликогемоглобина — 7,0–7,9%) терапия. Исследование завершилось раньше, чем было запланировано, из-за повышения общей смертности в группе интенсивной терапии без существенного различия в количестве фатальных и нефатальных инсультов. В исследовании Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamacroN MR Controlled Evaluation (ADVANCE) принимали участие 11 140 пациентов (средний возраст — 66,6 года) с СД

2-го типа. При этом в группе интенсивного лечения для снижения гликемии использовались несколько стратегий [163]. Средние уровни гликогемоглобина были 6,5 и 7,4% за 5 лет соответственно. Применение интенсивной терапии не оказало никакого воздействия на риск развития сердечно-сосудистой патологии или инсульта без летального исхода по сравнению с группой стандартной терапии. Как и в других исследованиях, отличий в количестве случаев макрососудистых заболеваний, включая инсульт, в обеих группах не отмечалось. На основании доступных в данный момент времени результатов клинических исследований видно, что не существует доказательств того факта, что снижение гликемии снижает краткосрочный риск развития макрососудистых заболеваний, включая инсульт, у пациентов с СД 2-го типа. Для долгосрочного предотвращения микроангиопатических осложнений у больных СД 2-го типа Американская ассоциация диабета рекомендует поддержание уровня гликогемоглобина < 7,0% [165]. Вопрос — снижает ли контроль этого уровня долгосрочный риск сердечно-сосудистой патологии и инсульта — требует дополнительных испытаний.

В исследовании The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) изучалось добавление ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) к текущей схеме лечения у пациентов с высокой степенью риска. Дополнительное обследование 3577 пациентов с СД, у которых ранее отмечали сердечно-сосудистую патологию или дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска (общая популяция — 9541 пациент), показало снижение первичного исхода инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистой патологии на 25% (95% ДИ 12–36; $p = 0,0004$) и уменьшение количества инсультов на 33% (95% ДИ 10–50; $p = 0,0074$) [172]. Неизвестно, являются ли эти результаты следствием применения иАПФ или снижения АД. В исследовании The Losartan Intervention for End point Reduction in Hypertension (LIFE) сравнивалось воздействие блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) сочетанно с блокатором β -адренорецептора у 9193 пациентов с первичной АГ (160–200/95–115 мм рт. ст.) и гипертрофией левого желудочка, выявленной при помощи электрокардиографии (ЭКГ), в течение более чем 4 лет [173]. Снижение АД было отмечено в каждой из групп. Сравнивались две схемы лечения в подгруппе из 1195 пациентов, у которых был выявлен СД при предварительном анализе [174]. В группе лечения БРА было отмечено снижение основных ССЗ на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,58–0,98) и незначительное уменьшение количества инсультов на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,55–1,14).

В исследовании ADVANCE рассматривался также вопрос — даст ли применение фиксированной комбинации периндоприла и андапамида у 11 140 пациентов с СД 2-го типа снижение основных макрососудистых и микрососудистых патологий по сравнению с плацебо [175]. После 4,3-летнего периода проведения соответствующих мероприятий



у субъектов исследования, которым был предписан прием комбинации, отмечалось снижение АД в среднем на 5,6/2,2 мм рт. ст. Риск основных сосудистых патологий снизился на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00; $p = 0,04$), однако уменьшение количества случаев основных макроаскулярных патологий, включая инсульт, не было отмечено.

В исследованиях с применением статинов или любыми другими воздействиями на пациентов с высоким риском ССЗ, включая наличие СД, не всегда возможно определить их влияние на возникновение инсульта. В 2008 г. были обработаны данные, полученные от 18 686 пациентов с СД (1466 больных с СД 1-го типа и 17 220 пациентов с СД 2-го типа), для определения влияния снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1,0 ммоль/л (приблизительно 40 мг/дл). В течение последующего 4,3-летнего периода применения соответствующих мероприятий было отмечено 3247 случаев основных сердечно-сосудистых патологий с пропорциональным снижением общей смертности на 9% при снижении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82–1,01; $p = 0,02$) и снижение смертности от ССЗ на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,76–1,00; $p = 0,008$). Отмечалось также уменьшение случаев инфаркта миокарда или других ССЗ (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,87; $p < 0,0001$) и инсульта (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,93; $p = 0,0002$).

Сахарный диабет, ацетилсалициловая кислота и инсульт. Преимущества терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) для предотвращения ССЗ, включая инсульт, у пациентов с СД остаются невыясненными. В Японии было проведено исследование среди 163 медицинских учреждений с участием 2539 пациентов с СД 2-го типа, в анамнезе которых не отмечается атеросклеротических сосудистых заболеваний [190]. Пациенты первой группы принимали АСК в дозе 81 или 100 мг/сут, а второй — не принимали вообще. По прошествии 4,3-летнего периода было отмечено 154 случая атеросклероза (68 в группе АСК — 13,6 на 1000 человеко-лет и 86 в группе без АСК — 17,0 на 1000 человеко-лет; ОР 0,80; 95% ДИ 0,58–1,10; $p = 0,16$). В группе АСК отмечен лишь один случай инсульта с летальным исходом по сравнению с пятью случаями в группе больных, не принимавших АСК. Таким образом, результатов исследования оказалось недостаточно для выявления влияния приема АСК на инсульт.

В нескольких больших исследованиях, связанных с первичной профилактикой, проводился анализ подгрупп пациентов с СД. Метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration, охватывающий 287 рандомизированных исследования, показал влияние антиагрегантной терапии (в основном АСК) у 135 тыс. пациентов по сравнению с контрольной группой [191]. Было отмечено незначительное уменьшение количества тяжелых сосудистых патологий на 7%, включая инсульт, в подгруппе из 5126 пациентов с СД.

Выводы и обсуждение. Глобальная программа, которая включает тщательный контроль АД при лече-

нии иАПФ или БРА, позволяет снизить риск развития инсульта у пациентов с СД. Гликемический контроль уменьшает количество микрососудистых заболеваний, однако не существует доказательств того, что улучшение контроля гликемии снижает риск развития инсульта. Правильно проведенные исследования показывают, что лечение пациентов с СД статинами снижает риск возникновения первого инсульта. Хотя в исследовании VA-NIT анализ данных показал, что гемфиброзил снижает риск инсульта у мужчин с СД и дислипидемией, а в исследованиях FIELD и ACCORD не было выявлено преимуществ воздействия фибратов в первом и добавления фенофибрата к статину во втором исследовании.

Рекомендации

1. Рекомендуется контроль АД у пациентов с обоими типами СД в рамках программы по снижению риска развития ССЗ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
2. Лечение АГ у взрослых пациентов с СД с помощью иАПФ или БРА является достаточно успешным (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
3. Для снижения риска возникновения первого инсульта рекомендуется лечение взрослых больных с СД (особенно тех, у кого есть дополнительные факторы риска) статинами (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
4. Для пациентов с СД следует рассматривать назначение монотерапии фибратами, чтобы снизить риск развития инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).
5. Добавление фибратов к статинам для применения у пациентов с СД не является эффективным (класс рекомендаций III, уровень доказательности B).
6. Эффективность применения АСК с целью снижения риска развития инсульта не была отмечена у пациентов с СД, однако назначение АСК может быть полезным для лиц с высоким риском развития ССЗ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).

Дислипидемии

В таблице описан общий подход к лечению дислипидемии, основанный на рекомендациях национальной программы National Cholesterol Education Program (NCEP) Комитета по лечению взрослых пациентов (Adult Treatment Panel) III [221, 222]. Статины снижают уровень ХС ЛПНП на 30–50% в зависимости от формы и дозы. Лечение статинами снижает риск развития инсульта у пациентов с атеросклерозом или высоким его риском [223, 224]. В одном метаанализе 26 исследований, который включал данные более 90 тыс. пациентов, было установлено, что статины снижают риск всех видов инсультов примерно на 21% (95% ДИ 15–27%) [223]. Средний уровень ХС ЛПНП в контрольной группе в исследованиях, включенных в этот метаанализ, варьировал от 124 до



188 мг/дл, среднее значение — 149 мг/дл. Было установлено, что риск развития всех видов инсульта снижался на 15,6% (95% ДИ 6,7–23,6%) для каждого снижения ХС ЛПНП на 10%. В другом метаанализе рандомизированных исследований применения статинов в комбинации с другими стратегиями профилактики, который включил 165 792 пациента, было показано, что каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (39 мг/дл) был причиной уменьшения количества случаев инсульта на 21,1% (95% ДИ 6,3–33,5; $p = 0,009$) [225].

Положительное воздействие статинов на ИИ более всего связано с их способностью уменьшать развитие заболевания или вызывать ремиссию атеросклероза. Метаанализ исследований влияния статинов показал, что величина снижения уровня ХС ЛПНП обратно пропорционально коррелирует с развитием каротидной толщины интима-медиа [223]. Более того положительное воздействие на каротидную толщину интима-медиа увеличивается при повышении интенсивности статинотерапии [226–228]. Воздействие липидокорректирующей терапии на риск ИИ другими группами препаратов не установлено. Ниацин повышает уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижает уровни концентрации липопротеина (а) в плазме крови. Долгосрочное наблюдение за пациентами мужского пола, у которых ранее был диагностирован инфаркт миокарда и которые участвовали в проекте Coronary Drug Project, показало, что лечение ниацином приводило к уменьшению количества летальных исходов, включая случаи, связанные с ССЗ [229].

Рекомендации

1. Лечение статинами (гиполипидемическими препаратами) в дополнение к терапевтическому изменению образа жизни для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, отраженного в руководствах NCEP, рекомендуется для первичной профилактики ИИ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или определенными состояниями высокого риска, такими как СД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
2. Для пациентов с гипертриглицеридемией может быть рекомендовано лечение производными фиброевой кислоты, но их эффективность в профилактике ИИ не установлена (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).
3. Применение никотиновой кислоты может быть рекомендовано для лечения пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП или повышенным содержанием липопротеина (а), но ее эффективность в профилактике ИИ у таких пациентов не установлена (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).
4. Лечение с добавлением других гиполипидемических препаратов (таких как производные фиброевой кислоты, секвестранты желчных кислот, ниацин и эзетимиб) может быть рекомендовано для пациентов, которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП при лечении с помощью статинов или не переносят статины, однако эффективность этих методов лечения в снижении риска развития инсульта не установлена (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).

Таблица. Дислипидемии: руководящие рекомендации по лечению [221, 222]

Фактор риска	Цель	Рекомендации
ХС ЛПНП		
≤ 1 факторы риска ИБС	ХС ЛПНП < 160 мг/дл	Диета, контроль массы тела и физическая активность. Рекомендуется медикаментозная терапия, если уровень ХС ЛПНП > 190 мг/дл. Медикаментозная терапия по выбору при уровне ХС ЛПНП 160–189 мг/дл
> 2 факторов риска ИБС и 10-летний риск ИБС < 20%	ХС ЛПНП < 130 мг/дл	Диета, контроль массы тела и физическая активность. Рекомендуется медикаментозная терапия, если уровень ХС ЛПНП > 160 мг/дл
> 2 факторов риска ИБС и 10-летний риск ИБС 10–20%	ХС ЛПНП < 130 мг/дл или по выбору ХС ЛПНП < 100 мг/дл	Диета, контроль массы тела и физическая активность. Рекомендуется медикаментозная терапия, если уровень ХС ЛПНП > 130 мг/дл (по выбору > 100 мг/дл)
ИБС или эквивалент риска ИБС (10-летний риск > 20%)	ХС ЛПНП < 100 мг/дл или по выбору ХС ЛПНП < 70 мг/дл	Диета, контроль массы тела и физическая активность. Рекомендуется медикаментозная терапия, если уровень ХС ЛПНП > 130 мг/дл. Медикаментозная терапия по выбору при уровне ХС ЛПНП 70–129 мг/дл
Отсутствие ХС ЛПВП у лиц с уровнем триглицеридов > 200 мг/дл	Цели на 30 мг/дл выше, чем цели ХС ЛПНП	То же, что и для уровня ХС ЛПНП с целью 30 мг/дл и выше
Низкий уровень ХС ЛПВП	Консенсусная цель не определена	Контроль массы тела и физическая активность. Уровень ХС ЛПНП. Следует считать оправданным назначение ниацина (никотиновой кислоты) или фибрата для лиц с высоким риском и уровнем ХС ЛПВП < 40 мг/дл
Липопротеины (а)	Консенсусная цель не определена	Лечение других атеросклеротических факторов риска у пациентов с высоким уровнем липопротеинов (а). Оправданно назначение ниацина (с немедленным высвобождением или пролонгированного действия) вплоть до 2000 мг/дл с целью снижения уровня липопротеинов (а), по выбору сопутствующий гликемический контроль и контроль ЛПНП



Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) даже при отсутствии клапанного порока сердца связана с 4–5-кратным повышением риска развития ИИ вследствие тромбоза в ушке левого предсердия [235]. Установлено, что около 2,3 млн американцев отмечают подтвержденную или пароксизмальную ФП [235]. Тромбоз, связанная с ФП, является причиной около 10% случаев ИИ и в основном у лиц пожилого возраста [236]. Значение абсолютной частоты случаев инсульта составляет в среднем около 3,5% в год на человека у лиц в возрасте 70 лет, у которых отмечают ФП, однако риск варьирует в 20-кратном диапазоне среди пациентов в зависимости от возраста и других клинических показателей [237, 238]. ФП является также независимым прогностическим фактором повышения смертности [239]. Как и хроническая, пароксизмальная ФП является причиной повышения риска возникновения инсульта [240].

У пациентов с ФП следует проводить первичную профилактику инсульта, поскольку ФП диагностируется перед инсультом у большинства пациентов. Однако у меньшей части больных связанные с ФП инсульты случаются без предварительного диагностирования этого заболевания. Изучение активного скрининга пациентов с ФП в возрасте старше 65 лет в качестве первичной профилактики позволяет установить, что измерение пульса подготовленным персоналом повышает возможность выявления недиагностированной ФП [241, 242]. Систематическое измерение пульса во время повседневных визитов в клинику с последующим проведением ЭКГ у пациентов с аритмичным пульсом позволяет в 60% случаев выявить ФП [241].

Выводы и обсуждение. ФП является основным широко распространенным независимым фактором риска ИИ. Применение строго дозированного варфарина является высокоэффективным методом предотвращения инсульта и летальных исходов у пациентов с данным заболеванием. Существует несколько утвержденных стратификационных схем долгосрочной антикоагуляционной терапии ФП для определения тех пациентов, которым она принесет наибольшую или наименьшую пользу. Однако возможны значительные вариации прогнозируемого риска в зависимости от применяемой схемы. Существуют различные рекомендации по стратификации риска развития инсульта, что приводит к возникновению путаницы по этому вопросу и отсутствию единой антитромботической профилактики. Дополнительные исследования с целью определения оптимальной схемы скорее всего приведут к определению более равномерной антитромботической профилактики и лучшим результатам предотвращения инсульта.

Варфарин в адекватных дозах редко применяется у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП. Разработка безопасных, легких в применении пероральных антикоагулянтов может улучшить соотношение польза/риск. Большие рандомизированные исследования применения новых пероральных коагулянтов

(например прямых ингибиторов тромбина, ингибиторов фактора Ха) проводились ранее, а также проводятся в настоящее время, и поэтому следует ожидать появления новых методов лечения. Вопрос о том — является ли интенсивная терапия системной АГ методом снижения риска кардиоэмболического инсульта при ФП — остается клинически важным, однако невыясненным. Для безопасности назначения антитромботических препаратов, в особенности у лиц пожилого возраста, может быть весьма полезным проведение крупномасштабной магнитно-резонансной томографии церебральных микрогеморрагий с целью прогнозирования макроинсульта.

Рекомендации

1. Проведение активного скрининга с целью выявления ФП у пациентов старше 65 лет в учреждениях первой медицинской помощи (с помощью измерения пульса с последующим проведением ЭКГ) может быть полезным (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).
2. Терапия варфарином в адекватной дозе (целевое значение международного нормализованного отношения — 2,0–3,0) рекомендуется всем пациентам с неклапанной ФП с предположительно высоким риском развития инсульта, которые хорошо переносят варфарин. Это также относится ко многим больным с неклапанной ФП и предположительно умеренным риском развития инсульта (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
3. Антиагрегантную терапию АСК рекомендуется проводить пациентам с ФП при низком и умеренном риске развития инсульта с учетом пожелания пациентов, оценки риска кровотечения при приеме антикоагулянта, а также доступности высококачественного мониторинга антикоагуляции (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
4. Для пациентов с ФП, которые подвергаются высокому риску развития инсульта и которым не подходит терапия антикоагулянтами, может быть целесообразной двойная антиагрегантная терапия АСК и клопидогрелом, обеспечивающая (хотя и повышает риск кровотечений) более серьезную защиту от инсульта, чем прием только АСК (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).
5. Пациентам пожилого возраста с ФП необходим агрессивный контроль АД в сочетании с антитромботической профилактикой (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Другие сердечно-сосудистые заболевания

Ликвидация возможных сердечных источников эмболии является важным методом снижения риска развития инсульта. Кардиогенная эмболия является причиной почти 20% ИИ [278]. Криптогенные инсульты зачастую связаны с кардиогенной эмболией [279]. Кардиоэмболические инсульты сами по себе отмечаются довольно редко и связываются с большим неврологическим дефицитом при госпитализации, при



выписке и по истечении 6 мес по сравнению со случаями инсульта, не связанного с кардиоэмболией [280]. Кардиоэмболические инсульты составляют более 40% от общего количества криптогенных инсультов [279, 281]. Предположение о том, что различные формы ССЗ повышают риск развития инсульта, требует тщательной диагностической оценки [279, 282].

Сердечно-сосудистые факторы, связанные с повышенным риском развития инсульта, включают аритмию предсердий (например ФП, синдром слабости синусового узла), тромбоз левого предсердия, первичную опухоль сердца, вегетации и искусственный клапан сердца [279]. К другим сердечно-сосудистым факторам, повышающим риск развития инсульта, могут быть отнесены дилатационная кардиомиопатия, болезнь коронарных артерий, порок сердца и эндокардит. Инсульт может возникнуть у пациентов с сердечным катетером, имплантированным электрокардиостимулятором, и у перенесших аортокоронарное шунтирование [283, 284]. Повышение риска связано не только с самими процедурами, но и с их продолжительностью [285].

Выводы и обсуждение. Многие сердечно-сосудистые состояния, которые могут привести к инсульту, указываются в рекомендациях АНА/ААА. Оценка воздействия открытого овального окна на возникновение инсульта у пациентов не учитывалась из-за низкого риска развития цереброваскулярных нарушений. Роль атеросклеротических артериальных бляшек как независимого фактора риска криптогенных инсультов остается невыясненной, и для изучения первичной профилактики этого фактора исследований не проводили.

Рекомендации

1. Практические рекомендации АНА/ААА представляют стратегии по снижению риска развития инсульта у пациентов с различными ССЗ (включая приобретенные пороки сердца, нестабильную стенокардию, хроническую стабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда) [315].
2. Не рекомендуется скрининг таких ССЗ, как открытое овальное окно, при отсутствии неврологических условий или специфических сердечных причин (класс рекомендаций III, уровень доказательности А).
3. Для профилактики инсульта целесообразно назначать варфарин пациентам с инфарктом миокарда (с подъемом сегмента ST на ЭКГ) и пристеночным тромбозом или акинетическим сегментом левого желудочка (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности А).

Бессимптомный стеноз сонных артерий

Наличие атеросклеротического стенозного повреждения во внечерепной внутренней сонной артерии или каротидного синуса повышает риск развития инсульта. Рандомизированные исследования показывают, что профилактическое проведение каротидной эндоarterэктомии (КЭЭ) у избранных пациентов со стено-

зом сонных артерий умеренно снижает риск развития инсульта по сравнению с теми, которым проводилась только медикаментозная терапия [316–318].

При гемодинамически значимом каротидном стенозе возникают снижение АД, уменьшение кровотока, или и то и другое. Это происходит по причине стенозного уменьшения диаметра сосуда на 60%. Этот факт был установлен с помощью катетерной ангиографии в исследовании NASCET [319]. В этом исследовании сравнивалась величина минимального остаточного просвета на уровне стеноза с диаметром наиболее дистальной внутренней сонной артерии там, где стенки артерии параллельны. Рассчитывается стеноз по формуле: $\text{стеноз} = (1 - R/D) \times 100\%$.

Эндоваскулярное лечение бессимптомного стеноза. Каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) проводится довольно часто [330], однако исследований, демонстрирующих преимущество использования КЭЭ или медикаментозного лечения у пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий, недостаточно. Исследование SAPHIRE показало, что эффективность КЭЭ не превышает (в пределах 3%; $p = 0,004$) КАС (основываясь на комбинированных данных относительно исхода инфаркта миокарда или летального исхода в течение 30 дней, или летального исхода по неврологическим причинам, или ипсилатерального инсульта в течение 31–365 дней) для группы пациентов с высоким риском развития инсульта [331]. Приблизительно у 70% пациентов с бессимптомным стенозом была отмечена частота развития инфаркта миокарда или смерти в пределах 5,4% при стентировании и 10,2% при КЭЭ ($p = 0,20$) за 30 дней. После 1 года первичную конечную точку отмечали у 9,9% пациентов после стентирования и у 21,5% после КЭЭ ($p = 0,02$). Анализ исходов по истечении 3 лет в исследовании SAPHIRE показал, что у пациентов, перенесших КАС, показатель смертности был выше (20,0%), чем у лиц, подвергшихся КЭЭ (10,1%) [332], что поставило вопрос о долгосрочном значении применения процедуры для группы пациентов с высоким риском заболевания. Также в этом исследовании отсутствовала контрольная группа пациентов с бессимптомным стенозом, которым была бы назначена только медикаментозная терапия.

Выводы и обсуждение. После проведения сравнительных исследований по применению только медикаментозной терапии и комплексного использования медикаментозной терапии и КЭЭ для пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий первая стратегия получила преимущество. Результаты недавних исследований показали, что у пациентов со стенозом, получавших только медикаментозную терапию, количество инсультов в год уменьшилось на $\leq 1\%$. [338–340]. Также преимущество имеет операционная терапия с соответствующей интраоперационной подготовкой и оборудованием. Хотя абсолютный показатель снижения риска развития инсульта при КЭЭ у пациентов с бессимптомным стенозом очень низкий, но все же положительный эффект реваскуляризации может быть нивелирован применением



медикаментозной терапии [338]. Вопрос положительного эффекта применения КЭЭ при бессимптомном каротидном стенозе у женщин остается открытым [341]. Полученные данные от пациентов с высоким операционным риском за 30-дневный, 1- и 3-летний периоды не дают ответа на вопрос, необходимо ли для этой группы больных проводить любые реваскуляризационные процедуры. Для сравнения применения КАС и КЭЭ необходимы дополнительные данные. Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США не одобряет применение КАС при бессимптомном стенозе.

Рекомендации

1. Пациенты с бессимптомным стенозом сонных артерий должны быть обследованы с целью выявления других, поддающихся лечению факторов риска развития инсульта с дальнейшим применением соответствующих изменений образа жизни и назначением медикаментозной терапии (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).
2. Выбирая бессимптомных больных для реваскуляризации сонных артерий, следует руководствоваться оценкой сопутствующих заболеваний, продолжительности жизни, а также других индивидуальных факторов. Этот выбор должен включать подробное обсуждение соотношения польза/риск этой процедуры с учетом пожеланий пациентов (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).
3. При отсутствии противопоказаний рекомендуется применение АСК в сочетании с КЭЭ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).
4. Может быть полезным профилактическое применение КЭЭ (при которой опасность осложнений и смертности составляет < 3%) для тщательно отобранных пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий (минимум 60% — по результатам ангиографии, 70% — по подтвержденным данным ультразвуковой доплерографии) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A). Следует отметить, что польза от хирургического вмешательства может быть ниже, чем ожидалось, на основе результатов рандомизированных исследований, и указанный порог осложнений (3%) может быть завышенным из-за промежуточного влияния медикаментозной терапии.
5. Может быть рекомендовано профилактическое стентирование сонных артерий для тщательно отобранных пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий ($\geq 60\%$ — по результатам ангиографии, $\geq 70\%$ — по подтвержденным данным ультразвуковой доплерографии или $\geq 80\%$ — по данным компьютерной томографической ангиографии или магнитно-резонансной ангиографии, если стеноз, по данным ультразвукового исследования, составил 50–69%). Преимущество реваскуляризации над существующей медикаментозной терапией точно не установлено (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).

6. Не определена польза стентирования сонных артерий в качестве альтернативы КЭЭ для бессимптомных пациентов с высоким риском хирургического вмешательства (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).
7. Не рекомендуется популяционная диагностика бессимптомного стеноза сонных артерий (класс рекомендаций III, уровень доказательности B).

Серповидно-клеточная анемия

Серповидно-клеточная анемия (СКА) является аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием, связанным с таким нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение — так называемый гемоглобин S. Несмотря на многочисленность клинических проявлений, обычно СКА проявляется в начале жизни в виде тяжелой гемолитической анемии с болезненными приступами в конечностях и костях (закупорка сосудов), бактериальными инфекциями, инфарктами и инсультами. Другими симптомами являются инсульты, вызванные когнитивными нарушениями, выявленными при магнитно-резонансной томографии, а также бессимптомная гиперинтенсивность белого вещества [342, 343].

Выводы и обсуждение. Транскраниальная доплеро-сонография (ТДС) может применяться для выявления СКА у детей с высоким риском развития инсульта и которым может быть необходима гемотрансфузионная терапия. Несмотря на то что оптимальные интервалы для скрининга не определены, эта процедура остается наиболее действенным методом для оценки риска развития инсульта. Улучшить прогнозирование можно при помощи определения скорости кровотока в передней церебральной артерии, моделирования лабораторных или генетических переменных. По данным STOP II, при прекращении гемотрансфузионной терапии даже у тех пациентов, у которых ее применение обусловило снижение риска инсульта на основании критериев ТДС, остается 50% возможность повторного повышения риска или возникновения инсульта. Необходимо развивать альтернативную методику поддерживающей терапии, которая безопаснее, чем гемотрансфузионная терапия, поскольку существует необходимость в активном лечении, несмотря на наличие ТДС и риска токсичности при повторяющихся трансфузиях. Методы исследования, отличающиеся от ТДС (например магнитно-резонансные методы), необходимо систематически сравнивать и объединять с ТДС для улучшения оценки риска развития инсульта. Необходимо получить данные о риске развития инсульта и его профилактике у взрослых пациентов со СКА. Следует также разработать стратегию проведения профилактики для взрослых пациентов.

Рекомендации

1. Обследование детей с СКА с помощью ТДС необходимо проводить начиная с 2 лет (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).



2. Хотя оптимальный интервал скрининга не установлен, есть основания проходить обследование чаще детям младшего возраста и лицам с аномальными показателями скорости кровотока при ТДС для выявления показаний для дальнейших вмешательств (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).
3. Трансфузионная терапия (целевое снижение гемоглобина S от базового уровня на $> 90\%$ — $< 30\%$) эффективна для снижения риска развития инсульта у детей с повышенным риском возникновения этого заболевания (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).
4. В ожидании назначения дальнейшего обследования возможно продолжение трансфузии даже тем пациентам, у которых скорость кровотока нормализуется согласно данным ТДС (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).
5. У детей с высоким риском развития инсульта, которые не могут или не желают подвергаться регулярному переливанию эритроцитарной массы, может быть целесообразным применение гидроксимочевны или трансплантация костного мозга (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).
6. Не установлены критерии отбора детей по данным магнитно-резонансной томографии и ангиографии для трансфузионной терапии с целью первичной профилактики инсульта, и эти исследования не рекомендуется проводить вместо ТДС (класс рекомендаций III, уровень доказательности B).
7. У взрослых пациентов с СКА необходимо оценивать все известные факторы риска развития инсульта и проводиться контроль в соответствии с общими рекомендациями данного раздела (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Гормональная терапия в постменопаузальный период

Данные Women's Health Initiative (WHI) — рандомизированного исследования, в котором изучалось воздействие конъюгированного конского эстрогена в комбинации с медроксипрогестерон ацетатом и плацебо у женщин в возрасте 55–79 лет, стали основой для практики применения этих препаратов в качестве терапии в постменопаузальный период [372]. Несмотря на то что в более ранних исследованиях по вторичной профилактике инсульта таких, как The Heart Estrogen Replacement Study [373] и The Women Estrogen Stroke Trial [374], не было показано защитного воздействия, по данным WHI, были сделаны выводы о повышении риска при применении любой терапии, содержащей конский эстроген [371–375]. Таким образом, согласно практическим рекомендациям АНА по сердечно-сосудистой профилактике у женщин не рекомендовано назначать гормональную терапию для предотвращения ССЗ [376].

В исследовании WHI был проведен дополнительный анализ определенных подгрупп женщин для выявления у них высокой степени риска развития инсульта [377]. Применение конского эстрогена обу-

словливало риск развития ИИ (ОР 1,55; 95% ДИ 1,19–2,01) и в меньшей степени риск геморрагического (ОР 0,64; 95% ДИ 0,35–1,18). Не было выявлено разницы в этиологии инсульта, его степени тяжести или летальном исходе [377]. У женщин без ССЗ в анамнезе риск был выше (ОР 1,73; 95% ДИ 1,28–2,33), чем у пациенток с отмеченными ранее ССЗ (ОР 1,01; 95% ДИ 0,58–1,75). У женщин в возрасте 50–59 лет риск был ниже (ОР 1,09; 95% ДИ 0,54–2,21), чем у пациенток в возрасте 60–69 лет (ОР 1,72; 95% ДИ 1,17–2,54) и в возрастной группе 70–79 лет (ОР 1,52; 95% ДИ 1,02–2,29) [377]. Хотя группа изначально состояла из женщин европеоидной расы, во время корректировки в зависимости от исследуемого препарата было определено, что для женщин негроидной расы риск возникновения инсульта был выше (ОР 3,48; 95% ДИ; 1,12–10,8) и оставался практически неизменным для лиц европеоидной расы (ОР 1,67; 95% ДИ, 1,12–2,50) [377]. Никакие другие факторы такие, как применение АСК или статинов, или изменение АД (зависимая от времени переменная) не были связаны со снижением или повышением риска развития инсульта [377].

Выводы и обсуждение. Повышение риска развития инсульта связывается с применением гормональной заместительной терапии опробованными препаратами, содержащими конский эстроген/медроксипрогестерон ацетат. Не рекомендуется применять для профилактики инсульта ралоксифен или тамоксифен, к тому же ралоксифен повышает риск возникновения инсульта с летальным исходом. Также повышает риск развития инсульта и прием тиболона. Постоянно проводятся дальнейшие рандомизированные исследования альтернативных форм гормональной терапии, хотя первичные результаты являются промежуточным измерением субклинического атеросклероза, а не инсульта. При применении гормональных препаратов при других показаниях необходимо подавать информацию об оценке риска сосудистых заболеваний, которая может быть взята из результатов клинических исследований.

Рекомендации

1. Гормональная терапия (конъюгированными конскими эстрогенами с/без медроксипрогестерона ацетата) не следует применять для первичной профилактики инсульта у женщин в постменопаузальный период (класс рекомендаций III, уровень доказательности A).
2. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, такие как ралоксифен, тамоксифен или тиболон не следует применять для первичной профилактики инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности A).

Оральные контрацептивы

Вопрос о том способствует ли применение оральных контрацептивов (ОК) повышению риска развития инсульта (в особенности ИИ) остается дискуссионным. Прежде всего, это происходит вследствие противоречивости результатов испытаний, различия в географическом положении исследуемых групп и недостаточности



рандомизированных контролируемых исследований. Данные о риске возникновения инсульта при применении ОК большей частью взяты из старых исследований препаратов в высоких дозах (первые поколения ОК содержали > 50 мг эстрадиола) [387, 388]. В результате метаанализа 16 испытаний типа случай-контроль и групповых исследований в период 1960–1999 гг. было определено, что применение ОК связано с 2,75-кратным повышением вероятности возникновения инсульта (95% ДИ, 2,24–3,38) [389]. В другом метаанализе 20 испытаний, опубликованных в 1970–2000 гг., в котором исследования были распределены по дизайну (случай-контроль и групповые), в групповых исследованиях не было выявлено никакого повышения риска развития инсульта, тогда как в испытаниях методом случай-контроль применение ОК показало повышение риска (отношение шансов (ОШ) 2,13; 95% ДИ, 1,59–2,86) [390]. Только в 2 из 4 групповых исследованиях отмечены разные виды инсультов, при этом риск повышался для тромботического инсульта, а для геморрагического — нет [390]. В дополнительном метаанализе исследований, проведенных в 1980–2002 гг., которые были направлены на изучение комбинаций ОК в низких дозах (только второго и третьего поколения) также было выявлено соизмеримое повышение риска при применении ОК (ОШ 2,12; 95% ДИ, 1,56–2,86) [25].

Выводы и обсуждение. Риск развития инсульта при применении ОК является низким. У определенной группы женщин (более старшего возраста, курящих, у которых отмечают АГ, СД, ожирение, холестеринемии и протромботические изменения) этот риск может быть выше. Оценка основывается на данных, прежде всего, исследований случай-контроль и лишь незначительная часть — групповых. При этом и в тех и в других количество женщин с инсультом незначительно. Повышение риска развития инсульта у женщин без дополнительных факторов риска связывалось с применением ОК в низких дозах. Если такой риск существует, то он весьма низкий [25, 389, 390, 401].

Рекомендации

1. Применение ОК может быть опасным для женщин с дополнительными факторами риска (например, курение может привести к тромбоэмболии) (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) [390, 402].
2. Для тех, кто решил принимать ОК, несмотря на повышенный риск связанный с этим, целесообразным является агрессивная терапия факторов риска развития инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [390, 392, 402].

Неправильная диета и питание

Огромное количество доказательств свидетельствуют о том, что диета, как основной модифицируемый фактор риска развития ИИ, играет значительную роль в патогенезе повышения АД. В недавнем научном отчете АНА отмечалось, что некоторые аспекты питания приводят к повышению АД [403], особенно, избыточное употребление соли, недостаточный

прием калия, избыточная масса тела, употребление алкоголя в высоких дозах и неправильная схема питания. Лица негроидной расы более чувствительны к повышению АД вследствие высокого употребления соли, недостатка калия и неоптимальной диеты [403]. При этих условиях изменения в диете ведут к существенному уменьшению расовых различий возникновения инсульта и повышения АД [403].

В экспериментальных исследованиях некоторые аспекты питания связывают с риском развития инсульта. В метаанализе было выявлено, что употребление в пищу большого количества фруктов и овощей ассоциировано со сниженным риском развития инсульта [404]. У больных, употреблявших в пищу < 3 порций фруктов и овощей в день, ОР ИИ был ниже, чем у лиц, которые употребляли от 3 до 5 порций в день (ОР 0,88; 95% ДИ, 0,79–0,98) и > 5 порций в день (ОР 0,72; 95% ДИ, 0,66–0,79). Соотношение дозозависимого эффекта распространяется и на более высокие количества употребляемых порций [405]. Так, в анализе исследований Nurses' Health Study и Health Professionals' Follow-Up [405] ОР возникновения инсульта составлял 0,69 (95% ДИ, 0,52–0,92) для лиц с наибольшим квинтилем употребления овощей и фруктов, по сравнению с больными с наименьшим квинтилем. Средний прием в наиболее высоком квинтиле был 10,2 порции фруктов и овощей у мужчин и 9,2 порции — у женщин. Риск развития инсульта снизился на 6% (95% ДИ, 1–10) при увеличении употребления фруктов и овощей на 1 порцию в день. Как было отмечено в отчете Dietary Guidelines for Americans, ежедневное употребление фруктов и овощей остается на низком уровне при среднем потреблении < 5 порций в день [406].

Выводы и обсуждение. На основе доказательств, полученных в эпидемиологических и рандомизированных исследованиях, можно сделать вывод, что соблюдение диеты со сниженным содержанием натрия, богатой на овощи и фрукты (специальная диета для лечения АГ) снижает риск развития инсульта. Было проведено несколько рандомизированных исследований клинических исходов. В отчете Dietary Guidelines for Americans рекомендуется прием натрия на уровне < 2,3 г/сут (100 ммоль/сут) для большинства населения. Для лиц негроидной расы с АГ среднего и пожилого возраста рекомендуется более низкий уровень применения натрия, поскольку эти группы лиц наиболее чувствительны к снижению АД при уменьшении потребления натрия. В Dietary Guidelines for Americans рекомендуется прием калия в минимальном количестве 4,7 г/сут (120 ммоль/сут).

Рекомендации

1. Для снижения АД рекомендуется уменьшение потребления натрия и повышение потребление калия (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
2. Рекомендуется соблюдение специальной диеты для лечения АГ — с большим содержанием в рационе фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов, а также уменьшенным содержанием насыщенных



- жиров, что также снижает АД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
3. Полезной является диета с высоким содержанием калия (богатая фруктами и овощами), которая может снизить риск развития инсульта (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Недостаточная физическая активность

Недостаточная физическая активность оказывает неблагоприятное влияние на здоровье, включая повышение риска общей смертности, смертности от ССЗ, заболеваемости ССЗ и инсультом. В рекомендациях Physical Activity Guidelines for Americans (2008) приведен тщательный обзор и выводы о том, что у мужчин и женщин с нормальной физической активностью риск развития инсульта или смертности на 25–30% ниже, чем у менее активных людей [427]. В двух других мета-анализах были получены аналогичные результаты [428, 429]. Эффект может быть получен от различных видов активности — физической активности в свободное время; активности, связанной с производством; или от прогулок. Соотношение активность—риск инсульта не зависит от пола и возраста. Данные по зависимости от расы и этничности весьма незначительны.

Профилактическое воздействие физической активности может быть частично опосредовано ее ролью в снижении АД и контроле другими факторами риска ССЗ, включая СД и избыточную массу тела. С физической активностью связаны и другие биологические механизмы, включая снижение концентраций фибриногена в плазме крови и активности тромбоцитов, а также увеличение активности активатора плазминогена в плазме крови и содержания ХС ЛПВП [435–437].

Выводы и обсуждение. Сидячий образ жизни связан с неблагоприятным влиянием на здоровье, включая повышение риска развития инсульта. Клинические исследования возможности снижения риска первого инсульта при постоянных физических нагрузках не проводились. Доказательства, полученные в обсервационных исследованиях, являются довольно убедительными для рекомендации применения повседневных физических нагрузок в качестве профилактики предотвращения инсульта.

Рекомендации

1. Рекомендуется увеличение физической активности, так как это связано со снижением риска развития инсульта (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).
2. Рекомендации относительно аэробной физической активности: взрослым следует заниматься не менее 150 мин (2 ч 30 мин) в неделю при умеренной интенсивности или 75 мин (1 ч 15 мин) в неделю при высокой интенсивности упражнений (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Ожирение и распределение жировой ткани

Традиционная классификация весовой категории определяется индексом массы тела (ИМТ — масса

тела человека в кг, разделенная на квадрат роста в м). Лица с ИМТ 25–29,9 кг/м² относятся к группе с избыточной массой тела (предожирение); те, у кого ИМТ > 30 кг/м² — к группе с ожирением [438]. Центральное ожирение обычно измеряется индексом талия—бедро или окружностью талии. Клинически центральное ожирение определяется в случае, когда окружность талии составляет > 102 см (40 дюймов) у мужчин и 88 см (35 дюймов) у женщин.

В большом количестве проспективных исследований изучалось соотношение между массой тела (показателями ожирения) и случаями инсульта. В мета-анализе была выявлена нелинейная зависимость между ИМТ и смертностью. В диапазоне значений ИМТ 25–50 кг/м² при каждом увеличении этого показателя на 5 кг/м² риск смертности от инсульта увеличивался на 40%. В диапазоне значений ИМТ 15–25 кг/м² соотношения между ИМТ и смертностью от инсульта выявлено не было, даже после исключения из группы курящих больных.

ИМТ высоко коррелирует с окружностью талии и другими показателями ожирения. В исследованиях, изучавших зависимость влияния ИМТ на количество абдоминального телесного жира, наличие последнего было устойчивым прогностическим фактором риска развития инсульта. Прямое соотношение ИМТ и инсульта сохраняется в плуовариантном анализе контроля других сердечно-сосудистых факторов риска (АД, липиды в плазме крови, СД, инсулинорезистентность), хотя величина этой зависимости снижается. Такое снижение величины соотношения происходит вследствие частичного опосредования воздействия ожирения на другие факторы риска развития инсульта.

Выводы и обсуждение. Существует много доказательств того, что усиление ожирения связано с повышением риска развития инсульта. Для значений ИМТ > 25 кг/м² это соотношение является прогрессирующим, прямым, дозозависимым, а для диапазона < 25 кг/м² такого соотношения не выявлено. Хотя и не проводилось клинических исследований по изучению воздействия снижения массы тела на статистику инсульта, все же оно связано со снижением АД (см. раздел «Артериальная гипертензия») и, таким образом, может снизить риск возникновения инсульта.

Рекомендации

3. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением уменьшение массы тела рекомендуется для снижения АД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
4. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением, уменьшение массы тела рекомендуется для снижения риска развития инсульта (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Stroke 2011, 42:517–584.

Перевод подготовил Дмитрий Квитчастый

Инструкция по медицинскому применению препарата Корвитин (Corvitin)

Состав: действующее вещество: корвитин, который является комплексом кверцетина с пивидоном; 1 флакон содержит корвитин, являющийся комплексом кверцетина с пивидоном, который готовится по прописи: кверцетина (в перерасчете на 100% сухое вещество) — 0,05 г, пивидона с молекулярной массой 7100–11 000 (в перерасчете на безводное вещество) — 0,45 г; **вспомогательное вещество:** натрия гидроксид.

Лекарственная форма. Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Капилляростабилизирующие средства. Биофлавоноиды.

Код АТС C05C X10**.

Фармацевтические характеристики

Основные физико-химические свойства: сухая пористая масса от светло-желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета, гигроскопическая.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Кверцетин, что входит в состав препарата, имеет свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за клеточный биосинтез оксида азота, протеиназ. Ингибирующее действие кверцетина на мембранотропные ферменты и, прежде всего, на 5-липоксигеназу сказывается на замедлении синтеза лейкотриенов LTC₄ и LTB₄. Наряду с этим кверцетин дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие при ишемическом и реперфузионном поражении сердца. Препарат проявляет также антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, снижает выработку цитотоксического супероксид аниона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов и снижает уровень их активации. Замедляя продукцию противовоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-8, препарат влияет на уменьшение объема некротизированного миокарда и на усиление репаративных процессов.

Защитный механизм действия препарата связан также с предотвращением повышения концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и активации агрегации, с замедлением процессов тромбогенеза.

Препарат восстанавливает региональное кровообращение и микроциркуляцию без заметных изменений тонуса сосудов, увеличивая реактивность микрососудов.

Корвитин нормализует церебральную гемодинамику при ишемических поражениях, уменьшает коэффициент асимметрии мозгового кровотока при ишемическом инсульте.

Фармакокинетика. При однократной внутривенной инфузии препарата быстро повышается концентрация кверцетина в крови. После введения препарата в дозе 10 мг/кг максимальная концентрация кверцетина отмечается через 50 с после начала введения и составляет 123 мкг/мл, из них 75 мкг/мл — в клеточных элементах крови и 48 мкг/мл — в плазме крови. Период полувыведения кверцетина из крови, плазмы и форменных элементов крови составляет, соответственно, $0,73 \pm 0,03$; $0,85 \pm 0,01$; $0,77 \pm 0,02$ мин.

Наряду с быстрым метаболизмом кверцетина в организме отмечается длительное фармакологическое действие, которое может быть связано с фармакологически активными метаболитами, в частности с халконом, что значительно повышает текучесть липидов клеточных мембран. После введения препарата связь кверцетина с белками плазмы крови составляет более 98%. Быстро разносится по кровеносному руслу и проникает из крови в ткани. Кверцетин проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, метаболизируется в печени.

Выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов.

Клинические характеристики

Показания:

- комплексная терапия при остром нарушении коронарного кровообращения и инфаркте миокарда;
- комплексная терапия при остром ишемическом нарушении мозгового кровообращения (ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки) и хронических ишемических заболеваниях головного мозга;
- лечение и профилактика реперфузионного синдрома при хирургическом лечении больных облитерирующим атеросклерозом брюшной аорты и периферических артерий;

Противопоказания:

- индивидуальная чувствительность к кверцетину и/или другим компонентам препарата;
- выраженная артериальная гипотензия;
- детский возраст.

Способ применения и дозы

Физиологический раствор натрия хлорида 0,9% в количестве 15 мл вводят шприцом во флакон с Корвитином, флакон встряхивают до полного растворения лиофилизированного порошка. Раствор, который образовался во флаконе, переносят в емкость с физиологическим раствором натрия хлорида 0,9%, что остался. Общее количество физиологического раствора — 50 мл.

При остром инфаркте миокарда в комплексной терапии для быстрого воздействия на поврежденные участки мышцы сердца:

- в 1-е сутки — Корвитин вводится внутривенно в дозе 0,5 г сразу после госпитализации, через 2 ч и через 12 ч;
- на 2-е и 3-и сутки — Корвитин вводят в дозе 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч;
- на 4-е и 5-е сутки — Корвитин вводят в дозе 0,5 г 1 раз в сутки.

Вводить на протяжении 15–20 мин.

При остром инсульте в комплексной терапии для быстрого воздействия на поврежденные участки головного мозга:

- в 1-е сутки — Корвитин вводят внутривенно в дозе 0,5 г сразу после госпитализации, через 2 ч и через 12 ч;
- на 2-е и 3-и сутки — Корвитин вводят в дозе 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч;
- в период с 4-е по 10-е сутки — Корвитин вводят в дозе 0,5 г 1 раз в сутки.

Вводить на протяжении 15–20 мин.

При хирургическом лечении больных облитерирующим атеросклерозом брюшной аорты и периферических артерий, при реперфузионном синдроме за 10 мин до снятия зажима с аорты вводят внутривенно 0,5 г препарата, разведенного в 150 мл физиологического раствора натрия хлорида 0,9%. Последующее введение в аналогичной дозе повторяют через 12 ч, на 2–5-е сутки — вводят в дозе 0,25 г 2 раза в сутки.

Вводить на протяжении 30–40 мин.

Побочные эффекты. Препарат хорошо переносится больными. Однако при быстром внутривенном введении или в комбинации с органическими нитратами возможно возникновение временной умеренной артериальной гипотензии. Также были отмечены единичные случаи следующих побочных реакций:

- со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, онемение языка, тремор, озноб, шум в ушах, возбуждение или общая слабость;
- аллергические реакции: уртикарные высыпания, крапивница, зуд, анафилактический шок;
- другие: гиперемия лица, боль за грудиной, затрудненное дыхание.

Передозировка. Случаи передозировки Корвитином не описаны.

Особенности применения

Вводить внутривенно капельно. Препарат применяется в комбинации с антиангинальными, противоритмическими, антитромбоцитарными и фибринолитическими средствами. Препарат Корвитин нельзя одновременно вводить с другими растворами лекарственных средств!

Применение в период беременности или кормления грудью. Применять препарат в период беременности не рекомендуется. При необходимости применения препарата в период кормления грудью кормление рекомендуется прекратить.

Дети. Нет опыта применения препарата у детей.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортными средствами или работе с другими механизмами. Информации относительно способности Корвитина влиять на скорость реакции при управлении автотранспортными средствами или работе с другими механизмами не поступало.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

В комплексе с органическими нитратами Корвитин может вызывать артериальную гипотензию. Одновременное применение препарата с фибринолитиками приводит к повышению эффективности тромболитической терапии.

Не рекомендуется применять как растворитель для препарата Корвитин растворы глюкозы, реополиглюкина и др.

Препарат Корвитин нельзя одновременно вводить с другими растворами лекарственных средств.

Препарат применяется в комбинации с антиангинальными, противоритмическими, антитромбоцитарными и фибринолитическими средствами.

Условия хранения. Хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не более 25 °С.

Инструкция по медицинскому применению препарата Квертин (Quertin)

Состав лекарственного средства: действующее вещество: кверцетин; 1 таблетка содержит 40 мг (в перерасчете на 100% сухое вещество) кверцетина; вспомогательные вещества: пектин, глюкозы моногидрат, сахароза, ароматизатор апельсин, магния стеарат, тальк.

Лекарственная форма. Таблетки жевательные. Таблетки овальной формы желтого с зеленоватым оттенком цвета с вкраплениями, с двояковыпуклой поверхностью и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Ангиопротекторы. Прочие капилляростабилизирующие средства.

Код АТС C05C X10**.

Флавоноид кверцетин представляет собой агликон многих растительных флавоноидных гликозидов, в том числе рутина. Фармакологические свойства препарата Квертин обусловлены выраженной антиоксидантной его активностью. Благодаря капилляростабилизирующим свойствам, связанным с антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием, препарат снижает проницаемость капилляров. Квертин обладает противовоспалительным действием, что обусловлено блокадой липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, снижением синтеза лейкотриенов, серотонина и других медиаторов воспаления.

Квертин проявляет гастропротекторное действие, а также обладает радиопротекторной активностью (после рентген- и гамма-облучений).

Кардиопротекторные свойства Квертина обусловлены повышением энергетического обеспечения кардиомиоцитов, благодаря антиоксидантному действию и улучшению кровообращения.

Репаративные свойства Квертина заключаются в ускоренном заживлении ран. Препарат может влиять на процессы ремоделирования костной ткани, он проявляет стойкую иммуномодулирующую активность.

Экспериментально определены также диуретические, спазмолитические, антисклеротические свойства. Квертин способен нормализовать артериальное давление и стимулировать высвобождение инсулина, угнетать синтез тромбосана, замедлять агрегацию тромбоцитов.

Квертин также связывается с рецепторами эстрогенов. Благодаря эстрогеноподобным свойствам (влияние на пролигидроксилазу, угнетение фактора некроза опухолей и синтез интерлейкинов), препарат обладает проостеокластными эффектами.

Показания к применению

Предупреждение эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств.

В составе комплексного лечения:

- гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей;
- климактерического, вертебрально-болевого синдрома;
- нейрорефлекторных проявлений остеохондроза позвоночника;
- хронического гломерулонефрита;
- нейроциркуляторной дистонии;
- ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения II–III функционального класса.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к кверцетину и другим компонентам препарата, а также к препаратам с Р-витаминной активностью;
- детский возраст до 12 лет.

Особые предостережения

Квертин, таблетки жевательные, следует с осторожностью применять у пациентов, пользующихся съемными зубными протезами.

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с сахарным диабетом.

Применение в период беременности или кормления грудью. Не рекомендуется применять препарат в период беременности или кормления грудью. В случае назначения препарата женщинам, кормящим грудью, на период лечения кормления следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортными средствами или работе с другими механизмами. Не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортными средствами или работе с другими механизмами.

Дети. Нет опыта применения Квертина, таблеток жевательных, у детей в возрасте до 12 лет, поэтому не рекомендуется применять препарат в этой возрастной группе.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь за 30 мин до приема еды. Таблетки разжевывают, запивая небольшим количеством воды.

Предупреждение эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванных применением нестероидных, противовоспалительных лекарственных средств (диклофенак, индометацин, пироксикам, ибупрофен и др.)

По 1–2 таблетке	3 раза в сутки
-----------------	----------------

Ишемическая болезнь сердца

По 1 таблетке	3 раза в сутки
---------------	----------------

Нейроциркуляторная дистония

По 2 таблетки	2 раза в сутки
---------------	----------------

В комплексном лечении: климактерического, вертебрально-болевого синдрома

По 1 таблетке	3 раза в сутки
---------------	----------------

Передозировка. Информация о передозировке Квертина отсутствует. При длительном применении возможны проявления повышенной чувствительности к препарату в виде аллергических реакций.

Лечение симптоматическое.

Побочные эффекты. При приеме Квертина могут возникать головная боль, ощущение покалывания в конечностях, тошнота. Возможны проявления повышенной индивидуальной чувствительности (сыпь, зуд).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

При применении Квертина с препаратами *кислоты аскорбиновой* наблюдается суммация эффектов.

При комбинации препарата с *нестероидными противовоспалительными средствами* усиливается противовоспалительное действие последних при снижении ulcerогенного действия.

Квертин повышает максимальную концентрацию *дигоксина* в сыворотке крови и общую площадь под кривой «концентрация–время» *дигоксина*.

Квертин изменяет биодоступность *циклоsporина*.

Квертин повышает биодоступность, снижает метаболизм и выведение *тамоксифена*.

Квертин повышает биодоступность *верапамила*.

Квертин оказывает влияние на метаболизм *наклитаксела*.

Условия хранения. Хранить в сухом, защищенном от света и в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °C.



Энергетический метаболизм миокарда при сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции

Окончание. Начало в журнале «Практична ангіологія» № 1–2 (50–51), 2012 р.

Расстройство процессов утилизации субстрата, ведущее к перебоям в работе сердца при сердечной недостаточности (СН), может быть обусловлено нарушением захвата субстрата, его окисления или тем и другим. Кроме того, расстройство процессов утилизации субстрата может возникать и вследствие изменения соотношения жирных кислот (ЖК) (60–90%) и глюкозы (10–40%), используемых в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ). Хотя данные исследований, посвященных изучению процессов утилизации субстрата при СН, весьма противоречивы, большинство из них все же свидетельствует о том, что на ранних стадиях СН утилизация ЖК не меняется или незначительно увеличивается [1, 2], однако при выраженной СН активность этого процесса резко снижается [3]. Данные по метаболизму глюкозы также неоднозначны, но многими исследованиями доказано, что уже на ранних стадиях СН его интенсивность начинает возрастать [4]. При прогрессировании СН кардиомиоциты приобретают резистентность к инсулину и утилизация глюкозы нарушается. Однако эти данные достаточно сложно интерпретировать, поскольку при СН в сыворотке крови повышается содержание свободных ЖК (СЖК), глюкозы и инсулина. Вследствие этого достаточно сложно отличить истинные нарушения обмена веществ в сердечной мышце от изменений, отражающих общий метаболический дисбаланс в организме [5].

Продemonстрировано, что при СН смещение миокардиального метаболизма с преимущественной утилизацией ЖК относительно окисления углеводов может улучшить сократительную функцию сердечной мышцы, способствуя замедлению прогрессирования СН и повышению выживаемости пациентов [6]. Точки терапевтического воздействия, прерывающего

порочный круг, приводящий к развитию инсулино-резистентности при СН, представлены в таблице 1.

Нейрогуморальные модуляторы

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). РААС играет важную роль в патогенезе СН. Установлено, что активность и экспрессия гена АПФ в миокарде, а также локальный синтез ангиотензина II и альдостерона повышаются при СН [8, 9]. Показано, что стойкая активация компонентов РААС способствует изменению сигнального пути инсулин/IGF-1 и образованию свободных радикалов кислорода (ROS), что ведет к эндотелиальной дисфункции, появлению резистентности к инсулину [10]. Так, длительная стимуляция альдостерона вызывает деградацию субстрата-1 инсулинового рецептора (insulin receptor substrate-1 — IRS-1) и возникновение инсулинорезистентности [11]. Кроме того, в популяции пациентов с СН повышение содержания альдостерона в плазме крови ассоциируется с инсулинорезистентностью [12]. Таким образом, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы минералокортикоидных рецепторов могут оказывать благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и тем самым восстанавливать чувствительность тканей к инсулину [13]. Продemonстрировано, что у больных с СН иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II значительно снижают заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа [14, 15]. При post hoc анализе установлено, что эналаприл предупреждает сахарный диабет у пациентов с инсулинорезистентностью (содержание глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) [14]. В эксперименте [16, 17] отмечены протективные эффекты иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II относительно β -клеток поджелудочной железы.



Таблица 1. Медикаментозная метаболическая модификация инсулинорезистентности при СН [7]

Цель	Терапевтические вмешательства
Ингибирование нейрогуморальной активации	ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона, β -блокаторы (карведилол) Фармакологическая индукция вагусной активности
Повышение метаболизма глюкозы	Физическая активность, метформин, инсулин, глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы IV В перспективе: новые агонисты аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы и производные пирувата
Снижение метаболизма ЖК	Физическая активность, инсулин, глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы IV, перексигилин, триметазидин
Снижение инсулинорезистентности	Глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы IV, тиазолидинионы (глитазоны) и бигуаниды (например метформин)
Увеличение объема митохондриального матрикса (общей энергетической мощности клеточной системы)	В перспективе: агонисты коактиватора-1 α PPAR- γ , увеличение оксида азота, повышение циклического гуанозинмонофосфата (например силденафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа)
Уменьшение потребности клеток в энергии АТФ	β -блокаторы, ранолазин и сердечная ресинхронизирующая терапия
Несмотря на преимущества указанных терапевтических вмешательств относительно метаболизма миокарда, клинических исследований в этом направлении недостаточно, а в показаниях к назначению перечисленных препаратов не учтена инсулинорезистентность при СН.	

Избыточная адренергическая активность. Впервые повышение уровня норадреналина в плазме крови больных с СН описано Chidsey и соавторами в 1962 г. Установлена прямая корреляционная связь между повышенным содержанием норадреналина в плазме крови и степенью тяжести СН [18]. Причем наиболее высокие концентрации норадреналина наблюдались при тяжелой нелеченной СН, что позволило предположить его компенсаторную роль, направленную на поддержание артериального давления при прогрессирующей СН [19]. В эксперименте [19] у собак с хронической СН (ХСН) отмечено повышение содержания норадреналина в плазме крови и концентрации СЖК, инсулина и глюкозы, указывающих на значение адренергической активации в развитии инсулинорезистентности. Последующие исследования позволили установить, что при кратковременной стимуляции β -адренорецепторов увеличивается утилизация глюкозы и окисление глюкозы. Активация протеинкиназы А и Ca^{2+} -кальмодулинзависимой киназы агонистом адренергических рецепторов адреналином приводит к быстрому повышению активности фосфофруктокиназы и протеинкиназы Akt [20]. Кроме того, адреналин также увеличивает поглощение

ионов кальция митохондриями и активирует пирватдегидрогеназу и другие ферменты цикла трикарбоновых кислот. Длительное повышение содержания катехоламинов в крови (часто наблюдаемое у пациентов с СН) противодействует реализации эффектов инсулина, способствует липолизу и повышению уровня циркулирующих СЖК, развитию инсулинорезистентности [21]. Это действие частично опосредуется ингибированием по принципу отрицательной обратной связи либо рецепторов инсулина [20], либо IRS-1 [22].

β -Адреноблокаторы опосредованно ингибируют окисление СЖК. Продемонстрировано, что у пациентов с ХСН долговременная терапия β -адреноблокаторами улучшает выживаемость и функцию левого желудочка (ЛЖ) [23–26]. После лечения β -блокаторами с помощью неинвазивных исследований [27, 28] выявлено значительное снижение окислительного метаболизма и улучшение функции сердца у пациентов с ХСН. Причем последнее может быть результатом «переключения» утилизации субстратов с ЖК на глюкозу [28, 29]. Так, через 3 мес лечения метопрололом наблюдалось улучшение функции ЛЖ и усиление процессов утилизации глюкозы [30]. В то же время у пациентов с ХСН III функционального класса (NYHA) через 3 мес терапии карведилолом отмечено уменьшение утилизации сердцем СЖК на 57% [28]. При этом у 8 из 9 пациентов отмечена тенденция к увеличению утилизации глюкозы, не достигшая, однако, достоверных различий. С помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{11}C -ацетатом установлено, что β -блокаторы также угнетают скорость окислительного метаболизма в миокарде. В проспективном исследовании [31] проведено прямое сравнение метаболических эффектов метопролола и карведилола у 11 больных с ХСН. Период наблюдения составил 4 мес. Гемодинамические эффекты препаратов были сопоставимы. Однако лечение карведилолом приводило к снижению уровня циркулирующих СЖК, уменьшению утилизации миокардом СЖК и увеличению утилизации глюкозы [25, 31]. Указанные изменения энергетического обмена миокарда могут быть потенциальным механизмом уменьшения потребления миокардом кислорода и повышения энергоэффективности, который вносит вклад в реализации положительных эффектов β -адреноблокаторов при лечении пациентов с СН.

Понимание того обстоятельства, что нарушение метаболизма кардиомиоцитов играет важную роль в патогенезе ХСН, предопределило развитие нового направления в лечении этого синдрома — миокардиальной цитопротекции. Соединения, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, получили название **миокардиальных цитопротекторов**. Метаболические лекарственные средства обладают двумя принципиальными особенностями, пренебрежение которыми может привести к потере их клинической эффективности. Во-первых, от их

Таблица 2. Классификация метаболических препаратов по механизму действия [33]

Группа	Препарат	Механизм действия
Регуляторы поступления субстратов в кардиомиоциты	Глюкозо-инсулин-калиевая (ГИК) смесь	Стимуляция поступления глюкозы в кардиомиоциты, активация гликолиза, снижение концентрации ЖК в плазме крови и уменьшение их доступности для кардиомиоцитов
	Глюкогоноподобный пептид-1	Стимуляция транспортирования глюкозы в кардиомиоциты
Ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы	Пергексилин	Ингибирование карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (КПТ-1) и -2 (КПТ-2)
	Этомоксир	Ингибирование КПТ-1
	Оксфеницин	Ингибирование КПТ-1
	Амиокарнитин	Ингибирование КПТ-2
Парциальные ингибиторы β -окисления ЖК или р-FOX-ингибиторы (partial fatty acid oxidation inhibitors)	Триметазидин	Ингибирование β -окисления ЖК, блокирование длинноцепочечной 3-кетотацил-КоА-тиолазы (3-KAT), активация фосфатидилинозитолсинтазы
	Ранолазин	До конца не известно, возможно ли ингибирование β -окисления ЖК, блокирование медленно инактивируемых натриевых каналов
	Мельдоний	Ингибирование бутиробетаингидроксилазы, снижение синтеза карнитина в печени и уменьшение его доступности для кардиомиоцитов
Стимуляторы пируватдегидрогеназы	Дихлорацетат	Стимуляция пируватдегидрогеназы
	L-карнитин	Выведение из митохондрий ацетил-КоА, стимуляция пируватдегидрогеназы, ингибирование КПТ-1 (рис. 2)
Препараты с прочими механизмами действия	Инозин	Метаболизм до рибозо-5-фосфата, активация обмена глюкозы через пентозный цикл, повышение активности ряда ферментов цикла Кребса
	Кокарбоксилаза	Уменьшение количества α -кетокислот, снижение ацидоза
	Фосфокреатинин	Физиологические эффекты креатинфосфата
	Коэнзим Q10	Перенос электронов в митохондриях, антиоксидантный эффект

концентрации в соответствующих тканях зависят не только выраженность эффекта, но и само качество действия, то есть при значительном повышении в биологических средах концентрации таких веществ развиваются эффекты, не наблюдавшиеся при их физиологических концентрациях. Во-вторых, из-за определенной инертности метаболизма для получения соответствующего клинического эффекта обычно требуется достаточно длительное время. В большинстве клинических случаев метаболические средства играют вспомогательную роль, но если нарушения метаболизма являются основным патогенетическим механизмом, они становятся основой лечения [32]. Классификация метаболических препаратов по механизму действия представлена в таблице 2.

Регуляторы поступления субстратов в кардиомиоциты

Одной из ранних стратегий модуляции метаболизма ЖК была стабилизация поступления ЖК и глюкозы к сердцу. В 1960-е годы вводится одно из первых фармакологических средств — ГИК-смесь для улучшения процессов энергообмена в сердечной мышце при остром инфаркте миокарда (ИМ) [34]. Применение ГИК-смеси приводило к увеличению потребления глюкозы, повышению синтеза гликогена, уменьшало высвобождение адипоцитами СЖК [35]. Так, в ранних экспериментальных исследованиях на моделях у животных с ИМ после

инфузии ГИК-смеси установлено благоприятное воздействие на метаболизм миокарда наряду с уменьшением размера инфаркта и улучшением постинфарктного восстановления [36]. В 1962 г. D. Sodi-Pollares в небольшом нерандомизированном исследовании показал, что применение ГИК-смеси улучшало раннюю выживаемость больных с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС). Это же подтвердили более поздние проспективные рандомизированные исследования ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) [37] и GIPS-1 (Dutch Glucose-Insulin-Potassium Study 1) [38], в которых отмечено существенное снижение смертности больных, перенесших ИМ, на фоне введения ГИК-смеси. Однако в исследовании GIPS-2 [38] не отмечено преимуществ ГИК-смеси относительно смертности и размера ИМ [37, 38]. В крупномасштабном рандомизированном исследовании CREATE-ECLA (Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation- Estudios Cardiológicos Latinoamerica) [39] по оценке влияния ГИК-смеси на смертность пациентов с острым ИМс подъемом сегмента ST польза ГИК-смеси не подтвердилась. В исследовании OASIS-6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6), проводившемся в то же время, что и CREATE-ECLA, также была запланирована оценка эффективности инфузии ГИК-смеси у 8 тыс. пациентов с острым ИМ с



подъемом сегмента *ST*. Однако после рандомизации 2748 участников применение ГИК-смеси было досрочно прекращено после опубликования результатов CREATE-ECLA. Данные исследования OASIS-6 подтвердили неэффективность данного вмешательства в течение первых 30 сут от начала заболевания и не отметили какой-либо пользы при дальнейшем наблюдении до 6 мес. Объединенные данные OASIS-6 и CREATE-ECLA также не выявили влияния ГИК-смеси на какую-либо важную клиническую конечную точку в течение 30 сут наблюдения. Более того, инфузия ГИК-смеси сопровождалась высоким уровнем смертности и комбинации смертности и СН в первые 3 сут испытания [40]. Терапия ГИК достоверно повышала концентрацию глюкозы и калия в крови в первые сутки, а также увеличивала нагрузку жидкостью, то есть отмечался положительный водный баланс. Установлено, что в группе лечения ГИК-смесью уровень гликемии, калия и состояние водного баланса были независимыми предикторами смертности в первые 3 сут терапии ($p < 0,001$). Отсутствие преимуществ и даже неблагоприятные эффекты ГИК-смеси могут быть объяснены следующим образом. Гипоксия блокирует включение пировиноградной кислоты в цикл Кребса; накапливаясь, она не окисляется, а превращается в молочную кислоту. Развивается лактатзависимый внутриклеточный ацидоз и возникает ишемическое повреждение [41]. Гипергликемия — другое потенциально неблагоприятное влияние ГИК-терапии, при которой перегрузка глюкозой может усугубить ишемическое повреждение [34]. Кроме того, в большинстве исследований, включающих в курс лечения назначение ГИК-смеси, была выявлена существенная зависимость эффекта от дозы вводимого препарата, что, естественно, осложняло его применение.

β -Блокаторы (см. выше) и никотиновая кислота — часто назначаемые препараты при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. При приеме β -блокаторов отмечается улучшение сократимости ЛЖ [41], в то время, как никотиновая кислота назначается с целью реализации антиатерогенных свойств [42]. В то же время и β -блокаторы и никотиновая кислота уменьшают концентрацию циркулирующих ЖК. К развитию антиишемического эффекта приводит уменьшение липолиза и опосредованное торможение окисления ЖК в миокарде при увеличении утилизации глюкозы [42–44]. В клинических исследованиях у пациентов с ИБС и СН показано, что лечение и β -блокаторами, и никотиновой кислотой приводит к улучшению функции сердца без увеличения потребления кислорода [45, 46].

Терапия, влияющая на поступление жирных кислот

Кроме коррекции поступления субстратов к сердцу, более прямым направлением модуляции метаболизма ЖК является контроль доставки ЖК в митохондрии. Митохондриальное окисление длин-

ноцепочечных ЖК последовательно осуществляют КПТ-1 наружной мембраны митохондрий и КПТ-2 [47]. Фермент КПТ-1 является мишенью группы лекарственных препаратов, известных как ингибиторы КПТ-1 (этомоксир, оксфеницин и пергексилин) [38]. Все три препарата ингибируют активность КПТ-1. Для этих лекарственных средств характерен сложный механизм действия, а общим свойством является частичное подавление утилизации ЖК и усиление процессов утилизации глюкозы [47]. В экспериментальных работах препараты увеличивали окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, улучшали функцию сердца после реперфузии [48]. В эксперименте продемонстрированы благоприятные эффекты этомоксира у животных. G.D. Lopaschuk и соавторы [49] показали, что этомоксир увеличивает окисление глюкозы и улучшает сердечную функцию, предохраняя сердце от ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. В то же время, этомоксир индуцировал гипертрофию миокарда, что ограничивает клиническое изучение данной группы препаратов [50].

В эксперименте установлено, что в ишемизированных сердцах крыс этомоксир уменьшает потребление миокардом кислорода, поддерживает сократительную функцию ЛЖ [38]. Этомоксир достаточно хорошо изучен в экспериментальных работах. В то же время, клинические данные ограничены несколькими исследованиями. В открытом неконтролируемом исследовании, включавшем больных с ХСН II и III функционального класса отмечено, что этомоксир улучшает фракцию выброса ЛЖ, минутный объем сердца при максимальной физической нагрузке [51] и клинический статус пациентов. В то же время, исследование ERGO (Etomoxir for the Recovery of Glucose Oxidation) [52] было прекращено досрочно из-за наблюдаемой токсичности, связанной с необратимым влиянием на окисление ЖК [52]. Хотя исследования по этомоксиру касались лечения СН, его антиангинальные свойства еще предстоит оценить. Пергексилин появился в 1970-е годы в качестве антиангинального препарата, эффективного в отношении симптомов стенокардии и повышения толерантности к физической нагрузке [53]. Пр продемонстрирована эффективность кратковременной терапии препаратом при лечении стенокардии и СН [38]. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 56 пациентов с СН, 8-недельная терапия с добавлением пергексилина приводила к улучшению фракции выброса ЛЖ и максимального потребления кислорода ($VO_2 \max$) [38]. Предполагается, что пергексилину свойственны клинические преимущества, однако его применение в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и СН ограничено.

Другим подходом к ингибированию КПТ-1 и подавлению утилизации митохондриями ЖК является ингибирование малонил-КоА-декарбоксилазы (MCD), которая отвечает за деградацию



малонил-КоА, мощного эндогенного обратимого ингибитора КПТ-1 [47]. Экспериментально установлено, что фармакологические ингибиторы малонил-КоА-декарбоксилазы повышают содержание малонил-КоА в сердце, что опосредованно ингибирует КПТ-1 и уменьшает окисление ЖК [54]. W.C. Stanley и соавторы [55] показали, что ингибирование малонил-КоА-декарбоксилазы CBM-301940 ассоциируется с 4-кратным повышением концентрации малонил-КоА, снижением скорости окисления ЖК на 87%, а также уменьшением образования лактата на 50%. В исследовании J.R. Dussk и соавторов [54] у мышей с отключенным геном малонил-КоА-декарбоксилазы наблюдались более низкий уровень окисления ЖК, большее окисление глюкозы наряду с улучшением функции сердца во время и после ишемии. Эти данные позволяют предположить, что возможным направлением энергетической оптимизации метаболизма может быть ингибирование малонил-КоА-декарбоксилазы. Однако клинические исследования с использованием этого подхода не проводились.

Парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот или р-FOX-ингибиторы

Окисление СЖК подавляет митохондриальное окисление глюкозы. Следовательно, блокируя окисление СЖК, можно добиться значительной активации окисления глюкозы. Прямое ингибирование окисления ЖК может быть достигнуто посредством влияния на ферменты β -окисления ЖК, в частности ингибирования 3-КАТ в митохондриях ишемизированного миокарда. Подобное вмешательство ведет к уменьшению участия ЖК в энергообмене и образовании АТФ и увеличению применения для этих целей глюкозы, что сопровождается уменьшением потребления кислорода; уменьшением образования молочной кислоты и ионов водорода (уменьшение внутриклеточного ацидоза), при отсутствии изменений центральной гемодинамики и коронарного кровотока [56]. Это, в итоге, оптимизирует энергетический обмен функционирующего миокарда. Одним из наиболее изученных ингибиторов 3-КАТ является триметазидин. Этот препарат путем селективного ингибирования митохондриальной 3-КАТ и, возможно, КПТ-1 уменьшает окисление ЖК и стимулирует использование глюкозы [57]. Под действием триметазидина в условиях дефицита кислорода восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования, уменьшается внутриклеточный ацидоз, увеличивается количество пирувата, трансформирующегося в ацетил-КоА, что в конечном итоге приводит к повышению продукции АТФ [58].

В исследовании TACT (The Trimetazidine in Angina Combination Therapy) назначение триметазидина дополнительно к нитратам пролонгированного действия или β -адреноблокаторам приводило к снижению частоты и продолжительности приступов стенокардии и увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при велоэрго-

метрии [59]. В Кокрановском обзоре [60] проанализированы рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивался триметазидин с плацебо или другими антиангинальными препаратами у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Продemonстрировано, что триметазидин является эффективным средством для лечения стабильной стенокардии по сравнению с плацебо, как отдельно, так и в комбинации с традиционными антиангинальными препаратами. Кроме того, в исследовании TRIMPOL II (Second Trimetazidine in Poland) триметазидин увеличивал объем выполненной работы, время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и развития симптомов стенокардии у пациентов, находящихся на лечении метопрололом, с выявлением преимуществ даже после чрескоронарного вмешательства [61].

В ряде исследований отмечено, что триметазидин оказывает благоприятное влияние на клиническое течение СН [62–65]. В метаанализе [66] 17 рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 955 пациентов с ХСН, установлено, что назначение триметазидина улучшает функцию сердца при СН как ишемического, так и неишемического генеза, а также уменьшает выраженность клинической симптоматики. Более того, прием триметазидина ассоциируется с достоверным снижением смертности (относительный риск (ОР) 0,29 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,17 до 0,49; $p < 0,01$), а также частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,30 до 0,58; $p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, которые должны прояснить ряд еще нерешенных вопросов.

Ранолазин — другой ингибитор β -окисления ЖК, недавно зарегистрирован в США для лечения стабильной стенокардии напряжения [67]. По химической структуре препарат имеет сходство с триметазидином, но по выраженности действия менее мощный, чем триметазидин. В эксперименте в условиях нормоксии и ишемии отмечено, что ранолазин существенно замедляет окисление ЖК, стимулируя окисление глюкозы [68]. И хотя механизм действия препарата окончательно не определен, терапевтические эффекты ранолазина на метаболизм могут быть результатом ингибирования 3-КАТ [38]. Наряду с частичной блокадой СЖК препарат стимулирует гликолиз, вызывает селективное ингибирование позднего натриевого потока, уменьшает индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием, тем самым улучшая перфузию и функциональные возможности миокарда [69]. Антиишемические свойства ранолазина продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях [70, 71]. Препарат показал свою эффективность в лечении пациентов со стабильной стенокардией. Так, в исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable



Angina) [72], включавшем больных со стабильной стенокардией напряжения, терапия ранолазином приводила к существенному увеличению длительности нагрузки и времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм. По данным исследования ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) [73], ранолазин по сравнению с плацебо существенно снижал частоту приступов стенокардии и уменьшал количество принимаемых таблеток нитроглицерина у пациентов, уже получавших максимально рекомендованную дозу. В эксперименте на модели СН у животных ранолазин повышал фракцию выброса без увеличения потребления кислорода [74]. Эффективность ранолазина у пациентов с СН не установлена.

Мельдоний — 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат — это синтетический аналог γ -бутиробетаина. Он ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспортирование длинноцепочечных ЖК в митохондриях, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных ЖК — производных ацилкарнитина и ацилкофермента А. В условиях ишемии мельдоний способствует восстановлению равновесия процессов, связанных с доставкой и потреблением кислорода в клетках, предупреждает нарушение транспортирования АТФ. Под действием этого лекарственного средства также активируется гликолиз, проходящий без дополнительного потребления кислорода. Вследствие снижения концентрации карнитина происходит усиленный синтез γ -бутиробетаина. Последний в свою очередь способен индуцировать образование оксида азота (NO) — одного из наиболее эффективных природных агентов, связывающих свободные радикалы в организме, и обуславливающий такие эффекты мельдония, как снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и повышение эластичности мембран эритроцитов. В результате, мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе и миокарда, практически не влияя на незатронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания) [75].

Следует отметить, что мельдоний ограничивает транспортирование только длинноцепочечных ЖК через оболочки клеток, а короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться. Также мельдоний, уменьшая проникновение ЖК в митохондрии, восстанавливает транспортирование АТФ (не только в миокарде, но и в мышечной ткани и других клетках) и способствует выживанию клеток, поскольку активированные ЖК, накапливаясь в митохондриях, блокируют транспортирование АТФ и одновременно действуют как поверхностно-активные вещества, травмирующие клеточные мембраны и вызывающие их разрушение [76].

По данным ряда исследований, мельдоний является безопасным лекарственным средством, хорошо

переносится пациентами пожилого и старческого возраста с ИБС и СН. В рамках многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого параллельного рандомизированного исследования [77] изучены клиническая эффективность и безопасность ингибитора окисления ЖК мельдония по сравнению с дигоксином у 120 больных с СН II функционального класса на фоне хронических форм ИБС. По сравнению с плацебо на фоне курса лечения мельдонием (1–1,5 г/сут) повышается сократительная и насосная функция ЛЖ, улучшается физическая работоспособность, у 63 (78%) больных снижается функциональный класс СН. Клинический эффект мельдония у пациентов с ИБС по выраженности сопоставим с действием дигоксина и не сопровождается ухудшением коронарного кровообращения. Авторы исследования сделали вывод, что мельдоний может рассматриваться как перспективный препарат для комбинированного лечения СН на фоне хронических форм ИБС.

В исследовании, проведенном А.О. Недошивиным и соавторами [78], изучено изменение качества жизни больных с ХСН на фоне терапии мельдонием (по 250 мг 4 раза в сутки в течение 30 дней). Качество жизни оценивали с помощью методики SF-36 Health Status Survey. Продemonстрировано, что лечение мельдонием в дозе 1 г/сут *per os* может способствовать повышению качества жизни больных с ХСН.

Стимуляция окисления глюкозы

В экспериментальных исследованиях показано, что стимуляция окисления глюкозы положительно влияет на работу сердца в условиях ишемии [35]. Значительное повышение активности пируватдегидрогеназы способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону окисления глюкозы, уменьшению ацидоза в миокарде, обеспечивая тем самым защиту мембранных структур клетки и столь необходимое в условиях ишемии сохранение сократительной функции миокарда [47, 79]. Фармакологически активация гликолиза возможна с помощью стимуляции ферментного пируватдегидрогеназного комплекса либо опосредованно через подавление внутримитохондриального ацетил-КоА — основного ингибитора гликолиза. К активаторам пируватдегидрогеназного комплекса относится дихлорацетат, который предотвращает фосфорилирование пируватдегидрогеназного комплекса, приводящее к его инактивации [80]. Экспериментально установлено, что дихлорацетат уменьшал ишемическое повреждение миокарда, ускорял восстановление сократительной функции миокарда после реперфузии [79]. У больных с ХСН лечение дихлорацетатом приводило к повышению энергоэффективности миокарда, улучшению систолической функции ЛЖ, однако ограничением к его применению является короткий период полувыведения, необходимость в назначении высокой дозы и внутривенный путь введения [81].



Как отмечалось ранее, для окисления ЖК необходимо большое количество кислорода. Поэтому в случаях, когда нарушена доставка кислорода, в клетках быстро накапливаются активные формы метаболизма ЖК — ацилкарнитин и ацетил-КоА, что может привести к повреждению клеточных мембран [82]. Кроме того, ацилкарнитин и ацетил-КоА блокируют транспортирование уже выработанного клетками носителя энергии (АТФ) от места его продукции в митохондриях к месту потребления, то есть в цитозоль. В результате при ишемии наступает парадоксальная ситуация — уровень выработанного в митохондриях АТФ достаточен для нормального функционирования клетки, но транспорт АТФ к месту потребления энергии заблокировано активированными формами ЖК и клетка может погибнуть [83]. Это явление при ишемии наблюдается во всех тканях, но наиболее выражено в тканях сердечной мышцы, которые потребляют особенно много энергии и кислорода [79]. L-карнитин играет ключевую роль в регуляции поступления СЖК в митохондрии и отвечает за удаление ацетил-КоА из митохондрий [47]. Аналогичным эффектом обладает пропионил L-карнитин. В эксперименте продемонстрировано, что L-карнитин уменьшает реперфузионное повреждение и улучшает контрактильность миокарда [84]. В многоцентровом исследовании CEDIM (L-carnitine Ecocardiografia

Digitlizzata Infarto Miocardico) [85], включавшем больных с острым ИМ, отмечено, что длительная терапия L-карнитином значительно снижает конечное диастолическое давление в ЛЖ и предупреждает расширение камер сердца.

Выводы

Данные экспериментальных и клинических исследований [Fantini, 205, 220, 238] позволили установить, что при ХСН ишемического генеза происходит каскад метаболических изменений с нарушением механизмов утилизации энергетических субстратов, образования энергии в митохондриях и транспортировании высокоэнергетичных субстратов к местам их потребления. Результаты экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали благоприятное влияние ряда метаболических препаратов на клинический статус и функцию ЛЖ у пациентов с СН. Наиболее изученным метаболическим препаратом является триметазидин. В то же время целесообразно проведение крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые должны прояснить ряд еще не решенных вопросов и определить место метаболических препаратов в лечении пациентов с СН.

Список литературы находится в редакции.

АНОНС

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
Управління охорони здоров'я Хмельницької обласної державної адміністрації

Науково-практична конференція

Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики основних кардіологічних та гастроентерологічних захворювань

24 травня 2012 року, м. Хмельницький

Програма конференції

- Місце статинів у сучасній клінічній практиці
- Запальні захворювання кишечника: діагностика та лікування
- Сучасні підходи до діагностики та лікування хронічного панкреатиту

Взяти участь у конференції запрошуються терапевти, кардіологи, гастроентерологи, лікарі загальної практики — сімейні лікарі з різних областей та міст України.

Місце проведення: м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1, Хмельницька обласна лікарня.

Організаційний комітет:

Галина Дмитрівна Фадєєнко — доктор медичних наук, професор, виконуюча обов'язки директора ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (тел.: (057) 370-28-18)

Лариса В'ячеславівна Богун — кандидат медичних наук, завідувача відділу науково-організаційної роботи ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (тел.: (057) 370-61-79)

Віталій Іванович Паламарчук — головний терапевт Хмельницької обласної державної адміністрації (тел.: (0382) 79-53-23)

Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту

В останні роки увагу дослідників привертає роль запалення в патогенезі багатьох неінфекційних захворювань внутрішніх органів як у формуванні хронічної запальної реакції, так і в розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Інформативними маркерами ССЗВ в організмі є білки гострої фази запалення. Основна біологічна і життєво важлива роль С-реактивного білка (СРБ), як і всіх білків гострої фази, — стимуляція імунних реакцій.

Історія вивчення ролі таких білків розпочалася у 1930 р. з відкриття В. Тіллетом і Т. Френсісом СРБ, який належить до життєво важливого сімейства білків — пентраксинів і є α_2 -глобуліном. Молекула СРБ складається з 5 однакових субодиниць, нековалентно пов'язаних між собою [8].

За фізико-хімічними властивостями і специфічними особливостями пентамера його можна вважати вектором, який здатен активувати функції всіх клітин сполучної тканини і безпосередньо здійснювати біологічну функцію запалення [11].

Синтез СРБ запускається і контролюється відповідним рядом медіаторів (анафілотоксинами, глюкокортикоїдами) і, в першу чергу, цитокінами. Кожен із цитокінів виконує свою функцію, унікальну і незалежну. Відомо, що цитокіни — це первинні активатори певних генів, які починають діяти при запаленні, а глюкокортикоїди виступають у ролі модуляторів дії цитокінів. Активовані цитокіни (інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу опухолі α (TNF- α), IL-6 та інтерферони), підсилюючи продукцію глюкокортикоїдів, зумовлюють лейкоцитоз, сприяють збільшенню швидкості осідання еритроцитів, підвищенню температури тіла, активації каскадів комплементу та коагуляції, зниженню концентрації заліза та цинку в сироватці крові [22].

Промотор гена СРБ містить регуляторні елементи, які взаємодіють з інтерлейкінами. Регуляція синтезу білка відбувається як на рівні транскрипції, так і на післятрансляційному етапі [32]. У разі запалення, інфекції або ушкодження СРБ синтезується гепатоцитами під дією цитокінів «першого покоління» — IL-1, IL-6, які мають прозапальні властивості та здатні активувати систему нуклеарного фактора транскрипції — NF- κ B.

СРБ виконує відразу кілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодуючу. Крім того, активує систему комплементу, фібриноген і систему коагуляції, блокує продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, бере участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин — стимулює захват макрофагами ліпопротеїнів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто регулює запальний каскад [1]. Завдяки тому, що концентрація СРБ при запаленні підвищується більше ніж у 10, а інколи і в 100 разів, а також завдяки прямому зв'язку між змінами рівня СРБ і тяжкістю та динамікою клінічних проявів, СРБ є найбільш специфічним і чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення та некрозу, який отримав широке застосування для моніторингу та контролю ефективності лікування бактеріальних і вірусних інфекцій, хронічних запальних, онкологічних захворювань, ускладнень у хірургії та гінекології тощо [6].

Підвищення рівня білка починається через 3–6 год після змін у гомеостазі. Крім того, функції синтезу і секреції СРБ здійснюють мононуклеарні клітини периферичної крові (моноцити, лімфоцити), що активуються ліпополісахаридами грамнегативних бактерій, IL-1, IL-6, TNF- α [18]. Але на



відміну від цитокінів, які живуть короткий час і для яких характерні добові коливання, рівні СРБ стабільні через довготривалий період виведення цього білка з організму.

Невелика кількість СРБ, яка постійно циркулює в крові, не розглядається в якості специфічного маркера запального процесу, оскільки цитокінам, крім індукції синтезу білків гострої фази, властиві функції, не пов'язані з гострим запаленням. Так, установлено, що активація комплементу, моноцитів, стимулювання експресії молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектину) на поверхні ендотелію, зв'язування і модифікація ліпопротеїнів низької густини, що відбуваються за участю СРБ, є ознаками початкової стадії ушкодження стінки судин і виникнення ендотеліальної дисфункції.

Вважається, що СРБ є багатофункціональним гострофазовим білком, який відіграє важливу роль у захисті організму від чужорідних агентів при запаленні, некрозі та аутоімунних процесах. Участь СРБ в аутоімунних процесах реалізується шляхом зв'язування з лігандами (фібронектином, ліпопротеїнами низької густини), що забезпечує екранування аутоантигенних детермінант або їхнє руйнування, яке супроводжується втратою антигенних властивостей. Відповідно, він здатен зв'язувати широкий спектр лігандів — компонентів мікроорганізмів, токсинів, часточок ушкоджених тканин, не допускаючи їхнього поширення. Внаслідок цього система комплементу активується класичним шляхом, стимулюючи процеси фагоцитозу і видаляючи шкідливі продукти. СРБ у значній кількості поглинається нейтрофілами, в яких при протеолізі у фагосомах виділяються імуноактивні низькомолекулярні пептиди, які модулюють різні функції не тільки нейтрофілів, а й макрофагів. Тому на сьогодні в літературі наявні дані про можливість локального синтезу СРБ активованими клітинами: макрофагами, ендотеліоцитами [7, 9]. Характерно, що прозапальний вплив СРБ на моноцити більш виражений, ніж на нейтрофіли.

Виявлені дві основні форми макрофагів — вільні та фіксовані. Припускають, що вільні макрофаги дифузно розсіяні у всіх тканинах, де в більшості випадків вони стають фіксованими і можуть мати певні функціональні властивості, регулюючи імунні та неспецифічні захисні реакції. З огляду на загальнобіологічну функцію СРБ, можна вважати закономірним безпосереднє виявлення його у вогнищах ураження локально. Так, під час імуногістохімічних досліджень матеріалів аутопсій хворих із гострим інфарктом міокарда (ІМ) поряд з активованими компонентами комплементу був виявлений СРБ як в інфарктній зоні, стінках коронарних судин, так і в атеросклеротичних бляшках [19].

Доведений факт позитивного зв'язку між накопиченням СРБ у крові та активацією коагуляційної системи, що є важливою ланкою у виникненні та розвитку не тільки гострого запального процесу при багатьох захворюваннях внутрішніх органів, у тому

числі при хронічному панкреатиті [5], але й ускладнень ішемічної хвороби серця (ІХС) [12]. Зокрема СРБ стимулює звільнення з моноцитів тканинного фактора, що ініціює коагуляцію та нейтралізує тромбоцит-активуючий фактор. Загалом ці явища сприяють тромбоутворенню. Показано, що підвищення рівня фібриногену (Fg) та прозапальних цитокінів у гострій фазі запалення відбувається при нестабільній стенокардії, спричиненій аневризмою.

Отже, згідно із сучасними поглядами, СРБ є не лише чутливим маркером запалення, а й відіграє важливу роль у патогенезі та прогресуванні процесів судинного ураження, виникнення та дестабілізації атеросклеротичних бляшок і тромботичної оклюзії судин. За даними К. Yasojima та співавторів [37], рівень СРБ в атеромах у 7 разів перевищував його концентрацію в печінці. Високий вміст цього білка було виявлено і в тканинах аневризми аорти [36]. Таким чином, установлено, що безпосередньою причиною тромбозу коронарних артерій є гостре локальне запалення.

Установлено також зв'язок між вмістом високочутливого СРБ (вч-СРБ) та активністю фібринолітичних ензимів: у донорів базальний рівень вч-СРБ корелював із ферментативною активністю плазміногену (t-PA) та потенційною активністю плазміногену Pg (Pn). У хворих до лікування лише потенційна активність плазміногену Pg (Pn), а після лікування — лише активність інгібітору активатора плазміногену (PAI-1) корелювали з рівнем СРБ [22]. Залишається питання — як саме впливає прозапальне середовище (стан плазми крові) на функціональну активність фібринолітичних ензимів. Не виключено, що зміна рН чи редокс-гомеостазу, накопичення продуктів протеолізу та/або окиснення білків і ліпідів можуть пригнічувати здатність фібринолітичної системи підтримувати достатню тромболітичну ефективність [12]. Такий ефект притаманний, зокрема, продуктам деградації фібрину (збільшення яких також має місце при загостренні хронічного панкреатиту, хронічного рецидивуючого панкреатиту), які зв'язують певну кількість простагландинів (Pg) та виводять його із кров'яного русла [22]. Подібний механізм може бути єдиним як для перебігу хронічного панкреатиту, так і у разі поєднаного його перебігу з ІХС за наявності серцевої недостатності.

Таким чином, опосередкований моноцитами вплив СРБ не є локально обмеженим, а може мати системний характер. Дослідження останніх 10 років засвідчують участь СРБ у патогенезі патологічних станів, пов'язаних із внутрішньосудинним запаленням та ендотеліальною дисфункцією. Слід відзначити, що системне запалення сьогодні обговорюється і як чинник, що пов'язує традиційні фактори ризику дисфункції судинного ендотелію (індекс маси тіла, тютюнопаління тощо), інсулінорезистентності.

За результатами багаточисельних досліджень було встановлено, що визначення базового рівня СРБ має прогностичне значення: підвищення



концентрації вч-СРБ у подальшому асоційоване з розвитком атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ІХС, а також діабету у практично здорових осіб [12]. Рівень СРБ разом із традиційними факторами ризику за сучасними поглядами трактується як незалежні предиктори захворювань та їх ускладнень [21]. Для цього потрібні конформаційні зміни в структурі СРБ і саме це супроводжується руйнуванням як ендотеліоцитів, так і кардіоміоцитів, а звідси — ураженням серця, судин, легень та інших органів, у тому числі органів травлення (шлунка, кишечника, печінки і підшлункової залози) [20, 29].

До того ж установлено, що для активації ендотеліальних клітин необхідним є перехід пентамерного СРБ у його мономерні форми (м-СРБ, яка складається з вільних мономерів). Мономерна форма прискорює агрегацію тромбоцитів і секрецію серотоніну, модулює метаболізм арахідонової кислоти, стимулює вихід інтерлейкінів. У культурі ендотеліальних клітин артерій людини саме м-СРБ зумовлює швидке підвищення концентрації компонентів запальної відповіді [26]. Патогенетичний зв'язок між початковими процесами внутрішньосудинного запалення та ендотеліальною дисфункцією вивчений недостатньо, однак роль СРБ в ушкодженні судинної стінки і маркера вказаних змін очевидна. Існують дані про підвищення рівня СРБ у хворих із граничними параметрами вазомоторної функції ендотелію, що засвідчують участь цього білка у патогенезі ураження органів-мішеней на ранній стадії артеріальної гіпертензії та про опосередковані механізми, що підтверджують зв'язок процесів внутрішньосудинного запалення й ендотеліальної дисфункції.

Отже, гострофазова відповідь формується як неспецифічна тимчасова реакція організму на відповідний стимул, як аварійний засіб, призначений для мобілізації спеціалізованих систем захисту. Після залучення імунних механізмів, здатних забезпечити ефективніший та потужніший захист організму, вмикаються системи гальмування гострофазової відповіді, спрямовані на ліквідацію (або нормалізацію кількості, концентрації) ініціаторів білків гострої фази. Зокрема, ІЛ-1 та ІЛ-6 через гіпофізарно-адреналову систему задіяні в регуляції викиду прозапального адренокортикотропного гормону. Продуктування кортизолу, яке починається згодом, є зворотним негативним регулятором, який інгібує експресію цих цитокінів та забезпечує протизапальний ефект. Саме тому нормальна гострофазова відповідь триває недовго (до кількох днів). Проте, якщо причини її ініціації та підтримки не ліквідовані (зокрема, відбувається деструкція тканин чи не до кінця спрацювають механізми репарації), гостре запалення може трансформуватися у хронічне.

Пролонгуючим фактором для гострофазової відповіді може стати, зокрема, оксидативний стрес, який не тільки супроводжує розвиток процесу запалення, але й може бути задіяним у механізмах

його автопідтримки. У таких умовах рівень білків гострої фази залишається підвищеним протягом тривалого часу. Наприклад, у більшості пацієнтів із перенесеним ІМ їх рівень залишався стабільно підвищеним упродовж усього періоду спостереження (до 6 років). Запалення є важливою патогенетичною ланкою таких захворювань, як гострий ІМ, атеросклероз, інсульт, артеріальна гіпертензія [2]. Спостерігається позитивна кореляція рівня медіаторів запалення з ризиком первинного та рекурентного ІМ (з летальними наслідками) [22].

Хронізація запалення, таким чином, пов'язана з послідовністю подій, які розвиваються під час гострофазової відповіді. Зокрема, температурна реакція, набряк, продукція активних форм кисню додатково змінюють стан ендотеліальних клітин, стимулюючи їх до розвитку процесу запалення. Це спосіб ампліфікації локального запалення із залученням імунних клітин — макрофагів, поліморфно-ядерних лейкоцитів, лімфоцитів, які мігрують у місця ушкодження внаслідок хемоатрактивної дії продуктів цитолізу [2]. Потужними хемоатрактантами є також тромбін [31] та окиснені ліпопротеїни низької густини — маркери ушкодження плазматичних мембран клітин [12]. Одночасно активується система гемостазу *in situ*, оскільки уражені клітини судинного ендотелію вивільняють тканинний фактор, а дегранульовані поліморфно-ядерні лейкоцити — лізосомальні ферменти (протеази та тканинний калікреїн). Важливим джерелом білків системи гемостазу є активовані тромбоцити [5]. Однак головним способом підтримки рівня цих білків у крові під час запалення залишається їх біосинтез у гепатоцитах із подальшою секрецією у кров. Безпосереднім індуктором, здатним одночасно підвищувати рівень транскрипції кількох білків гострої фази запалення, є ІЛ-6 [2]. Кооперативність його дії зумовлює так званий ІЛ-6-реагуючий елемент (ІЛ-6-RE, ІЛ-6 response element), виявлений у промоторній ділянці структури генів СРБ, α_2 -макроглобуліну, гаптоглобіну та двох із трьох генів фібриногену (Fg), які відповідають за синтез α - та β -ланцюгів.

Дані літературних джерел вказують на участь вищої нервової системи (ВНС) у запуску синтезу СРБ. Зв'язок ВНС і процесів неспецифічного запалення (в якості імунного механізму запальної відповіді на ушкодження) продемонстровані на великому клінічному матеріалі Н. Коп та співавторів (2006). При обстеженні 823 випадково обраних пацієнтів за допомогою методу оцінки варіабельності ритму серця вони виявили значно вищий рівень вч-СРБ у групі осіб із найнижчим коефіцієнтом варіації інтервалу R–R. Отримані результати засвідчили наявність внутрішньосудинного запалення, напряму асоційованого зі зниженням активності парасимпатичної ВНС. На думку авторів, подібні фактори створюють передумови для взаємодії запальних клітин, спричиняючи розвиток атеросклерозу і кардіоваскулярної патології [17].



Згідно з концепцією атерогенезу, атеросклероз є довготривалим мляво протікаючим хронічним запаленням в інтимі судин. У зв'язку з цим активно вивчається значення визначення вч-СРБ як прогностичного маркера розвитку серцево-судинних захворювань і ускладнень (при чому, чим його вміст більший, тим вища вірогідність серцево-судинної катастрофи) [9]. Малоактивне запалення (за змінами вч-СРБ) дає змогу прогнозувати ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень (гострого ІМ, інсульту). Крім того, за результатами великих епідеміологічних досліджень, вч-СРБ має значення і для оцінки ризику артеріальної гіпертензії в осіб із нормальним артеріальним тиском [24].

Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association) рекомендує такі критерії оцінки співвідношення рівня вч-СРБ і кардіоваскулярного ризику: < 1 мг/л — ризик низький; 1–3 мг/л — ризик середній; > 3 мг/л — ризик високий [37]. Незалежні експерти вважають, що цей тест можна використовувати у всіх практично здорових дорослих пацієнтів із метою виокремлення групи ризику для проведення профілактичного лікування ускладнень при ІХС, у тому числі серцевої недостатності [25]. Дозовані фізичні навантаження, нормалізація маси тіла і деякі варіанти дієти сприяють зниженню рівня вч-СРБ і зменшенню ризику розвитку серцево-судинної патології та інсулінорезистентності [29]. У клінічних дослідженнях часто вказується, що фізична активність позитивно впливає на лікування синдрому інсулінорезистентності [27].

Основу резистентності до інсуліну становить активація окиснення жирних кислот моноцитами за наявності нормального рівня глюкози в цитозолі та блокади ліполізу. Це відбувається при активації біологічної функції адаптації, біологічної реакції стресу і підвищенні у міжклітинному середовищі рівня неестерифікованих жирних кислот (клітини пасивно поглинають їх і одразу окиснюють), а також при порушенні функції травлення, тобто при високому вмісті пальмітинової жирної кислоти, реакції переносу до клітин жирних кислот і блокаді апоЕ/В 100-ендоцитоза. Крім того, цей процес відбувається й при запаленні, синтезі ліпідпересувного СРБ, який як вектор переносить жирні кислоти від міоцитів до інтерстиціальних клітин, що реалізують ССЗВ [27].

При цьому існує вірогідність того, що підвищення притоку жирних кислот до клітин пухкої сполучної тканини (яка реалізує біологічну функцію запалення) для отримання енергії може слугувати узагальнюючим імуномодуючим фактором. Такий механізм підвищує активність усіх клітин пухкої сполучної тканини, і в тому числі зумовлює зміни у міокарді при кожному загостренні захворювань або активації атеросклеротичного процесу, спричиняючи серцеву недостатність.

О.В. Коркушко та співавтори (2010) показали, що саме підвищення активності симпатичної і знижен-

ня активності парасимпатичної нервової системи притаманні особам похилого віку і характеризують стан стресу, що негативно відображається на діяльності серцево-судинної системи, призводячи до ішемії міокарда, артеріальної гіпертензії, зниженню толерантності до глюкози [13, 34]. Виявлені зміни засвідчують, що в осіб похилого віку з порушеною толерантністю до вуглеводів переважно знижується парасимпатичний вплив на серцево-судинну діяльність. Щодо симпатичної ланки, то її висока активність має негативне прогностичне значення у пацієнтів із ожирінням [16].

Таким чином, можна вважати, що одним із важливих механізмів порушення толерантності до вуглеводів у таких хворих є дисбаланс двох відділів автономної нервової системи. Дисбаланс автономної регуляції призводить не тільки до порушень вуглеводного обміну з розвитком інсулінорезистентності, але й в подальшому до змін у ліпідному обміні [35].

Крім того, встановлено зв'язок між ожирінням, інсулінорезистентністю та активністю ферментів печінки [14].

Так, у чоловіків без діабету рівень гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), а не аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази зворотно пов'язаний із чутливістю до інсуліну незалежно від абдомінального ожиріння та є чутливішим маркером інсулінорезистентності в них, водночас як у жінок рівень ГГТ позитивно корелює зі співвідношенням окружність талії/стегон, але не з чутливістю до інсуліну. Виявлені гендерні особливості вказують, що ГГТ може бути маркером акумуляції жиру печінкою, а диференціація за статтю вказує, що розподіл жиру може бути важливим фактором розвитку жирової печінки у жінок [23].

Відома важливість гіперглікемії у розвитку інсулінорезистентності, яка спочатку спричиняє компенсаторну гіперінсулінемію, що підвищує засвоєння глюкози периферичними тканинами і знижує утворення глюкози печінкою. [15]. У подальшому в разі прогресування інсулінорезистентності бета-клітини підшлункової залози продукують недостатню кількість інсуліну для її компенсації. Такий відносний дефіцит інсуліну в свою чергу підвищує рівень глікемії. При виснаженні резервних можливостей бета-клітин підшлункової залози гіперінсулінемія призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот і глюкози, збільшуючи інсулінорезистентність і зумовлюючи дефіцит внутрішньоклітинної глюкози [28]. При цьому відбувається перехід на альтернативний енергетичний субстрат — жирні кислоти і збільшується продукція глюкози в печінці. Але збільшення продукції вільних жирних кислот ще більшою мірою знижує засвоєння глюкози [4].

Доведено, що гіперглікемія і гіперінсулінемія є факторами, які впливають на дисфункцію ендотеліальних клітин через активацію симпатичної нервової системи, підвищення синтезу простагландинів, ендотеліну-1, ангіотензинперетворювального



ферменту в разі підвищення активності протеїнкінази С у цих клітинах [35].

Існують дві точки зору на причини дисфункції ендотелію у разі інсулінорезистентності [30]. Автори, які дотримуються однієї точки зору, вважають, що дисфункція ендотелію є вторинною щодо інсулінорезистентності, тобто вона є наслідком таких факторів, як гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія. Інші автори вважають, що дисфункція ендотелію є не наслідком, а причиною розвитку інсулінорезистентності та пов'язаних із нею гіперглікемією, гіпертензією, дисліпідемією [4].

Молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму генів, які беруть участь у регуляції вуглеводного метаболізму, привели до глибшого розуміння механізмів розвитку метаболічного синдрому та інших хвороб [33]. Так, зміни активності пероксисомальних проліфератор-активуючих рецепторів (peroxisome proliferators-activated receptor — PPAR- α , PPAR- β , PPAR- γ) внаслідок природного поліморфізму і зовнішніх факторів, а також рівня споживання жирів мають пряме відношення до розвитку ожиріння, цукрового діабету і серцево-судинних захворювань [10]. Можливість активації PPAR низькомолекулярними ліпідами дає змогу ефективно втручатися у перебіг цих хвороб. Успіхи у вивченні фізіології та патології PPAR дають підстави вважати, що цей напрям є одним із найперспективніших у контролі над розвитком атеросклерозу, есенціальної артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу [3]. Ці рецептори є транскрипційними факторами з родини ядерних гормональних рецепторів, які не лише скеровують активність багатьох генів і є центральними регуляторами ліпідного та вуглеводного обміну, розвитку і диференціації жирової тканини, але й модуляторами експресії генів у багатьох тканинах — адипоцитах, епітеліальних клітинах, гладеньких м'язах, ендотелії судин і макрофагах. О.Я. Бабак та співавтори (2010) продемонстрували, що мутації гена PPAR- γ призводять до змін у вуглеводному та ліпідному обміні в основному у разі впливу генотипів Pro-Pro гена PPAR- γ . Було зроблено висновок, що одним із аспектів формування інсулінорезистентності є зниження експресії генів сімейства ядерних рецепторів PPAR, особливо типу PPAR- γ , які контролюють регуляцію диференціювання адипоцитів і сприяють депонуванню жирних кислот, підвищують експресію гена лептину, гена транспортера глюкози, які знижують резистентність до інсуліну, що дуже важливо у патогенезі та прогнозуванні перебігу таких станів. Проте у пацієнтів із генотипом Pro-Pro встановлена вища атерогенність плазми крові зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини та підвищенням загального холестерину, що є причинами розвитку атеросклерозу. Важливим також є те, що ізоформи PPAR- γ -1 і PPAR- γ -2 можуть впливати і на гемодинамічні фактори, сприяючи ризику ураження серцево-судинної системи, в тому числі розвитку хронічної серцевої недостатності.

Отже, особливості запальної відповіді на ушкодження (в тому числі й хронічної запальної) залежать від інтенсивності реагування IL-6 і СРБ, тісно пов'язані з типом цитокінового каскаду, реагуванням системи комплементу і клітинного імунітету, реакцією гемостазіологічної системи, особливостями ліпідного обміну й інсулінорезистентністю, які сприяють розвитку атеросклерозу, атеротромбозу (через розвиток ендотеліальної дисфункції), станом генної регуляції цих процесів, оксидативним стресом, а також функціонуванням підшлункової залози (її ендо- та екзокринного апаратів), печінки при ІХС у разі синдрому серцевої недостатності, але патогенетичні механізми розвитку цих процесів при хронічному панкреатиті із поєднанням хронічної серцевої недостатності залишаються недостатньо вивченими.

Література

1. Авдеев С.Н. С-реактивный белок — новый или старый маркер бронхолегочных инфекций / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2008; 4: 26–32.
2. Андрушко І.І. Рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у здорових осіб та у хворих на ішемічну хворобу серця / І.І. Андрушко // Бук. мед. вісник. — 2008; 12 (3): 12–17.
3. Бабак О.Я. Вплив поліморфізму генів PPAR-гамма на клінічні вияви хвороби у пацієнтів з інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеєнко, Н.В. Ярмиш [та ін.] // Укр. терапевт. журн. — 2010; 2: 35–38.
4. Броневец І.Н. Метаболический синдром и его лечение / И.Н. Броневец // Здоровоохранение. — 2003; 6: 36–40.
5. Бурдули Н.М. Агрегационные свойства тромбоцитов у больных хроническим панкреатитом и возможности коррекции их нарушений / Н.М. Бурдули, С.К. Гутнова // Клин. лаб. диагностика. — 2009; 4: 19–20.
6. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / В.В. Вельков // Лаб. диагностика. — 2010; 2 (52): 39–76.
7. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології / В.В. Вельков // Лаб. діагностика. — 2007; 4 (42): 53–68.
8. Вельков В.В. С-реактивный белок — «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерин, аполипопротеины / В.В. Вельков, — Пушино, 2005. — 110 с.
9. Глушко Л.В. С-реактивный белок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л.В. Глушко, Н.М. Коваль, Н.М. Павелко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. — 2010; 7: 58–61.
10. Зиммет И. Диабет и сердечно-сосудистая медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды / И. Зиммет, Керр-Байлес, К. Уалдер, Г. Джовет // Диабет и сердце. — 2009; 1 (127): 49–55.
11. Игнатова М.Б. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы) / М.Б. Игнатова, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, Е.Н. Воробьева // Клин. лаб. диагностика. — 2009; 6: 3–8.

Повний список літератури, який включає 37 пунктів, знаходиться в редакції.

Министерство здравоохранения Украины
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика
Луганский государственный медицинский университет
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины
Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины
Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины
Институт психологии им. Г.С. Костюка АПН Украины
Украинская ассоциация по изучению боли
Международная ассоциация по изучению боли
Европейская федерация членов МАИБ

II Всеукраинская научно-практическая конференция
с международным участием

«Вейновские чтения в Украине»

г. Киев

23-24

МАЯ 2012

Основные темы конференции:

*вегетативные расстройства
пароксизмальные расстройства
экстрапирамидные расстройства
сосудистые нарушения
депрессия
диагностика и лечение болевых синдромов
головные боли
боли в спине
невропатические болевые синдромы
миофасциальные болевые синдромы
нарушения сна
нейрореабилитация*

Детальная информация на сайте

www.vein.in.ua

Оргкомитет конференции:

+38 095 100 4655 | info@vein.in.ua | www.vein.in.ua



Клінічна патологія аорти: вступ до проблеми

Еволюція Землі, її екології, всього живого світу змінюється не тільки протягом тисячоліть, а й за значно коротші проміжки часу. Це стосується і захворювань людини. Одні хвороби зникають або трансформуються, інші — з'являються. Світ Людини змінюється у зв'язку з глобальною технізацією і хімізацією. Виникла екологічна патологія, а разом з нею — й екологічні захворювання.

Патологія аорти — наочний приклад появи невідомих ще століття тому захворювань. Це неспецифічний аортоартеріїт, аортит дуги аорти (хвороба Такаюсу), медіанекроз аорти — аневризма аорти (синдром Гзеля — Ердгейма). Ряд вроджених вад розвитку аорти був описаний тільки в ХХ ст.

Понад 50 років тому, точніше в 1960 р., була опублікована невелика книга російською мовою (88 сторінок) М.Е. де Бекея, Д.А. Кулі, Е.С. Кроуфорда, Д.С. Морріса «Хірургія аорти і великих периферичних артерій». Це був досвід 2732 операцій, із них близько 1000 було виконано на аорті. Так почався новий етап в хірургії аорти і лікуванні її клінічної патології.

Протягом трьох десятиліть мої співробітники й учні разом зі мною провели нові дослідження з патології та нозології аорти.

За ці роки провели цикли досліджень і захистили дисертації з клінічної патології аорти: О.М. Гаврилюк (1987, аневризми аорти), В.П. Захарова (1992, дослідження проблем коарктації аорти), Л.Я. Найда (1996, неспецифічний аортоартеріїт), Ю.І. Кузик (2003, розширюючі аневризми аорти — синдром Гзеля — Ердгейма), А.Р. Вергун (2005, доказова хірургія аневризми аорти), В.І. Григорійчук (2010, спонтанні розриви аневризми аорти).

На сьогодні активну дослідницьку роботу з патології аорти проводить Р.К. Жураєв (синдром Марфана), О.В. Ольхова (зміни органа зору при синдромі Марфана), О.О. Зімба (неспецифічний аортоартеріїт), І.В. Білавка (хвороба двостулкового аортального клапана). У 2004 р. мною була запропонована робоча класифікація основних захворювань аорти, яка була доповнена в 2010 р. Усі наші пошуки і конкретні дослідження мають клініко-патоморфологічний напрям і будуть продовжені.

У цьому циклі статей «Сучасна патологія та нозологія аорти» ми представляємо тільки окремі результати цих досліджень, які проводилися разом із кардіохірургами Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова, Інституту клінічної патології й кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

*Д.Д. Зербіно, академік НАМН України,
член-кореспондент НАМН України,
професор Інституту клінічної патології
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького*

Розшаровуюча аневризма при медіанекрозі аорти (синдром Гзеля — Ердгейма): відкриття етіології

Д.Д. Зербіно, Ю.І. Кузик,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

За останні роки як в Україні, так і за кордоном спостерігається тенденція до збільшення частоти розшаровуючих аневризм аорти (РАА). Часто неспецифічні та подібні іншим станам симптоми таких аневризм, тяжкі ускладнення, неефективність лікування поза спеціалізованим хірургічним стаціонаром призводять до високої летальності [2, 3, 6], яка становить 35–55% [12, 14, 16]. Спостерігається висока смертність внаслідок РАА найбільш працездатної частини населення — чоловіків віком до 40–60 років.

Значну частку серед зростаючої кількості РАА займає медіанекроз аорти (МНА). МНА — це захворювання аорти, в основі якого лежить ураження середнього її шару, тобто еластичного каркаса медії, що призводить спочатку до надриву, а потім до розшарування аорти [3]. Етіологія та основні етапи морфогенезу цього захворювання залишаються до сьогодні невивченими. Деякі автори вважають, що аневризми в осіб молодого віку виникають внаслідок токсичних впливів органічних сполук. Так, J. Duflo і F. Mark (2000) [13] описують 29-річного чоловіка, у якого після прийому наркотичної речовини — метилendioксиметамфетаміну («екстазі») виникла РАА, гістологічно — на фоні МНА. Токсикологічні аналізи підтвердили наявність наркотика в крові. R. Erbel (2001) [14] виокремлює серед патологій аорти — захворювання аорти при токсичних ураженнях. Автор підкреслював, що при експериментальних ін'єкціях амінопропіонітрилу розвивається розшарування аорти, їх морфологічна картина ідентична МНА. Уведення цинку теж може призвести до ураження аорти і навіть до її розшарувань [14]. V.M. Conrads (1999) [12] вважає, що РАА можуть виникати при тривалому прийомі пероральних контрацептивів.

Наша гіпотеза (Зербіно Д.Д., 1983) [3, 4] про роль неорганічних ксенобіотиків в ураженнях судинної стінки в процесі спеціальних досліджень була доведена на основі досліджень професійного їх впливу. Ксенобіотики — хімічні елементи та їх сполуки, які є чужорідними для організму і навіть у невисоких дозах мають токсичну дію. Остання може бути безпосередньою чи опосередкованою. У літературі є деякі дані, які підтверджують роль окремих хімічних сполук, особливо свинцю, в розвитку уражень серцево-судинної системи [1, 2, 4, 6, 8, 15].

Мета — дослідити і визначити роль ксенобіотиків як можливого етіологічного чинника у розвитку РАА при МНА.

Матеріали і методи дослідження

В Інституті клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького відзначено 28 випадків МНА серед 58 спостережень розривів аорти. МНА виявляли переважно у чоловіків — 23 (82%), у жінок — 5 (18%) випадків. Вік померлих — від 22 до 77 років. Дев'ять (32%) чоловіків померли у віці до 50 років.

Для виявлення ксенобіотиків як можливої причини виникнення МНА та можливих механізмів їх токсичного впливу дослідження проводилося в двох напрямках. Перший — вивчення професійного складу хворих із РАА, а також їх професійного маршруту (28 випадків). Другий — визначення вмісту ксенобіотиків у тканинах померлих — кістках та волосі за допомогою рентгенофлуоресцентної спектроскопії (15 випадків).

Результати дослідження

При дослідженні професійного складу померлих були виявлені такі особливості. При МНА найбільше осіб (27) за характером

Таблиця 1. Розподіл важких металів у волосі та кістках померлих при МНА (за даними рентгенофлуоресцентної спектроскопії, 2001)

Елемент	Норма, кількість випадків		Вище норми, кількість випадків		Нижче норми, кількість випадків	
	Волосся	Кістки	Волосся	Кістки	Волосся	Кістки
Важкі метали						
Цинк	12	—	—	—	3	15
Свинець	10	14	5	1	—	—
Миш'як	15	15	—	—	—	—
Ртуть	15	15	—	—	—	—
Кадмій	2	1	13	14	—	—
Сурма	14	15	1	—	—	—
Мідь	6	—	—	—	9	15
Олово	15	11	—	4	—	—
Залізо	4	2	6	3	5	10
Цирконій	2	13	13	2	—	—
Нікель	10	7	—	—	5	8
Молібден	14	15	1	—	—	—
Срібло	15	15	—	—	—	—
Кобальт	15	15	—	—	—	—
Хром	8	12	2	1	5	2
Ванадій	15	15	—	—	—	—

Таблиця 2. МНА: розподіл основних елементів у волосі та кістках (за даними рентгенофлуоресцентної спектроскопії, 2001)

Елемент	Норма, кількість випадків		Вище норми, кількість випадків		Нижче норми, кількість випадків	
	Волосся	Кістки	Волосся	Кістки	Волосся	Кістки
Елементи						
Сірка	1	—	—	—	14	15
Кальцій	4	5	—	3	11	8
Селен	5	2	—	1	10	12
Калій	11	8	4	1	—	6
Йод	15	15	—	—	—	—
Бром	10	5	1	—	4	10

професійної діяльності мали контакт із різними токсичними речовинами. Відзначали хворих за такими професіями: зварювальники — 7; слюсарі — 5; будівельники — 3; електрики — 3; техніки — 3; трактористи — 2; ткалі — 1; художники — 1; верстатниці — 1; кушнір — 1. Додатково, поза вищевказаним основним місцем роботи, зварювальними роботами займався 8 осіб. Отже, роль ксенобіотиків у виникненні РАА при МНА є очевидною.



У процесі дослідження виявилось, що для всієї групи пацієнтів із МНА незалежно від професійної приналежності характерна низка загальних ознак (табл. 1, 2). У першу чергу це стосувалося розподілу особливо токсичних елементів — важких металів [10] (див. табл. 1). У всіх померлих виявлено статистично достовірне підвищення ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою вмісту таких елементів: кадмію у пробі волосся — від 3,8 до 18,7 раза, у кістковій тканині — від 2,2 до 10,4 раза; стронцію — від 1,2 до 2,3 і від 2,6 до 26,5 раза відповідно; барію — від 61,2 до 120,8 і від 6,3 до 24,8 раза відповідно. Підвищення вмісту цирконію виявлене в третині випадків і становить від 1,1 до 200 і від 2,6 до 25,6 раза відповідно. У переважній більшості випадків (12 осіб (80%)) спостерігалось низьке співвідношення ($p < 0,09$) між кадмієм та його основними елементами-антагоністами: міддю, цинком, кальцієм та марганцем (див. табл. 1, 2). Такі показники можуть свідчити про хронічну інтоксикацію кадмієм. К. Oderbeil (1997) [18] і М. Корф та співавтори (2000) [17] зазначають, що кадмій може витіснити цинк із артерій еластичного типу, порушуючи таким чином структуру еластичного каркаса судинної стінки та прискорює розвиток склеротичних процесів у ній та може сприяти розвитку артеріальної гіпертензії. Знизити токсичну дію кадмію можуть обмінні елементи (селен, цинк, мідь) через посилене виведення кадмію в комплекси з ними [4, 8–10, 17]. Важливо підкреслити, що рівень усіх обмінних елементів у переважній більшості спостережень був зниженим від 1,5 до 20 разів (див. табл. 2). Багато дослідників пов'язують виникнення аневризм із дефіцитом міді [11, 17, 18]. Зниження рівня останньої від 1,5 до 27 разів було відзначено практично у всіх померлих внаслідок МНА. Можливо дефіцит міді пов'язаний із її нейтралізуючою дією токсичного впливу кумульованого кадмію через підвищене виведення останнього у вигляді метаболітів.

Серед основних елементів важливою є сірка. У всіх випадках відзначалося зниження її рівня ($p < 0,1$) від 1,5 до 6,8 раза як у волоссі, так і в кістковій тканині. Сірка є одним із основних елементів, які беруть участь у нейтралізації ксенобіотиків [4, 7, 8, 16]. На фоні такого сіркодефіциту у всій досліджуваній групі були сприятливі умови для всмоктування і кумуляції важких металів (кадмію, стронцію).

Виходячи з даних літератури [1, 4, 5, 8, 10] про значний кумулятивний вплив свинцю на серцево-судинну систему, ми очікували високих показників останнього у досліджуваній групі. Але підвищення вмісту свинцю від 1,05 до 1,6 раза було виявлене лише у 5 осіб (33%) виключно у пробі волосся. Такий результат не є достовірним, у цьому випадку неможливо повністю виключити нашарування інших забруднюючих екзогенних чинників довкілля. Тим більше, що у контрольній групі у двох осіб теж було виявлене підвищення рівня свинцю до 1,3 раза у волоссі.

Обговорення результатів та висновки

Питання зв'язку між родом заняття померлих та розвитком МНА може бути суперечливим. Якщо цей зв'язок існує, тоді МНА із РАА є професійним захворюванням.

До сих пір захворювання вважається професійним на основі двох умов:

- 1) дані професійного маршруту (на основі витягу із трудової книжки);
- 2) санітарно-гігієнічна характеристика умов праці, яка підтверджує дані про контакт хворого з несприятливими професійними факторами в умовах виробництва [1, 8].

Ці дві умови в досліджуваній групі є визначеними. Водночас діагноз професійного захворювання повинен відповідати переліку офіційно прийнятих в Україні нозологічних форм професійної патології або при його відсутності в переліку повинен бути чітко обґрунтований зв'язок захворювання і професійних факторів. Поки що МНА не належить до професійної патології (відповідно до прийнятого в Україні офіційного переліку). Факт існування зв'язку між впливом професійних ксенобіотиків та розвитком МНА в окремих осіб — представників певної професійної групи — є незаперечним. Хоча

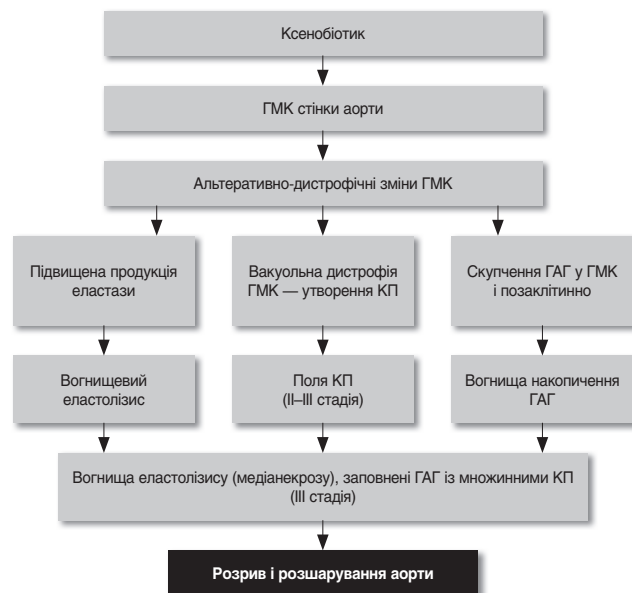


Рисунок. Гіпотетичний механізм морфогенезу МНА

всіх померлих об'єднує вплив токсичних речовин, у кожного хворого вони мають свою топіку, свої особливі характеристики. З професійних груп померлих внаслідок МНА виділяють групу зварювальників (15 випадків). Тонкий механізм впливу ксенобіотиків на стінку аорти залишається невивченим. Установити причинно-наслідковий зв'язок між впливом професійних шкідливостей і розвитком МНА не у всіх випадках видається можливим.

Дані рентгенофлуоресцентної спектроскопії свідчать про дві особливості досліджуваної групи. Перша полягає в тому, що в організмі померлих був створений сприятливий фон для кумуляції токсичних елементів за рахунок низького рівня основних елементів — нейтралізаторів токсичних елементів (сірки, цинку, міді, селену). Друга — високий рівень окремих токсичних елементів, особливо кадмію, що блокував метаболізм виведення токсичних елементів основними елементами. Обидві ці особливості призводили до хронічної затримки навіть токсичних речовин у невисоких дозах та їх хронічного кумулятивного впливу зокрема на організм та судинну стінку за умови зниженого їх виведення з організму. У процесі праці у представників досліджуваної групи не було виявлено ознак патології чи іншого явного порушення стану здоров'я. Але хронічна затримка токсичних речовин у невисоких дозах, що можливо і не перевищували допустимі санітарно-гігієнічні норми робочого місця, призводила до постійної кумуляції та хронічного токсичного впливу на судинну стінку та організм людини в цілому. Така концепція значною мірою пояснює отримані нами результати. У той же час ще залишається невідомим механізм впливу ксенобіотиків на судинну стінку та розвиток РАА. Деякі автори теоретично припускають, що розвитку РАА сприяють генетичні порушення, тобто в окремих осіб є певна генетична схильність до розвитку захворювань серцево-судинної системи, а зокрема РАА. Але ці генетичні порушення проявляються захворюванням лише у випадку дії екзогенних чинників, наприклад ксенобіотиків [13]. Якщо ж такий фактор відсутній захворювання не виникає. Звичайно концепція про генетичну детермінованість МНА має право на існування. Таким чином, проведені нами дослідження підтверджують гіпотезу про роль ксенобіотиків у розвитку судинної патології, а зокрема РАА при МНА [4]. Ці дослідження були визнані достовірними і на них отримано «Свідчення про реєстрацію авторського права» № 24282 від 22.04.2008 р.

Порівнюючи отримані дані морфологічного та спектрографічного досліджень, ми спробували гіпотетично пояснити механізм розвитку патологічного процесу при МНА (рисунок). Токсичний вплив ксенобіотиків, зокрема кадмію, на гладком'язеві клітини (ГМК) призводить до зниження

продукції елементів екстрацелюлярного матриксу (еластину) і вакуольної дистрофії ГМК із накопичення глікозаміногліканів (ГАГ). Концентрація еластаз в умовах альтерації ГМК призводить до вогнищевого еластолізу за умови відсутності фізіологічної регенерації з подальшим утворенням кісто-подібних порожнин (КП), що створює передумови для розриву та розшарування стінки аорти під час критичних змін гемодинаміки.

Література

1. Ахмедшин А.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у лиц, имеющих длительный контакт со свинцом // Соц. гиг. и орг. здравоохран., гиг. труда, проф. патология. — Алма-Ата, 1970: 316–318.
2. Гаврылюк Е.М. Аневризмы и разрывы аорты: патологоанатомические аспекты. Автореф. ... канд. дис. — Львов, 1987.
3. Зербино Д.Д. Медианекроз аорты — расслаивающая аневризма аорты (синдром Гезля — Эрдгейма) // Васкулиты, ангиопатии, ангиодисплазии. Тезисы докладов. — Львов, 1983: 187–189.
4. Зербино Д.Д. Системная экологическая теория развития самых распространенных заболеваний сосудов // Серце і судини. — 2011; 2: 6–11.
5. Кударов С.Е. Токсикологическая характеристика влияния свинца на сердечно-сосудистую систему // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982.
6. Кузик Ю.І. Медіанекроз аорти — розшаровуюча аневризма аорти: етіологія та морфогенез // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львів, 2003.
7. Куприянова Т.А., Лямина О.И., Семенов В.Ф. и др. Методические особенности определения основных и микроэлементов в сыворотке и клетках периферической

крови рентгенофлуоресцентным методом // Клиническая и лабораторная диагностика. — 1999; 8: 11–15.

8. Пленов Н.Н., Гулько С.Н., Пикульская А.Ф. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих, контактирующей со свинцом // Врачебное дело. — 1981; 3: 75–78.
9. Человек. Медико-биологические данные // Доклад рабочей группы комитета II МКРЗ по условному человеку. — М.: Медицина, 1977. — 496 с.
10. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде // Минск: Наука і техника, 1994. — 288 с.
11. Carvalho M.L., Brito J., Barreiros M.A. Study of trace element concentration in human tissues by EDXRF spectrometry // X-Ray Spectrometry. — 1998; 27: 198–204.
12. Conraads V.M., Vorlat A., Colpaert C.G. et al. Spontaneous dissection of three major coronary arteries subsequent to cystic medial necrosis // Chest. — 1999; 116 (5): 1473–1475.
13. Duflou J., Mark A. Aortic dissection after ingestion of «ecstasy»(MDMA) // Am. J. Forensic. Med. Pathol. — 2000; 21 (3): 261–263.
14. Erbel R. Diseases of the thoracic aorta // Heart. — 2001; 86: 227–234.
15. Guo D., Hasham S., Kuang S.Q. et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13–14 // Circulation. — 2001; 103 (20): 2461–2468.
16. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease // JAMA. — 2000; 283 (7): 897–903.
17. Kopf M., Gesman T.R., Rothis M. et al. The Human microelement's (Review) // J. Biol. Eng. — 2000; 115 (1): 123–125.
18. Oderbeil K. Study of the microelement's pathology // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1997; 16 (40): 1195–1198.

Синдром Марфана: клініко-морфологічний аналіз летальних випадків (за даними автопсій)

Д.Д. Зербіно, Р.К. Жураєв, Ю.І. Кузик, В.П. Михальчишин,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Актуальність

Розшаровуючі аневризми аорти є основною і найчастішою причиною смерті у хворих із синдромом Марфана (СМ). Прогресуюча ектазія висхідної аорти призводить до утворення аневризми аорти, із подальшим розривом або розшаруванням її стінки. Летальність унаслідок гострого розшарування аорти при СМ є високою і становить 50–60% [1, 4].

СМ — це системне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи й органів зору (так звана класична тріада), що успадковується за автосомно-домінантним типом. Це спадкове захворювання входить до Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (Q 87.4) і в систему OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) під номером 154700. Частота СМ становить 2–5 випадків на 10 тис. осіб. В основі СМ є дефект гена фібрину-1 (fibrillin 1 — FBN1), який кодує білок позаклітинного матриксу, що входить до складу еластичних волокон. Другий ген СМ визначений недавно як трансформуючий фактор росту β (TGF-β). Обидва гена впливають на еластичні волокна, які є одним із найважливіших компонентів стінки аорти [3, 7].

Ураження аорти спостерігається при СМ у 65–100% випадків і проявляється у молодому віці у вигляді розшаровуючих та мішкоподібних аневризм та розшарувань аорти в проксимальному її відділі [1]. Спадковий дефект сполучної тканини призводить до ураження серцево-судинної системи, зокрема до аневризм синусів Вальсальви, аортальної регургітації, аневризм аорти, пролапсу мітрального клапана. Найчастіше розширюється ділянка синуса Вальсальви (56,9%) або висхідної частини аорти (63,6%). Інколи ураження буває тотальним із

розшаруванням аорти на всьому протязі [2, 5]. Морфологічно при СМ в ураженій аорті визначаються типові ознаки кістозного медіанекрозу: без'ядерні стрічкоподібні ділянки, фрагментація та розриви еластичних волокон, утворення кістозних порожнин [1, 6].

Мета роботи — провести аналіз автопсійних випадків хворих із СМ.

Матеріали і методи дослідження

В Інституті клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького було проаналізовано 7 випадків СМ за 24 роки (1986–2010 рр.). Проведено ретроспективний аналіз протоколів розтину та історій хвороб із вивченням клінічних, патоморфологічних, патогістологічних змін, механізму та причин смерті. У всіх випадках внаслідок захворювання формувалися розриви та розшарування стінки аорти. Серед померлих із СМ — 2 чоловіки і 5 жінок віком від 22 до 41 року (таблиця).

Діагноз СМ клінічно установлювали за критеріями Ghent (1996). У всіх випадках спостерігалася ураження серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату. Серцево-судинна патологія проявлялася розшаруванням аневризми аорти та її ектазією на рівні синусів Вальсальви. Серед уражень опорно-рухового апарату — арахнодактилія, деформація грудної клітки, кіфосколиоз. Малі критерії виявлено в трьох випадках — пролапс мітрального клапана, аномалії черепа й обличчя, міопію.

Причиною смерті хворих були: розрив аневризми і розшарування аорти, гостра серцево-судинна недостатність, гостра ниркова недостатність. Розшаровуючі аневризми найчастіше



Таблиця 1. Статтєво-віковий розподіл, локалізація аневрризму, патогістологічні зміни медії аорти та зміни інших систем органів померлих із СМ

Вік, статтє	Локалізація аневрризму	Патогістологічні зміни медії аорти	Зміни інших систем
32 роки, чоловік	Висхідний відділ аорти, синуси Вальсальви	Різка дезорганізація та інтенсивне мукоїдне набухання з утворенням кіст (кістозний медіанекроз), вогнищевий склероз, гіаліноз	Килеподібна деформація грудної клітки, доліхостеномелія, гігантизм
36 років, жінка	Висхідний і черевний відділи аорти	Ділянки фіброзу, васкуляризація з незначною мононуклеарною (лімфогістіоцитарною) інфільтрацією, еластичні мембрани фрагментовані та випрямлені з вогнищевим лізисом і нагромадженням у цих зонах мукоїдної речовини, зона розшарування без перифокальної клітинної інфільтрації	Доліхостеномелія, клишоногість, довге обличчя, вузька грудна клітка
40 років, жінка	Висхідний відділ аорти, синуси Вальсальви	Вогнищеві нагромадження мукоїдних речовин у розширених міжмембранних просторах, розволокнення, мультиплікація, вогнищева фрагментація і лізис еластичних волокон, ділянки повної відсутності еластичного каркаса	Вузька грудна клітка, клишоногість, арахнодактилія, двобічна міопія, опущення матки
22 роки, жінка	Грудний відділ аорти, легеневи стовбур	Еластичні елементи відсутні, тотальний лізис медії, розростання сполучної тканини з пучками колагенових волокон, ксантомними клітинами, запальними інфільтратами, накопиченням фібрину	Високий зріст, арахнодактилія, довга і глибока грудна клітка, кіфосколиоз, чотирьохчасткові легені, подвоєння голівки підшлункової залози, відокремлення часток печінки, подвоєння папілярних м'язів лівого шлуночка серця, сидлоподібна матка, гіпоплазія селезінкової вени
39 років, жінка	На всьому протязі аорти з поширенням на її гілки	Ділянки медіанекрозу, базofilія, множинні кісти медії; розшарування медії з утворенням додаткового каналу і склерозом розшарованих країв, довкола розшарування визначаються кісти	Високий зріст, доліхоцефалія, кіфосколиоз, деформація грудної клітки, двоорога матка
41 рік, чоловік	На всьому протязі аорти з поширенням на її гілки	Хаотичне розшарування і фрагментація еластичних та колагенових волокон, вогнищеві ділянки некрозу медії, множинні кістозні порожнини з базofilною речовиною, мукоїдизація, розшарування медії з крововиливами, вакуолізація гладком'язевих клітин	Арахнодактилія, підвивих кришталика (клінічно)
27 років, жінка	На всьому протязі аорти	Вогнищеві скупчення мукоїдних речовин, множинні кістоподібні порожнини, хаотичне розміщення гладком'язевих клітин із вираженими дистрофічними змінами; медіа — аморфні білі маси, поміж яких є окремі фрагменти еластичних мембран	Деформована грудна клітка, арахнодактилія, високий зріст

були локальними із ураженням висхідного відділу аорти, рідше тотальними із ураженням аорти на всьому протязі. В одному випадку виявлено множинні мішкоподібні аневрризми різних відділів аорти. У двох випадках розшарування поширювалося на гілки аорти — ниркові, мезентеріальні, сонні артерії, плечоголовний стовбур із розвитком ішемії відповідних тканин і органів.

У зв'язку зі значними клініко-патологоанатомічними особливостями кожного випадку приводимо їх окремо.

Випадок 1

Клінічні дані: хворий, 32 роки, був госпіталізований у кардіохірургічне відділення зі скаргами на задишку при навантаженні, періодичний біль в ділянці серця, серцебиття, аритмічність пульсу, відчуття тяжкості в правому підребер'ї. Об'єктивно: стан тяжкий, шкіра і видимі слизові оболонки ціанотичні, тони серця ритмічні, систолідастолічний шум в проекції основи серця, що поширюється на судини шиї. Пульс — 128 уд./хв, артеріальний тиск — 165/45 мм рт. ст. на правій руці, 150/45 мм рт. ст. — на лівій. Через 12 днів посилилося серцебиття і задишка, пацієнт помер.

Клінічний діагноз: СМ із ураженням синусів Вальсальви і висхідного відділу аорти; гігантська аневрризма з ураженням аортального клапана.

Патологоанатомічний діагноз

1. СМ: зміни скелета і серцево-судинної системи («курча» грудна клітка, доліхостеномелія, гігантизм, гігантська розшаровуюча аневрризма висхідного відділу аорти з ураженням синусів Вальсальви й аортального клапана).

2. Ексцентрична гіпертрофія серця. Венозне повнокрів'я внутрішніх органів. Паренхіматозна дистрофія печінки, нирок, міокарда.

3. Хронічний обструктивний бронхіт у стадії загострення, вогнищевий пневмосклероз, вогнищева бульозна емфізема легенів.

Патогістологічне дослідження: стінка аорти в зоні аневрризми з деструкцією, некрозом і розшаруванням. Стінка аневрризми нерівномірно потовщена, поверхня інтими складчаста, набрякла, мукоїдне набухання. Медіа — різка дезорганізація та інтенсивне мукоїдне набухання з утворенням мікропорожнин

(кістозний медіанекроз), вогнищевий склероз, гіаліноз, адвенція розширена, ваза-вазуром із лімфоцитарною інфільтрацією та периваскулярним набряком. Легенева артерія потовщена і змінена ідентично аорті.

Випадок 2

Клінічні дані: жінка, 36 років, із СМ із ураженням опорно-рухового апарату і серцево-судинної системи, у якій розвинулося смертельне ускладнення — внутрішньоперикардіальний розрив розшаровуючої аневрризми аорти з утворенням гемоперикарда, який призвів до смерті в результаті гострої серцево-судинної недостатності.

Клінічний діагноз: СМ — гостра розшаровуюча аневрризма грудної та черевної аорти. Недостатність аортального клапана. Розрив розшаровуючої аневрризми.

Патологоанатомічний діагноз

1. СМ — гостра розшаровуюча аневрризма аорти тип А. Мішкоподібні аневрризми висхідного і черевного інфраренального відділів аорти. Доліхостеномелія, клишоногість, довге обличчя, вузька грудна клітка.

2. Внутрішньоперикардіальний розрив розшаровуючої аневрризми. Гемоперикард. Гіпертрофія лівого шлуночка серця. Різко виражене повнокрів'я внутрішніх органів, вогнищеві геморагії. Набряк легенів.

3. Хронічний гепатит. Склероз підшлункової залози.

Патогістологічне дослідження: у зоні аневрризми висхідного відділу аорти інтима не змінена, в медії — ділянки фіброзу, васкуляризація з незначною мононуклеарною (лімфогістіоцитарною) інфільтрацією, еластичні мембрани фрагментовані і випрямлені з вогнищевим лізисом і нагромадженням у цих зонах мукоїдної речовини, зона розшарування — без перифокальної клітинної інфільтрації, в адвенції добре виражена поліморфно-клітинна інфільтрація.

Випадок 3

Клінічні дані: хвора, 40 років, із незначними відхиленнями в будові тіла: вузька грудна клітка, широко розведені тазові кістки, стопи повернуті всередину (клишоногість), пальці рук і ніг подовжені. Скаргилася на біль у ділянці серця, швидку втомлюваність. Кілька місяців тому був діагностований СМ.

Була госпіталізована для оперативного лікування анеризми синусів Вальсальви. Об'єктивно: набряки нижніх кінцівок. Серце — тони ритмічні, грубий систолічний і діастолічний шум над аортою. Проведена операція протезування висхідного відділу аорти та аортального клапана. Під час операції на фоні тривалої перфузії відзначалося зниження рівня білка крові до 38 г/л, прояви коагулопатії споживання, гемоліз еритроцитів — 58%. У післяопераційний період виникла гостра ниркова недостатність, стадія анурії: сечовина — 22,6 ммоль/л, креатинін — 0,48 ммоль/л.

Клінічний діагноз: СМ — анеризма висхідної аорти і синусів Вальсальви, недостатність аортального клапана III–IV ступеня, хронічна серцева недостатність (ХСН). Стан після протезування аорти та аортального клапана. Двобічна міопія. Деформація грудної клітки. Гостра ниркова недостатність. Нефроз. Інтоксикаційний синдром. Прогресуюча серцева недостатність.

Патологоанатомічний діагноз

1. СМ: анеризма синусів Вальсальви і висхідного відділу аорти; вузька грудна клітка, клишоногість, арахнодактилія, двобічна міопія, опущення матки (за клінічними даними). Операція протезування висхідного відділу аорти та аортального клапана з реімплантацією коронарних артерій у протез, анастомоз між правим вушком і анеризматичним мішком.

2. Гостра ниркова недостатність — тотальний кортикальний некроз обох нирок. Повнокрів'я мікроциркуляторного русла, набряк строми внутрішніх органів.

3. Хронічний персистуючий гепатит.

Патогістологічне дослідження: аорта — в медії наявні вогнищева нагромадження мукоїдних речовин у розширених міжмембранних просторах, при забарвленні на еластику (за Хартон) спостерігається розволокнення, мультиплікація, вогнищева фрагментація і лізис волокон, також ділянки еластолізу; інтими і адвентиція — без змін. У зоні анастомозу — виражена запальна інфільтрація, васкуляризація стінки аорти.

Випадок 4

Клінічні дані: жінка, 22 роки (клінічні дані відсутні).

Клінічний діагноз: міксоматоз мітрального клапана — недостатність мітрального клапана II ступеня, недостатність аортального клапана, ХСН II стадії, артеріальна гіпертензія. Хронічний пієлонефрит. Спленомегалія. Сублейкемічний лейкоз.

Патологоанатомічний діагноз

1. СМ: високий зріст, довгі тонкі кінцівки, арахнодактилія, довга і глибока грудна клітка, кіфосколиоз, пролапс мітрального клапана, псевдочотиристулковий мітральний клапан. Розширююча анеризма грудного відділу аорти, анеризма легеневого стовбура.

2. Гіпертрофія міокарда та дрібновогнищевий склероз лівого шлуночка серця, бура індурація легенів, дилатація правого шлуночка і правого передсердя. Фібринозний плеврит і перикардит, облітерація порожнини перикарда. Некроз стінки анеризми аорти. Правобічний гемоторакс (3860 мл). Гостре малокрів'я внутрішніх органів, гідропічна дистрофія та уніцелюлярні некрози печінки та епітелію звивистих каналців нирок, фібринові депозити в капілярах легенів.

3. Множинні стигми дизембріогенезу та вади розвитку: чотирихчасткові легені, подвоєння голівки підшлункової залози, відокремлення часток печінки, подвоєння папілярних м'язів лівого шлуночка серця, сидлоподібна матка, гіпоплазія селезінкової вени, застійна спленомегалія. Колоїдний зоб, гнійний пієліт.

Патогістологічне дослідження: при забарвленні зразків тканини анеризми за Хартон — еластичні елементи відсутні — тотальний лізис. При забарвленні за Ван-Гізоном на місці анеризми спостерігається розростання сполучної тканини з пучками колагенових волокон, ксантомними клітинами, запальними інфільтратами, накопиченням фібрину. Оточуюча жирова клітковина також пронизана запальними інфільтратами і фібрином, скупченнями гемолізованих еритроцитів.

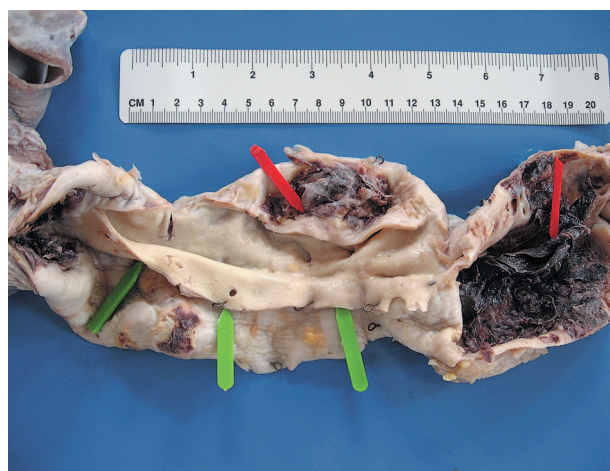


Рис. 1. Жінка, 39 років; хронічна розширююча анеризма аорти, тотальний тип із поширенням розширювання на плечоголовний стовбур, ліву загальну сонну, підключичну, обидві загальні клубові артерії та черевний стовбур (зеленими стрілками показано несправжній канал аорти, червоними — пристінкові організовані тромби несправжнього просвіту дуги аорти)

Випадок 5

Клінічні дані: жінка, 39 років, із СМ. Основне захворювання проявлялося патологічними змінами з боку кісткової системи (високий зріст, доліхоцефалія, кіфосколиоз, килеподібна деформація грудної клітки), серцево-судинної системи (хронічна розширююча анеризма аорти, пролапс стулок мітрального клапана), статеві системи (дворога матка). У квітні 1999 р. з приводу гострої розширюючої анеризми проведена операція протезування висхідної аорти і реконструкція аортального клапана. Безпосередньою причиною смерті стала недостатність кровообігу.

Клінічний діагноз: розширююча анеризма аорти 1-го типу, стан після протезування висхідного відділу аорти (1999 р.). СМ. Гостра серцево-судинна і дихальна недостатність. Поліорганна недостатність. Гіпертонічна хвороба II стадії. ХСН III стадії.

Патологоанатомічний діагноз

1. СМ — доліхоцефалія, високий зріст, кіфосколиоз, килеподібна грудна клітка, дворога матка, хронічна розширююча анеризма аорти, тотальний тип із поширенням розширювання на плечоголовний стовбур, ліву загальну сонну, підключичну, обидві загальні здухвинні артерії та черевний стовбур; пролапс стулок мітрального клапана.

2. Пристінковий організований тромб несправжнього просвіту дуги аорти. Недостатність мітрального клапана (клінічно). Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (2,5 см), лівого передсердя (0,8 см) і правого шлуночка (0,6 см) з дилатацією порожнини серця. Загальне венозне повнокрів'я внутрішніх органів. Набряк легенів і головного мозку.

3. Артеріальна гіпертензія: гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (2,5 см), артеріо- і артеріологіаліноз нирок, підшлункової залози і головного мозку. Стан після протезування висхідної аорти і реконструкції аортального клапана (квітень 1999 р.) (рис. 1).

Патогістологічне дослідження: аорта — вогнищева гіперплазія інтими, ділянки кістозного медіанекрозу, базofilії, розширення медії з утворенням додаткового каналу і склерозом розширених країв, довкола розширення визначаються мікрокісти. Пристінково у несправжньому каналі аорти виявлені тромботичні маси з ознаками організації.

Випадок 6

Клінічні дані: чоловік, 41 рік, із СМ із розширюючою анеризмою аорти, якому була виконана операція з приводу цього захворювання — протезування висхідного відділу аорти. Розширення поширювалося на сонні артерії, заповнені згустками крові, з формуванням несправжнього каналу і стискання їх просвіту поширеними ішемічними інфарктами головного мозку, що й стало безпосередньою причиною смерті хворого через 4 доби після операції.

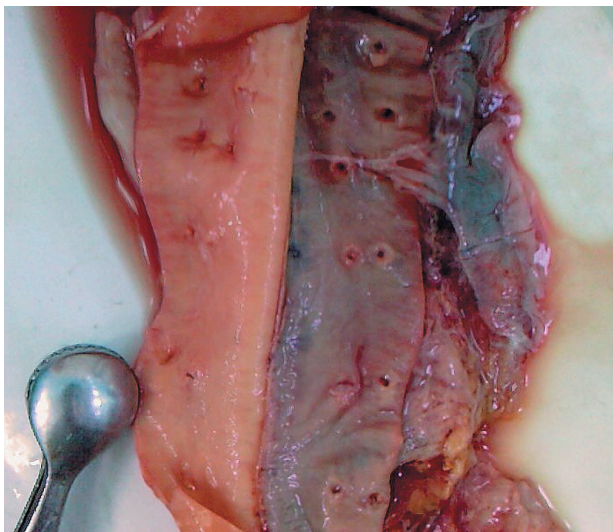


Рис. 2. Жінка, 27 років; гостра розширююча аневіризма аорти: відшарування адвентиції з отворами (вічками) міжреберних артерій

Клінічний діагноз

1. СМ. Гостра розширююча аневіризма аорти (тип А), стан після операції надкоронарного протезування аорти.
2. Доопераційне порушення мозкового кровообігу, лівобічний геміпарез. набряк головного мозку, кома.

Патологоанатомічний діагноз

1. СМ: розширююча аневіризма аорти на всьому протязі з поширенням на загальні сонні артерії, підвивих кришталика (клінічно), арахнодактилія. Операція «надкоронарне протезування аорти, анастомоз за Carbol».

2. Множинні вогнища енцефаломалії стовбура, мозочка, підкіркових ядер та перивентрикулярних зон. набряк головного мозку. Дрібновогнищеза пневмонія.

Патогістологічне дослідження: аорта (висхідна, грудна, черевна) та сонні артерії: хаотичне розширення і фрагментація еластичних та колагенових волокон, вогнищеві ділянки некрозу медії, дрібні кісти з базофільною речовиною, мукоїдизація, розширення медії та адвентиції з крововиливами, вакуолізація гладком'язевих клітин.

Випадок 7

Клінічні дані: жінка, 27 років, із СМ, що проявлявся зміною будови грудної клітки (килеподібна грудна клітка), арахнодактилією, високим зростом, розширюючою аневіризмою аорти. Розширююча аневіризма аорти з розширенням стінки й утворенням двостовбурового просвіту на всьому протязі, побудованого із несправжнього каналу та істинного судинного просвітів, дистальне сполучення яких утворилося на рівні здухвинних артерій внаслідок розривів інтими. Через проксимальний і дистальний розриви, які з'єднували обидва канали аорти, здійснювався рух крові по псевдоканалі. Поширення розширення на мезентеріальні артерії зі значним звуженням судинних просвітів призвело до тотальної гангрені тонкої і товстої кишки. Поліорганна недостатність призвела до смерті хворої.

Клінічний діагноз

1. СМ, розширююча аневіризма аорти, міксоматозна дегенерація мітрального клапана, коригована мітральна недостатність IV ступеня (стан після протезування мітрального клапана на 12.10.2007 р.).

2. Гостра недостатність аортального клапана III ступеня. Гостре порушення мозкового кровообігу. Прогресуюча серцева недостатність. Розширення аорти в грудному та черевному відділах. ХСН ІІБ стадії.

Патологоанатомічний діагноз

1. СМ: килеподібна грудна клітка, арахнодактилія, високий зріст, міксоматоз і дегенерація мітрального клапана, розширююча аневіризма аорти з поширенням розширення на ліву ниркову артерію, верхню та нижню мезентеріальні артерії,

черевний стовбур з утворенням несправжнього каналу на всьому протязі аорти. Операція протезування мітрального клапана (12.10.2007 р.).

2. Розширююча гематома мезентеріальних артерій; тотальна гангрена тонкої та товстої кишки. Дрібновогнищеза нижньочасткова гнійно-фіброзна пневмонія. Множинні точкові субмукозні крововиливи в тілі шлунка. Вогнищевий міоліз та контрактура кардіоміоцитів. Субтотальний тубулонекроз нирок. Масивні центро- та інтрачасточкові некрози гепатоцитів. набряк легенів. набряк головного мозку.

3. Помірний атеросклероз аорти в стадії ліпосклерозу. Артеріальна гіпертензія: гіпертрофія міокарда стінки лівого шлуночка (1,8 см), артеріолонефросклероз, артеріолосклероз головного мозку і підшлункової залози. Хронічний катарально-слизистий бронхіт із вогнищевим пневмофіброзом та емфіземою легенів (рис. 2).

Патогістологічне дослідження: дуга аорти: інтима — дифузна гіперплазія інтими ($1/3$ аортальної стінки) за рахунок гіперплазії еластичних і колагенових волокон; медія — ознаки загальної дезорганізації (вогнищеві скупчення мукоїдних речовин, множинні кістоподібні порожнини, хаотичне розміщення гладком'язевих клітин із вираженими дистрофічними змінами); еластика — у потовщеній інтимі — гіпереластоз, внутрішня еластична мембрана розпрямлена і фрагментована у вигляді стрічки, медія представлена аморфними блідими масами, поміж яких є окремі фрагменти еластичних мембран з ознаками витончення і розпрямлення або гіпереластозу, колагенові і ретикулярні волокна (колаген III і IV) з нерівномірно вираженим склерозом. Безпосередньо в зоні розриву — ділянки повного лізису еластики та зони, представлені аморфними масами зі зміненими тинкторіальними властивостями, та група змінених фрагментованих еластичних волокон. У нижній третині медії — в зоні розриву — збережені та частково гемолізовані еритроцити, довкола зони розриву спостерігається вогнищеза лейкоцитарна інфільтрація; адвентиція — в зоні розриву є ділянки лейкоцитарної і значної вогнищезої геморагічної інфільтрації.

У всіх випадках померлі із СМ мали аневіризми висхідного відділу аорти з розширенням її стінки, які поєднувалися з іншими типовими ознаками цього синдрому. Причиною формування аневіризми був кістозний медіанекроз і зміни еластичного каркаса аорти, які спостерігалися у всіх 7 померлих. В одному випадку, незважаючи на наявність виражених антропометричних змін і клінічної симптоматики, прижиттєвий клінічний діагноз СМ не був установлений.

Висновки

Представлені 7 випадків (5 жінок, 2 чоловіки віком від 22 до 41 року) із СМ (автопсії з 1986 по 2010 р) демонструють типові зміни серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату. Усі хворі померли внаслідок розриву аневіризми аорти — головного ускладнення типового прояву СМ. Різні варіанти трактування патоморфологічних і патогістологічних змін пояснюються різними підходами до діагностики патологоанатомів, що проводили автопсію.

Література

1. Журавєв Р.К. Розриви і розширення стінки аорти у хворих на синдром Марфана // Мистецтво лікування. — 2011; 7: 124–128.
2. Ситар Л.Л., Кравченко І.М., Кузик Ю.І. та ін. Клініко-морфологічний аналіз аневіризми аорти при синдромі Марфана // Серце і судини. — 2004; 3 (7): 34–39.
3. Keramati Ali R., Sadeghpour Anita, Farahani Maryam M. et al. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus // BMC Med. Genet. — 2010; 11: 143.
4. Pratt B., Curci J. Arterial elastic fiber structure. Function and potential roles in acute aortic dissection // J. Cardiovasc. Surg. — 2010; 51 (5): 647–656.
5. Siepe M., Loffelbein F. The Marfan syndrome and related connective tissue disorders // Med. Monatsschr. Pharm. — 2009; 32: 213.
6. Syong H.T., Chung A.W.Y., Yang H.H.C. et al. Dysfunction of endothelial and smooth muscle cells in small arteries of a mouse model of Marfan syndrome // Br. J. Pharmacol. — 2009; 6:1597–1608.
7. Yu Wang, Hafid Ait-Oufella, Olivier Herbin et al. TGF- β activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice // J. Clin. Invest. — 2010; 120 (2): 422–432.

Синдром Марфана: гостре розшарування аорти з переходом у хронічну форму

Р.К. Жураєв¹, О.В. Ольхова¹, Н.Б. Томашук²,

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

²Львівська обласна клінічна лікарня

Синдром Марфана (СМ) продовжує привертати увагу фахівців різних спеціальностей, що зумовлено високим ризиком прогресуючої ектазії аорти, яка призводить до розвитку аневризми аорти, розриву аорти, розшарування її стінки, які є основними причинами раптової смерті хворого [1, 4]. Рання діагностика та своєчасне лікування судинних ускладнень у цих хворих є надзвичайно важливим і значно покращує рівень життя і продовжує його тривалість [10].

СМ — це генетичне захворювання, що успадковується за аутосомно-домінантним типом. Для нього характерне ураження серцево-судинної системи, скелета й органів зору. Поширеність СМ становить 2–3 випадки на 10 тис. населення. В основі СМ є дефект гена фібрину-1 (*FBNI*) хромосоми 15q21, який кодує білок позаклітинного матриксу, що входить до складу еластичних волокон [6].

Середня тривалість життя пацієнтів із СМ становить 40 років, дилатацію кореня аорти відзначають у 60–80% пацієнтів. Швидкість розвитку ектазії аорти неоднорідна і непередбачувана, ризик розшарування чітко підвищується зі збільшенням діаметра аорти на рівні синусів Вальсальви, але розшарування може бути і у пацієнтів без аневризми аорти [9].

Діагноз СМ іноді встановлюють уже після виявлення аневризми аорти або під час операції з приводу розшарування аневризми висхідного відділу аорти. Складнощі діагностики зумовлені наявністю різних марфаноподібних синдромів і випадків, коли у хворих відзначається недиференційована дисплазія сполучної тканини, які мають подібні клінічні симптоми та варіанти пе-

ребігу, навіть генетичні та лабораторні показники [3, 7]. Раннє виявлення СМ і встановлення правильного клінічного діагнозу має вирішальне значення. Діагноз СМ встановлюють перш за все на підставі клінічних проявів, які передбачають наявність ектазії аорти та ектопії кришталика, а також системної оцінки стану хворого із СМ (критерії revised Ghent nosology, 2010).

Ураження саме аорти при СМ визначає прогноз і тяжкість захворювання у більшості хворих. Серед дорослих пацієнтів прогноз для життя є несприятливим. Смерть настає у половини хворих із СМ серед осіб чоловічої статі віком до 40 років і жіночої статі — до 50 років. Критичні періоди життя, в які існує високий ризик розриву аневризми, — це вік від 15 до 18 років і від 40 до 45 років [2, 8].

Клінічний випадок

Наводимо опис клінічного випадку наявності СМ у хворого із гострим розшаруванням аорти, діагноз якому був встановлений після виявлення розшарування.

Хворий Б.Ю.Ю., 1976 року народження, водій, госпіталізований зі скаргами на гострий оперізувальний біль у ділянці грудної клітки з поширенням на поперек, виражену загальну слабкість, задишку, серцебиття, підвищення артеріального тиску до 180/100 мм рт. ст.

Анамнез хвороби: вважає себе хворим з 1989 р., коли вперше було виявлено погіршення зору і міопію тяжкого ступеня обох очей. Артеріальний тиск вимірював епізодично, спостерігалися випадки його підвищення до 220/120 мм рт. ст.

Анамнез життя: з дитинства мав порушення зору, спостерігалися гострі респіраторні вірусні інфекції. Вірусні гепатити, туберкульоз, венеричні захворювання заперечує. Шкідливих звичок не має. Непереносимості лікарських препаратів не спостерігалось.

Генетичний анамнез: батько пацієнта помер раптово від інсульту (хворів на артеріальну гіпертензію), мати перенесла інсульт у 2009 р. (хворіє на артеріальну гіпертензію). У родині було четверо дітей, старша сестра померла раптово у віці 40 років, а молодша — у 35 років. Два двоюрідних брати високого зросту (> 185 см).

Об'єктивно: загальний стан хворого тяжкий; свідомість ясна; положення в ліжку активне; будова тіла правильна; конституція нормостенічна; шкіра блідо-рожева, чиста; слизові оболонки блідо-рожеві, чисті, вологі; готичне піднебіння; підшкірно-жирова клітковина помірно виражена; лімфатичні вузли не пальпуються; м'язи розвинені достатньо, тонус їх збережений, м'язева сила не



Рис. 1. Хворий Б.Ю.Ю., 35 років; розмір кисті — 24 см, довжина вказівного пальця — 11 см, арахнодактилія, позитивний тест зап'ястя і великого пальця



Рис. 2. Хворий Б.Ю.Ю., 35 років; розмір стопи — 30 см, плоскостопість

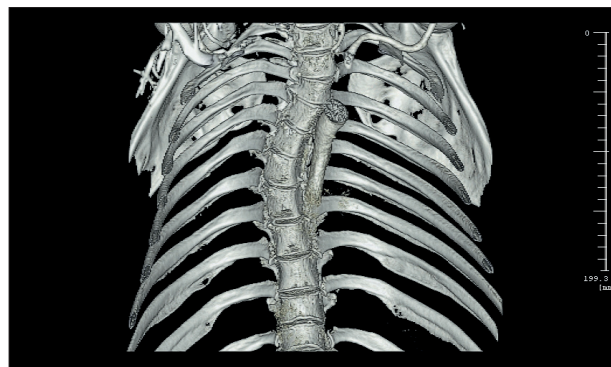


Рис. 3. Проведення комп'ютерної томографії хребта у хворого Б.Ю.Ю., 35 років; виражений сколіоз



ослаблена. Дихання через ніс вільне; частота дихальних рухів — 20 за 1 хв; тип дихання черевний; форма грудної клітки воронкоподібна; перкуторно ясный легеневи звук; дихання везикулярне, жорстке; хрипи відсутні. Верхівковий поштовх у V міжребер'ї на 1 см ззовні від лівої середньоключичної лінії; пульс — 80 уд./хв задовільного напруження, наповнення та величини, ритмічний, швидкий, дефіциту пульсу немає; артеріальний тиск: ліва рука — 180/100 мм рт. ст., права рука — 180/95 мм рт. ст.; тони серця ритмічні; систолічний шум над верхівкою. Язик чистий, вологий; живіт не збільшений, округлої форми, м'який, не болючий, вислуховуються перистальтичні шуми; печінка не виступає з-під краю реберної дуги, не болюча; точка проекції жовчного міхура не болюча; селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків; нирки не пальпуються; сечовипускання не болюче. Щитоподібна залоза не збільшена, без вузлів. Кісткова система і морфометричні показники: зріст — 191 см; маса тіла — 90 кг; розмах рук — 189 см; співвідношення кисть/зріст — 11,5%; співвідношення стопа/зріст — 16,2%; відстань від лобка

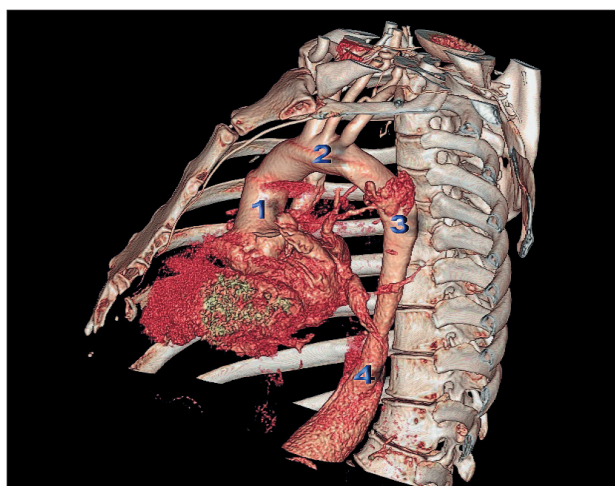


Рис. 4. Проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії з контрастуванням у хворого Б.Ю.Ю., 35 років (1 — висхідна аорта; 2 — дуга аорти; 3 — грудний відділ низхідної аорти; 4 — черевний відділ низхідної аорти)

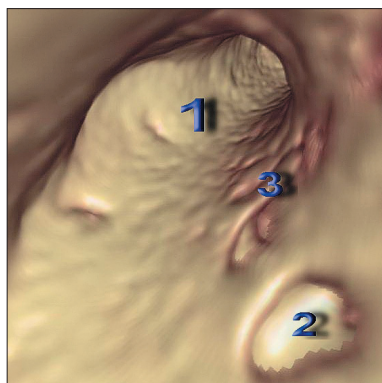


Рис. 5. Проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії з контрастуванням у хворого Б.Ю.Ю., 35 років: вигляд аорти зсередини (1 — справжній просвіт аорти; 2 — несправжній просвіт аорти; 3 — множинні розриви інтими)

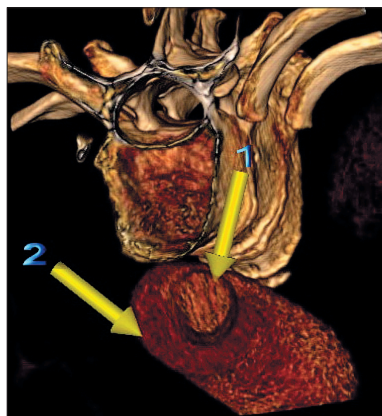


Рис. 6. Проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії з контрастуванням у хворого Б.Ю.Ю., 35 років: 1 — справжній просвіт аорти; 2 — несправжній просвіт аорти

до підлоги — 96 см; довжина вказівного пальця — 11 см; розгинання ліктьових суглобів (кут — 180°); позитивний тест великого пальця; позитивний тест зап'ястя; арахнодактилія, кінська стопа, виражений сколіоз (рис. 1–3). Системна оцінка стану хворого із СМ — 9 балів (норма — 7 балів).

Результати лабораторних досліджень: загальний аналіз крові: еритроцити — $4,3 \times 10^{12}/л$; гемоглобін — 142 г/л; кольоровий показник — 0,9; ретикулоцити — 5%; тромбоцити — $258 \times 10^9/л$; лейкоцити — $11,2 \times 10^9/л$; еозинофіли — 0%; паличкоядерні — 2%; сегментоядерні — 80%; лімфоцити — 13%; моноцити — 5%; швидкість осідання еритроцитів — 38 мм/год. **Біохімічний аналіз крові:** білірубін загальний — 21,7 мкмоль/л (прямий — 3,6 мкмоль/л); тимолова проба — 2,7; загальний білок — 75,6 г/л; глюкоза — 4,2 мкмоль/л; креатинін — 62 мкмоль/л; сечовина — 4,6 ммоль/л; калій — 4,4 ммоль/л; натрій — 142 ммоль/л; амілаза — 19 од./л; аспартатаміно-трансфераза — 30 од./л; аланінамінотрансфераза — 25 од./л; коагулограма: протромбіновий час — 19"; протромбіновий індекс — 84%; активований час рекальцифікації — 72"; тромбіновий час — 9"; загальний фібриноген — 5,32 г/л; гематокрит — 0,5 л/л; етаноловий тест (+). Тест на тропонін негативний.

Результати інструментальних методів дослідження: електрокардіограма: синусовий ритм, частота серцевих скорочень — 70 уд./хв; електрична вісь серця відхилена вліво, часті шлуночкові екстрасистолі, епізод бігеменії. **Ехокардіограма:** правий шлуночок — 2,9 см; міжшлуночкова перегородка — 1,3 см; лівий шлуночок — 5,9 см; стінка лівого шлуночка — 1,2 см; фракція викиду лівого шлуночка — 65%; діаметр аорти на рівні фіброзного кільця — 3,3 см; діаметр висхідної аорти на рівні синусів Вальсальви — 4,6 см; діаметр дуги аорти — 2,6 см; ліве передсердя — 4,7 см; час прискорення систолічного потоку на клапані легеневої артерії (таас) — 108 м/с; градієнт систолічного тиску на аортальному клапані (Δp_{max}) — 17 мм рт. ст.; недостатність мітрального клапана — 2+; аортального — 1+; трикуспідального — 1+; пролапс стулок мітрального клапана, рідина в порожнині перикарда — 0,5 см; скоротливість міокарда лівого шлуночка задовільна. **Заключення:** розшаровуюча аневризма висхідного відділу аорти, відшарування інтими від

Таблиця. Результати офтальмологічного обстеження хворого Б.Ю.Ю., 35 років

Показник	Праве око	Ліве око
Гострота зору без корекції	0,02	0,04
Рефракція	Sph -14.5 cyl -8.25ax 20°	Sph -9.5cyl -2.5ax 14°
Корекція	Sph -14.5 cyl -4.0ax 20°	Sph -9.0cyl -2.0ax 14°
Гострота зору з корекцією	0,25	0,63
Окуляри	Sph -10.0 cyl -2.0ax 20	Sph -9.0cyl -1.0ax 15
Внутрішньоочний тиск, мм рт. ст.	10,4	15,7
Сила заломлення рогівки, Д	42,5	43,0
Кришталік	Ектопія	Ектопія
Передня камера	Глибока	Глибока
Райдужка	Іридодонез	Іридодонез
Зіниця	Кругла	Кругла
Скловидне тіло	Плаваючі помутніння	Плаваючі помутніння
Очне дно	Диск зорового нерва блідо-рожевий, міопічні конуси, артерії спазмовані, вени повнокровні	
HRT	Диск зорового нерва в нормі	
Тест Ширмера	5 мм/5 хв	

аортального клапана, гіпертензивне серце з дилатацією всіх камер серця і гіпертрофією стінок лівого шлуночка.

Ультразвукова діагностика черевної аорти та клубових артерій: черевна аорта в проксимальній ділянці діаметром 4,4 см, у дистальній — 2,9 см, розшарування інтими візуалізується по задній стінці до біфуркації з переходом у просвіт загальних клубових артерій; діаметр аорти на рівні лівої ниркової вени — 4,1 см, далі діаметр аорти — 2,6–2,9 см; упродовж аорти і клубових артерій спостерігається відшарування стінки з наявністю двох прохідних просвітів, по яких локалізується магістральний кровотік; загальні клубові і стегнові артерії прохідні без ознак розшарування й аневризми.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (рис. 4–6): спостерігається розшарування стінки грудного відділу аорти, що зумовлює формування несправжнього просвіту, одразу від рівня дуги, дещо дистальніше відгалуження лівої підключичної артерії із частковим тромбуванням проксимальних його відділів та наявністю декількох місць сполучення в цьому сегменті. Справжній просвіт грудної аорти дещо стиснений. Поперечний діаметр справжнього просвіту аорти на рівні формування низхідного сегмента становить 16,5 мм; на рівні діафрагми — 23,5 мм. Ліві задні міжреберні артерії відгалужуються від справжнього просвіту низхідної аорти; праві міжреберні артерії (дистальніше Th6-сегмента) відгалужуються від несправжнього просвіту аорти. Розшарування ймовірно поширюється на черевну аорту; ексудативного випоту в перикардальній сумці та середостінні не виявлено. **Висновок:** розшарування низхідної аорти (грудного та черевного відділів), III тип за M. DeBakey.

Проведено детальне офтальмологічне обстеження (таблиця).

Заключення: СМ; міопія високого ступеня обох очей з астигматизмом; ектопія кришталиків; іридодонез; сухість очей; деструкція скловидного тіла; спазм артерій сітківки.

Хворому встановлено заключний клінічний діагноз — СМ; розшаровуюча аневризма грудного відділу низхідної аорти з поширенням на черевну аорту (III тип за M. DeBakey); пролапс мітрального клапана; гіпертензивне серце з дилатацією всіх камер серця і гіпертрофією стінок лівого шлуночка; виражений сколіоз; міопія високого ступеня обох очей з астигматизмом; ектопія кришталиків; іридодонез; сухість очей; деструкція скловидного тіла; спазм артерій сітківки.

Класичні рекомендації з лікування СМ передбачають: зміни способу життя, включаючи помірні обмеження фізичної активності; профілактику ендокартиту; регулярну візуалізацію аорти; застосування лікарських засобів; протезування висхідної аорти. Сьогодні немає великих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень щодо застосування медикаментозної терапії

у хворих із СМ. Незважаючи на це, призначають чотири групи препаратів з метою призупинення або профілактики розшарування аорти: β-блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II [5, 11]. Результати клінічних досліджень вказують на те, що раннє хірургічне втручання на аорті у випадку її розшарування значно збільшує тривалість життя хворих і попереджує ускладнення.

Такий тип розшарування аорти, який є у пацієнта, як правило, потребує медикаментозної терапії з подальшим хірургічним втручанням у разі ускладнень.

Опис цього клінічного випадку вказує на те, що потрібно детально обстежувати хворих із гострим розшаруванням аорти, знати проблему діагностики та диференційованого лікування СМ, а також удосконалювати систему надання медичної допомоги цій категорії хворих. Розриви і розшарування стінки аорти у хворих із СМ залишаються актуальною проблемою сучасної кардіології та кардіохірургії. Пошук нових методів діагностики та лікування є основним завданням, яке буде сприяти кращому розумінню механізмів виникнення розривів і розшарувань та надасть можливість лікарям проводити профілактику цих станів у хворих із СМ.

Література

1. Кравченко І.М., Сітар Л.Л., Федонюк Л.Я. та ін. Аневризми висхідної аорти та аортальна недостатність при синдромі Марфана: проблеми хірургічного лікування та морфології // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2007; 4: 58–61.
2. Осовська Н.Ю., Кавацок О.О. Етіологічні чинники та структурні особливості аневризми аорти у пацієнтів різного віку // Укр. кардіол. журн. — 2009; 4: 18–23.
3. Bart L. Loeys, Harry C. Dietz, Alan C. Braverman et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J. Med. Genet. — 2010; 47: 476–485.
4. Bird H.A. Lessons from Marfan syndrome // Rheumatology. — 2007; 46 (6): 902–903.
5. John C. S. Dean. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management // Eur. J. Hum. Genet. — 2007; 15: 724–733.
6. Yskert von Kodolitsch, Peter N. Robinson. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management // Heart. — 2007; 93: 755–760.
7. Gail D. Pearson, Richard Devereux, Bart Loeys et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders // Circulation. — 2008; 12: 785–791.
8. Yu Wang, Hafid Ait-Outella, Olivier Herbin et al. TGF-β activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice // J. Clin. Invest. — 2010; 2: 422–432.
9. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) // Eur. Heart J. — 2010; 10: 19–20.
10. Pratt B., Curci J. Arterial elastic fiber structure. Function and potential roles in acute aortic dissection // J. Cardiovasc. Surg. — 2010; 51 (5): 647–656.
11. Stuart Alan Graham, Williams Andrew. Marfan's syndrome and the heart // Arch. Dis. Child. — 2007; 92 (4): 351–356.

Аневризма аорти на рівні синусів Вальсальви у хворих із синдромом Марфана

Р.К. Жураєв,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

Прогресуюча екстазія висхідної частини аорти у хворих із синдромом Марфана (СМ) залишається актуальною проблемою. Вона є основною і найчастішою причиною, що призводить до утворення аневризми аорти, фатального розриву аорти або розшарування її стінки. Рання діагностика, профілактика та своєчасне лікування судинних ускладнень у цих хворих є надзвичайно важливим і значно покращує якість життя і продовжує його тривалість [13].

СМ — це генетичне захворювання, успадковане за аутосомно-домінантним типом, із характерним ураженням серцево-

судинної системи, скелета й органів зору. В основі СМ є дефект гена фібриліну-1 (*FBN1*), який кодує білок позаклітинного матриксу, що належить до еластичних волокон. Нещодавно був відкритий другий ген СМ визначений як трансформуючий фактор росту β (*TGF-β*) [7, 16].

Ураження аорти при СМ реєструють у 65–100% випадків. Найчастіше розширюється ділянка синуса Вальсальви (56,9%) або висхідної частини аорти (63,6%), причому навіть значна дилатація має майже безсимптомний перебіг [2, 15].

Синуси Вальсальви названі на честь анатома і патолога Antonio Maria Valsalva (народився у 1666 р. в області



Емілія-Романья на півночі Італії). Синуси Вальсальви складаються з трьох малих випинань у стінці аорти безпосередньо над з'єднанням кожної стулки аортального клапана і є простором між стулками і стінкою аорти. У 1839 р. James Норе опублікував випадок розриву вродженої аневризми синусів Вальсальви (АСВ) у статті «Випадок мішкоподібної аневризми аорти з проривом у правий шлуночок». У 1840 р. John Thurnam уперше запропонував термін «аневризма синусів Вальсальви», розширив публікацію James Норе шляхом додавання прикладів розриву АСВ і назвав їх залежно від ураження коронарних артерій (аневризма правого коронарного синуса, аневризма лівого коронарного синуса і аневризма некоронарогенного синуса). Ці терміни в анатомії залишаються і використовуються до сьогодні [10, 12].

АСВ — рідкісна патологія із частотою 1% серед усіх вроджених аномалій серця. Чоловіки хворіють у 4 рази частіше, ніж жінки. Хворіти можуть особи різних вікових груп — від народження до 60 років і старше. Приблизно 10% пацієнтів із СМ мають одну із форм АСВ. Розриви АСВ найчастіше відзначаються в осіб віком молодше 30 років. АСВ, як правило (у 25% хворих), має безсимптомний перебіг, але може різко змінюватися від безсимптомної екстазії до стиснення сусідніх структур або внутрішньосерцевого шунтування з вираженими симптомами, які пов'язані з розривом АСВ у праві відділи серця. Найчастіше АСВ походять із правого коронарного синуса (65–85%), рідше з некоронарогенного (10–30%) і вкрай рідко з лівого коронарного синуса (< 5%) [7].

Достовірна діагностика АСВ можлива при проведенні ехокардіографії (ехоКГ). За даними Н.Ю. Осовської (2009), у пацієнтів молодого віку (15–25 років) із СМ діаметр кільця аорти був достовірно більший, ніж у групі контролю, а також втричі частіше спостерігалася АСВ. Вона до прориву не спричиняє гемодинамічних порушень і зазвичай випадково виявляється при ехоКГ-дослідженні. ЕхоКГ дає змогу візуалізувати вибухання одного або декількох синусів у парастернальній проекції по короткій осі на рівні аортального клапана і турбулентний потік крові в тій камері, в яку відбувся прорив аневризми [3, 8, 11, 15].

В основі АСВ лежить дефіцит еластичної тканини і патологічний розвиток цибулини серця. Еластичні волокна — один із найважливіших елементів стінки аорти. Механічна або функціональна недостатність еластину в стінці аорти зумовлює утворення аневризми і розшарування стінки. Роль патології еластину й еластичних волокон у розшаруванні аорти має важливе значення, особливо у пацієнтів із СМ. Доведено, що підвищення рівня TGF- β сприяє розшаруванню стінки аорти. [13].

У хворих із АСВ розриви аорти переважно відбуваються спонтанно, ще до встановлення діагнозу. Розриву передують такі клінічні симптоми: гострий біль у грудній клітці або правому верхньому її квадранті, підгостра задишка при фізичному навантаженні або у спокої (синдром серцевої недостатності) з прогресуючим або гострим початком, прогресуючий кашель, задишка, набряки й олігурія. Задишка є найбільш поширеним симптомом. Нетипова наявність інфекційного ендокардиту на краях аневризми. [10].

Розрізняють первинні причини АСВ (вроджені); вторинні — атеросклероз, сифіліс, кістозний медіанекроз, СМ, тупа або проникаюча травма грудей, інфекційний ендокардит; пов'язані з вродженими дефектами — дефект міжшлуночкової перегородки, аортальна недостатність, коарктація аорти [9].

Класичні рекомендації з лікування АСВ у хворих із СМ передбачають: зміни способу життя, включаючи помірні обмеження фізичної активності; профілактику ендокардиту; регулярну візуалізацію аорти; прийом лікарських препаратів; профілактичну заміну висхідної аорти. Сьогодні немає великих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень щодо застосування медикаментозної терапії у хворих із СМ. Незважаючи на це, застосовують чотири групи препаратів для уповільнення розвитку або профілактики розшарування аорти: β -блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II [6].

Основним оперативним втручанням, яке використовують сьогодні, є операція, вперше описана у 1968 р. двома хірургами Hugh Bentall і A. De Bono (заміна аортального клапана, си-

Таблиця 1. Антропометрія і симптоми у хворих із синдромом Марфана з АСВ

Критерій	Хвора Б.О.М.	Хворий С.Н.І.	Хворий М.Т.І.	Хвора Б.Л.О.	Хвора С.З.І.
Вік, років	60	22	32	59	21
Зріст, см	182	178	195	180	172
Маса тіла, кг	80	67	100	107	50
Розмах рук, см	192	190	202	186	173
Співвідношення верхнього сегмента до нижнього	0,75	0,82	0,91	1,00	0,81
Килеподібна деформація грудної клітки	+	+	–	+	–
Вальгусна деформація стопи	+	–	–	–	–
Плоскостопність	+	–	–	–	–
Співвідношення верхнього сегмента до нижнього > 0,85 і різниця між розмахом рук і зростом > 1,05 см	–	–	+	+	–
Сколійоз або кіфоз	+	–	–	–	+
Зменшення розгинання ліктьових суглобів (кут < 170°)	+	+	–	–	–
3 з 5 лицевих ознак (доліхоцефалія, очні щілини косою вниз, енофтальм, ретрогнатія і гіпоплазія виличної кістки)	+	–	+	+	+
Шкірні стрії	–	–	–	–	–
Системна оцінка симптомів і тестів хворого із СМ (≥ 7 балів)	+	+	–	–	+

нуса аорти і висхідної аорти). Штучні клапани серця можуть зношуватися або потребують прийому антикоагулянтів. Часто у хворих із СМ виявляють нормальний аортальний клапан, що є показанням до клапанозберігаючих операцій. Найбільш ефективними сучасними хірургічними втручаннями у пацієнтів з анатомічно нормальними клапанами, в яких недостатність клапана пов'язана з розширенням кільця або розшаруванням, є клапанозберігаючі операції із заміною кореня аорти на протез Dacron з реімплантацією коронарних артерій у протез (методика David's) або реконструкції кореня аорти (методика Yasoub's). Аортальна регургітація є найчастішим ускладненням, яке потребує повторної операції у 20% пацієнтів після 10 років [1, 5].

Таким чином, АСВ у хворих із СМ залишаються актуальною проблемою сучасної кардіології та кардіохірургії. Пошук нових методів діагностики та лікування є основним завданням, яке буде сприяти кращому розумінню механізмів виникнення аневризми та дасть можливість лікарям проводити профілактику цих станів у пацієнтів із СМ.

Мета — вивчити особливості перебігу АСВ у хворих із СМ.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 5 хворих із СМ (2 чоловіків — 40%, 3 жінок — 60%) віком від 22 до 60 років (середній вік — $38,8 \pm 19,4$ року). Діагноз СМ установлювали за критеріями Revised Ghent Nosology (2010) [4]. У всіх хворих виявлено АСВ. Їм проводили детальне клінічне обстеження для визначення виду деформації скелета. Вивчали: зміни черепа, грудної клітки, кінцівок, суглобів; сколіоз, арахнодактилію, кінську стопу, доліхоцефалію, лицеві ознаки, готичне піднебіння, «зім'яті» вушні мушлі, підвищену еластичність вушних мушлів, нестабільність суглобів, вальгусну деформацію стопи, плоскостопність. Визначали такі антропометричні показники: зріст; масу тіла; площу поверхні тіла (за формулою Дубойса в $1 \text{ м}^2 = 0,007184 \times H^{\wedge}0,725 \times W^{\wedge}0,425$,

Таблиця 2. ЕхоКГ-показники у хворих із синдромом Марфана з АСВ

Критерій	Хвора Б.О.М.	Хворий С.Н.І.	Хворий М.Т.І.	Хвора Б.Л.О.	Хвора С.З.І.
Розмір правого шлуночка, см	2,7	2,2	2,3	2,2	2,1
Розмір міжшлуночкової перегородки, см	1,5	1,0	1,3	1,0	1,0
Розмір лівого шлуночка, см	6,4	4,5	6,4	5,2	4,8
Розмір стінки лівого шлуночка, см	1,3	1,0	1,0	1,1	0,9
Фракція викиду, %	57	65	59	51	58
Розмір лівого передсердя, см	3,6	3,4	3,9	3,2	3,0
Діаметр аорти на рівні фіброзного кільця аортального клапана, см	2,7	3,5	3,7	2,5	3
Діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви, см	4,5	4,8	7,9	4,1	4
Діаметр аорти на рівні найширшого місця висхідного відділу, см	3,1	3,4	2,9	2,2	2,2
Діаметр аорти на рівні поперечного відділу дуги, см	2,1	2,5	2,8	2,2	2,8
Діаметр аорти на рівні низхідного відділу аорти, см	1,9	2,3	2,6	2,1	2,4
Час прискорення тасс, мс	88	127	127	95	111
Dr тах, мм рт. ст.	24	23	25	24	21
Пролапс мітрального клапана	+	+	+	+	+
Недостатність аортального клапана	+	+	+	+	-
Z-score	3,0	8,6	18,3	1,9	4,1
Ектопія кришталика	-	+	-	-	+
Міопія	+	+	+	-	+

де H — зріст (см), W — маса тіла (кг)); розмах рук; нижній сегмент (відстань від лобка до підлоги); верхній сегмент (різницю між зростом і нижнім сегментом). Крім того, визначали: співвідношення верхнього сегмента до нижнього; розгинання ліктьових суглобів; тест великого пальця і зап'ястя. Хворим проводили аускультацию серця, тонометрію, клінічні та біохімічні дослідження крові та сечі, електрокардіографію. ЕхоКГ проводили на апараті Vivid 3 Expert, 2005 (фірми GE Healthcare) із використанням датчика частотою 3–5 МГц. Вимірювали розмір правого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, лівого шлуночка, стінки лівого шлуночка, лівого передсердя, фракцію викиду, час прискорення і Dr тах. Вимірювання грудної аорти проводилося з парастернального доступу по довгій осі під час систоли (відповідно до ухвалених стандартів Американського товариства ехокардіографії [14]) на рівні фіброзного кільця аортального клапана, синусів Вальсальви, найширшого місця висхідного відділу, поперечного відділу дуги аорти та її низхідного відділу. Для розрахунку Z-score використовували формулу Корнелла — $Z = (\text{розмір аорти на рівні синусів Вальсальви (см)} - \text{передбачуваний розмір аорти (см)}) / 0,18$ для осіб віком молодше 20 років; $Z = (\text{розмір аорти на рівні синусів Вальсальви (см)} - \text{передбачуваний розмір аорти (см)}) / 0,24$ для осіб віком 20–40 років і $Z = (\text{розмір аорти на рівні синусів Вальсальви (см)} - \text{передбачуваний розмір аорти (см)}) / 0,37$ для осіб віком старше 40 років. Передбачуваний розмір аорти визначали за формулою: $AR = 1,02 + 0,98 \times BSA$ для осіб віком молодше 20 років (де AR — передбачуваний розмір аорти (см), BSA — площа поверхні тіла (м²)); $AR = 0,97 + 1,12 \times BSA$ для осіб віком 20–40 років

і $AR = 1,92 + 0,74 \times BSA$ для осіб віком старше 40 років. Усім пацієнтам проводили діагностику органів зору.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакету статистичних програм «STATISTICA for Windows» (версія 7,0).

Результати дослідження та їх обговорення

Системна оцінка була позитивною у 3 хворих (60%), середній показник системної оцінки становив $7,8 \pm 3,1$; середній зріст — $181,4 \pm 8,5$ см; маса тіла — $80,8 \pm 23,4$ кг; розмах рук — $188,6 \pm 10,5$ см (табл. 1). Килеподібна деформація грудної клітки виявлена у 3 хворих (60%), сколіоз — у 2 (40%) пацієнтів, 3 з 5 лицевих ознак спостерігалися у 4 (80%) осіб.

Аневризма аорти на рівні синусів Вальсальви була виявлена у всіх хворих — середній діаметр становив $5,06 \pm 1,62$ см, а показник Z-score — $7,16 \pm 6,74$. Інші розміри серця й аорти були в межах норми, тобто стан пацієнтів був компенсованим. Пролапс мітрального клапана був виявлений у усіх осіб. Незначний ступінь недостатності аортального клапана відзначали у 4 (80%) хворих. При офтальмологічному обстеженні пацієнтів із СМ ектопію кришталика виявлено у 2 (40%) хворих, а міопію — у 4 (80%) осіб (табл. 2).

Установлено, що у всіх 5 хворих із СМ було виявлено АСВ без ознак розшарування й ураження інших відділів серця. Загальний стан хворих був задовільний і не потребував ургентного оперативного лікування. Один пацієнт із найбільшим діаметром аорти 7,9 см потребував хірургічного лікування, але відмовився з невідомих причин. З нашого дослідження встановлено, що перебіг АСВ у хворих із СМ задовільний, прогноз сприятливий і у разі застосування профілактичних заходів пацієнти мають компенсований стан здоров'я та нормальну якість життя.

Висновки

Аневризму аорти на рівні синусів Вальсальви було виявлено у всіх хворих, середній діаметр аорти становив $5,06 \pm 1,62$ см, а показник Z-score — $7,16 \pm 6,74$.

Системна оцінка була позитивною у 3 (60%) хворих, середній показник системної оцінки становив $7,8 \pm 3,1$.

Перебіг АСВ у хворих із СМ задовільний, прогноз сприятливий і у разі застосування профілактичних заходів пацієнти мають компенсований стан здоров'я та нормальну якість життя.

Література

- Журав П.К. Розриви і розшарування стінки аорти у хворих на синдром Марфана // Мистецтво лікування. — 2011; 7: 124–128.
- Осовська Н.Ю. Аналіз структурно-функціональних показників серця у пацієнтів з малими структурними серцевими аномаліями // Укр. мед. часопис. — 2008; 4: 54–58.
- Осовська Н.Ю., Кавацук О.О. Етіологічні чинники та структурні особливості аневризми аорти у пацієнтів різного віку // Укр. кардіол. журн. — 2009; 4: 18–23.
- Bart L. Loeys, Harry C. Dietz, Alan C. Braverman et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J. Med. Genet. 2010; 47: 476–485.
- ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) // Eur. Heart J. — 2010; 10: 19–20.
- Fleig A, Seitz K. Thoracic aortic aneurysms // Ultraschall Med. — 2010; 31 (2): 122–140.
- Galicja-Tornell M.M., Marin-Solis B., Mercado-Astorga O. et al. Sinus of Valsalva aneurysm with rupture. Case report and literature review // Cir. Ciruj. — 2009; 77 (6): 441–445.
- Ilhan E., Dayi S.U., Barutca H. et al. A huge noncoronary sinus of Valsalva aneurysm in a patient with Marfan syndrome // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. — 2011; 39 (3): 256.
- Isselbacher E.M., Eagle K.A., Zipes D.P. et al. Diseases of the aorta. In Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine (5th ed.). — Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1546–1581.
- Joseph Perloff, Ariane Marelli. Perloff's Clinical Recognition of Congenital Heart Disease, 6th Edition. 2012. 576 p.
- Martin G. Keane, Reed E. Pyeritz. Medical management of Marfan syndrome // Circulation. — 2008; 117: 2802–2813.
- Mookadam F., Haley J., Mendrick E. Rare cause of right heart failure: contained rupture of a sinus of Valsalva aneurysm associated intraventricular septal aneurysm // Eur. J. Echocardiogr. — 2005; 6 (3): 221–224.
- Pratt B., Curci J. Arterial elastic fiber structure. Function and potential roles in acute aortic dissection // J. Cardiovasc. Surg. — 2010; 51 (5): 647–656.
- Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography // J. Am. Echocardiogr. — 2002; 15(2): 167–184.
- Siepe M., Löffelbein F. The Marfan syndrome and related connective tissue disorders // Med. Monatsschr. Pharm. — 2009; 32: 213.



Синдром Марфана: історичні віхи офтальмологічних критеріїв та диференціальна діагностика схожих синдромів

О.В. Ольхова, Р.К. Жураєв,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) — це поліорганна та полісистемна патологія із прогредієнтним перебігом, в основі якої лежать дефекти синтезу або катаболізму компонентів позаклітинного матриксу або регуляторів морфогенезу сполучної тканини. Хоча значно частіше відзначається ДСТ набутого генезу, що виникає внаслідок несприятливого впливу на плід в період його внутрішньоутробного розвитку при наявності генетичної схильності до порушення нормального ембріогенезу, ДСТ може мати спадкове походження, переважно з автосомно-домінантним типом успадкування. Дуже зручно практично поділяти ДСТ на дві групи: диференційована та недиференційована ДСТ [3]. Синдром Марфана (СМ) належить до диференційованої ДСТ. Це генетичне захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування (частота — 1:20 000), що супроводжується ураженням серцево-судинної системи, скелета та органів зору. В основі захворювання лежить дефект гена фібрину-1 (FBN1), який кодує білок позаклітинного матриксу [1].

Таблиця 1. Диференціальна діагностика ектопії кришталиків при СМ та інших синдромах

Подібні ознаки	Відмінні ознаки
Синдром ектопії кришталиків	
Ектопія кришталиків	Відсутність екстазії аорти на рівні синусів Вальсальви
Синдром Вейля — Маркезани	
Малорухомість суглобів	Мікросферофакія
Ектопія кришталиків	Брахідактилія
Вторинна глаукома	Низький зріст
Вроджені вади серця	Коротка шия
Аномалії розміщення зубів	
Синдром Білса — Гехта	
Автосомно-домінантний тип успадкування	Множинні контрактури
Астенічна будова тіла	Коротка шия
Арахнодактилія	Розумова відсталість
Готичне піднебіння	Клишоногість
Доліхостеномелія	
Ектопія кришталиків	
Вузька грудна клітка	
Гомоцистинурія	
Високий зріст	Автосомно-рецесивний тип успадкування
Довгі кінцівки	Тромбози великих судин
Кіфосколиоз	Артеріальна гіпертензія
Арахнодактилія	Світле волосся
Міопія	Зниження інтелекту
Ектопія кришталиків	Локальні неврологічні зміни
Катаракта	Судоми
Глаукома	Схильність до переломів
Відшарування сітківки	Атрофія зорових нервів
	Косоокість
	Ністагм
	Дегенерація сітківки

Історичні дані

У 1955 р. Victor McKusick уперше описав класифікацію захворювань сполучної тканини (монографія «Спадкові захворювання сполучної тканини») [9]. Протягом тривалого часу погляди на етіологію, патогенез, клінічну картину та діагностику СМ змінювалися багато разів. Дослідники продовжують працювати над розробленням нових діагностичних критеріїв та підходів до діагностики цього захворювання. Так, у 1986 р. у м. Берлін (Німеччина) на VII Міжнародному конгресі з генетичних захворювань людини вперше було затверджено діагностичні критерії СМ «Berlin Nosology» (1986), згідно з якими «великим» діагностичним критерієм ураження органа зору була ектопія кришталиків, а «малими» — плоска рогівка, збільшення довжини очного яблука (міопія) та відшарування сітківки.

Діагноз СМ за критеріями «Berlin Nosology» (1986) встановлювали таким чином:

- 1) за відсутності прямих родичів, у яких відзначали СМ, ураження скелета і принаймні двох інших систем (за наявності одного великого критерію) достатньо для встановлення діагнозу СМ;
- 2) якщо у прямого родича відзначають СМ, достатньо ураження принаймні двох систем для встановлення діагнозу СМ. Наявність великого критерію є важливою умовою, але цей момент може бути змінений залежно від морфологічного типу сім'ї [4].

У 1996 р. у м. Гент (Бельгія) діагностичні критерії СМ були переглянуті. Вони стали суворіші, виключали гіпердіагностику і давали кращі можливості для диференціальної діагностики подібних синдромів, таких як MASS-синдром (міопія, пролапс мітрального клапана, непрогресивна екстазія аорти на рівні синусів Вальсальви, ураження скелета, стрії) та синдром пролапсу мітрального клапана [5]. Згідно з «Ghent Nosology» (1996) «великим» діагностичним критерієм ураження органа зору була ектопія кришталиків, а «малими» — плоска рогівка (за даними кератометрії), збільшення довжини очного яблука (міопія), гілоплазія райдужної оболонки або гілоплазія циліарного м'яза, що утруднює міоз. Очі вважали ураженими за наявності «великого» або двох «малих» критеріїв.

Для встановлення діагнозу СМ, згідно з «Ghent Nosology» (1996), у разі відсутності сімейного анамнезу потрібно виявити по одному великому критерію в двох системах і ураження третьої системи. Якщо виявлена FBN1-мутація як причина СМ, то клінічно достатньо одного великого критерію в одній системі й ураження другої. Для осіб, що перебувають у родинних зв'язках із пацієнтом, в якого діагностовано СМ, достатнім є наявність одного великого критерію в сімейному анамнезі, а також одного великого критерію в одній системі та ураження другої системи. Ураження твердої мозкової оболонки і генетичні прояви є додатковими діагностичними критеріями.

Оскільки «великим» критерієм ураження органа зору при СМ є ектопія кришталиків, диференціальну діагностику необхідно проводити із синдромами, для яких також характерне це захворювання (табл. 1) [3].

Критерії «Ghent Nosology» (1996) довели свою діагностичну цінність, оскільки за допомогою сучасних молекулярних методів були виявлені FBN1-мутації у 97% пацієнтів із СМ, яким був установлений діагноз за цими критеріями [7]. Згодом їх розкритикували за недостатнє врахування залежності критеріїв від віку пацієнта, характеру клінічних проявів (діагностика СМ

Таблиця 2. Диференціальна діагностика ураження скелета при СМ та схожих синдромах

Подібні ознаки	Відмінні ознаки
Вроджена арахнодактилія з контрактурами	
Автосомно-домінантний тип успадкування Кіфосколиоз Вроджені вади серця	Зім'яті вушні раковини Контрактури Глибоко посаджені очі Маленький рот
Синдром Стіклера (спадкова артрофальмопатія)	
Автосомно-домінантний тип успадкування Прогресуюча міопія Відшарування сітківки Готичне піднебіння Катаракта Аномалія зубів Пролабування стулок мітрального клапана	Глухота — 15% Кіфоз Розумова відсталість
Синдром марфаноїдної гіпермобільності	
Автосомно-домінантний тип успадкування Арахнодактилія Розбавтаність суглобів Воронкоподібна грудна клітка Голубі склери Міопія	Нейросенсорна глухота
Синдром пігментної дегенерації сітківки, катаракти, мікроцефалії, арахнодактилії	
Автосомно-домінантний тип успадкування Сколиоз Арахнодактилія Пігментна дегенерація сітківки Катаракта	Розумова відсталість
Синдром Маршала — Сміта (акселератних скелетних змін)	
Аномальне обличчя Кіфосколиоз	Спорадичні випадки Розщелина піднебіння Виступаючі очі Деформація великих кутніх зубів Розумова відсталість
Синдром дуплікації	
Недостатня маса тіла Астенічна будова тіла Арахнодактилія Комбіновані вади серця	Доліхоцефалія Асиметрія обличчя Контрактури Аномальне розташування перших пальців на руках і ногах Гіпоплазія крил носа Маленький рот Вузькі горизонтальні очні щілини Аномалії сечостатевої системи
Синдром Сотоса	
Автосомно-домінантний тип успадкування Високий зріст Готичне піднебіння Плоскостопість	Спорадичні випадки Доліхоцефалія Макроцефалія Виступаючі лобні горби Широка основа носа Потовщена верхня губа Порушення інтелекту Антимонголоїдний розріз очей
Синдром Холта — Орама (передсердно-пальцевий)	
Вроджені вади серця Воронкоподібна грудна клітка	Вроджені аномалії кисті рук

Таблиця 3. Диференціальна діагностика аневризми аорти при СМ та подібних синдромах

Подібні ознаки	Відмінні ознаки
Синдром сімейної аневризми грудного відділу аорти	
Аневризма аорти у членів родини	Відсутність марфаноїдного габітусу Сітчасте ліве до Плаваюча райдужка
Синдром сімейної аневризми грудного відділу аорти у хворих із двостулковим аортальним клапаном	
Аневризма аорти у членів родини	
Синдром сімейної аневризми грудного відділу аорти у хворих із артеріальною протокою	
Аневризма аорти у родичів	
Синдром артеріальної звивистості	
	Генералізовані артеріальні звивистості Стеноз артерії Лицевий дисморфізм

Таблиця 4. Синдроми, подібні до СМ, при яких можливе ураження аорти

Подібні ознаки	Відмінні ознаки
Синдром Елерса — Данлоса	
Гіпотонія скелетних м'язів та підшкірної жирової клітковини Сколиоз Аневризма висхідної або черевної частини аорти	Аневризми артерій Варикозне розширення вен Гіпереластичність шкіри
Синдром Гордана — Оверстріта	
Високий зріст	Інфантильність статевих ознак Затримка окостеніння Стеноз аорти Синдактилія
Синдром Штіллера	
Високий зріст Вузька грудна клітка Гіпотонія м'язів Плоскостопість Вузька аорта	Флюктуація Х ребра Варикоз Килеподібна деформація грудної клітки Спланхноптоз
Синдром Гренблад — Страндберга	
Патологія аорти внаслідок порушення розвитку сполучної тканини	Судиноподібні смуги на очному дні Екссудативний ретиніт Еластична псевдоксантома в ділянці великих суглобів
Синдром Гольденхара	
Автосомно-домінантний тип успадкування Аномалії зубів Кіфосколиоз Патологія аорти	Затримка розумового розвитку Глухота Аномалії хребців Аномалії ребер Гіпоплазія половини обличчя
Синдром Вільямса — Бойрені	
Голубі склери	Надклапанний стеноз аорти «Обличчя ельфа» Ідіопатична дитяча гіперкальцемія

у дітей складніша), за включення досить неспецифічних проявів і погано перевірених діагностичних порогів. У зв'язку з особливостями перебігу захворювання деякі діагностичні критерії не були достатньо перевірені, не знайшли застосування у дітей або потребують високовартісних спеціалізованих досліджень. Окрім того, якщо діагноз СМ установлений невчасно або неправильно — це є перешкодою для нормального життя пацієнта, погіршує його якість і спричинює психологічні та соціальні



Таблиця 5. Переглянуті діагностичні критерії CM і подібних станів (revised «Ghent Nosology», 2010)

За відсутності сімейного анамнезу	За наявності сімейного анамнезу
Ао (діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви ($Z\text{-score} \geq 2$) або розшарування аорти) + ектопія кришталиків = діагноз CM ¹	Ектопія кришталиків + сімейний анамнез CM (одному із членів родини (батьку, дітям або сибсам) установлений діагноз CM за 1–4 пунктом вищезазначених критеріїв) = діагноз CM
Ао + <i>FBN1</i> -мутація = діагноз CM	Системна оцінка (≥ 7 балів) + сімейний анамнез = діагноз CM ²
Ао + системна оцінка (≥ 7 балів) = діагноз CM ²	Ао ($Z\text{-score} \geq 2$ в осіб віком старше 20 років і ≥ 3 в осіб віком молодше 20 років) + сімейний анамнез CM = діагноз CM ²
Ектопія кришталиків + <i>FBN1</i> -мутація, що була виявлена в окремих осіб з аневризмою аорти = діагноз CM	

Примітки: ¹ — ектазія аорти на рівні синусів Вальсальви ($Z\text{-score} \geq 2$) або розшарування аорти + ектопія кришталиків дає можливість однозначно встановити діагноз CM незалежно від наявності чи відсутності системних проявів за винятком випадків, коли є ознаки, які вказують на наявність синдромів Шпрінгцена — Голдберга, Луєца — Дасца або IV типу синдрому Елерса — Данлоса. Вимірювання аорти повинно бути зроблено паралельно площині аортального клапана і перпендикулярно осі кровотоку. Якщо транссторакальна ехокардіографія (ехоКГ) не дає можливості точно візуалізувати аорту, рекомендована черезстраховідна ехоКГ, комп'ютерна (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ). При КТ або МРТ потрібно використовувати подвійні похилі знімки для отримання коректних розмірів аорти;

² — необхідне виключення ознак, які вказують на наявність синдромів Шпрінгцена — Голдберга, Луєца — Дасца і IV типу синдрому Елерса — Данлоса, і проведення відповідного альтернативного генетичного тестування (TGFBRI/2, сироватковий колаген, COL3A1 та інші обгрунтовані генетичні тестування за наявності показань).

Особливу увагу потрібно приділяти особам молодого віку (молодше 20 років). У спорадичних випадках ці особи не потрапляють ні під один із чотирьох запропонованих сценаріїв діагностики. Якщо недостатньо балів системної оцінки (< 7 балів) та/або $Z\text{-score} < 3$ (без *FBN1*-мутації) вживається термін «неспецифічна дисплазія сполучної тканини» до того часу, поки ехоКГ не покаже $Z\text{-score} \geq 3$. Якщо *FBN1*-мутація визначена в спорадичних або родинних випадках, але діаметр аорти $Z = 3$, пропонується термін «можливий синдром Марфана» на період коли $Z\text{-score}$ буде > 3 . CM у новонароджених не розглядається як окрема категорія, але досить часто має серйозну загрозу і високий ризик смерті. У нових критеріях велику увагу приділяють ураженню серцево-судинної системи, а ектазія аорти або розшарування її стінки й ектопія кришталика є найважливішими клінічними ознаками. Інші серцево-судинні й офтальмологічні прояви, ураження органів і систем (скелет, тверда мозкова оболонка, шкіра, легені) зібрані в «системну оцінку симптомів і тестів хворого із CM», яка допомагає встановити діагноз за наявності ураження аорти, але за відсутності ектопії кришталика. Максимальна сума за системною оцінкою — 20 балів. Якщо сума балів ≥ 7 , то це є діагностичним критерієм для встановлення діагнозу CM. Міопія в системній таблиці дорівнює 1 бал.

навантаження [10]. Окрім ураження органів зору, при CM відзначають uszkodження скелета, тому диференціальну діагностику необхідно проводити із синдромами, для яких також характерний цей симптом (табл. 2) [3].

Диференціальну діагностику CM необхідно проводити із синдромами, для яких характерна аневризма аорти (табл. 3) [3].

Не слід забувати про захворювання, які подібні до CM, при яких можливі, хоча не обов'язково, ураження аорти [2] (табл. 4).

Переглянуті діагностичні критерії синдрому Марфана (revised «Ghent Nosology» 2010)

У 2010 р. у м. Брюссель (Бельгія) була скликана Міжнародна група експертів з діагностики та лікування синдрому Марфана

за сприяння Національної фундації синдрому Марфана (США) для перегляду діагностичних критеріїв «Ghent Nosology» (1996). Були розглянуті питання доступності, важливості та вартості діагностичних тестів для окремих проявів CM. Згідно з новими переглянутими критеріями revised «Ghent Nosology» (2010), велике значення в діагностиці CM має сімейний анамнез, а за його відсутності — наявність таких захворювань, як аневризма аорти та ектопія кришталиків. З офтальмологічних проявів, окрім ектопії кришталиків, велике діагностичне значення має міопія, яка входить до системної оцінки балів і відіграє важливу роль у встановленні діагнозу CM поєднано з аневризмою аорти за відсутності сімейного анамнезу, а також за його наявності (табл. 5).

Експерти прогнозують, що переглянуті критерії revised «Ghent nosology» (2010) можуть частково затримувати встановлення діагнозу CM. Разом з тим такі діагностичні критерії знижують ризик встановлення передчасного або помилкового діагнозу, що полегшить обговорення ризиків і рекомендацій з лікування і є легшими у застосуванні [8]. Згідно з новими діагностичними критеріями revised «Ghent nosology» (2010), CM необхідно диференціювати із синдромами Шпрінгцена — Голдберга, Луєца — Дасца і IV типом синдрому Елерса — Данлоса (табл. 6) [3].

Література

- Журав П.К. Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв // Український медичний часопис. — 2012; 1 (87): 98–102.
- Зербіно Д.Д., Ольхова О.В., Журав П.К. Синдром Марфана: історичний ракурс і сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику, клініку та лікування // Укр. мед. часопис. — 2010; 6 (80): 97–100.
- Зербіно Д.Д. Современная патология аорты: классификация и основные заболевания // Практична ангіологія. — 2010; 3 (32):18–23.
- Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб.: Элбис-СПб, 2009. — 704 с.: ил.
- Beighton P., de Paepe A., Danks D. et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 // Am. J. Med. Genet. — 1988; 29 (3): 581–594.
- De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // Am. J. Med. Genet. — 1996; 62 (4): 417–426.
- Keramati A.R., Sadeghpour A., Farahani M.M. et al. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus // BMC Med. Genet. — 2010; 11: 143.
- Loeys B., De Backer J., van Acker P. et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome // Hum. Mutat. — 2004; 24 (2): 140–146.
- Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J. Med. Genet. — 2010; 47 (7): 476–485.
- McKusick V.A. Heritable disorders of connective tissue. — St. Louis: C.V. Mosby Co, 1956.
- Favre L., Masurel-Paulet A., Collod-Béroud G. et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations // Pediatrics. — 2009; 123 (1): 391–398.

Таблиця 6. Диференціальна діагностика CM та подібних синдромів (revised «Ghent nosology», 2010)

Подібні ознаки	Відмінні ознаки
Синдром Шпрінгцена — Голдберга	
Марфанодний фенотип	Автосомно-рецесивний тип успадкування
Міопія	Краніосиностоз
Пролабування стулок мітрального клапана	Розумова відсталість
	Енофтальм
	Гіпереластичність шкіри
	Абдоминальні грижі
	Гідроцефалія
Синдром Луєца — Дасца	
Аневризма висхідного відділу аорти	Роздвоєний язичок/вовча паща
Вроджені вади серця	Звивистість артерій
Черепно-лицеві дисморфії	Гіпертелоризм очей
	Дифузні аневризми аорти й артерій
	Краніосиностоз
	Клишоногість
	Нестабільність шийного відділу хребта
	Тонка й оксамитова шкіра
	Незначні крововиливи
	Розумова відсталість
Синдром Елерса — Данлоса (судинний, клапанний, кіфосколіотичний, IV тип)	
Гіпотонія скелетних м'язів	Аневризма артерій середніх розмірів
Сколіоз	Тяжка недостатність клапанів
Недостатній розвиток підшкірної жирової клітковини	Напівпрозора шкіра
	Дистрофічні рубці
	Характерні риси обличчя

Хронічна розшаровуюча аневризма аорти як наслідок медіанекрозу

Л.О. Тишко, Ю.І. Кузик,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Розшаровуюча аневризма аорти (РАА) — це вторинне захворювання аорти, в основі якого лежить ураження середнього шару її стінки з утворенням розшаровуючої внутрішньостінкової гематоми та додаткового внутрішньосудинного каналу [3].

РАА є досить нечастим і водночас потенційно небезпечним захворюванням, яке є причиною 3–4% раптових смертей від серцево-судинних причин. Її поширеність становить 1 випадок на 10 тис. пацієнтів.

Досягнення сучасної науки, впровадження нових інформативних та високочутливих методів дослідження дали змогу покращити діагностику РАА. Однак, не зважаючи на це, більшість пацієнтів помирають на догоспітальному етапі і лише 20% доживають до госпіталізації в стаціонар. Летальність від ускладнень є високою і становить 40–90% [1, 6].

Нетипова і поліморфна клінічна картина РАА є причиною пізньої діагностики і високої летальності. Залежно від типу розшарування, втягнення гілок аорти та перебігу захворювання протікає з клінічними проявами відповідних синдромів (коронарного, церебрального, ниркового, шлунково-кишкового та ін.), що призводить до встановлення помилкових діагнозів і госпіталізації пацієнтів у неспеціалізовані відділення (хірургічне, неврологічне, кардіологічне та ін.) [5, 7, 8]. Разом з цим своєчасна діагностика, адекватне консервативне лікування і хірургічна тактика значно покращують прогноз.

До причин виникнення аневризми і розшарування аорти належать:

- захворювання і стани, які супроводжуються кістозною дегенерацією медії (синдром Гзеля — Ердгейма, артеріальна гіпертензія, вроджені дефекти сполучної тканини, синдром Марфана);
- вроджені та набуті вади серця (коарктація аорти, дво- та одностулковий аортальний клапан, стеноз гирла аорти);
- системні васкуліти, неспецифічний аортоартеріїт;
- хімічні та токсичні чинники;
- ятрогенні причини.

До вагомих факторів ризику належать вагітність, травми грудної клітки, сильне фізичне напруження, емоційний стрес [6, 11].

Згідно з концепцією Д.Д. Зербіно (1979) зміни в стінці аорти можуть бути спричинені токсичним впливом хімічних речовин. До таких речовин, зокрема, належать ксенобіотики (від грецьких слів «xenos» — чужий, «bios» — життя). За визначенням Д.В. Парка (1973), ксенобіотики це — «чужорідні для нормальних метаболічних шляхів в організмі речовини та сполуки». Цьому сприяє стрімкий розвиток промисловості, хімізація сільськогосподарства, довкілля та побуту, що призводить до потрапляння у навколишнє середовище великої кількості речовин, які небезпечні для здоров'я людей, особливо тих, які контактують з ними професійно [11]. Проведені численні дослідження, в яких доведено визначальну роль ксенобіотиків у виникненні ураження аорти [4, 9, 13]. Зокрема доведено, що сполуки кадмію та свинцю мають токсичну дію на стінку аорти і призводять до незворотніх змін медії з утворенням аневризми [10, 13].

Клінічний випадок

Хворий С., 76 років, раптово після незначного фізичного навантаження відзначив появу гострого болю та відчуття «забитого кілка» між лопатками, який поширився вниз по спині аж до правої клубової ділянки, що супроводжувалося нудотою, дворовим блюванням, запамороченням. Родичі пацієнта викликали

бригаду швидкої медичної допомоги і з підозрою на гострий апендицит його госпіталізували в Львівську міську клінічну лікарню швидкої медичної допомоги.

З анамнезу відомо, що раніше у пацієнта відзначалися простудні захворювання, в юнацькому віці переніс пневмонію; у 1991 р. — резекцію шлунка за другим способом Більрота (з приводу виразкової хвороби). Хворий курить протягом 54 років по 1 пащі цигарок на добу. Впродовж 26 років працював інженером на заводі радіоелектронної медичної апаратури, де займався пайкою, контактував із важкими металами — свинцем, оловом, ртуттю; деякими отрутохімікатами.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, свідомість ясна. Будова тіла пацієнта нормостенічна, задовільного відживлення. Над легеньми прослуховується жорстке везикулярне дихання, частота дихання — 19/хв. Тони серця ритмічні, звучні, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 81 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) — 130/80 мм рт. ст. Живіт м'який, дещо здутий, помірно болючий в правій клубовій ділянці. Симптоми подразнення очеревини відсутні. Периферійні набряки відсутні.

Для уточнення діагнозу хворий був направлений на ультразвукове дослідження внутрішніх органів, де було виявлено розширення черевного відділу аорти до 38 мм, пристінкові атеросклеротичні бляшки.

Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові — анемія (гемоглобін — 91–102 г/л); біохімічний аналіз крові — підвищення ниркових проб (сечовина — 16,5 ммоль/л, креатинін — 205,4 мкмоль/л). Коагулограма: нормокоагуляція (протромбіновий час — 16,5", протромбіновий індекс — 90,9%), гіперфібриногенемія (загальний фібриноген — 6,5 г/л), наявність продуктів деградації фібрину (фібриноген Б — ++++).

Проводилося лікування спазмолітичними і противиразковими засобами.

Діагноз гострого апендициту було виключено і, враховуючи виявлену патологію аорти, пацієнт був направлений до відділення судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні, де були проведені додаткові дослідження для верифікації діагнозу.

Спіральна комп'ютерна томографія: потовщення та розшарування стінки дуги аорти до 14 мм, низхідного відділу аорти до 36 мм із звуженням просвіту судини до 9 мм; звуження просвіту черевного відділу аорти до 21 мм із розшаруванням стінки до 19 мм; у ділянці біфуркації клубових артерій визначається розшарування стінки черевного відділу аорти шириною до 12 мм із звапненнями до рівня клубової артерії. У правій нирці субкапсулярно визначається кіста розміром 39 × 37 мм; печінка не збільшена, гомогенна, з чіткими контурами; у просвіті жовчного міхура візуалізується рентгенпозитивний гіперденсивний конкремент розміром 5 × 8 мм (рисунк).

Висновок. Розшаровуюча аневризма стінки дуги низхідного, грудного та черевного відділів аорти до рівня лівої клубової артерії.

Ехокардіографія: розміри камер серця (правий шлуночок — 2,0 см, лівий шлуночок — 4,4 см, ліве передсердя — 2,6 см) і товщина стінок (міжшлуночкова перегородка — 1,0 см, задня стінка лівого шлуночка — 1,0 см) у межах норми; початкові дегенеративні зміни аортального і мітрального клапанів; діаметр висхідної аорти — 3,8 см; сумарна коротливість хороша, фракція викиду — 60%; І тип діастолічних розладів; виражений атероматоз грудної та черевної аорти.

Пацієнта консультував судинний хірург, який установив діагноз — «розшаровуюча аневризма аорти тип ІІІ без ураження судин дуги аорти». Хірургічному лікуванню не підлягає. Для

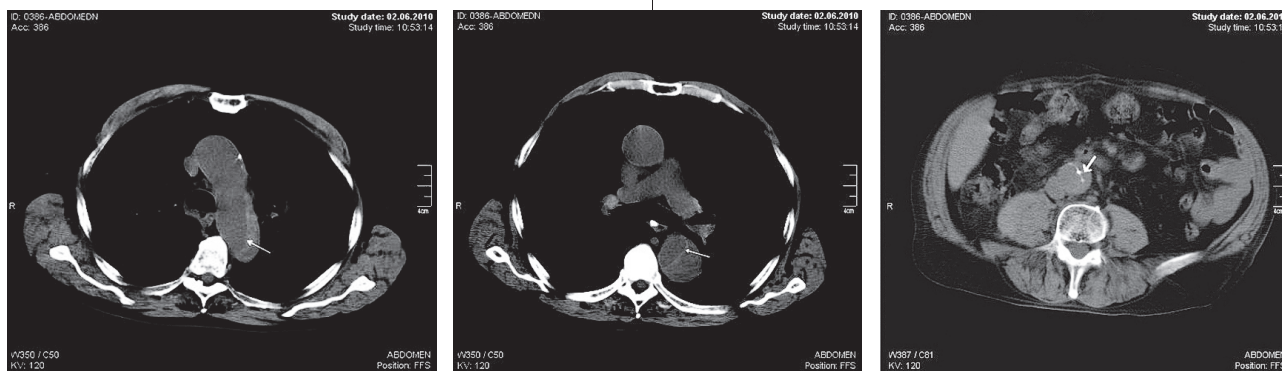


Рисунок. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки: А — розшарування дуги аорти (→ відшарований інтимомедіальний лоскут); Б — розшарування грудного відділу аорти (→ відшарований інтимомедіальний лоскут); В — розшарування черевного відділу аорти (→ відшарований інтимомедіальний лоскут)

проведення консервативного лікування хворий був направлений до інфарктного відділення Львівської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги.

При госпіталізації в інфарктне відділення пацієнт скаржився на загальну слабкість, дискомфорт у міжлопатковій ділянці. Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний; шкіра блідо-рожева, чиста; над легенями прослуховується жорстке везикулярне дихання; тони серця ритмічні, ЧСС — 76 уд./хв, АТ — 130/80 мм рт. ст.

Перебіг захворювання ускладнився позашпитальною ліво-бічною середньодольовою пневмонією, яка була підтверджена рентгенологічно. З'явився кашель, пітливість, підвищення температури тіла до 37,9 °C, при аускультатії легень вологі дрібно-міхурцеві хрипи зліва в підлопатковій ділянці. З цього приводу було призначено антибактеріальну терапію.

Лабораторні методи дослідження. Загальний аналіз крові: прогресуюча анемія — гемоглобін — 90–65 г/л, еритроцити — $2,1 \times 10^{12}/л$, лімфопенія (лімфоцити — 8%), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — 53–39 мм/год, анізоцитоз, пойкилоцитоз. Загальний аналіз крові перед випискою: гемоглобін — 92 г/л, еритроцити — $2,8 \times 10^{12}/л$, лейкоцити — $5,0 \times 10^9/л$, еозиніфілі — 0, паличкоядерні — 4, сегментоядерні — 71, лімфоцити — 22, моноцити — 3, ШОЕ — 55 мм/год. У біохімічному аналізі крові утримуються високі показники ниркових проб: сечовина — 21,5 ммоль/л, креатинін — 262 мкмоль/л. Коагулограма: нормакоагуляція (протромбіновий час — 15", протромбіновий індекс — 100%), утримуються гіперфібриногенемія (загальний фібриноген — 9,6 г/л) і високі показники продуктів деградації фібрину (фібриноген Б — ++++). Ліпідний спектр крові: загальний холестерин — 2,97 ммоль/л; холестерин ліпопротеїнів високої щільності — 0,74 ммоль/л; холестерин ліпопротеїнів низької щільності — 1,66 ммоль/л; тригліцериди — 1,56 ммоль/л; коефіцієнт атерогенності — 3,01 (усі показники в межах норми).

Під час стаціонарного лікування показники гемодинаміки були стабільними, АТ — 120/70–130/80 мм рт. ст. Пацієнт у задовільному стані був виписаний додому під диспансерний нагляд кардіолога. Упродовж 1,5 року спостереження стан пацієнта залишався задовільним, показники гемодинаміки стабільними. Проведено комп'ютерну томографію грудної клітки, де виявлено розширення і розшарування грудного відділу аорти до 54 мм. Лабораторні дослідження вказують на підвищення ниркових проб (сечовина — 12,8 ммоль/л, креатинін — 329 мкмоль/л). Упродовж цього часу пацієнт приймав статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Зважаючи на те, що хворий протягом тривалого часу (26 років) працював у професійно шкідливих умовах, тобто зазнавав впливу токсичних чужорідних речовин (ксенобіотиків), які здатні спричиняти зміни в стінці аорти дегенеративного характеру з деструкцією еластичних волокон, що є причиною утворення аневризми і розшарування аорти [4, 14]. Разом із цим у пацієнта відзначали такий фактор як тютюнопаління (курив по 1 пачці в день протягом 54 років). Зв'язок куріння з виникненням РАА встановлений у багатьох дослідженнях, зо-

крема доведено, що продукти згорання тютюну та їх метаболіти викликають інактивацію α_1 -антитрипсину (одного із ферментів, який гальмує процеси деградації в стінці аорти) [2, 10, 12].

Розшарування аорти виникло у пацієнта при відсутності артеріальної гіпертензії та інших етіологічних чинників, при нормальних значеннях показників ліпідного обміну. Таким чином, це дає підстави стверджувати, що в цьому клінічному випадку в патогенезі виникнення РАА основну роль відіграє дія ксенобіотиків (внаслідок професійно шкідливої праці та куріння), які впливаючи протягом багатьох років у кінцевому результаті зумовили ураження середньої оболонки стінки аорти, утворення аневризми та її розшарування.

У хворого розшарування аорти виникло на фоні помірного фізичного навантаження, характеризувалося помірно вираженим больовим синдромом, клінічною картиною абдомінального синдрому, що стало причиною помилкової госпіталізації в хірургічне відділення. Дані досліджень вказували на те, що розшарування виникло від дуги аорти до рівня правої клубової артерії. Перебіг захворювання був відносно стабільним.

Така ситуація, у даному випадку, ймовірно, пов'язана з утворенням хронічної РАА, що є рідкісним явищем, при якому відбувається повна ендотелізація несправжнього каналу з утворенням двостовбурового просвіту. При цьому через проксимальний і дистальний розриви аорти проходить циркуляція крові по обох просвітах (справжньому і несправжньому). Це забезпечує відносно стабільний стан пацієнта та гемодинаміку при адекватній консервативній терапії. Хронічна РАА також може завершитися розривом із смертельною кровотечею, але це буває рідше.

Висновки

1. Вплив ксенобіотиків на судинну стінку спричиняє деструкцію еластичних волокон, таким чином, є важливим етіологічним фактором виникнення аневризми та розшарування аорти.
2. Клінічна картина абдомінального синдрому стала причиною помилкової госпіталізації до хірургічного відділення, тому в таких випадках необхідно проводити диференціальну діагностику з РАА.
3. Упровадження сучасних методів діагностики (ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії та ін.) має велику діагностичну цінність і дає змогу своєчасно встановити діагноз.
4. Утворення хронічної РАА забезпечило стабільний перебіг захворювання протягом 1,5 року спостереження.

Література

1. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Матюшкин А.В., Толстов П.А. К вопросу об этиологии аневризм абдоминального отдела аорты (современное состояние проблемы) // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2003; 4: 132–141.
2. Зербино Д.Д., Кузык Ю.И. Расслаивающая аневризма аорты: клинические маски, особенности дифференциальной диагностики / Клиническая медицина. — 2002; 5: 58–61.
3. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.М. Свинцев: поражения судинной системы // Укр. мед. часопис. — 2002; 2: 79–83.

4. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н. «Атеросклероз» — конкретная патология артерий или «унифицированное» групповое определение? Поиск причин атеросклероза: экологическая концепция // Архив пат. — 2006; 4: 49–54.
5. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н. Ксенобиотики в сигаретах — этиологический стимул повреждения сосудов // Doctor. — 2006; 3–4: 92–94.
6. Зербино Д.Д. Современная патология аорты: классификация и основные заболевания // Практична ангіологія. — 2010; 3:18–23.
7. Казанчян П.О., Попов В.А., Сотников П.Г. Разрывы аневризм брюшной аорты. Особенности клинического течения и классификация // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2003; 1: 84–89.
8. Красовский И.И., Шкодин И.В., Лихачев Л.В. и др. Некоторые вопросы лечения расслаивающейся аневризмы аорты // Вестник хирургии. — 2002; 5: 26–32.
9. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н., Лесник С.А. та ін. Ксенобиотики в сигаретах // Серце і судини. — 2003; 3: 56–60.

10. Кузик Ю.І. Медіанекроз аорти — розшаровуюча аневризма аорти: етіологія та морфогенез: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.03.02 — патологічна анатомія / Ю.І. Кузик. — Л., 2003: 20 с.
11. Кундієв Ю.І., Трахтенберг І.М. Хімічна небезпека в Україні і заходи по її запобіганню // Журнал АМН України. — 2004; 2: 259–267.
12. Почепцова Е.Г., Целуйко В.І. Расслаивающая аневризма аорты // Ліки України. — 2010; 5: 8–13.
13. Разумова Е.Т., Люсов В.А., Кокорин В.А. Расслоение аорты // Лекции для врачей. — М., 2001: 31с.
14. Heitzer T., Luoma J. Cigarette smoking potentials endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL // Circulation. — 1996; 93: 1346–1353.
15. Teun B.M., Clive R.G. et al. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm // Journal of Vasc. Surg. — 1999; 2: 203–208.

Комп'ютерна статистична периметрія в діагностиці патології органа зору після оперованої розшаровуючої аневризми висхідної аорти

О.В. Ольхова,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

Гостра розшаровуюча аневризми аорти — один із варіантів ураження стінки внаслідок патології її еластичних структур (синдром Гзеля — Ердгейма, сімейна аневризма аорти, синдром Марфана та ін). Початок гострий, виникає різкий біль за грудниною з можливою іррадіацією в шию; шок, колапс, задишка, можливі ознаки гострого порушення мозкового кровообігу. Відомо, що кровопостачання органа зору, як і всього головного мозку, здійснюється гілками дуги аорти: плечоголовним стовбуром справа і загальною сонною і підключичною артерією зліва. Загальна сонна артерія поділяється на зовнішню і внутрішню. Внутрішня сонна артерія в порожнині черепа віддає свою першу велику гілку — очну артерію (*a. ophthalmica*), яка разом із зоровим нервом проникає в порожнину орбіти, де розгалужується на кінцеві гілки. Вілізієве коло, об'єднуючи каротидну і вертебробазиллярну системи, відіграє важливу роль у колатеральному кровообігу. Очна артерія має особливе значення як гілка внутрішньої сонної артерії з численними анастомозами з зовнішньою сонною артерією. Якщо виникає порушення кровообігу в басейні задньої мозкової артерії (кінцевої гілки основної артерії), що живить зоровий тракт, виникає гомонімна геміанопсія. При ураженні правої задньої мозкової артерії виникає лівостороння гомонімна геміанопсія, при ураженні лівої — правостороння геміанопсія. Гострота зору при цьому, як правило, не знижується. При порушенні кровообігу симетрично в обох задніх мозкових артеріях виникає двостороння гомонімна геміанопсія, що призводить до двосторонньої сліпоти [1–3].

Мета — дослідити зміни органа зору у хворого після операції внаслідок розшаровуючої аневризми висхідної частини аорти за допомогою сучасних методів діагностики в офтальмології.

Матеріал та методи дослідження

Пацієнт Д., 53 роки, був прооперований з приводу аневризми висхідної аорти. Проводилися: візометрія (проектор знаків), біомікроскопія (щільна лампа 2Б), офтальмоскопія, комп'ютерна статична периметрія (комп'ютерний периметр Oculus Centerfield).

Випуск з історії хвороби. Пацієнт Д., 1952 року народження, в квітні 1999 р. був госпіталізований в ургентному порядку до кардіохірургічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Діагноз при госпіталізації — гостра розшаровуюча

аневризма аорти І типу (De Bekey M., 1961), оклюзія правої підключичної та правої стегнової артерії; аортальна недостатність; гостра серцево-судинна недостатність; гостре порушення мозкового кровообігу внаслідок розшарування аневризми висхідної аорти.

Об'єктивно: при госпіталізації стан пацієнта тяжкий, акроціаноз; свідомість збережена; «роздуті» вени шиї; систолічний та діастолічний шум по лівому краю груднини, відсутня пульсація на правій стегновій та правій плечовій артеріях; рухи правої нижньої кінцівки обмежені, стопа холодна. Проведена ургентна операція з приводу розшарування висхідної аорти з протезуванням аортального клапана за методом Bentall de Bono (рис. 1–3).

Лікування: кавінтон, пентоксифілін, надропарин, теофілін, фуросемід, гінкго білоба, піритинол, дібазол, інстенон, вітаміни В₁, В₆, С, Е, церебралізін, дексаметазон, тінам, метронідазол, флуконазол.

Через чотири роки після операції в грудні 2003 р. пацієнт був госпіталізований до неврологічного відділення.

Діагноз: стан після оперованої розриву розшарованої аневризми аорти І типу (De Bekey M., 1961); функціональний протез аортального клапана; хронічна серцево-легенева недостатність ІІ ст.; дисциркуляторна енцефалопатія (після гострого порушення мозкового кровообігу у 1999 р.) ІІІ ст. з лікворними змінами; ішемічна хвороба серця; склероз аорти; стабільна стенокардія напруження ІІІ ст.; гіпертонічна хвороба ІІІ ст.

Скарги при госпіталізації: головний біль, головокружіння, порушення мовлення, біль у ділянці серця, задишка, поганий зір.

Об'єктивно при госпіталізації: мова утруднена, хода сповільнена, нестійкий у позі Ромберга.

Дані лабораторних досліджень: С-реактивний білок — (+); ревмофактор — (+); холестерин у плазмі крові — 6,4 ммоль/л; β-ліпопротеїди — 53 ОД.

Дані КТ-обстеження головного мозку: обширне гіподенсивне вогнище в лобній, скроневій і тім'яній долях справа. **Заключення:** картина лікворних змін після гострого порушення мозкового кровообігу. **Отримав лікування:** триметазидил, фуросемід, аспаркам, пірацетам, інозин, есенціалє. Пацієнт був виписаний у зв'язку з покращенням стану.

У вересні 2005 р. хворий звернувся до офтальмолога зі скаргами на зниження гостроти зору, випадіння половини поля зору.



Анамнез хвороби: вважає себе хворим з квітня 1999 р., коли був прооперований з приводу розшаровуючої аневризми висхідної аорти в ургентному порядку.

Дані офтальмологічного обстеження: візометрія — VIS OD = 0,4 з корекцією sph — 1,0 = 1,0; VIS OS = 0,16 з корекцією sph — 1,0 cyl — 0,5 axe 75° = 0,8.

Біомікроскопія органів зору: очі спокійні, судини кон'юнктиви очного яблука звивисті, початкові помутніння в кіркових шарах кришталіків.

Офтальмоскопія органів зору: диск зорового нерва блідий, межі чіткі, артерії звужені, вени нерівномірного калібру, звивисті.

Комп'ютерна статична периметрія: при виконанні статичної периметрії 70° — праве око (OD) — поріг світлової чутливості

знижений (14 db), звуження поля зору з носової сторони, що не перетинає вертикальний меридіан сітківки (рис. 4); ліве око (OS) — поріг світлової чутливості сітківки знижений (26 db), звуження поля зору з темпоральної сторони, що не перетинає вертикальний меридіан сітківки (рис. 5).

При виконанні статичної периметрії (30° від точки фіксації): праве око (OD) — поріг світлової чутливості в нормі (32 db), абсолютний дефект у полі зору в межах 30° з носової сторони, що не перетинає вертикальний меридіан сітківки (рис. 6); ліве око (OS) — поріг світлової чутливості сітківки знижений (28 db), абсолютний дефект у полі зору в межах 30° з темпоральної сторони, що не перетинає вертикальний меридіан сітківки (рис. 7).

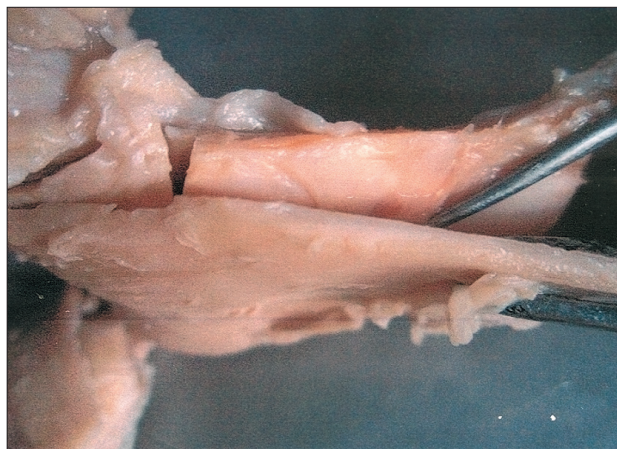


Рис. 1. Розшарування стінки аорти

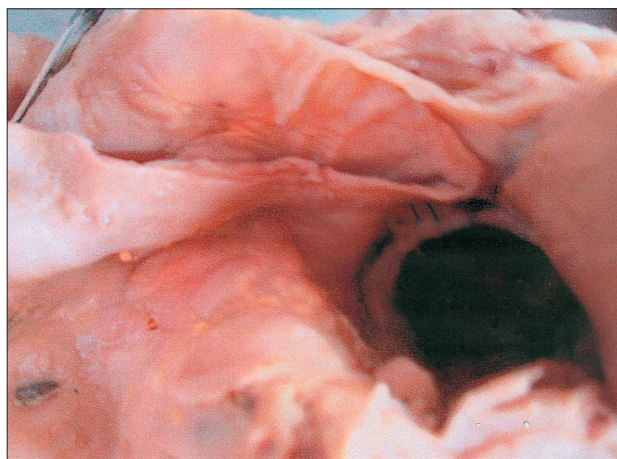


Рис. 2. Просвіт аорти

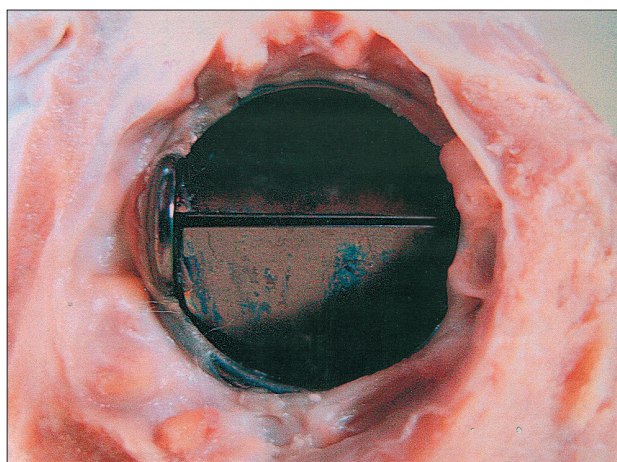


Рис. 3. Функціональний протез аортального клапана

Таблиця. Дані ехокардіографічного дослідження серця і аорти

	Дані дослідження	Норма
Правий шлуночок	2,4	0,9–2,6
Міжшлуночкова перегородка	1,3	0,6–1,1
Лівий шлуночок діастола	6,4	3,5–5,7
Стінка лівого шлуночка	1,1	0,6–1,1
Фракція викиду	53–54%	Понад 55%
Діаметр висхідної аорти	3,5	2,0–3,7
Ліве передсердя	4,7	1,9–4,0
Мітральний клапан	1+ недостатність	
Трикуспідальний клапан	1+ недостатність	
Аортальний	протез	

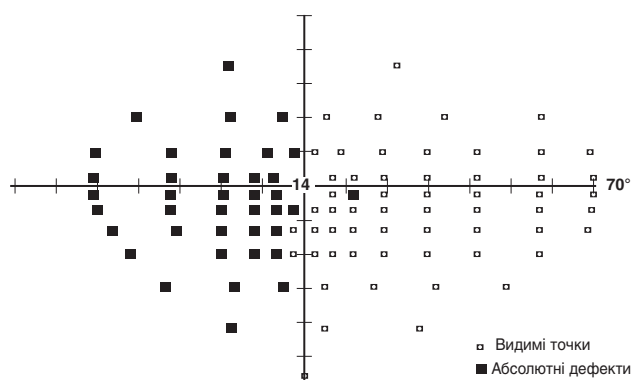


Рис. 4. Випадіння носової половини поля зору правого ока при виконанні статичної периметрії 70° від точки фіксації

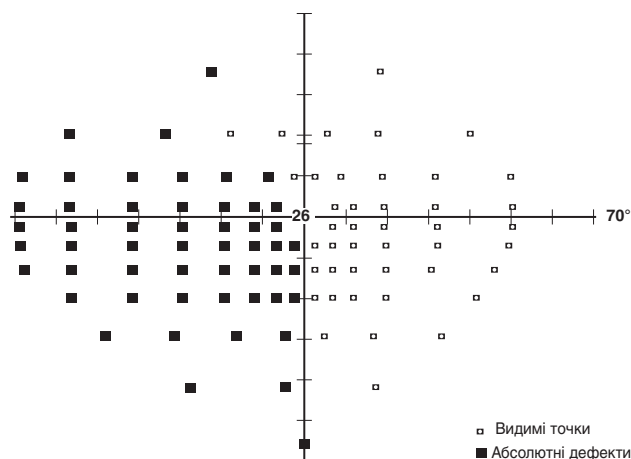


Рис. 5. Випадіння темпоральної половини поля зору лівого ока при виконанні статичної периметрії 70° від точки фіксації

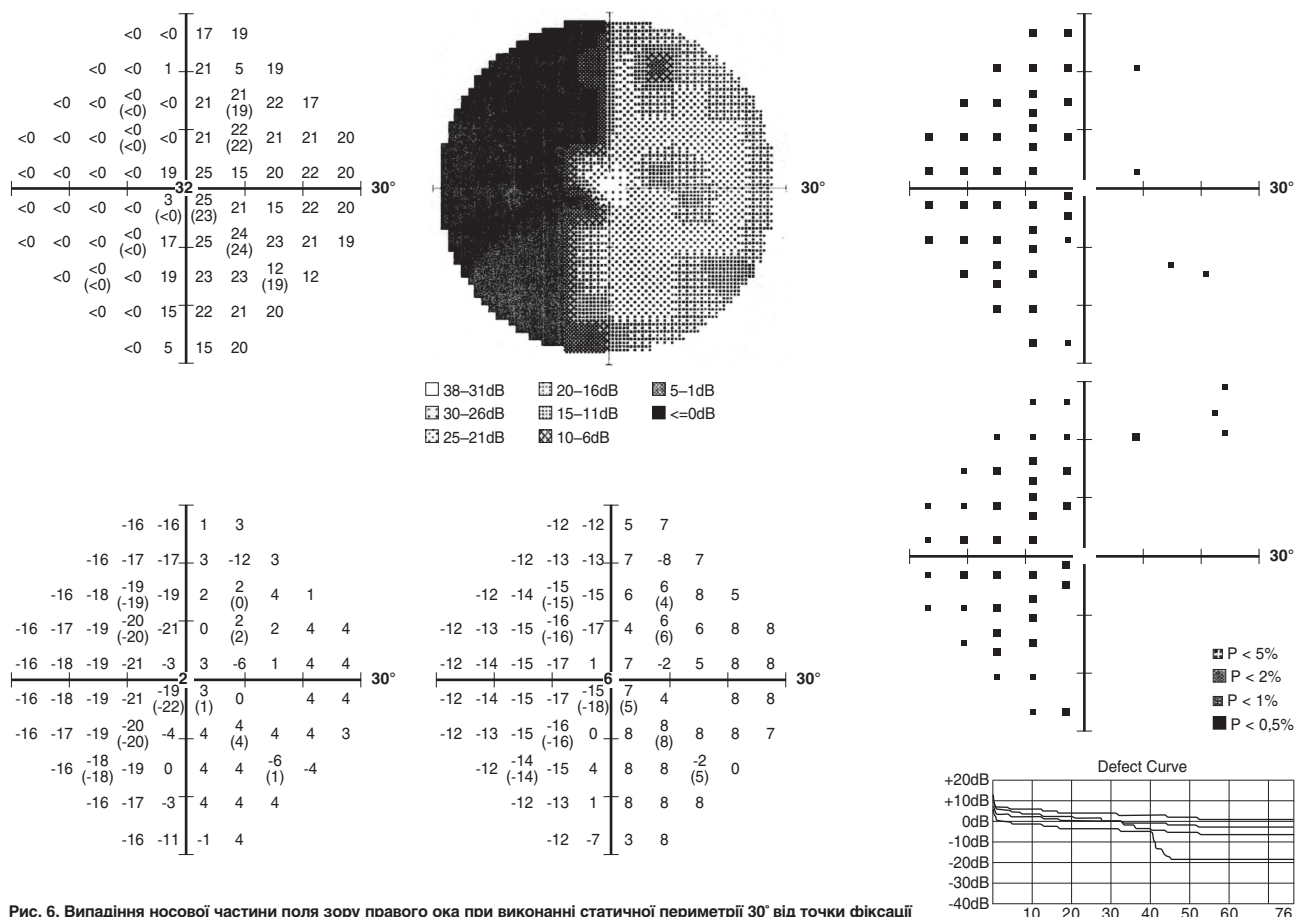


Рис. 6. Випадіння носової частини поля зору правого ока при виконанні статичної периметрії 30° від точки фіксації

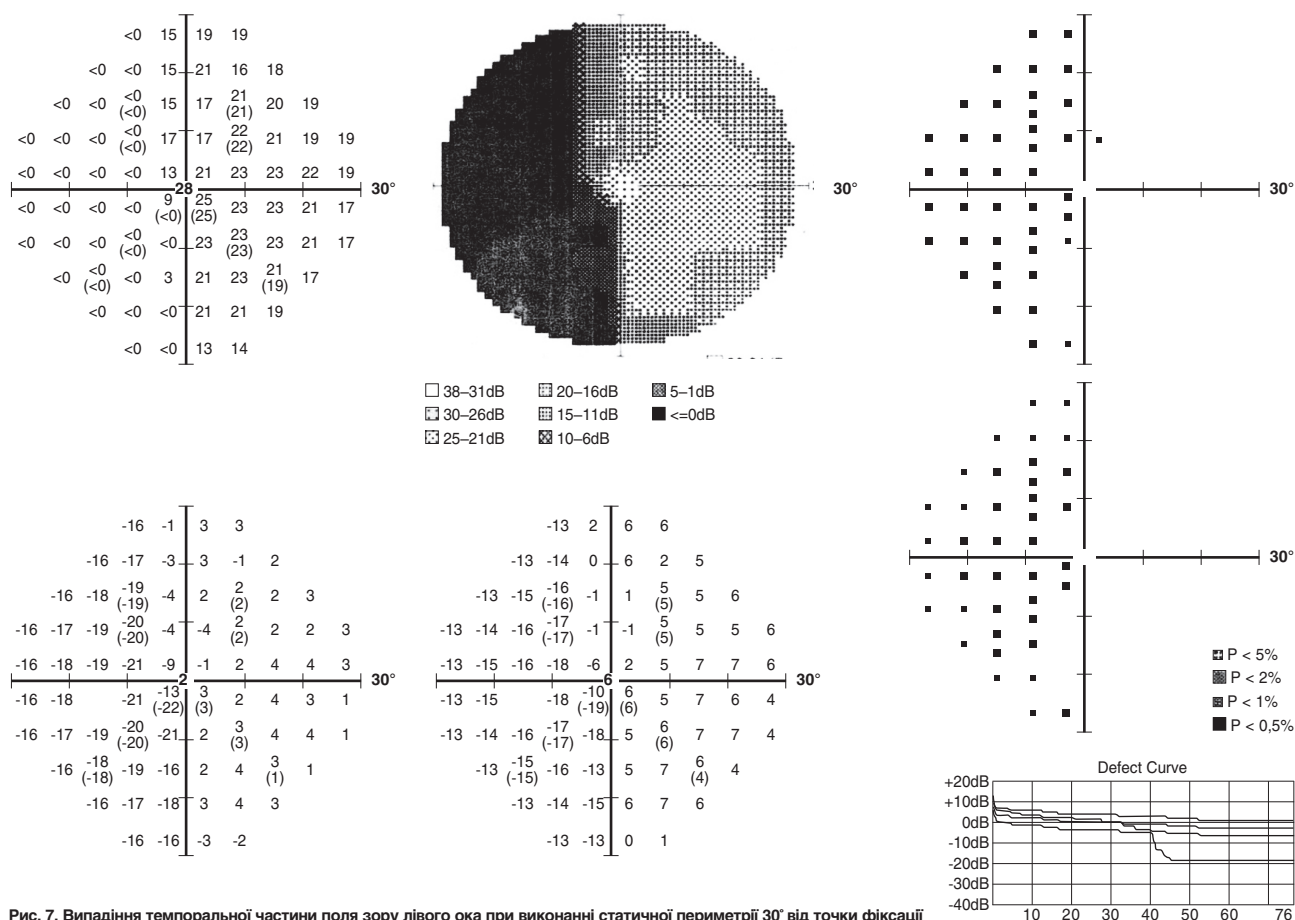


Рис. 7. Випадіння темпоральної частини поля зору лівого ока при виконанні статичної периметрії 30° від точки фіксації



Заключення офтальмолога: міопія правого ока; міопічний астигматизм лівого ока; пресбіопія; гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей; лівостороння гомонімна геміанопсія.

Висновки

Розширююча аневризма висхідної аорти зумовила гостре порушення мозкового кровообігу в басейні правої задньої мозкової артерії. Внаслідок цих змін виникла лівостороння гомонімна геміанопсія. Діагностувати такі зміни в полі зору можна за допомогою статичної комп'ютерної периметрії. Цей метод є неінвазивним, точним, доступним і може бути використаним для діагностики та диференційної діагностики змін у полі зору

різного генезу. Комп'ютерна статична периметрія дає змогу не тільки діагностувати будь-які захворювання зорового нерва та сітківки, але й здійснювати динамічне спостереження за ними.

Література

1. Зербіно Д.Д. Современная патология аорты: классификация и основные заболевания // Практична ангіологія. — 2010; 3 (32): 18–23.
2. Никифоров А.С., Гусева М.Р. (2008) Нейроофтальмология: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 624 с.: ил.
3. Ольхова О.В. Оцінка стану зорового аналізатора у хворих на синдром Марфана за результатами статичної периметрії / Проблеми екологічної та медичної генетики: збірник наукових праць. — Київ; Луганськ., 2010. — Вип. 3 (105): 365–369.

Неспецифічний аортоартеріт: сучасний стан проблеми

О.О. Зімба,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

Патологія аорти у сучасних клініках представлена як широко відомими захворюваннями, такими як атеросклероз, так і нечасто діагностованими, такими як неспецифічний аортоартеріт. Якщо атеросклероз аорти є більш вивченим захворюванням із відомими пато- і морфогенезом, то дані літератури щодо неспецифічного аортоартеріту є суперечливими. У англійській літературі термін «неспецифічний аортоартеріт» вживається рідко, а найбільш поширений — «артеріт Такаюсу» (Takayasu's arteritis). Mikito Takayasu у 1908 р. на XII Всесвітньому конгресі офтальмологів повідомив про випадок захворювання японської дівчини, що клінічно проявлялося синкопальними станами, а при обстеженні очного дна були виявлені специфічні зміни у судинах сітківки (артеріовенозні фістули) та атрофія зорового нерва [7, 16]. У країнах пострадянського простору для позначення цієї хвороби найчастіше застосовується термін «неспецифічний аортоартеріт». На думку Д.Д. Зербіно, неспецифічний аортоартеріт та хвороба Такаюсу не є тотожними поняттями і не зовсім вдало застосовувати їх як синоніми [6]. І неспецифічний аортоартеріт, і хвороба Такаюсу мають свої особливості: етіологічні, гендерні, патоморфологічні та клінічні [5].

Мета нашої публікації — окреслення нозологічної самостійності цих захворювань, виявлення клінічних відмінностей та спільних ознак, а також пошук можливих етіологічних стимулів виникнення цієї патології.

Дефініція. Неспецифічний аортоартеріт — системне захворювання аутоімунного генезу, що призводить до стенозування магістральних артерій, які відходять від аорти, та ішемії відповідного органа, при цьому відсутнє ураження внутрішньоорганних судин [9].

Епідеміологія

Найвища захворюваність на неспецифічний аортоартеріт спостерігається в Японії, Кореї, Китаї, Індії, Таїланді [7, 8, 16]. Цим пояснюється найбільший загальний досвід у діагностиці та лікуванні цього захворювання саме в Азійських країнах. У Японії з 1975 р. Міністерством охорони здоров'я ведеться спеціальний національний реєстр таких пацієнтів [19, 16]. У цій країні зареєстровано більше 5 тис. випадків неспецифічного аортоартеріту і кожного року додається близько 100–200 уперше виявлених хворих [19, 16]. Найбільшу практику хірургічного лікування неспецифічного аортоартеріту в Японії має Т. Міята, який опублікував у 2003 р. дані про 155 виконаних операцій [18]. Порівняно із Західною Європою, США, вищою є захворюваність у країнах Південної Америки (Перу, Колумбія, Мексика, Бразилія), Африки та Росії [8]. У закордонній та вітчизняній літературі за період 1986–2012 рр. нам вдалося виявити 2224 випадки неспецифічного аортоартеріту (табл. 1).

Найбільший особистий досвід хірургічного лікування неспецифічного аортоартеріту в Росії та світі належить академіку РАМН А.В. Покровському, який виконав до 2010 р. більше 320 операцій [7]. Про актуальність проблеми неспецифічного аортоартеріту у країнах пострадянського простору свідчать матеріали VIII Всесоюзного симпозиуму із клінічної ангіології, присвяченому неспецифічному аортоартеріту, що відбувся у 1984 р. у Москві [5]. На ньому були представлені дані різних клінік: Інституту хірургії імені А.В. Вишневського, м. Москва (300 хворих); Львівського національного медичного університету (38 хворих та 50 автопсій); Куйбишевського медичного інституту імені Д.І. Ульянова (62 хворих). В Іркутському центрі судинної хірургії за 1973–1995 рр. було обстежено і проліковано 231 хворого із неспецифічним аортоартерітом [3].

Слід зауважити, що існують відмінні клінічні особливості неспецифічного аортоартеріту у різних етнічних групах [16].

Етіологія

Неспецифічний аортоартеріт є поліетіологічним захворюванням, у розвитку якого відіграють роль різні етіологічні чинники та фонові фактори.

Існує інфекційна гіпотеза виникнення неспецифічного аортоартеріту, в зв'язку з якою вивчають значення різних агентів у розвитку цього захворювання. Передбачається вплив мікобактерії туберкульозу [21], рикетсій [16] як етіологічних чинників гранулематозного запалення аорти та її магістральних гілок.

Наступною гіпотезою етіології неспецифічного аортоартеріту є вплив ксенобіотиків [4, 5]. Ксенобіотики (від грец. *xeinos* — чужий, *bios* — життя) — це чужорідні речовини, що знаходяться у навколишньому середовищі і здатні вступати у хімічні та фізико-хімічні взаємодії з біологічними об'єктами екосистеми [2]. Ці сполуки включають численні важкі метали, пестициди, гербіциди, промислові отрути, лікарські препарати, косметичні засоби, хімічні продукти побутового призначення тощо [2]. В анамнезі переважної більшості хворих із неспецифічним аортоартерітом відзначався тривалий контакт із токсичними речовинами — аерозолями, що утворюються при газозварювальних, паяльних роботах та містять різні важкі метали: свинець, хром, нікель, марганець, залізо (зварювальники, токарі, слюсарі, фрезерувальники, лудильники, ливарники); продуктами згорання нафти, бензину (шофери, трактористи, механіки, акумуляторники); отрутохімікатами (робітники сільськогосподарства) [4, 5]. У ряді випадків спостерігалось поєднання впливу токсичних речовин зі шкідливими звичками (курінням, зловживанням алкоголем) [4, 5]. Судини і кров — головні мішені впливу важких металів та їх сполук, які здатні спричиняти токсичне ураження ендотелію, гемоліз еритроцитів, ушкодження стовбурових клітин гемопоєзу, розвиток метаболічного хаосу в клітинах [6].

Таблиця 1. Кількість випадків неспецифічного аortoартеріїту (1986–2012 рр.)

Автор, країна	Рік публікації	Кількість спостережень	
		власних	загальна статистика
Jamato M. (Японія) [30]	1986	59	–
Subramanyan R. (Індія) [16]	1989	–	88
Jae Hyung Park et al. (Корея) [22]	1989	47	–
Deyu Zheng et al. (Китай) [36, 37]	1992	–	530
Yamada I. et al. (Японія)	1993	–	98
Ishikawa K. et al. (Японія) [17]	1994	120	–
Gail S. et al. (США) [16]	1994	60	–
Негрей В.Ф. та ін. (Росія, Іркутськ) [3]	1998	231	–
Miyata T. (Японія) [18]	2003	106 хворих (155 операцій)	–
Vanoli M. et al. (Італія) [32]	2005	104	–
Mwipatayi B. et al. (Південна Африка)	2005	–	272
Kaoru Matsuura et al. (Японія) [26]	2005	90	–
Покровський А.В. (Росія, Москва, Інститут хірургії імені А.В. Вишневського) [7]	2010	340	–
David Saadoun et al. (Франція) [24]	2012	79	–
Усього	1986–2012	1236	988

Етіологічним чинником неспецифічного аortoартеріїту може бути холодний фактор. У хворих із неспецифічним аortoартеріїтом у деяких випадках виявляється холодний преципітат, який складається в основному з IgM, а також із IgG, підвищені титри холодних аутоантитіл і особливо ізоантитіл, позитивна проба Брамаха, криофібриноген. Холодова преципітація білків плазми крові може не тільки зумовлювати порушення реологічних властивостей крові з подальшим ураженням судинної стінки, але й бути причиною імунозапальної дії циркулюючих імунних комплексів, наявних у криопреципітаті. Умови праці деяких померлих унаслідок неспецифічного аortoартеріїту були пов'язані із впливом низької температури повітря [4].

Існує ряд публікацій, у яких описуються випадки поєднання неспецифічного аortoартеріїту з такими гранулематозними захворюваннями, як саркоїдоз [15], хвороба Крона [12].

Пусковим механізмом у виникненні неспецифічного аortoартеріїту може бути чинник екстравазальної компресії. Трофічні зміни, що виникають внаслідок тривалого стиснення артерії, можуть бути сприятливим фоновим фактором для виникнення аутоімунного запалення [8].

Класифікація

Класифікації хвороб є динамічними. Вони відображають досягнення медичної науки за певний період часу та постійно вдосконалюються в міру появи нових знань про захворювання.

Найбільш відомою класифікацією неспецифічного аortoартеріїту є класифікація Е. Luri-Herrera і співавторів (1977), за якою виокремлюють чотири типи захворювання [31]: I тип — ураження дуги аорти та її гілок (найчастіше лівої підключичної та лівої загальної сонної артерії); II тип — ізольоване ураження грудного та/або черевного відділу аорти та її гілок; III тип — генералізований; IV тип — ураження основного стовбура легеневої артерії або її гілок у поєднанні (або без нього) з будь-яким із перших трьох варіантів.

А.В. Покровський (1984) виокремлює три основні варіанти локалізації неспецифічного аortoартеріїту [9]: I варіант — ураження гілок дуги аорти; II варіант — ураження низхідної грудної аорти, проксимального відділу черевної аорти, вісцеральних і ниркових артерій; III варіант — поєднане ураження.

У 1994 р. на конференції в Японії була прийнята нова класифікація неспецифічного аortoартеріїту, яку можна назвати топічною [16]: I тип — ураження дуги аорти та її гілок; IIa тип — висхідного відділу аорти, дуги аорти та її гілок; IIb тип — IIa тип + ураження низхідного грудного відділу аорти; III тип — грудної низхідної аорти, черевної аорти і/або ниркових артерій; IV тип — черевної аорти і/або ниркових артерій; V тип — IIb тип + IV тип.

При залученні у патологічний процес коронарних судин або легеневої артерії до назви типу додається вказівка на ураження цих судин, наприклад IIb тип з ураженням коронарних судин.

Як видно з наведених класифікацій, їх автори не виокремлюють аортит дуги (хворобу Такаюсу) як окреме захворювання, а розглядають його лише як тип або варіант неспецифічного аortoартеріїту.

Д.Д. Зербіно створена робоча класифікація основних захворювань аорти (Зербіно Д.Д., 2004), у якій виділено п'ять груп [6]:

1. Нозологічна патологія аорти — основні захворювання аорти.
2. Синдромологічна патологія аорти — інші хвороби.
3. Вроджені вади переважно з ураженням аорти.
4. Вроджені вади з можливим залученням аорти.
5. Травматична патологія аорти.

Запропоновано включити до першої групи такі дві нозологічні форми, як хвороба Такаюсу та неспецифічний аortoартеріїт. На думку Д.Д. Зербіно, це різні, хоча і подібні захворювання, які у літературі часто описуються як одна нозологія, з чим автор цієї статті не погоджується [6].

Патоморфологія

Мішенню ураження при неспецифічному аortoартеріїті є артерії еластичного типу, тобто аорта та її магістральні гілки. При цьому артерії найбільше уражуються в ділянці їх відходження, рідше — у проксимальному відділі і практично відсутнє ураження дистальних відділів [9]. На думку деяких дослідників, патологічний процес першопочатково локалізується у адвентиції та медії, особливо у внутрішній її частині в ділянці *vasa vasorum* [9]. Зміни з боку інтими виникають пізніше і характеризуються проліферативними процесами у вигляді утворення м'язово-фіброзних або багаточислових фіброзно-гіалізованих бляшок. Останні розміщуються циркулярно довкола гирл великих артерій, звужуючи їх просвіт [4, 6]. У інших випадках потовщення інтими відбувається, мабуть, у результаті нашарування на неї низькомолекулярних білкових преципітатів, які «випадають» з потоку крові у вигляді тяжистих структур [6]. Запалення у гострій фазі має ознаки гранулематозного артеріїту. Запальний інфільтрат представлений плазматичними клітинами і лімфоцитами. Вогнищеві інфільтрати розташовуються переважно довкола судин адвентиції, а дифузні — на її межі з медією. У запальних інфільтратах у жодному випадку не виявлено гігантських, епітеліоїдних або інших клітинних елементів, що свідчили б на користь специфічності процесу (сифіліс, туберкульоз) [6]. Інші дослідники вказують на наявність гігантських багатоядерних клітин [9]. У хронічній стадії розвивається виражений склероз, який призводить до стенозу, оклюзії, деформації та виникнення аневризми уражених судин. При загостренні процесу на фоні склерозу з'являються гострі порушення, що свідчать про рецидивуючий перебіг захворювання. Зміни на протязі аорти й артерій, навіть в одному і тому ж випадку, можуть бути різними [9].

Клінічна картина

А.В. Покровський виокремлює десять клінічних синдромів неспецифічного аortoартеріїту [9]:

1. Синдром загальнозапальних реакцій.
2. Синдром ураження гілок дуги аорти.
3. Синдром стенозування низхідної грудної аорти або псевдокоарктаційний синдром.



4. Синдром вазоренальної гіпертензії.
5. Синдром хронічної абдомінальної ішемії.
6. Синдром ураження біфуркації черевної аорти.
7. Коронарний синдром.
8. Синдром недостатності аортального клапана.
9. Синдром ураження легеневої артерії.
10. Синдром розвитку аневризми аорти.

Синдром загальнозапальних реакцій. Перші клінічні прояви неспецифічного аортоартеріїту є неспецифічними і є ознакою системної відповіді на запалення. Вони проявляються гарячкою, що резистентна до антибіотикотерапії; зменшенням маси тіла неясного генезу; суглобовим синдромом (артралгії, синовіт); ураженням шкіри (вузлова еритема, гангренозна піодермія, кропив'янка) [13]; лімфаденопатією; зміною лабораторних показників (підвищення швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитоз, анемія, гіпергаммаглобулінемія, збільшення С-реактивного протеїну та циркулюючих імунних комплексів) [8, 14, 16].

Синдром ураження гілок аорти (I тип неспецифічного аортоартеріїту за класифікацією Е. Lupi-Herrera і співавторів, 1977) є основним клінічним проявом хвороби Такаюсу. На думку Д.Д. Зербіно, хворобою Такаюсу слід називати саме ізольований аортит дуги та її гілок [6]. При інших локалізаціях патологічного процесу: ураженні грудного, черевного відділів аорти без або із залученням дуги аорти (II та III типи неспецифічного аортоартеріїту за класифікацією Е. Lupi-Herrera і співавторів) слід вживати термін «неспецифічний аортоартеріїт». Необхідність такого розмежування зумовлена етіологічними, гендерними, патоморфологічними та клінічними відмінностями. Так, хворобу Такаюсу діагностують переважно у жінок молодого віку [16, 17]. Ізольоване ураження дуги аорти та брахіоцефальних гілок відзначають частіше у японців [16, 17]. Тоді як при інших локалізаціях патологічного процесу із залученням грудної, черевної аорти, ділянки її біфуркації переважають хворі чоловічої статі із наявністю в анамнезі професійних шкідливих чинників [5, 6].

Найчастіше патологічний процес локалізується у лівій підключичній та загальній сонній артеріях [9]. Ураження внутрішньої сонної артерії, інтракраніальних гілок відзначається надзвичайно рідко [14]. Для оклюзійного ураження гілок дуги аорти характерні симптоми недостатності артеріального кровопостачання головного мозку та/або верхніх кінцівок. Клінічна картина залежить від локалізації, ступеня оклюзії, темпів її розвитку і що особливо важливо — від стану колатерального кровообігу. Останній є дуже важливим компенсаторним механізмом при оклюзійних ураженнях дуги аорти та її гілок — лівої підключичної артерії, лівої загальної сонної артерії та плечеголового стовбура. Саме колатеральний кровообіг, особливо Вілізієве коло, забезпечує відсутність неврологічної симптоматики протягом тривалого часу. При ураженні підключичної артерії основними скаргами пацієнта є слабкість, порушення чутливості, біль у руці під час виконання фізичної праці — симптом переміжної кульгавості. При об'єктивному обстеженні виявляють відсутність пульсу на одній або обох променевих артеріях, градієнт артеріального тиску між верхніми кінцівками (при односторонньому ураженні), наявність систолічного шуму у надключичній ділянці. При локалізації патологічного процесу у загальних сонних артеріях основними проявами є ознаки недостатності артеріального кровопостачання головного мозку у вигляді транзиторних ішемічних атак та інсультів. Частими клінічними проявами є зміни з боку органа зору. Найбільш типовими скаргами хворих є короткочасне затумення зору при зміні положення тіла, мушки перед очима, диплопія. Рідше відзначають *amaurosis fugax* (блискавичну короткочасну сліпоту). Ішемічні зміни очей включають гострі та хронічні порушення: атрофію зорового нерва після оклюзії центральної артерії сітківки, триангулярний синдром, спонтанну пульсацію центральної артерії сітківки, катаракту, неоваскуляризацію сітківки [14]. Останній симптом був описаний японським офтальмологом М. Такаюсу і вважається класичним офтальмологічним проявом цієї хвороби. При оцінці об'єктивного статусу виявляють систолічний шум над загальними сонними артеріями.

Синдром стенозування низхідної грудної аорти. Основним його клінічним проявом є градієнт артеріального тиску між верхніми та нижніми кінцівками. При цьому систолічний артеріальний тиск на руках може бути на 30–100 мм рт. ст. вищим, ніж систолічний артеріальний тиск на ногах [9]. Характерними симптомами є ослаблення пульсації на стегнових артеріях, вислуховування систолічного шуму зліва від хребта на рівні VIII–XII грудних хребців та в епігастральній ділянці.

Синдром вазоренальної гіпертензії виникає внаслідок стенозу провітру гирла та проксимального відділу ниркових артерій. Симптоматична артеріальна гіпертензія внаслідок ураження ниркових судин є незалежним чинником ризику серцево-судинних ускладнень при неспецифічному аортоартеріїті і разом із безпосереднім ураженням брахіоцефальних артерій є ще однією причиною гострого порушення мозкового кровообігу. Артеріальна гіпертензія також призводить до гіпертонічної ангіопатії сітківки органів зору та нейропатії зорового нерва [16].

Синдром хронічної абдомінальної ішемії виникає внаслідок залучення у патологічний процес черевного стовбура та/або мезентеріальних артерій. Маніфестація клінічних проявів залежить від стану колатерального кровообігу, який у цих артеріальних басейнах є добре розвиненим, і тривалий час симптоми недостатності кровообігу шлунково-кишкового тракту можуть бути відсутні [8, 9]. Клінічно синдром хронічної абдомінальної ішемії проявляється нападами «черевної жаби», коли в процесі травлення з'являються біль у животі, прояви диспепсії (нудота, блювання, метеоризм, чергування закрепів із проносами), прогресуюче зменшення маси тіла.

Синдром ураження біфуркації аорти. При аортотрубовій локалізації неспецифічного аортоартеріїту клінічна картина проявляється синдромом Леріша, для якого характерний біль у ногах, що виникає під час ходьби, — симптом переміжної кульгавості, відчуття холоду, парестезії у нижніх кінцівках, порушення функції тазових органів.

Ураження коронарних артерій. Оклюзія чи стеноз коронарних артерій при неспецифічному аортоартеріїті виникає в ділянці їх проток і призводить до недостатності вінцевого кровообігу у вигляді стенокардії і навіть інфаркту міокарда. Причиною ураження коронарних судин при неспецифічному аортоартеріїті може бути атеросклероз, який розвивається у хворих із системними васкулітами швидше, ніж у загальній популяції [16].

Синдром аортальної недостатності виникає у пацієнтів із ураженням висхідного відділу аорти внаслідок її дилатації. Виражена недостатність аортального клапана є несприятливим чинником перебігу захворювання і є показанням до проведення оперативного втручання [16, 26].

Синдром ураження легеневої артерії. Lupi-Herrera та співавтори виокремлюють патологію основного стовбура легеневої артерії як один із клінічних проявів неспецифічного аортоартеріїту, проте ізольоване її ураження відзначається дуже рідко [16]. Клінічними проявами є задишка, кашель, кровохаркання. У більшості випадків будь-які симптоми можуть бути відсутні і діагноз встановлюється тільки на підставі результатів ангіопульмонографії [14].

Синдром розвитку аневризми аорти. Виникнення аневризми є характерною ознакою неспецифічного аортоартеріїту [25]. Найчастішим місцем їх локалізації є грудний та черевний відділи аорти [22]. Розрив аневризми може стати причиною смерті хворих, тому її наявність є показанням до оперативного втручання.

Інструментальна діагностика

Золотим стандартом діагностики неспецифічного аортоартеріїту є рентгеноконтрастна ангіографія [8, 14, 16, 22, 30]. Серед неінвазивних методів оцінки стану артеріального русла широко застосовується ультразвукова діагностика. Ультразвукове дослідження повинно включати дуплексне сканування брахіоцефальних артерій, черевної аорти, непарних і парних вісцеральних артерій, загальних і зовнішніх клубових артерій; дослідження у В-режимі паравазальних м'яких тканин; транскраніальне дуплексне сканування артерій Вілізієвого кола [11]. Комплексне ультразвукове дослідження артеріального русла у хворих із неспецифічним аортоартеріїтом дає змогу діагностувати ступінь

Таблиця 2. Критерії артерії Такаюсу
(Американська колегія ревматологів, 1990)

№ з/п	Критерій	Визначення
1	Вік молодше 40 років	Початок захворювання в осіб віком молодше 40 років
2	Переміжна кульгавість	Слабкість у м'язах кінцівок при рухах
3	Ослаблення пульсу на плечовій артерії	Зниження пульсації на одній або обох плечових артеріях
4	Різниця артеріального тиску > 10 мм рт. ст.	Різниця систолічного артеріального тиску > 10 мм рт. ст. при його вимірюванні на плечових артеріях
5	Шум на підключичних артеріях або черевній аорті	Наявність шуму, що виявляється під час аускультатії, над обома підключичними артеріями або черевною аортою
6	Зміни при ангіографії	Звуження просвіту або оклюзія аорти, її великих гілок у проксимальних відділах верхніх та нижніх кінцівок, не пов'язані з атеросклерозом, фібринускулярною дисплазією

та поширеність процесу, оцінити наявність колатерального кровообігу, отримати інформацію про стан паравазальних тканин, оцінити ефективність хірургічного лікування [11]. На початковій стадії патологічного процесу характерною ультразвуковою ознакою неспецифічного аортоартеріїту є потовщення стінки артерії у вигляді підвищення ехогенності, потовщення передньої та/або задньої стінки). Потовщення стінки черевної аорти виявлено у 95,5% із 44 хворих, у яких діагностовано неспецифічний аортоартеріїт, при цьому товщина стінки аорти прямо корелює зі ступенем стенозу. У 92,0% спостережень діагностовано відсутність диференціації стінки аорти на шари у поєднанні з підвищенням ехогенності. У 12,0% хворих спостерігалось відкладення кальцію. При гемодинамічно значущих оклюзіях артерій відзначається локальне підвищення пікової систолічної лінійної швидкості кровотоку. Іншими неінвазивними методами, що дають змогу оцінити стан артеріального русла при неспецифічному аортоартеріїті, виявити оклюзії, стенози, аневіризми, є комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія.

Діагностичні критерії та національні особливості. Американська колегія ревматологів розробила класифікаційні критерії артеріїту Такаюсу [34]. Виявлення трьох або більше критеріїв, які представлені в таблиці 2, свідчить про наявність цього захворювання з чутливістю 90% і специфічністю 97%.

Діагностичні критерії Американської колегії ревматологів не є досконалими. І чи підходять вони для ранньої діагностики неспецифічного аортоартеріїту? У вищенаведених критеріях зовсім не включені цереброваскулярні розлади та офтальмологічні зміни, які є частими проявами цієї хвороби. У японців із неспецифічним аортоартеріїтом у 20,0% випадків першими клінічними симптомами захворювання були саме ознаки недостатності артеріального кровопостачання головного мозку — транзиторні ішемічні атаки, інсульти, психічні розлади [16, 17]. У 64,6% з 1351 обстеженого хворого із неспецифічним аортоартеріїтом у клінічній картині спостерігалися цереброваскулярні порушення, які є частою причиною смерті при цьому захворюванні [17]. Гострі та хронічні ішемічні зміни очей (атрофія диска зорового нерва, катаракта) призводять до сліпоті і є причиною інвалідизації таких пацієнтів. Урахування цих клінічних проявів неспецифічного аортоартеріїту буде сприяти більш ранньому встановленню правильного діагнозу, а їх ігнорування матиме несприятливі медичні та соціальні наслідки.

Проводився порівняльний аналіз клінічної картини неспецифічного аортоартеріїту в Японії та Індії [16]. Встановлено, що перебіг захворювання у кожній із цих країн має свої національні особливості. Місцем локалізації патологічного процесу у більшості японців була дуга аорти з її гілками, а також висхідний відділ аорти. Відповідно у клінічній картині характерними симптомами були ослаблення або відсутність пульсу на променевій артерії, недостатність аортального клапана. Цікаво, що

в індійців найчастіше уражується абдомінальна частина аорти включно з ренальними артеріями. Основним клінічним проявом у цьому випадку є симптоматична артеріальна гіпертензія вазоренального генезу. У Китаї, Кореї та Тайланді патологічний процес теж частіше локалізувався у черевній аорті [16].

Перебіг неспецифічного аортоартеріїту у Росії теж має свої клінічні особливості. Так, за даними Іркутського судинного центру, із 148 хворих із неспецифічним аортоартеріїтом 85,0% із них були чоловіки віком від 30 до 50 років [3]. При цьому найчастішою зоною локалізації патологічного процесу (86 хворих) була черевна аорта, особливо аортостегновий її сегмент. У 1/4 випадків захворювання починалося гостро у вигляді сегментарного одностороннього тромбозу.

За даними 50 автопсій померлих внаслідок неспецифічного аортоартеріїту, проведених у Львівському національному медичному університеті протягом 1974–1984 рр., найчастішими зонами локалізації патологічного процесу були торакоабдомінальна — 30 випадків та генералізована — 16 випадків [4, 5], тоді як ізольований аортит дуги відзначався лише у двох спостереженнях. Ще два випадки характеризувалися залученням у патологічний процес легеневої артерії. Основна більшість померлих (47 випадків) була чоловічої статі з переважанням вікової категорії 35–50 років. В анамнезі часто виявлялися професійні шкідливі чинники.

Н.П. Шилкіна (2004) запропонувала власні діагностичні критерії неспецифічного аортоартеріїту в балах [8]:

- жіноча стать — 1;
- вік початку захворювання — молодше 40 років — 2;
- артеріальна гіпертензія з асиметрією артеріального тиску — 3;
- ослаблення пульсації на плечовій артерії та судинні шуми — 4;
- синдром абдомінальної ішемії — 2;
- переміжна кульгавість у нижніх кінцівках — 3;
- ішемічна енцефалопатія — 2;
- звуження або оклюзія аорти, її великих гілок або проксимальних відділів артерій кінцівок — 5.

Сума балів 10 і більше — достовірний діагноз неспецифічного аортоартеріїту за наявності даних ангіографії або сканування, 7–9 балів — імовірний неспецифічний аортоартеріїт.

Отже, для кожної країни притаманні свої особливості клінічної картини неспецифічного аортоартеріїту. Це зумовлює необхідність подальших досліджень цього захворювання.

Лікування

Традиційною терапією неспецифічного аортоартеріїту є застосування глюкокортикоїдів та цитостатиків [8–10]. Серед глюкокортикоїдів перевагу слід надавати метилпреднізолону, який має найменше побічних дій [8]. Із цитостатиків найчастіше застосовується метотрексат і циклофосфамід. Широко практикується пульс-терапія метилпреднізолоном у комбінації з циклофосфамідом, яка дає змогу швидко знизити активність аутоімунного процесу [9]. Існує проблема адекватної оцінки ефективності лікування: наявність клінічної ремісії не завжди свідчить про відсутність патоморфологічних ознак запалення в артеріях [16]. Велика надія покладається на біологічну терапію із застосуванням моноклональних антитіл до фактора некрозу пухлин альфа, а саме таких препаратів, як інфліксимаб, адалімумаб [23, 33]. Проводяться спроби поєднання імуносупресивної терапії у високих дозах із аутологічною трансплантацією стовбурових кровотворних клітин [1]. Для профілактики та лікування тромботичних ускладнень широко застосовуються антиагреганти, антикоагулянти та фібринолітичні препарати [9, 16]. За даними авторів [9], показаннями до хірургічного лікування є:

- наявність вираженої, стійкої артеріальної гіпертензії, що зумовлена вазоренальним синдромом або коарктацією аорти;
- гемодинамічно значущі ураження сонних артерій;
- ішемія верхніх або нижніх кінцівок;
- наявність аневіризми аорти.

Обов'язковою умовою для проведення оперативного втручання є відсутність активного запального процесу [9]. З цієї метою у перед- та післяопераційний період рекомендується проводити пульс-терапію метилпреднізолоном і циклофосфамідом [16].



Заключення

Прогноз життя хворих із неспецифічним аортоартеріїтом залежить від своєчасності встановлення діагнозу та початку лікування. Наявність таких несприятливих чинників, як артеріальна гіпертензія, ретинопатія, аортальна регургітація та аневризма аорти, ішемія життєво важливих органів, зменшує тривалість життя хворих. Причинами смерті хворих із неспецифічним аортоартеріїтом є ішемічні та геморагічні інсульти, інфаркт міокарда, розрив аневризми аорти, серцева та ниркова недостатність.

Література

1. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при неспецифическом аортоартериите (клиническое наблюдение) / И.Г. Осина, В.А. Россиев, И.А. Александрова и др. // Мед. иммунол. — 2004; 6: 563–566.
2. Деннис В. Парк / Биохимия чужеродных соединений. — Москва: Медицина, 1973. — 286 с.
3. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита в условиях регионального сосудистого центра / В.Ф. Негрей, А.В. Серкина, Б.В. Таевский и др. // Проблемы клинической ангиологии и сосудистой хирургии: Сб. научных работ / Под ред. В.В. Чернявского. — Вып. 1. — Иркутск, 1998; 63–68.
4. Зербино Д.Д. Васкулиты и ангиопатии / Д.Д. Зербино. — К.: Здоровье, 1977. — 100 с.
5. Зербино Д.Д. Профессиональный профиль больных неспецифическим аортоартериитом / Д.Д. Зербино, Л.Я. Процик // Неспецифический аортоартериит: VIII Всесоюзный симпозиум по клинической ангиологии / Под ред. М.И. Кузина, А.В. Покровского. — Москва, 1984. — 124 с.
6. Зербино Д.Д. Патология аорты: классификация, хвороби і синдроми, проблеми етіології / Д.Д. Зербино // Медицина транспорту України. — 2006; 2: 6–14.
7. К 100-летию описания М. Такаyasу наблюдения неспецифического аортоартериита / А.В. Покровский, Г.И. Кунцевич, А.Е. Зотиков и др. // Ангиология. — 2010; 1: 3–6.
8. Насонов Е.Л. Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999: 388–419.
9. Покровский А.В. Клиническая ангиология: Руководство в двух томах / А.В. Покровский. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004; Т. 1: 697–734.
10. Семенова Е.Н. Системные васкулиты / Е.Н. Семенова. — Москва: Медицина, 1988. — 230 с.
11. Ультразвуковые особенности неспецифического аортоартериита / Г.И. Кунцевич, А.В. Покровский, А.Е. Зотиков и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2004; 3: 98–105.
12. Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature / J.L. Reny, J.F. Paul, C. Lefebvre et al. // Ann. Med. Int. — 2003; 154: 85–90.
13. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases / C. Francès, S. Boissac, O. Bléry et al. // Dermatologica. — 1990; 181: 266–272.
14. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis / B.K. Sharma, S. Jain, S. Suri et al. // Int. J. Cardiol. — 1996; 54: 127–133.
15. Hamzaoui Co-existing sarcoidosis and Takayasu arteritis: report of a case // Int. Arch. Med. — 2011; 4: 9.

16. Hoffman G.S. Inflammatory diseases of blood vessels / G.S. Hoffman, C.M. Weyand. — New York: Marcel Dekker, 2002. — 846 p.
17. Ishikawa K. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease: clinical and statistical analyses of related prognosis factors / K. Ishikawa, S. Maetani // Circulation. — 1994; 90: 1855–1860.
18. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis / T. Miyata, O. Sato, H. Koyama et al. // Circulation. — 2003; 108: 1474–1480.
19. Nagasawa T. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan / T. Nagasawa // Int. J. Card. — 1996; 54: 75–82.
20. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference / J.C. Jeanette, R.J. Falk, K. Andrassy et al. // Arthritis Rheum. — 1994; 37: 187–192.
21. Pantell R.H. Takayasu's arteritis: the relationship with tuberculosis / R.H. Pantell, B.W. Goodman // Pediatrics. — 1981; 67: 84–88.
22. Park J.H. Takayasu arteritis: angiographic findings and results of angioplasty / J.H. Park // AJR. — 1989; 153: 1069–1074.
23. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with infliximab / S. Maffei, M. Renzo, S. Santoro et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2009; 13: 63–65.
24. Retrospective Analysis of Surgery Versus Endovascular Intervention in Takayasu Arteritis / D. Saadoun, M. Lambert, T. Mirault et al. // Circulation. — 2012; 125: 813–819.
25. Sueyoshi E. Aortic aneurysms in patients with takayasu's arteritis: CT evaluation / E. Sueyoshi, I. Sakamoto, K. Hayashi // AJR. — 2000; 175: 1727–1733.
26. Surgical Treatment of Aortic Regurgitation due to Takayasu Arteritis Long-Term Morbidity and Mortality / Kaoru Matsuura, Hitoshi Ogino, Junjiro Kobayashi et al. // Circulation. — 2005; 112; 3707–3712.
27. Takayasu Arteritis / G.S. Kerr, C.W. Hallahan, J. Giordano et al. // Ann. Intern. Med. — 1994; 120: 919–929.
28. Takayasu arteritis in Korean children: clinical report of seventy cases / C.Y. Hong, Y.S. Yun, J.Y. Choi et al. // Heart Vessels Suppl. — 1992; 7: 91–96.
29. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients / S. Hall, W. Barr, J.T. Lie et al. // Medicine (Baltimore). — 1985; 64: 89–99.
30. Takayasu arteritis: radiographic and angiographic findings in 59 patients / M. Yamato, J.W. Lecky, K. Hiramatsu et al. // Radiology. — 1986; 161: 329–334.
31. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases / E. Lupi-Herrera, G. Sánchez-Torres, J. Marcushamer et al. // Am. Heart J. — 1977; 93: 94–103.
32. Takayasu's Arteritis: A Study of 104 Italian Patients / M. Vanoli, E. Daina, C. Salvarani et al. // Arthritis & Rheumatism. — 2005; 53 (1): 100–107.
33. Tato F. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with human, monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab / F. Tato, J. Rieger, U. Hoffmann // Int. Angiol. — 2005; 24: 304–307.
34. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis / W. Arend, B. Michel, D. Bloch et al. // Arthritis & Rheumatism. — 1990; 33: 1129–1134.
35. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK / R. Watts, A. Al-Tajer, J. Mooney et al. // Rheumatology (Oxford). — 2009; 48: 1008–1011.
36. Zheng D.Y. Clinical studies in 500 patients with aortoarteritis / D.Y. Zheng, L.S. Liu, D.J. Fan // Chin. Med. J. (Engl.). — 1990; 103 (7): 536–540.
37. Zheng D.Y. Takayasu arteritis in China: a report of 530 cases / D.Y. Zheng, L.S. Liu, D.J. Fan // Heart Vessels. — 1992; 7: 32–36.

Хвороба двостулкового аортального клапана: особливості формування та перебігу (огляд літератури і власні дані)

Т.М. Соломенчук¹, І.М. Кравченко², І.В. Білавка¹,

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

²Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України, м. Київ

У сучасній терапевтичній та хірургічній практиці все частіше відзначаються випадки виявлення хворих із вродженою патологією аортального клапана, а саме — з двостулковим аортальним клапаном (ДАК). Перша згадка про ДАК належить Леонардо Да Вінчі, який ще 500 років тому зробив ескізи ДАК [1]. У 1844 р. Paget описав ДАК і звернув увагу на схильність до розвитку в подальшому клінічних проявів клапанної патології у пацієнтів із цією вадою. Peacock у 1858 р. відзначив схильність ДАК до розвитку стенозу чи недостатності та першим припустив, що бікуспідальний аортальний клапан є

морфологічною основою для розвитку кальцинуючого стенозу аорти. Клінічне значення ДАК було також висвітлене в працях Osler у 1886 р., який уперше описав випадок інфекційного ендокартиту при ДАК.

Епідеміологія хвороби двостулкового аортального клапана

Ще у 1923 р. T. Lewis, R.T. Grant повідомили, що ДАК виявляється в одному випадку на кожні 100–200 розтинів [7]. Дослідження останніх років свідчать про те, що частота поширеності ДАК у загальній

популяції становить 1–2,5% [2]. Серед хворих із аортальними вадами кожен третій або кожен другий — це пацієнти з ДАК [3], який у 3–4 рази частіше відзначається у чоловіків, ніж у жінок. Зокрема, за даними проспективного ехокардіографічного дослідження Е. Tutar, поширеність бікуспідального аортального клапана становить 7,1 на 1000 новонароджених хлопчиків порівняно з 1,9 на 1000 новонароджених дівчаток [17].

Морфологічні варіанти двостулкового аортального клапана

Особливості структури бікуспідального аортального клапана полягають у тому, що він сформований лише з двох (замість трьох) подовжених стулок — передньої і задньої, одна з яких частіше буває більшою, ніж інша. Клапан має дві стулки та дві комісури. Отвір між ними частіше розміщений ексцентрично. У половині випадків комісури можуть бути частково зрощеними. Це сприяє виникненню «високого» шва, який може призвести до розвитку аортального стенозу. При «низькому» шві, коли зрощення комісур не продовжується на вільний край з'єднувальної стулки, подовжені стулки пролабують і сприяють розвитку недостатності аортального клапана [4]. Якщо стулки недостатніх розмірів, то повне їх відкриття неможливе. При цьому виникає ефект стенозу, який зумовлюється обмеженням рухливості стулок ДАК у результаті зрощення комісур. Неповне змикання стулок під час діастолі зумовлює регургітацію через клапанний отвір, що клінічно проявляється аортальною недостатністю. З віком порушений кровотік і постійна механічна травма клапана спричиняють його деформацію, потовщення, склерозування та кальцифікацію, розвиток стенозу і/або недостатності клапана. Такі зміни клінічно маніфестують і спостерігаються практично у 100% випадків, причому в більш молодому віці [5].

Гіпотези виникнення двостулкового аортального клапана

Існує декілька гіпотез розвитку ДАК. Перша з них — це аномальне формування стулок у період вальвулогенезу. Згідно з однією з теорій, після закладки тристулкового аортального клапана внаслідок дії несприятливих факторів зовнішнього середовища відбувається його перетворення на двостулковий. Інша точка зору виникнення ДАК полягає у концепції порушеного поділу загального стовбура в період ембріонального розвитку. Зокрема такі порушення відбуваються на четвертому тижні ембріогенезу, коли загальний стовбур починає поділятися на аорту і легеневу артерію. При нормальному поділі в кожному магістральному стовбурі утворюються три стулки. При його порушеннях в аорті формується двостулковий клапан, а в легеневій артерії — чотиристулковий. Припускають, що причинами цього є порушення кровотоку через аортальний клапан у період вальвулогенезу. У забезпеченні структурної підтримки клапанного апарату, необхідної для нормального розвитку та функціонування клапана, важливу роль відіграють стан екстрацелюлярного матриксу і протеїни, що входять до його складу. Вони беруть участь у диференціації стулок протягом усього періоду вальвулогенезу. Мікрофібрилярні білки, що є основою ембріональних клітин, регулюють як утворення, так і подальший розвиток аортального клапана. Зокрема диференціація мезенхімальних клітин у зрілі клітини клапана здійснюється мікрофібрилярними білками — фібриліном (fibrillin) і фібуліном (fibulin). У пацієнтів із ДАК спостерігається дефіцит цих білків або їх незрілість. Недостатня продукція fibrillin-1 протягом вальвулогенезу може перервати нормальну послідовність етапів розвитку аортальних стулок, призвести до утворення двостулкового клапана й ослаблення кореня аорти. Іншим поясненням може бути функціональна незрілість мікрофібрилярних білків, які не здатні забезпечити структурну підтримку кореня аорти. Якщо у осіб із нормальним тристулковим клапаном fibrillin-1 мікрофібрил надійно зв'язує гладком'язеві клітини із сусідніми елементами матриці — еластином і колагеном, то у пацієнтів із ДАК дефіцит та незрілість мікрофібрилярних елементів призводить до роз'єднання гладком'язевих клітин, вивільнення металопроїнази, руйнування матриці, загибелі клітин, втрати структурної підтримки та еластичності клапана [28].

Особливості формування хвороби двостулкового аортального клапана

Безсимптомний перебіг ДАК протягом багатьох десятиліть істотно підвищує ризик виникнення його ускладнень: аортального стенозу і/або аортальної недостатності, інфекційного ендокартиту [14], дилатації висхідної аорти, утворення аневризми, розшарування аорти або розриву її стінки [15]. За деякими даними, близько 15% хворих із розшаровуючою аневризмою аорти — це пацієнти з ДАК [16].

Причини дилатації аорти й утворення аневризми у хворих із ДАК на сьогодні остаточно не з'ясовані. Серед можливих етіологічних чинників розглядають, насамперед, порушення кровотоку через стенозований клапан. У цьому випадку кров надходить до аорти під кутом до її осі та здійснює надлишкове механічне навантаження на її стінку. Це призводить до розпрямлення еластичних мембран медії та їх подальшої атрофії, а також до надмірного травмування інтими внаслідок посилення турбулентності крові.

Іншою можливою причиною дилатації аорти є спадковий фактор [3]. Патогістологічні дослідження підтверджують аномальну будову медії при ДАК. При цьому виявляють зменшення кількості fibrillin-1, фрагментацію еластичних волокон та реорієнтацію гладком'язевих клітин [3]. Для різних типів ДАК характерний і різний ступінь дегенерації аортальної стінки, що, на думку C.F. Russo і співавторів, свідчить про спільність причин дисморфогенезу аортальних стулок та самої аорти [29]. При цьому розвиток дилатації висхідного відділу аорти, яка виникає у 40% пацієнтів із ДАК [30], залежить не тільки від тяжкості аортального стенозу, скільки від структури клапана та аортальної стінки. За результатами інших досліджень, порушення еластичних властивостей аорти виявлялися у 42% випадків ДАК, хоча їх ступінь не залежав від того, наскільки аорта розширена [31].

У 10–17% хворих спостерігаються сімейні форми ДАК [7, 18]. У 10–15% ДАК поєднується з іншими вадами серця [19]. Зокрема у 70% пацієнтів із ДАК спостерігається пролапс мітрального клапана, приблизно у 34% — надклапанний і підклапанний стеноз аорти, рідше — двостулковий клапан легеневої артерії, дефект міжшлуночкової перегородки, загальний артеріальний стовбур. До 70–75% хворих із коарктацією аорти мають ДАК [18]. Крім того, у близьких родичів хворих із ДАК виявляють подібну патологію у 35–40% випадків, що дає змогу припустити можливість аутосомно-домінантного типу успадкування цієї вади [20].

Ряд авторів вважають, що вроджені вади серця, в тому числі й ДАК, є наслідком дисплазії сполучної тканини (ДСТ) [1], в основі розвитку якої лежать мультифакторні порушення. Вони здатні призвести до розладів формування певного клону клітин, затримки їх міграції та диференціювання [1]. Клінічно це проявляється зовнішніми фенотиповими ознаками ДСТ та дисфункцією одного або декількох залучених у процес органів.

Зокрема при обстеженні 87 хворих з ДАК, які були включені в наше дослідження, часто виявлялись стигми синдрому недиференційованої ДСТ (НДСТ): від трьох до шести ознак в одного пацієнта. Наприклад, серед аномалій щелепно-лицьової ділянки, що вважаються зовнішніми маркерами НДСТ, «готичне» піднебіння спостерігалось у 7% пацієнтів, діастема — у 13%, лапаті вуха — у 15%, порушення зору (міопія) — у 11%, аномалії шкіри (стриї, вогнищева депігментація шкіри) — у 18%, деформація скелета — у 15% хворих. Серед вісцеральних ознак переважали гастропатії (53%), хронічні тонзиліти (29%), захворювання органів дихання (24%), патологія нирок (нефроптоз, полікістоз) (21%) та варикозне розширення вен (5%).

Клінічний перебіг хвороби двостулкового аортального клапана та його діагностика

Раніше вважалося, що ДАК може мати безсимптомний перебіг, а його стенозування і кальцифікація виникають лише у випадку приєднання інфекційного ендокартиту [6]. Однак думка про його переважно доброякісний перебіг в останні роки суттєво змінилася. Дослідження 70–80-х років XX ст. показали, що



бікуспідальний клапан клінічно не проявляється лише в латентний період перебігу захворювання. Коли розвивається стеноз і/або недостатність аортального клапана, завжди приєднуються симптоми серцевої недостатності (СН), прогресування яких зумовлює необхідність хірургічної корекції вади (хірургічного втручання) [7].

ДАК є однією з причин розвитку **аортального стенозу**, який спостерігається у 2–3% осіб віком старше 65 років. Без лікування ця патологія призводить до смерті протягом 1–5 років від появи перших симптомів [8]. У США щорічно виконують близько 50 тис. оперативних втручань з приводу аортального стенозу [9]. Дані проспективного дослідження Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease свідчать, що у 5,4% випадків причиною його розвитку є вроджена вада — одно- або двостулковий аортальний клапан (Faggiano P. et al., 2006). У середині 80-х–на початку 90-х років з'явилося повідомлення про значне підвищення в цей час частоти виявлення аортального стенозу у хворих із ДАК. У великому патогістологічному дослідженні H.Y. Sabet і співавторів [10] було встановлено, що при ДАК приблизно у $\frac{2}{3}$ пацієнтів розвивається аортальний стеноз, у 15% — недостатність аортального клапана, у 10% — комбінована вада. У 10% випадків діагноз ДАК встановлюють у пацієнтів з інфекційним ендокардитом.

У процесі проведення наших досліджень отримано подібні результати: стеноз отвору при ДАК виявлено у 71% пацієнтів, недостатність стулок аортального клапана — у 20%, комбіновану ваду (без переваги стенозу чи недостатності) — у 9% хворих.

ДАК є також морфологічною основою для виникнення **кальцинуючої хвороби** клапанів серця, яка за частотою поширеності у сучасній кардіології посідає третє місце після артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця (ІХС) [5]. Турбулентний потік крові при цій ваді травмує стулки клапана, що призводить до їх кальцифікації, розвитку в них фіброзу, збільшення їх жорсткості та в кінцевому результаті — до значного звуження аортального отвору. Таким чином, розвивається тяжкий аортальний стеноз. Його клінічні симптоми при ДАК починають проявлятися на два десятиріччя раніше, ніж при нормально функціонуючому тристулковому клапані аорти [11]. На думку багатьох дослідників, кальциноз аортального клапана в осіб віком молодше 65 років переважно є наслідком вродженого ДАК. У пацієнтів із ДАК значно раніше виникають клінічні й інструментальні прояви аортального стенозу, а його перебіг має суттєво швидші темпи прогресування [12]. Кальцифікацію стулок клапана діагностують практично у всіх дорослих осіб із тяжким стенозом ДАК [13] (рис. 1).

Нерідко саме *макроскопічне вивчення та гістологічне дослідження* операційного чи аутопсійного матеріалу дає можливість уперше встановити або остаточно підтвердити діагноз ДАК. Зокрема у роботах Д.Д. Зербіно та співавторів (2002) при огляді аортальних клапанів виявляли потовщення та деформацію їх стулок, горбистість, підігнутість та звапнення країв, вкращення дрібних зернистих кальцинатів або утворення конгломератів кальцію, які розміщуються біля основи стулок або на усій їх протяжності. Іноді стулки значно деформовані внаслідок наявності масивних кальцинатів розмірами 5–6 мм, що є причиною різкого стенозування клапана. При патогістологічному дослідженні стулок ДАК виявляють ділянки фіброзу, гіалінозу та петрифікати, оточені грануляційною тканиною з великою кількістю судин, лімфоцитів та плазмочитів. У 10% випадків спостерігається осифікація.

При дослідженні нашого матеріалу виявили значне потовщення стулок клапана (рис. 2). Зафіксовано множинні ділянки інтерстиційного набряку, дезорганізації, склерозування, гіалінозу, вогнища базofilії (мукоїдно-фіброїдний набряк). Депозити кальцію розміщуються у вогнищах некрозу (рис. 3). Іноді відзначається ангіоматоз — скупчення тонкостінних судин капілярного типу (рис. 4).

Ключовими елементами прижиттєвої клінічної діагностики ДАК є *детальний збір анамнезу і скарг, а також фізикальне дослідження*. У пацієнтів із ДАК найчастіше виникають клінічні та інструментальні прояви аортального стенозу, що швидко прогресує, чому сприяє суттєве обмеження рухливості стулок

у результаті зрощення комісур [32]. Обстеження пацієнтів із підозрою на наявність ДАК проводять згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим із вродженими вадами серця» (Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.). З лабораторних показників визначають: загальний аналіз крові та сечі, аланін-амінотрансферазу, аспартатамінотрансферазу, білірубін, креатинін, холестерин, глюкозу крові, калій, натрій, С-реактивний протеїн, титри антистрептолізину О. За даними М.С. Chui (2001), підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності може прискорити склерозування ДАК.

За даними нашого дослідження, у 71% пацієнтів з аортальним стенозом ДАК серед скарг переважали: задишка (92%), біль у ділянці серця колючого, а іноді стенокардичного характеру (84%), що з'являвся після фізичного навантаження різної тривалості та інтенсивності та в стані спокою, периферичні набряки. Іншими характерними скаргами були: запаморочення і синкопе (16%), виникнення яких пов'язане з фізичними навантаженнями, відчуття прискореного неритмічного серцебиття внаслідок появи фібриляції передсердь, а також підвищена втома та загальна слабкість. При аускультатії — мелодія аортального стенозу, яку у пацієнтів похилого віку переважно розцінювали як прояв фізіологічного вікового ущільнення аорти або дегенеративного атеросклеротичного ушкодження аортального клапана.

У 20% пацієнтів клінічна картина проявлялася ознаками аортальної недостатності. Основними скаргами були біль у ділянці серця (100%), задишка (71%) і серцебиття (100%), що турбували як у стані спокою, так і при фізичному навантаженні. При огляді та пальпації ділянки серця виявлявся підсилений і розлитий верхівковий поштовх, зміщений вліво до середньої аксиллярної лінії. Основною аускультативною ознакою був діастолічний шум, зумовлений зворотним кровотоком із аорти в лівий шлуночок, який прослуховувався по лівому краю груднини, дещо нижче прикріплення ІІ ребра.

У 9% пацієнтів, в яких на фоні ДАК діагностували комбіновану аортальну ваду (без переваги стенозу чи недостатності), біль та задишку спостерігали у всіх досліджуваних, а серцебиття — у 67% хворих.

Зміни на *електрокардіограмі* при ДАК залежать від ступеня ураження міокарда лівого шлуночка. При прогресуванні вади на електрокардіограмі виявляють ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка з перевантаженням, порушення провідності, фібриляцію передсердь тощо. Причини розвитку аритмій є структурні зміни клапанного апарату, дисфункції міокарда та безпосереднє ушкодження провідної системи серця кальцинатами.

Сучасна *ультразвукова діагностика* має широкий спектр методик для оцінки структурно-функціональної перебудови серця при ДАК [21]. Одно- та двовимірна ехокардіографія у поєднанні з доплерівським аналізом дає можливість виявляти кількість стулок, їх рухомість, наявність ущільнень, потовщення та кальцифікації, встановлювати ступінь стенозування. В одновимірному режимі візуалізують ексцентричність аортальних стулок, їх зміщення в бік стінок аорти в період діастолі з індексом ексцентричності $\geq 1,3$ (відношення половини ширини проєкту аорти до відстані від однієї аортальної стулки до ближчої стінки аорти на початку діастолі); множинність ехосигналів від аортального клапана, що свідчить про його кальцифікацію; систолічне тремтіння стулок аортального клапана; діастолічне тремтіння передньої стулки мітрального клапана. Проте в одновимірному режимі ДАК можна виявити лише у 75% випадків [34]. Двовимірна ехокардіографія дає кращі результати і дає змогу виявити ДАК у 95% випадків [34]. Безпосередня візуалізація стулок можлива з парастернальної позиції через основу серця. Під час діастолі стулки нормального тристулкового клапана закриті в межах площини сканування, і комісури утворюють фігуру «Y». Іноді й двостулковий клапан при наявності шва в одній із двох стулок створює ілюзію тристулковості. Проте під час систолі бікуспідальний клапан нагадує відкритий рот риби. Доплерівське дослідження дає можливість виявити ступінь систолічного градієнта тиску, зумовленого ранньою стенозичною обструкцією [4]. Для визначення морфології ДАК часто поєднують трансторакальну і транsezофагеальну ехокардіографію

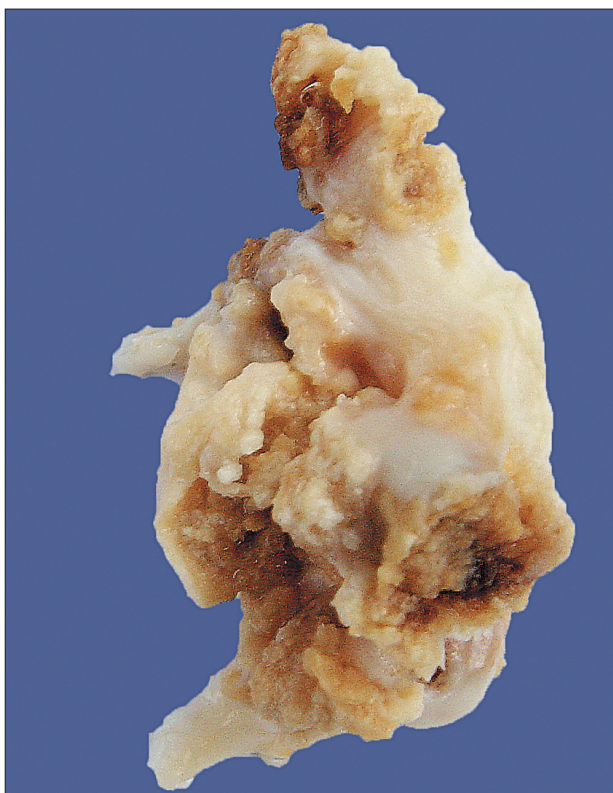


Рис. 1. Деформована та кальцифікована стулка ДАК (хворий, 56 років)

[22]. За допомогою стрес-ехокардіографії проводиться оцінка наявності контрактильного резерву (приріст ударного об'єму крові $> 20\%$ при введенні добутамину в низьких дозах) та тяжкості аортального стенозу.

Комп'ютерна томографія розглядається як альтернативний метод оцінки площі аортального отвору при недостатній інформативності ехокардіографії і може мати діагностичну цінність при виключенні супутньої ІХС у процесі періопераційної підготовки пацієнтів із низькою вірогідністю коронарного атеросклерозу. Хворим із високою вірогідністю ІХС показана обов'язкова коронарографія [23].

Прогноз пацієнтів із хворобою двостулкового аортального клапана та сучасні підходи до лікування

Лише 20% пацієнтів із ДАК мають нормально функціонуючий клапан упродовж життя [24]. Згідно з даними С. Ward, ускладнення розвиваються не менше ніж у третини пацієнтів із ДАК, починаючи з досить молодого віку.

Зокрема аортальний стеноз при ДАК може виникати як наслідок його склерозування (друга декада життя), так і кальцифікації (четверте десятиріччя) [25], що на декілька десятиліть раніше, ніж у пацієнтів із тристулковим аортальним клапаном (на шостому десятиріччі) [2]. При цьому куріння та гіперхолестеринемія можуть значно прискорювати ці процеси (особливо кальцифікацію), а статинотерапія — навпаки здатна сповільнити їх прогресування [33]. У середньому час від початку розвитку аортального склерозування до помірного чи тяжкого його ступеня становить відповідно 6 і 8 років. На етапі розвитку помірного аортального стенозу середнє значення прогресування швидкості аортального потоку, за даними ультразвукового дослідження серця, становить 0,3 м/с на рік при одночасному збільшенні середнього значення трансклапанного градієнта тиску на 7 мм рт. ст. на рік і паралельному зменшенні площі отвору аортального клапана на 0,1 см² на рік [26].

При появі класичних симптомів аортального стенозу тривалість життя різко зменшується. Щорічний ризик раптової смерті становить від 10% у хворих зі стенокардією до 15% у пацієнтів

із синкопе; 25% в осіб із СН [27]. На основі аналізу 42 спостережень L. Ellis і Kirklin (1963) з'ясували, що середня тривалість життя пацієнтів після появи ангінозних нападів становить 4,7 року, при синкопе — 3,2 року, в разі застійної СН — 9 міс. За даними J. Ross і E. Braunwald, середня виживаність хворих після виникнення стенокардії чи синкопе становить 3 роки, при появі серцевої астми — 2 роки, а у разі застійної СН — від 1,5 до 2 років. Показаннями до протезування аортального клапана є тяжкий аортальний стеноз із діаметром аортального отвору $< 1 \text{ см}^2$ чи $< 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$, зниження фракції викиду $< 50\%$, виражений кальциноз клапана і збільшення пікової швидкості $\geq 0,3 \text{ м/с}$ [35].

Предикторами несприятливого прогнозу у пацієнтів із недостатністю аортального клапана — аортальною регургітацією (АР) — є діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви та сімейний анамнез кардіоваскулярних подій (розшарування аорти, кардіоваскулярна смерть). Згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування клапанних вад серця Європейського товариства кардіологів (2007), показаннями до оперативного втручання є поява клінічних симптомів, характерних для АР, а також ознак СН II–IV функціонального класу за NYHA чи стенокардії. При асимптомній АР прогноз базується на основі оцінки функції лівого шлуночка і ступеня дилатації висхідної аорти. Загрозливими ознаками прогресування СН є збільшення кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка $> 70 \text{ мм}$, кінцево-сistolічного тиску $> 50 \text{ мм}$ (індекс $> 25 \text{ мм/м}^2$ поверхні тіла пацієнта) та зниження фракції викиду $< 50\%$. Хворим із ДАК при розширенні висхідної аорти $> 50 \text{ мм}$ необхідне оперативне втручання незалежно від ступеня АР та функції лівого шлуночка [9, 35].

Прогноз після хірургічної корекції вади переважно залежить від того, наскільки зворотними є зміни, зумовлені порушеннями гемодинаміки на фоні ДАК. Структурно-функціональна перебудова міокарда лівого шлуночка, що виникає внаслідок хронічного систолічного і/або діастолічного перевантаження серця, може швидко трансформуватися в дистрофічну стадію хвороби, іноді ще до розвитку вираженої симптоматики. Тому показання до хірургічного лікування, які ґрунтуються лише на клінічних проявах і скаргах без урахування погіршення стану міокарда і можливості зворотності змін у ньому, не виправдано відстрочують час проведення операції. З іншого боку, занадто агресивний підхід і раннє хірургічне втручання сприяють виникненню ризику як ускладнень під час самої операції, так і протягом життя зі штучним клапаном серця. Оптимальний термін хірургічного лікування вади, особливо у безсимптомних випадках, повинен ґрунтуватися на об'єктивній оцінці змін у міокарді та прогнозуванні їх повного зворотного розвитку після її корекції з використанням сучасних методів візуалізації. Своєчасна відповідна корекція вади ДАК дає змогу запобігати розвитку ускладнень та ранній інвалідизації пацієнтів.



Рис. 2. Деформована стулка ДАК — нерівномірне потовщення: фіброз, гіаліноз (хворий, 54 роки)

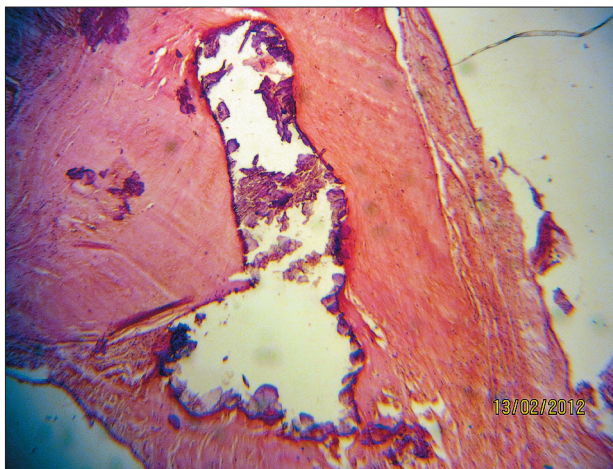


Рис. 3. Відкладення кальцію в стулці ДАК (хворий, 56 років)

Висновки

Враховуючи те, що перебіг хвороби ДАК часто безсимптомний, а його симптоми нерідко нагадують клінічні прояви гострої ревматичної атаки чи дегенеративних клапанних процесів, найбільш актуальним завданням лікаря первинної ланки охорони здоров'я є раннє виявлення осіб із ДАК з метою їх спостереження та за необхідності — здійснення своєчасної корекції вади. Слід пам'ятати, що розвиток хвороби ДАК з маніфестацією проявів тяжкої СН можливий і при відсутності попередньої клінічної симптоматики. Насамперед ретельний огляд хворих із ідентифікацією ознак синдрому НДСТ, який часто поєднується із ДАК, може сприяти ранньому виявленню схильних до неї осіб. Золотим стандартом діагностики ДАК залишається ехокардіоскопія у поєднанні з доплерівським аналізом. При верифікації цієї вади рекомендований постійний контроль із плановим оглядом пацієнта та інструментальним його обстеженням принаймні 1 раз на 12 міс для вчасного виявлення початкових проявів фіброзу чи кальцинозу ДАК, розвитку стенозу, недостатності, ураження аорти, СН тощо. За необхідності проводиться оперативна корекція ДАК та заходи щодо профілактики розвитку інфекційного ендокартиту.

Література

1. Результаты хирургической коррекции дисплазии аортального клапана / В.Т. Селиваненко, Б.В. Ивашкин, М.А. Мартаков [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2009; 1: 6–10.
2. Roberts W.S. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation / W.S. Roberts, J.M. Ko // Circulation. — 2005; 111: 832–834.
3. Pachulski R. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valves / R. Pachulski, A. Weinberg, K. Chan // Am. J. Cardiol. — 1991; 67: 781–782.
4. Белоконов Н.А. Врожденные пороки сердца / Н.А. Белоконов, В.П. Подзолков. — М.: Медицина, 1991. — 352 с.
5. Татаркин А.А. Дегенеративный аортальный стеноз / А.А. Татаркин, О.Н. Матвеев, Н.Д. Татаркина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2009; 1: 27–32.
6. Частота формирования аневризм и расслоения восходящей аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном / Л.Л. Ситар, И.Н. Кравченко, В.И. Кравченко [и др.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (Симферополь). — 2008. — Т. 144. — Ч. 5. — С. 93–95.
7. Белозеров Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 600 с.
8. Митрофанова Л.Б. Изолированный стеноз устья аорты / Л.Б. Митрофанова, Г.Б. Ковальский, П.В. Пигаревский // Архив патологии. — 2005; 2: 56–59.
9. Дземешкевич С.П. Аортальные пороки в современной кардиологии / С.П. Дземешкевич // Болезни сердца и сосудов. — 2006; 1 (1): 12–15.
10. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2715 additional cases / H.Y. Sabet, W.D. Edwards, H.D. Tazelaar [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 1999; 74: 14–26.
11. Федонюк Л.Я. Роль гемодинамичної травми в прогресуванні малих форм уроджених вад серця / Л.Я. Федонюк // Бук. мед. вісник. — 2007; 1: 116–118.
12. Иванов В.П. Кальцинуха хвороба клапанів серця: клінічна симптоматика, чинники прогресування та несприятливого прогнозу / В.П. Иванов, О.В. Юзвизиана, О.Л. Баранова // Укр. мед. часопис. — 2010; 2: 84–88.

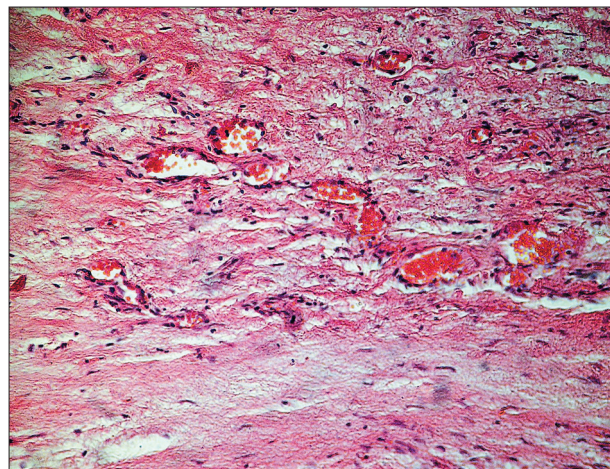


Рис. 4. Зони ангиоматозу — капіляри різного діаметра, набряк (хворий, 54 роки)

13. Хирургическое лечение двустворчатого аортального клапана с узким фиброзным кольцом / И.И. Скопин, А.А. Макушин, П.В. Какулия и др. // Аналы хирургии. — 2005; 3: 19–23.
14. Врожденные двустворчатые аортальные клапаны: клиничко-диагностические аспекты, особенности течения порока, принципы профилактики осложнений / Н.И. Волкова, В.М. Хондога, В.И. Кравченко [и др.] // Серцево-судинна хірургія. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. — К., 2008. — Вип. 16. — С. 80–84.
15. Является ли врожденный двустворчатый аортальный клапан причиной развития аневризмы и расслоения восходящей аорты / Г.В. Кнышов, Л.Л. Ситар, И.Н. Кравченко [и др.] // Серцево-судинна хірургія. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. — К., 2008. — Вип. 16. — С. 201–203.
16. Tardos T.M. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications / T.M. Tardos, M.D. Klein, O.M. Shapira // Circulation. — 2009; 119: 880–890.
17. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening / E. Tutar, F. Ekici, S. Atalay [et al.] // Am. Heart J. — 2005; 150: 513–515.
18. Bicuspid Aortic Valve Is Heritable / Linda Cripe, Gregor Andelfinger, Lisa J. Martin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004; 44: 138–143.
19. Rare Association of Congenital Bicuspid Aortic Valve, Annuloaortic Ectasia, and Anomalous Origin of Left Circumflex Coronary Artery / Masafumi Takahashi, Uichi Ikeda, Kazuyuki Shimada [et al.] // Cardiology. — 1994; 84: 61–64.
20. Делягин В.М. Дву- и четырехстворчатый клапан аорты / В.М. Делягин // Педиатрия. — 1989; 8: 38–43.
21. Алехин М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке систолической функции сердца / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. — 2007; 7: 4–12.
22. Aortic valve morphology definition with transthoracic combined with transesophageal echocardiography in a population with high prevalence of bicuspid aortic valve / J.M. Alegret, O. Palazon, I. Duran [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. — 2005; 21: 213–217.
23. Baumgartner H. Aortic stenosis: medical and surgical management // Heart. — 2005; 91: 1483–1488.
24. Vallety Michael P. Management of the Ascending Aorta in Patients with Bicuspid Aortic Valve Disease / Michael P. Vallety, Christopher Semsarian, Paul G. Bannon // Heart, Lung and Circulation. — 2008; 17: 357–363.
25. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves / S. Beppu, S. Suzuki, H. Mastuda [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1993; 71: 322–327.
26. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. / R. Rosenhek, T. Binder, G. Porenta [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000; 343: 611–617.
27. Несукай Е.Г. Клапаные пороки сердца / Е.Г. Несукай // Серцева недостатність. — 2010; 2: 111–118.
28. Clinical and pathophysiological implications of bicuspid aortic valve / P.W.M. Fedak, S. Verma, T.E. David // Circulation. — 2002; 106: 900–904.
29. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve / C.F. Russo, A. Cannata, M. Lanfranco [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2008; 136 (4): 937–942.
30. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community / H.I. Michelena, V.A. Desjardins, J.F. Avierinos [et al.] // Circulation. — 2008; 117: 2776–2784.
31. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves / S. Nistri, M.D. Sorbo, M. Marin [et al.] // Heart. — 1999; 82: 19–22.
32. Otto C.M. Calcification of bicuspid aortic valve / C.M. Otto // Heart. — 2002; 88: 321–322.
33. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis / S.J. Cowell, D.E. Newby, R.J. Prescott // N. Engl. J. Med. — 2005; 352: 2389–2397.
34. Кадурин Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурин, В.Н. Горбунова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2009. — 704 с.
35. Амосова К.М. Диагностика и лечение клапанных пороков сердца. Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов / К.М. Амосова, Л.А. Ткаченко, И.В. Кричинский // Серце і судини. — 2007; 3: 8–21.

Міністерство охорони здоров'я України
Кафедра хірургічних хвороб Київського медичного університету УАНМ
Хірургічний центр КМКЛ №1
Благодійний фонд «За безпечну медицину»

Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ХІРУРГІЇ»

30 листопада 2012 року, Київ

Конференц-зал ЦРП Дарницького р-ну (вул. Вербицького, 5)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Нове в хірургії
- Діабетична стопа: сучасні підходи до лікування та профілактики ускладнень
- Особливості хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет
- Хронічна венозна недостатність: хірургічне лікування та реабілітація
- Інтенсивна терапія в невідкладній хірургії

Учасники конференції отримають Сертифікат
Реєстрація на сайті www.chil.com.ua

Інформаційна підтримка



www.chil.com.ua

ВІТ-А-ПОЛ



Здоров'я України®



Здоров'я України. Медичні журнали

Сімейна медицина

Туристичний партнер



VIVO TRAVEL
TRAVEL AGENCY

Організаційний партнер



NEWVIVO
Communication Group

БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД
«За безпечну медицину»

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73

Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150, e-mail: office@newvivo.com.ua



Терапевтические подходы к применению блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В клинических исследованиях доказана эффективность фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Основные клинические эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются результатом ингибирования образования мощного вазоконстриктора ангиотензина II [2]. Продemonстрированы преимущества иАПФ в улучшении клинического течения ХСН независимо от степени ее тяжести [3–6]. Также иАПФ снижают смертность как при тяжелой [7], так и умеренной ХСН [8] и замедляют ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ) [9].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (или блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, БРА) являются важным классом антигипертензивных лекарственных средств, которые не только корректируют артериальное давление (АД), но и оказывают благоприятное влияние на клинические исходы [10] наряду с хорошим профилем переносимости и безопасности [11]. В данной статье с позиций доказательной медицины обсуждается роль БРА в лечении пациентов с ХСН.

Цели применения блокаторов рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности

Улучшение клинического состояния пациентов. Имеются доказательства того, что по сравнению с плацебо БРА улучшают клинические проявления ХСН у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в случае применения вместо иАПФ [12–14].

Также существуют убедительные доказательства того, что БРА и иАПФ улучшают симптомы подобным образом [15]. Отмечено, что БРА улучшают клиническое состояние пациентов по сравнению с плацебо при добавлении к иАПФ [16], однако этот эффект незначительный. Так, необходимо пролечить примерно 20 пациентов для улучшения клинического состояния 1 пациента на один функциональный класс (ФК) по NYHA по сравнению с плацебо. Вместе с тем следует отметить, что повышение частоты побочных эффектов при лечении комбинацией БРА и иАПФ ограничивает благоприятное влияние на клинический статус пациентов.

Снижение частоты госпитализаций. Существуют убедительные доказательства того, что по сравнению с плацебо БРА снижают частоту госпитализаций по поводу СН в случае их назначения вместо иАПФ, а также уменьшают количество госпитализаций от всех причин [17, 18]. Причем снижение частоты госпитализаций при лечении БРА было подобно таковому при терапии иАПФ [19]. Также установлено, что при добавлении БРА к иАПФ наблюдается снижение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и госпитализаций от всех причин по сравнению с плацебо, а степень снижения также подобна эффекту, наблюдающемуся при лечении иАПФ; это указывает на то, что благоприятные эффекты такой комбинации суммируются [20]. В метаанализе отмечено, что комбинированная терапия снижает смертность от всех причин или госпитализации по поводу ХСН (соотношение шансов (СШ) 0,90 (от 0,82 до 0,99)) и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на 20%, что ведет к уменьшению госпитализаций от всех причин [18].



Влияние БРА на госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ было менее выраженным и их применение не приводило к уменьшению госпитализаций от всех причин, оставляя некоторую неопределенность относительно истинного эффекта в этой подгруппе пациентов [21].

Снижение больших сердечно-сосудистых событий. В отличие от иАПФ [22] имеется мало данных о том, что БРА снижают риск развития ИМ. Этот вывод следует рассматривать с осторожностью с учетом способности БРА снижать смертность у пациентов с ХСН, часть из которых, вероятно, была сосудистого происхождения. Вполне возможно, что БРА и иАПФ оказывают аналогичное влияние на сосудистые события, но эффекты не являются аддитивными. Однако в исследованиях CHARM-Alternative снижения сосудистых событий не отмечено [17]. Было продемонстрировано, что БРА эффективны у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) относительно снижения инсульта, но они не снижают риск развития ИМ [10]. Вместе с тем при ХСН не отмечено снижения риска инсульта на фоне терапии БРА.

Снижение смертности. Имеются убедительные данные, подтверждающие, что применение БРА без иАПФ снижает смертность у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [17]. В метаанализе исследований по ХСН БРА снижали смертность на 20% по сравнению с плацебо (объединенное СШ 0,79 (95% доверительный интервал (ДИ) от 0,66 до 0,94), без учета различий по клиническим исходам). Эти данные оказались подобными эффекту иАПФ по сравнению с плацебо, полученном в метаанализе (СШ 0,83 (от 0,76 до 0,90)) [23]. Большая часть данных получена в исследованиях у пациентов с непереносимостью иАПФ. Тем не менее можно предположить, что у пациентов с непереносимостью иАПФ можно получить аналогичные преимущества, хотя требуется осторожность назначения данной группы препаратов в связи с отсутствием доказательств влияния на частоту коронарных событий в исследованиях по СН или АГ. Величина эффекта только аналогична наблюдаемой с иАПФ при применении БРА в высоких дозах или несколько меньше при их назначении в более низких дозах, чем при применении высоких доз иАПФ, хотя в исследованиях с различными режимами дозирования иАПФ не показано четкого дозозависимого эффекта относительно смертности. Кроме того, иАПФ находятся в невыгодном положении при сочетании с ацетилсалициловой кислотой и их преимущества могут быть большими при отмене последней [24].

В целом данные по применению БРА в комбинации с иАПФ свидетельствуют об отсутствии преимуществ в плане влияния комбинированной терапии на смертность по сравнению с терапией иАПФ (СШ 1,08 (от 0,62 до 2,60) в исследованиях по ХСН) [18]. Подобным образом, не отмечено преимуществ у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II

Противоречивые результаты вышеупомянутых исследований позволяют предположить, что не все БРА одинаково эффективны. Различия в режимах дозирования и других фармакологических свойствах между препаратами этой группы могут объяснить различия в их клинических эффектах. Так, кандесартан и валсартан имеют более высокую аффинность к AT_1 -рецепторам, чем лозартан [25]. Вместе с тем на биодоступность валсартана оказывает влияние прием пищи, в частности, биодоступность препарата снижается примерно на 40% при приеме препарата одновременно с едой. Лозартан является относительно слабым антагонистом AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, однако образует активный метаболит, который вызывает выраженную блокаду AT_1 -рецепторов ангиотензина II [25]. Эти фармакологические различия могут иметь важное клиническое значение. Так, в исследованиях с измерением АД установлено, что применение валсартана в дозе 160 мг/сут или кандесартана в дозе 8 мг является более эффективным, чем лозартана в дозе 100 мг/сут [25]. Аналогично изменение эффективности различных БРА позволяет объяснить, почему в исследованиях CHARM и Val-HeFT, в которых применялись достаточно мощные БРА, наблюдалось уменьшение госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, тогда как в исследованиях ELITE-II и OPTIMAAL применение лозартана в низких дозах не имело существенных преимуществ над иАПФ. С другой стороны, изменение АД под влиянием БРА также может частично объяснить особенности их клинических эффектов [26]. В исследованиях ELITE-II, OPTIMAAL и VALIANT не отмечено преимуществ БРА над иАПФ и наблюдалось подобное снижение АД в обеих группах терапии. И, наоборот, в исследованиях CHARM-Added и Val-HeFT наблюдалось значительное снижение АД при добавлении БРА и этому соответствовало существенное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Таким образом, степень снижения АД под влиянием БРА у больных с ХСН может объяснить их некоторые клинические различия. Эта теория оценена в исследовании HEAAL (см. ниже), в котором лозартан в дозе 50 мг сравнивали с 150 мг/сут у пациентов с ХСН с непереносимостью иАПФ.

Дозирование блокаторов рецепторов ангиотензина у больных с хронической сердечной недостаточностью

Особо следует остановиться на вопросе выбора дозы БРА. Отмечено, что применение лозартана в низких дозах, который использовали в исследованиях ELITE II [19] и OPTIMAAL [27] (целевая доза 50 мг/сут) не оказалось столь же эффективным, как применение препарата сравнения каптоприла в высоких дозах. В то же время кандесартан в высоких дозах (целевая доза 32 мг 1 раз в сутки) или валсартан (титрование до 160 мг 2 раза в сутки) в исследованиях CHARM [28] и Val-HeFT [16] обеспечили достоверное снижение



Таблица 1. Клинические исследования по оценке дозозависимого действия БРА на клинические исходы пациентов с ХСН

Препарат	Клинический исход	Плацебо/препарат сравнения	Доза препарата			
			2,5 мг	10 мг	25 мг	50 мг
Лозартан [12] n = 134	Ухудшение	26%	НД	20%	10%	9%
	Улучшение	НД	НД	НД	48%	52%
Ирбесартан [30] n = 218		—	12,5 мг	37,5 мг	75 мг	150 мг
	Остановлено в связи с ухудшением	—	9,3%	11,1%	3,6%	1,8%
Кандесартан (RESOLVD) [31] n = 768		Эналаприл	4 мг	8 мг	16 мг	Комбинация
	Летальность	3,7%	6,3%	7,4%	4,6%	8,7%
	Летальность или количество госпитализаций в связи с СН	9,2%	15,3%	20,4%	14,8%	17,5%
Кандесартан (STRETCH) [13] n = 926		Плацебо	—	4 мг	8 мг	16 мг
	Клиническое состояние и толерантность к физической нагрузке	Улучшение клинического состояния при применении кандесартана во всех дозах по сравнению с плацебо. Дозозависимое улучшение толерантности к физической нагрузке				

Примечания: НД — нет данных; тенденции к предупреждению ухудшения при применении в более высоких дозах не достигли статистической значимости в исследованиях с лозартаном и ирбесартаном.

показателей смертности и заболеваемости. В связи с этим появилась гипотеза о том, что для получения благоприятного эффекта при ХСН (как при применении иАПФ) требуется применение БРА в высоких целевых дозах. В исследованиях у пациентов с ХСН показано дозозависимое действие БРА [29] (табл. 1).

В многоцентровом двойном слепом исследовании HEAAL (Heart failure End point evaluation with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [32] проведено сравнение эффективности применения лозартана в высоких и низких дозах относительно влияния на клинические исходы у пациентов с ХСН и непереносимостью иАПФ. 3846 больных с ХСН II–IV ФК по NYHA с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ не более 40% и непереносимостью иАПФ были рандомизированы для приема лозартана в дозе 150 мг/сут (n = 1927) или 50 мг/сут (n = 1919). Первичной конечной точкой была смерть или госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН. Период наблюдения составил в среднем 4,7 года. Первичная конечная точка (смерть или госпитализация в связи с декомпенсацией СН) зарегистрирована у 828 (43%) пациентов в группе, получавшей лозартан в дозе 150 мг/сут, по сравнению с 889 (46%) пациентами в группе, получавшей 50 мг/сут препарата (соотношение риска 0,90; 95% ДИ от 0,82 до 0,99; p = 0,027). Из двух компонентов первичной конечной точки умерли 635 пациентов в группе, принимавшей лозартан в дозе 150 мг/сут, по сравнению с 665 пациентами в группе, получавшей препарат в дозе 50 мг/сут (соотношение риска 0,94; 95% ДИ от 0,84 до 1,04; p = 0,24) и 450 против 503 пациентов были госпитализированы в связи с декомпенсацией СН (соотношение риска 0,87, от 0,76 до 0,98, p = 0,025). Почечная недостаточность (n = 454 против 317), артериальная гипотензия (203 против 145) и гиперкалиемия (195 против 131) более часто наблюда-

ли в группе, получавшей лозартан в дозе 150 мг/сут, чем в группе, получавшей препарат в дозе 50 мг/сут, но эти побочные эффекты не привели к значительно более частой отмене препарата в группе, получавшей лозартан в дозе 150 мг/сут. Таким образом, лозартан в дозе 150 мг/сут снижал частоту смерти и госпитализаций в связи с декомпенсацией у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ с непереносимостью иАПФ по сравнению с группой, получавшей препарат в дозе 50 мг/сут. Эти данные демонстрируют клинические преимущества применения БРА в высоких дозах.

Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности

Роль БРА как эффективной альтернативы иАПФ в лечении пациентов с ХСН или систолической дисфункцией ЛЖ после острого ИМ (ОИМ) изучали в исследованиях Val-HeFT, CHARM-Alternative и VALIANT. Однако в двух исследованиях по ХСН участвовали пациенты с ранее установленной непереносимостью иАПФ. В этой группе больных препараты БРА снижали риск смерти от сердечно-сосудистых причин и показатель госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Лишь в одном исследовании ELITE-II проведено сопоставление БРА и иАПФ и продемонстрированы преимущества иАПФ по влиянию на выживаемость. Таким образом, иАПФ, по-прежнему, следует рассматривать как препараты выбора при ХСН, тогда как БРА показаны при непереносимости иАПФ (из-за кашля, сыпи или ангионевротического отека).

В соответствии с критериями включения в рандомизированные клинические исследования, БРА следует применять [33]:

- при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$;

Таблица 2. Степени доказательности и классы рекомендаций в отношении применения лекарственных препаратов разных групп у больных с ХСН [40]

Группа препаратов	ESC		ACC/AHA	
	степень доказательности	класс рекомендаций	степень доказательности	класс рекомендаций
ИАПФ	A	I	A	I
β-Адреноблокаторы	A	I	A	I
Антагонисты альдостерона при умеренно выраженной и тяжелой ХСН	B	I	B	I
БРА				
• при непереносимости иАПФ	B	I	A	I
• на фоне лечения иАПФ	—	—	B	IIb
• для снижения смертности	B	IIa	—	—
• для снижения частоты госпитализаций	A	I	—	—
Дигоксин (при синусовом ритме)	A	IIa	B	IIa
Гидралазин — изосорбида динитрат				
• при непереносимости иАПФ/БРА	B	IIa	C	IIb
• на фоне лечения иАПФ	—	—	B	IIa

- в качестве альтернативы при умеренной и тяжелой ХСН (II–IV ФК по NYHA) у пациентов с непереносимостью иАПФ;
- у пациентов с персистирующим течением ХСН (II–IV ФК по NYHA) и неэффективной терапией иАПФ и β-адреноблокаторами.

Продemonстрировано, что валсартан является эффективным средством профилактики ХСН у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), не уступая по этому показателю иАПФ каптоприлу, что было подтверждено в крупном международном исследовании VALIANT [34] и при хронической ИБС вне зависимости от уровня АД, по результатам исследования JIKEI [35].

Лозартан в дозе 100 мг/сут может предупреждать развитие ХСН, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и нефропатией [36], что обосновывает его применение для профилактики декомпенсации СН (степень доказательности B) [37].

В современных клинических рекомендациях БРА рассматриваются как обязательный класс препаратов для лечения ХСН только в тех случаях, когда иАПФ плохо переносятся. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (ACC/AHA) препараты этой группы рекомендуют при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости иАПФ (табл. 2) [38, 39].

Однако в рекомендациях Европейского общества кардиологов назначение БРА рекомендуется при непереносимости иАПФ со степенью доказательности B, а в рекомендациях Американской коллегии

кардиологов и Американской ассоциации кардиологов — со степенью доказательности A (но и в тех, и в других это I класс рекомендаций) [38, 39]. Различия в трактовке степени доказательности обусловлены тем, что комитет по рекомендациям Европейского общества кардиологов принимает во внимание то, что имеется только одно специальное исследование с применением БРА у больных с непереносимостью иАПФ — CHARM (Candesartan in patients with CHF and reduced LV systolic function intolerant to ACE inhibitors) — и, соответственно, только один исследованный препарат — кандесартан. Американские рекомендации, по-видимому, считают данные ретроспективных анализов о влиянии валсартана у пациентов, не леченных иАПФ (ситуация, аналогичная той, что отмечается у больных с непереносимостью иАПФ), эквивалентными проспективным рандомизированным исследованиям. В целом это несоответствие большого влияния на лечение больных оказать не должно [41].

В Российских рекомендациях (2009) отмечается, что снижение риска смерти на фоне лечения кандесартаном в исследовании CHARM было очень близко к показателям, полученным в испытании SOLVD с иАПФ эналаприлом. Исходя из этого, комитет экспертов постулирует, что кандесартан (степень доказательности A, класс рекомендаций I) и валсартан (степень доказательности B) не уступают иАПФ и могут применяться для лечения ХСН «наравне с ними». Указывается, что, согласно результатам когортных исследований и данным последних метаанализов, БРА имеют «значительное преимущество» над иАПФ в лечении женщин, особенно при сочетании АГ и ХСН [37]. В документах Европейского общества кар-



диологов таких указаний нет [38]. Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов отмечают, что иАПФ остаются препаратами выбора для лечения ХСН, но в настоящее время БРА могут быть для них хорошей альтернативой [36–39].

В соответствии с рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины, БРА рекомендуются таким категориям больных с симптоматической ХСН и ФВ ЛЖ < 40–45% [42]:

1) пациентам с непереносимостью иАПФ (кашель или ангионевротический отек);

2) пациентам, получающим иАПФ, но не получающим β -адреноблокаторы вследствие противопоказаний к их назначению или их непереносимостью;

3) пациентам с ХСН III–IV, получающим иАПФ и β -адреноблокаторы и при этом не получающим антагонисты альдостерона. Комбинация иАПФ и БРА целесообразна лишь при возможности регулярного мониторингирования содержания K^+ , креатинина плазмы крови и уровня АД.

При ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, по данным исследований с применением кандесартана [17] и ирбесартана [43], не отмечено влияния на заболеваемость и смертность. Вместе с тем при применении кандесартана у данной категории пациентов количество госпитализаций вследствие обострения ХСН достоверно уменьшалось [28].

Сложнее обстоит дело с назначением БРА больным, у которых сохраняются клинические проявления ХСН, несмотря на лечение иАПФ и β -адреноблокаторами. Эксперты Европейского общества кардиологов считают, что при этом показано добавление к терапии БРА (однако БРА противопоказаны при одновременном назначении иАПФ и антагонистов альдостерона) [27]. Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов больше склоняются к мнению, что комбинация иАПФ и БРА неэффективна так как подобная терапия не улучшает прогноз, но повышает вероятность развития побочных эффектов. Так, тройная комбинация иАПФ, БРА и β -адреноблокаторов может приводить к чрезмерному снижению АД и реактивации нейрогуморальных систем, ответственных за прогрессирование ХСН [26]. Поэтому при хорошей переносимости комбинации иАПФ (БРА) + β -адреноблокатор в качестве третьего нейрогуморального модулятора лучше применять антагонист альдостерона, а не антагонист AT_1 -ангиотензиновых рецепторов [26]. Существует лишь ограниченное количество данных, поддерживающих комбинированное применение БРА с иАПФ и антагонистом альдостерона, поэтому данный подход следует применять с осторожностью и на фоне тщательного мониторинга уровня калия в сыворотке крови и функции почек. Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов подчеркивают, что до получения дополнительной информации рутинно рекомендовать комбинацию трех ингибиторов РААС (иАПФ, БРА, антагонистов альдостерона) не следует [39].

Наиболее изученным БРА является кандесартан, целевая доза которого составляет 32 мг/сут, однако в этих условиях также может быть эффективным валсартан (160 мг 2 раза в сутки). У больных с постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ валсартан в дозе 160 мг 2 раза в сутки сопоставим с иАПФ по влиянию на выживаемость и другие клинические исходы. Вместе с тем относительно меньший опыт применения БРА по сравнению с иАПФ у этой группы пациентов и высокая стоимость БРА свидетельствуют о том, что иАПФ следует отдавать предпочтение в качестве препаратов первой линии блокаторов РААС при этом показании.

■ Принципы назначения БРА [37, 39]:

- Перед назначением БРА необходимо определить функцию почек и уровень электролитов в сыворотке крови.
- Начальная доза: кандесартан 4 или 8 мг однократно в сутки или валсартан 40 мг 2 раза в сутки (табл. 3).
- При исходной гипотензии (систолическое АД < 100 мм рт. ст.) терапию безопасно начинать с дозы кандесартана — 2 мг/сут, валсартана — 40 мг однократно в сутки.
- При остром ИМ с систолической дисфункцией ЛЖ рекомендуемая начальная доза валсартана составляет 20 мг 2 раза в сутки. Лечение можно начинать при стабильной гемодинамике в первые 12 ч после ОИМ. При этом необходим тщательный контроль АД (возможность развития артериальной гипотензии), содержания калия в сыворотке крови (с целью выявления гиперкалиемии), а также состояния функции почек.
- Начальная доза лозартана для профилактики ХСН — 50 мг однократно в сутки, максимальная — 100 мг 1 раз в сутки.
- В течение первой недели от начала лечения провести контроль функции почек и уровня электролитов крови.
- Дозу БРА повышают через 2–4 нед от начала лечения. При стабильном АД и отсутствии осложнений возможно удвоение дозы препарата каждые 3–5 дней до достижения терапевтической; этого не стоит делать при гиперкалиемии и нарушении функции почек. Через 1 и 4 нед после повышения дозы необходимо повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в сыворотке крови.
- При хорошей переносимости повышают дозу кандесартана до 32 мг 1 раз в сутки, валсартана — до 160 мг 2 раза в сутки или до максимально переносимых.
- Необходимо повторно проверить функцию почек и уровень электролитов крови через 1, 3 и 6 мес, и в последующем — каждые 6 мес.

■ Таким образом, БРА являются существенным шагом вперед в лечении ХСН. По влиянию на

Таблица 3. Показания к применению и дозы БРА, рекомендуемые для профилактики и лечения ХСН [33, 37, 42].

Препарат	Показания	Начальная доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Кандесартан	ХСН I–IV ФК, диастолическая ХСН	4 или 8 мг 1 раз в сутки	16 мг 1 раз в сутки	32 мг 1 раз в сутки
Валсартан	ХСН II–IV ФК, после ОИМ, ИБС (с АГ и без нее)	40 мг 2 раза в сутки	80 мг 2 раза в сутки	160 мг 2 раза в сутки
Лозартан*	Непереносимость иАПФ, профилактика ХСН	25 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки	100 мг 1 раз в сутки

Примечание: * — включен в Российские рекомендации по диагностике и лечению ХСН (2009) [37].

клиническое состояние, заболеваемость и смертность пациентов с ХСН, которые не переносят иАПФ или с противопоказаниями к назначению последних, БРА превосходят плацебо. Вполне вероятно, что в адекватных дозах БРА также эффективны, как иАПФ, но лучше переносятся. Однако не все преимущества иАПФ свойственны БРА (в частности, по влиянию на сердечно-сосудистые события), а активация брадикинин/простагландинного пути является важным механизмом в пользу иАПФ, хотя он потенциально ослабляется одновременным приемом ацетилсалициловой кислоты. Представленные рекомендации по применению БРА у пациентов с ХСН, несомненно, будут способствовать повышению эффективности лечения и снижению частоты побочных эффектов терапии.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 432 с.
- Клінічна фармакологія: підручник / Колектив авторів: за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. — К.: Медицина, 2008. — 768 с.
- Rucinska E.J. Enalapril in the treatment of congestive heart failure: effects on signs, symptoms and mortality // *Acta Cardiol.* — 1991; 46: 237–246.
- Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1983; 2: 755–763.
- Zwehl W., Rucinska E.J. Long-term effects of lisinopril in patients with chronic heart failure: a multicenter placebo-controlled trial. In: Nicholls MG, ed. *A Focus on the Clinical Effects of a Long-Acting ACE Inhibitor/Heart Failure.* — New York, NY: Raven Press, 1990: 31–40.
- Northridge D.B., Rose E., Raftery E.D. et al. A multicenter double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild chronic heart failure // *Eur. Heart J.* — 1993; 14: 403–409.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 1987; 316: 1429–1435.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 1991; 325: 293–302.
- Pfeffer M., Lamas G.A., Vaughan D.E. et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1988; 319: 80–86.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* — 2002; 359: 995–1003.
- Bloom B.S. Continuation of anti-hypertensive medication after 1 year of therapy // *Clin. Ther.* — 1998; 20: 671–681.
- Crozier I., Ikram H., Awan N. et al. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability // *Circulation.* — 1995; 91: 691–697.
- Riegger G.A.J., Bouzo H., Petr P. et al. for the STRETCH Investigators. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil // *Circulation.* — 1999; 100: 2224–2230.
- Matsumori A. Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH-J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2003; 5: 669–677.
- Lang R.M., Elkayam U., Yellen L.G. et al. on behalf of the Losartan Pilot Exercise Study Investigators. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997; 30: 983–991.
- Cohn J.N., Tognoni G. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 345 (23): 1667–1675.
- Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S. et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *Lancet.* — 2003; 362: 772–776.
- Cleland J.G.F., Freemantle N., Kaye G.C. et al. Clinical trials update from the American Heart Association: omega-3 fatty acids and arrhythmia risk in patients with an implantable defibrillators, ACTIV in CHF, VALIANT, the Hanover autologous bone marrow transplantation study, SPORTIF V, ORBIT and PAD and DEFINITE // *Eur. J. Heart Fail.* — 2004; 6: 109–115.
- Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival study—ELITE II // *J. Card. Fail.* — 1999; 5: 146–154.
- Carson P., Tognoni G., Cohn J.N. Effect of valsartan on hospitalization: results from Val-HeFT // *J. Card. Fail.* — 2003; 9: 164–171.

Полный список литературы, включающий 43 пункта, находится в редакции.

АНОНС

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

XIII Національний конгрес кардіологів України

26–28 вересня 2012 року, м. Київ

Основні науково-практичні напрями

- Гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Кардіохірургія
- Некоронарогенні захворювання міокарда
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Метаболічний синдром
- Дитяча кардіологія
- Профілактична кардіологія
- Експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- Фармакотерапія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Форми участі: доповідь на конкурс молодих учених, стендова доповідь, тези.

Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу:

org-vavilova@yandex.ru з поміткою «на XIII Національний конгрес кардіологів України» до 15 травня 2012 р.

Увага! Разом із тезами обов'язково надіслати в тому ж файлі інформацію про авторів (назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон).

Адреса оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України;
тел./факс: (044) 249-70-03, 275-42-09;
e-mail: *stragh@bigmir.net*
www.strazhesko.org.ua