

Перспективная оценка изменений корня аорты у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с использованием модифицированного способа опр

А. А. Семенкин, Е. В. Семенова, О. И. Чиндарева, Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева

Сосудистый синдром в виде разрыва аневризм аорты и других сосудов, по данным исследований, является основной причиной внезапной смерти лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [1]. В настоящее время более 40% пациентов с аневризмами грудной аорты остаются асимптомными на момент постановки диагноза, который нередко выявляется только при развитии острого аортального синдрома [2, 3]. Сосудистые поражения наиболее полно описаны при известных синдромных формах ДСТ — синдроме Марфана (СМ), Элерса–Данло и др. Однако изменения сосудов закономерно возникают и при недифференцированной форме ДСТ (НДСТ) [4]. По данным проспективных наблюдений было определено, что клинические исходы при несиндромных аневризмах аорты и аневризмах аорты на фоне НДСТ сходны с таковыми при СМ [5, 6].

Структурно-функциональные изменения сосудов у лиц с синдромными и недифференцированной формами ДСТ формируются прогрессирующе: в случае НДСТ — в течение длительного времени; в случае определенных синдромов, как правило, — в более ранние сроки. Известно, что сосудистый синдром при ДСТ может манифестировать в 8–9 лет, подростковом или молодом возрасте, прогрессируя в дальнейшем [7]. При этом у пациентов с СМ расширение корня аорты (РКА) в возрасте 5 лет встречается в 35% случаев, в возрасте 20 лет в 2 раза чаще (70%), а в возрасте 40 лет — у 80% пациентов [8, 9].

Согласно собственным исследованиям, у лиц с НДСТ РКА встречается почти у каждого десятого пациента [10]. Средний возраст выявления указанной патологии аорты у лиц с НДСТ составляет $30,56 \pm 8,42$ года [7]. Таким образом, очевидно, что вероятность выявления РКА у пациентов с ДСТ зависит от возраста обследования этих пациентов.

В то время как темпы увеличения диаметра корня аорты при синдромных ДСТ известны, то у лиц с НДСТ это вопрос остается недостаточно изученным. Однако сходство патогенеза и клинических исходов с таковыми при СМ позволяет предположить необходимость наблюдения этих пациентов независимо от исходных размеров аорты.

В отечественных и международных рекомендациях для диагностики расширения корня аорты по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) используется алгоритм, предложенный М. J. Roman и соавт. (1989) [11], также упоминается метод R. V. Devereux (2012) [12]. При разработке данных алгоритмов пациенты с НДСТ, потенциально имеющие расширение аорты, не исключались из референтных групп, что, по нашему мнению, повлияло на точность указанных способов. По результатам обследования лиц без признаков НДСТ нами был разработан модифицированный способ, потенциально обладающий большей чувствительностью в выявлении РКА [13].

Учитывая приведенные данные, целью настоящего исследования явилась проспективная оценка изменений корня аорты у пациентов с НДСТ, исходно имеющих нормальные размеры, с использованием модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты.

Материалы и методы исследования

В проспективное наблюдательное исследование с элементами исследования типа «случай-контроль» был включен 91 практически здоровый доброволец (мужчины и женщины в возрасте от 16 до 50 лет, не занимающиеся тяжелым физическим трудом), проходивший обследования в рамках ежегодных медицинских осмотров в поликлинике ЗСМЦ ФМБА России и клинике ФГБОУ ВО ОмГМУ, участвовавший в исследовании по разработке модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты и давший согласие на повторное обследование в сроки от 2 до 5 лет от момента первичного [10]. Группу НДСТ составили 46 добровольцев (23 мужчины и 23 женщины), группу контроля — 45 человек (24 мужчины и 21 женщина). Лица с исходным расширением корня аорты, выявлявшимся по любому алгоритму, в исследование не включались.

Всем включенным добровольцам проводилось общеклиническое обследование, трансторакальная ЭхоКГ и расчет должного диаметра корня аорты (ДДКА).

Общеклиническое обследование заключалось в детальном расспросе больного, антропометрическом исследовании с расчетом площади поверхности тела (ППТ) и выявлении внешних признаков ДСТ [4, 14]. Для выявления внутренних признаков ДСТ анализировались амбулаторные карты пациентов с оценкой имеющихся результатов обследований (рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические исследования).

Клинические проявления трактовали как НДСТ и относили к соответствующей группе при наличии внешних или внутренних признаков с вовлечением в процесс не менее двух систем (опорно-двигательная, сердечно-сосудистая,

бронхолегочная, пищеварительная, нервная, органа зрения и т. д.), или при значении диагностического коэффициента ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) 17 и более баллов согласно рекомендациям РНМОТ, либо при соответствии одному из фенотипов ДСТ (марфаноподобный, марфаноидная внешность, элерсоподобный, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый, повышенная диспластическая стигматизация) согласно рекомендациям Российского общества кардиологов (группа НДСТ) [4, 14].

Трансторакальная эхокардиография проводилась для исключения патологии сердца и определения фактического размера корня аорты (ДКА), конечного диастолического размера левого желудочка (КДР) и расчета массы миокарда левого желудочка сердца (ММЛЖ), индекса ММЛЖ и отношения ММЛЖ/КДР при первичном обследовании и в динамике. Размер корня аорты определялся согласно современным рекомендациям по ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси на уровне синусов Вальсальвы в диастолу согласно конвенции leading edge — to leading edge [15–18]. КДР определялся в парастернальной позиции в М-режиме согласно стандартной методике. Расчет ММЛЖ производился на основе измерений, полученных в М-режиме, по формуле, рекомендованной Американским обществом по эхокардиографии (American Society of Echocardiography, ASE) [16].

Расчет ДДКА производился с использованием модифицированного способа с учетом возраста, пола и ППТ [13], способов М. J. Roman et al. (1989) [11] и R. B. Devereux (2012) [12]. При сравнении ДДКА с фактическими значениями, полученными при ЭхоКГ, расширение аорты диагностировали при отклонении фактического значения на 2 и более стандартных отклонений от ДДКА (согласно соответствующим алгоритмам).

Обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере в программе SPSS v.13.00. Данные представляли как среднее \pm стандартное отклонение. В графиках данные представляли как среднее \pm 2 стандартные ошибки, планка погрешности соответствовала двум стандартным ошибкам (доверительный интервал). Сравнение средних значений двух выборок проводили при помощи t-теста Стьюдента. Для дихотомических переменных использовали метод χ^2 . При наличии более двух независимых выборок использовали простой дисперсионный анализ ANOVA. Связи между признаками (сила и направление) оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r). Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Характеристика групп на момент начала исследования и сроки наблюдения представлены в табл. 1. Группы были сравнимы по полу, росту и возрасту. Срок наблюдения составил около трех лет в обеих группах. Диагностический коэффициент ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) в группе контроля составил от 0 до 15,66 балла, в группе НДСТ — от 19,54 до 76,69. Количество баллов системной вовлеченности соединительной ткани в группе контроля составило от 0 до 2 баллов, в группе НДСТ от 0 до 7 баллов. Распределение по фенотипам в группе НДСТ было следующим: 31 человек (67,4%) — повышенная диспластическая стигматизация, 9 человек (19,6%) — марфаноидная внешность и по 3 человека (по 6,5%) — элерсоподобный фенотип и доброкачественная гипермобильность суставов.

Общая характеристика групп			
Показатель	Контроль (n = 45)	НДСТ (n = 46)	p
Возраст, годы	32,04 \pm 8,37	34,30 \pm 10,59	0,26
Мужчины, n	24 (53,3%)	23 (50,0%)	0,75
Рост, м	172,73 \pm 9,65	172,70 \pm 9,33	0,99
СВСТ, баллы	0,42 \pm 0,69	2,65 \pm 1,93	< 0,001
ДК, баллы	7,19 \pm 5,03	36,27 \pm 13,29	< 0,001
Время наблюдения, годы	3,04 \pm 0,95	3,11 \pm 1,04	0,76
<i>Примечание. СВСТ — системная вовлеченность соединительной ткани; ДК — диагностический коэффициент ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996). Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.</i>			

Сравнительная характеристика обследованных групп по антропометрическим данным в динамике представлена в табл. 2. Пациенты с НДСТ характеризовались меньшими значениями веса, индекса массы тела (ИМТ) и ППТ в начале и в конце наблюдения. При динамическом контроле значимых изменений указанных показателей внутри групп не отмечалось. Межгрупповых различий по динамике веса, ИМТ и ППТ за период наблюдения (?) выявлено не было (p = 0,54, p = 0,45 и p = 0,58 соответственно).

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп по антропометрическим данным в динамике						
Показатель	Контроль (n = 45)			НДСТ (n = 46)		
	В начале наблюдения	В конце наблюдения	Δ	В начале наблюдения	В конце наблюдения	Δ
Вес, кг	74,64 ± 15,59*	75,44 ± 15,06**	0,80 ± 5,90	66,70 ± 13,25	66,93 ± 12,91	0,24 ± 2,15
	ρ = 0,37			ρ = 0,46		
ИМТ, кг/м ²	24,82 ± 3,65***	25,14 ± 3,89***	0,32 ± 2,08	22,27 ± 3,48	22,35 ± 3,33	0,08 ± 0,69
	ρ = 0,30			ρ = 0,46		
ППТ, м ²	1,88 ± 0,23*	1,88 ± 0,22*	0,01 ± 0,06	1,79 ± 0,20	1,79 ± 0,20	0,00 ± 0,03
	ρ = 0,34			ρ = 0,41		

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; Δ — абсолютные изменения показателя за период наблюдения. Данные представлены как среднее значения ± стандартное отклонение. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 при сравнении с соответствующим значением группы НДСТ.

Таблица 3

Сравнительная характеристика групп по показателям ЭхоКГ и расчетным значениям ДДКА в динамике						
Показатель	Контроль (n = 45)			НДСТ (n = 46)		
	В начале наблюдения	В конце наблюдения	Δ	В начале наблюдения	В конце наблюдения	Δ
ДКА, см	2,96 ± 0,31	3,02 ± 0,32	0,06 ± 0,13***	2,96 ± 0,30	3,12 ± 0,29	0,16 ± 0,15
	ρ < 0,005			ρ < 0,001		
ДКА/ППТ, см/м ²	1,58 ± 0,10**	1,61 ± 0,13***	0,03 ± 0,09**	1,66 ± 0,14	1,75 ± 0,13	0,09 ± 0,09
	ρ = 0,06			ρ < 0,001		
ДКА/КДР, см/см	0,62 ± 0,04*	0,64 ± 0,05***	0,01 ± 0,04**	0,65 ± 0,06	0,69 ± 0,06	0,04 ± 0,04
	ρ < 0,05			ρ < 0,001		
ДДКА М, см	3,01 ± 0,23	3,04 ± 0,23	0,03 ± 0,04	2,97 ± 0,23	3,00 ± 0,23***	0,03 ± 0,02***
	ρ < 0,001			ρ < 0,001		
ДДКА Я, см	3,10 ± 0,28***	3,14 ± 0,27**	0,04 ± 0,10	3,05 ± 0,27**	3,10 ± 0,25	0,05 ± 0,11***
	ρ < 0,05			ρ < 0,005		
ДДКА D, см	3,18 ± 0,24***	3,22 ± 0,24***	0,03 ± 0,03	3,16 ± 0,24***	3,18 ± 0,23***	0,03 ± 0,02***
	ρ < 0,001			ρ < 0,001		
КДР, см	4,76 ± 0,49*	4,76 ± 0,47*	0,00 ± 0,20	4,56 ± 0,36	4,55 ± 0,37	-0,01 ± 0,14
	ρ = 0,97			ρ = 0,70		
КДР/ППТ, см/м ²	2,55 ± 0,18	2,54 ± 0,20	-0,01 ± 0,12	2,57 ± 0,22	2,56 ± 0,23	-0,01 ± 0,09
	ρ = 0,58			ρ = 0,48		
ММЛЖ, г	137,70 ± 39,56*	143,56 ± 40,15**	5,86 ± 17,76	119,89 ± 29,51	122,74 ± 30,75	2,85 ± 15,92
	ρ < 0,05			ρ = 0,23		
ММЛЖ/КДР, г/см	28,51 ± 5,71*	29,75 ± 6,01*	1,24 ± 3,09	26,05 ± 4,76	26,72 ± 4,91	0,68 ± 3,24
	ρ < 0,05			ρ = 0,16		
ИММЛЖ, г/м ²	72,28 ± 13,79*	75,25 ± 15,33*	2,97 ± 9,38	66,59 ± 11,84	68,06 ± 12,10	1,47 ± 9,08
	ρ < 0,05			ρ = 0,28		

Примечание. ДКА — фактический диаметр корня аорты; ДДКА М, ДДКА Я, ДДКА D — должные значения диаметра корня аорты, рассчитанные в соответствии с модифицированным способом, способом М. Я. Яковлева (1989) и способом Я. В. Давыдова (2012) соответственно; КДР — конечный диастолический размер левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; Δ — абсолютные изменения показателя за период наблюдения; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 при сравнении с соответствующим значением группы НДСТ; ρ < 0,05; ** ρ < 0,01; *** ρ < 0,001 при сравнении с фактическим значением диаметра корня аорты внутри группы. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

Сравнительная характеристика групп по показателям ЭхоКГ и расчетным значениям ДДКА в динамике представлена в табл. 3.

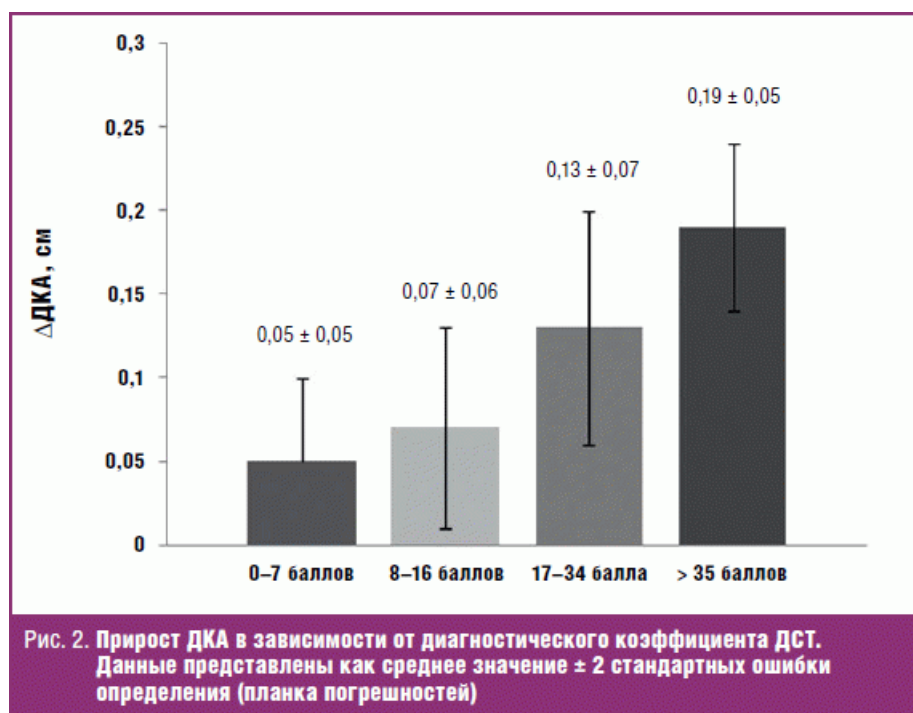
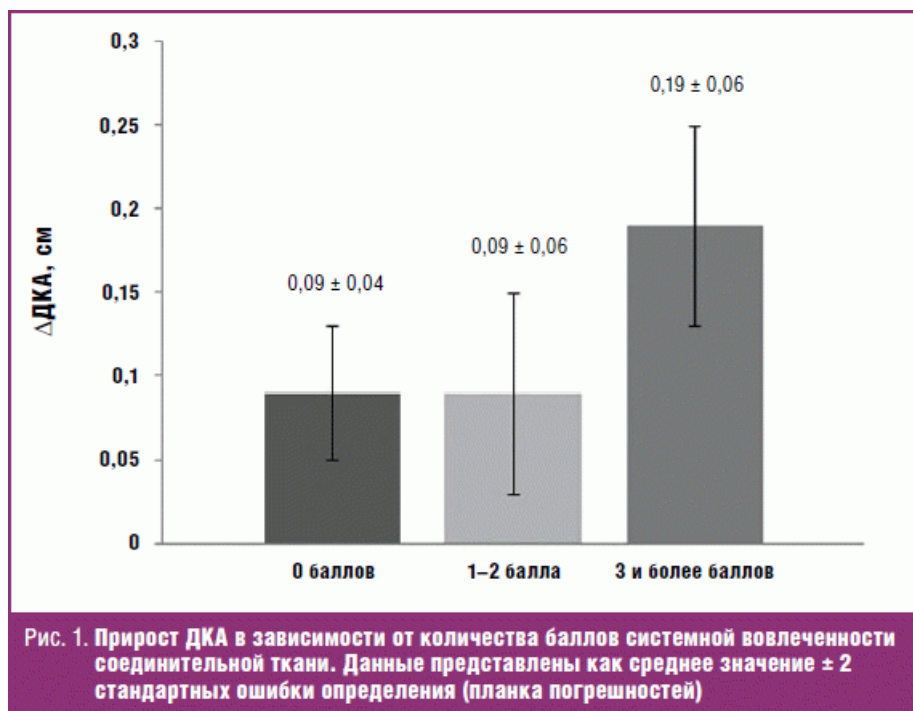
Показатели КДР, ММЛЖ, ММЛЖ/КДР и ИММЛЖ были значимо ниже в группе НДСТ в сравнении с контрольной группой как исходно, так и в конце периода наблюдения. Нормализованный по ППТ КДР значимо не различался между группами в оба периода наблюдения (ρ = 0,63, ρ = 0,64, в начале и в конце наблюдения соответственно). КДР внутри групп практически не изменился при повторном обследовании. ММЛЖ, ММЛЖ/КДР и ИММЛЖ достоверно увеличились в группе контроля. В группе НДСТ выявлена только тенденция к увеличению этих показателей. Межгрупповых различий по динамике КДР, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР/ППТ, ММЛЖ/КДР за период наблюдения (?) выявлено не было (ρ = 0,78, ρ = 0,40, ρ = 0,44, ρ = 0,98, ρ = 0,40 соответственно).

Исходные значения ДКА не различались между группами (ρ = 0,99). Нормализованные по ППТ и КДР фактические значения ДКА были значимо выше в группе НДСТ. В группе контроля выявлены сильные и средней силы положительные корреляционные связи между ДКА и КДР, ММЛЖ, ММЛЖ/КДР, ИММЛЖ (r = 0,81, r = 0,77, r = 0,71, r = 0,64 соответственно, ρ < 0,001 для всех). В группе НДСТ связь между указанными показателями была умеренной и средней силы (r = 0,51, r = 0,67, r = 0,66, r = 0,46 соответственно, ρ < 0,001 для КДР, ММЛЖ и ММЛЖ/КДР, ρ < 0,01 для ИММЛЖ).

За период наблюдения произошло достоверное увеличение фактического диаметра корня аорты в обеих группах. Средние значения ДКА стали выше в группе НДСТ, однако статистически различия оставались незначимыми (ρ = 0,13). Тем не менее прирост фактических значений диаметра корня аорты за период наблюдения (?) в группе НДСТ был значимо большим, чем в группе контроля, более чем в 2,5 раза (0,16 см против 0,06 см, ρ < 0,001). При расчете на 1 год наблюдения прирост ДКА у лиц группы контроля в среднем составил 0,2 мм/год (2 мм за 10 лет) против 0,5 мм/год (5 мм за 10 лет) в группе НДСТ. Нормализованные по ППТ и КДР фактические значения ДКА оставались значимо выше в группе НДСТ. При этом увеличение этих показателей в группе НДСТ, также как и фактических значений, было более значительным, для ДКА/ППТ — в 3 раза, для ДКА/КДР — в 4 раза. Индексированный по ППТ показатель прироста ДКА составил 0,1 мм/м²/год для контрольной группы и 0,3 мм/м²/год для группы НДСТ.

При использовании метода ANOVA не было выявлено значимых различий по степени увеличения ДКА в группах, выделенных в зависимости от фенотипов ДСТ, предложенных в рекомендациях Российского общества кардиологов (ρ = 0,17) [14]. Выявлены прямые корреляционные связи умеренной силы между приростом ДКА и количеством баллов системной вовлеченности соединительной ткани (СВСТ) с (r = 0,28, ρ < 0,01) и диагностическим коэффициентом ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) (r = 0,31, ρ < 0,005). Зависимость прироста фактического диаметра корня аорты от количества баллов СВСТ и диагностического коэффициента ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) среди всех обследуемых (n = 91) представлена на рис. 1 и 2

соответственно. Столбики диаграмм представляют средние значения прироста ДКА в квартилях распределения показателей. В случае СВСТ значения показателя в 1-м и 2-м квартилях составили 0 баллов, в связи с чем они объединены в один столбик. Различия средних значений прироста ДКА были значимы между 1–2 и 4-м ($p < 0,01$), 3-м и 4-м квартилями распределения СВСТ ($p < 0,05$). Средние значения прироста ДКА значимо отличались между 1-м, 2-м и 4-м квартилями распределения диагностического коэффициента ДСТ ($p < 0,001$ и $p < 0,005$ соответственно).



При сравнении с должными значениями внутри групп (табл. 3) было выявлено следующее. Исходно фактические значения в группах значимо не различались с должными по модифицированному способу ($p = 0,05$ и $p = 0,66$ для групп контроля и НДСТ соответственно), были значимо меньше должных значений по М. J. Roman (1989) и по R. B. Devereux (2012) в обеих группах. Значения по методу М. J. Roman (1989) были значимо выше полученных с использованием модифицированного способа ($p < 0,001$ для обеих групп), а по методу R. B. Devereux (2012) значимо выше рассчитанных как по модифицированному способу, так и по методу М. J. Roman (1989) ($p < 0,001$, для обоих способов в обеих группах).

За период наблюдения должные значения ДКА, рассчитанные по всем способам, закономерно увеличились в обеих группах в связи с увеличением возраста пациентов. В конце периода наблюдения различия между фактическими значениями ДКА и должными, рассчитанными по модифицированному способу, оставались незначимыми в группе контроля ($p = 0,54$), однако в группе НДСТ стали значимо выше должных. При

использовании способа M. J. Roman (1989) должны значения оставались выше фактических в группе контроля и стали сравнимыми в группе НДСТ ($p = 0,56$). Фактические значения ДКА оставались значимо ниже должных по методу R. B. Devereux (2012) в обеих группах. Соотношения между ДДКА, полученными различными способами, оставались такими же, как и при исходном обследовании.

Прирост ДКА (?) был значимо выше прироста должных значений по всем способам в группе НДСТ и не отличался в группе контроля ($p = 0,16$, $p = 0,40$ и $p = 0,13$ по модифицированному способу, по способу M. J. Roman (1989) и по способу R. B. Devereux (2012) соответственно).

Среди пациентов с НДСТ в конце периода наблюдения с помощью модифицированного способа было выявлено 3 случая (6,5%) расширения корня аорты против 0 с помощью способа M. J. Roman (1989) и R. B. Devereux (2012). Средний возраст этих пациентов составил 44 ± 7 лет.

Обсуждение

При нормальном физиологическом развитии сердце растет в среднем до 35–40 лет, сопровождаясь индивидуальными пиками усиленного роста в детском и пубертатном возрасте. К 45 годам размеры сердца, а к 30 — размеры аорты достигают относительно постоянной величины [19]. Имеются данные, что размеры грудной аорты соотносятся с размерами сердца [20, 21], а те и другие с размерами тела, определяемыми по ППТ [22, 23]. С возрастом в аорте прогрессируют дегенеративные изменения, приводящие к постепенному увеличению просвета сосуда [19]. Доказано, что возраст и изменение размеров тела являются независимыми предикторами увеличения размеров аорты [11, 12, 24]. Прогрессирование размеров аорты происходит параллельно с увеличением массы миокарда и формированием концентрического ремоделирования сердца [20].

В проведенных ранее поперечных исследованиях было показано, что в целом в популяции пациентов с НДСТ выявляются большие значения ДКА при сравнении с лицами без данной патологии и достаточно большая пропорция этих пациентов имеет критерные признаки расширения корня аорты [10, 13]. Также показано неблагоприятное прогностическое значение этих изменений [1, 5, 6]. Остался открытым вопрос, что происходит со временем с аортой у пациентов с НДСТ при условно нормальных ее размерах.

В настоящее исследование были включены лица с нормальными размерами аорты, определяемыми согласно имеющимся алгоритмам. Наличие тесных корреляционных связей между ДКА и КДР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ММЛЖ/КДР еще раз подтвердило наличие определенного соответствия между размерами сердца и аорты. При этом, несмотря на меньший вес и ППТ, исходно корень аорты у лиц с НДСТ имел такой же размер, как и в группе контроля, а относительные его размеры ДКА/ППТ и ДКА/КДР были больше в сравнении со здоровыми лицами без НДСТ. Это свидетельствует о том, что, несмотря на отсутствие пациентов с явным расширением, у лиц с НДСТ в среднем корень аорты шире, чем должен быть, исходя из физиологической нормы, что согласуется с данными предыдущих исследований [10]. Лица с НДСТ имели меньшие значения КДР и ММЛЖ. Сходные пропорции размеров полости левого желудочка в группах НДСТ и контроля подтверждались отсутствием значимых межгрупповых различий показателей КДР, индексированных по ППТ. В свою очередь, индексированные значения ММЛЖ (ММЛЖ/КДР и ИММЛЖ) были достоверно меньше в группе НДСТ, что согласуется с данными других исследований [7]. С учетом одинаковых абсолютных значений ДКА этот факт косвенно подтвердил, что в целом у лиц с НДСТ корень аорты непропорционально шире по отношению к размерам сердца. Меньшая сила корреляционных взаимосвязей между ДКА и КДР, ММЛЖ, ММЛЖ/КДР, ИММЛЖ в группе НДСТ в сравнении с контролем также может рассматриваться как дополнительное подтверждение данного положения.

Настоящее проспективное исследование еще раз доказало, что независимо от наличия НДСТ с возрастом происходит увеличение размеров корня аорты. Скорость прироста ДКА (0,2 мм/год) и ДКА, индексированного по ППТ (0,1 мм/м²/год), в контрольной группе была практически идентична таковой в проспективном исследовании S. C. Nwabuо и соавт. (2017) и одномоментном поперечном исследовании O. Vriz и соавт. (2013) соответственно [20, 25]. Скорость расширения корня аорты оказалась достоверно более высокой у пациентов с НДСТ как при сравнении прироста ДКА (более чем в 2,5 раза), так и значений, нормализованных по ППТ (в 3 раза) и КДР (в 4 раза).

Учитывая исходные различия в антропометрических показателях и данных по размерам сердца в сравниваемых группах, можно было бы предположить, что размеры тела, сердце и аорта у лиц с НДСТ увеличиваются быстрее, как бы догоняя возрастную норму. Действительно, имеются проспективные исследования, доказывающие, что в норме увеличение размеров аорты происходит параллельно с увеличением ППТ, ММЛЖ и отношения ММЛЖ/КДР [20, 24]. Однако, как указано выше, в группе НДСТ, несмотря на меньшую ППТ, ММЛЖ, ИММЛЖ и отношение ММЛЖ/КДР, исходно величина ДКА не различалась с группой контроля, а кроме того, не было выявлено межгрупповых различий по динамике ИМТ, ППТ и оценивавшихся размеров сердца. Напротив, выявлена тенденция к большему приросту ИМТ, ППТ, ММЛЖ, отношения ММЛЖ/КДР и ИММЛЖ в группе контроля (последние три показателя увеличились достоверно в группе контроля при отсутствии значимых изменений в группе НДСТ), что теоретически должно было проявиться тенденцией к большему увеличению размеров аорты в этой группе, тогда как по результатам ситуация была диаметрально противоположной. Это доказывает, что независимо от других

факторов более быстрого РКА при НДСТ обусловлено особенностями ее структурных и механических свойств, связанных с несовершенством соединительнотканного каркаса.

Темп увеличения ДКА у лиц с НДСТ в нашем исследовании (0,5 мм/год) был ниже, чем у лиц с НДСТ с исходным расширением (1,1 мм/год) и при синдроме Марфана (1,9–2,3 мм/год) [6, 26, 27]. Тем не менее эти изменения могут оказаться клинически значимыми в перспективе на десятилетия жизни, особенно у лиц с пограничными размерами аорты, что обосновывает необходимость их наблюдения и сроки повторных обследований в динамике. Анализ данных показал, что выделение фенотипов ДСТ, предлагаемое в отдельных рекомендациях, не имеет практического значения для выявления лиц с потенциально аномальным темпом прогрессирования размеров корня аорты. Однако показана достоверная взаимосвязь с показателями системной вовлеченности и диагностического коэффициента ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996). При наличии 0–2 баллов системной вовлеченности и диагностического коэффициента ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) менее 17 скорость прогрессирования ДКА сходна с таковой в контрольной группе. Лица, имеющие 3 и более баллов системной вовлеченности или значение диагностического коэффициента ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) 35 и более баллов, имеют высокий риск формирования расширения аорты и нуждаются в целенаправленном динамическом эхокардиографическом контроле даже при исходных размерах аорты, не выходящих за пределы физиологической нормы, и, возможно, в назначении профилактической медикаментозной терапии при выявлении ускоренных темпов увеличения диаметра корня аорты. Значения диагностического коэффициента ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) от 17 до 35 баллов можно отнести к «серой зоне», принадлежность к которой не исключает ускоренного расширения аорты с течением времени.

Сравнение должных и фактического значений диаметра корня аорты в группе контроля в оба периода наблюдения и исходно в группе НДСТ без явного его расширения еще раз подтвердили, что методы М. J. Roman (1989) и R. B. Devereux (2012) в отличие от предлагаемого модифицированного способа значимо превышают норму этого показателя. Возможные причины этого обсуждались ранее [10, 28]. При этом метод R. B. Devereux (2012) дает нормальные значения, превышающие таковые даже по методу М. J. Roman (1989). Несмотря на то, что в исследовании определены значимо более быстрые темпы расширения корня аорты в группе лиц с НДСТ как при сравнении фактических значений между группами, так и при сравнении с возрастным приростом фактических и должных значений по всем использованным методам внутри группы, эти два метода в конце периода наблюдения продолжают характеризовать размеры аорты в данной группе как нормальные и даже ниже нормальных при использовании метода R. B. Devereux (2012). В противоположность этому, на втором этапе наблюдения модифицированный способ показал, что средние значения диаметра корня аорты у лиц с НДСТ, но не в контроле, стали выше нормальных. Кроме того, в отличие от двух других способов он позволил выявить трех пациентов, у которых сформировалось явное расширение корня аорты. С одной стороны, это подтверждает, что темпы прогрессирования диаметра корня аорты при НДСТ действительно не являются физиологичными и у ряда лиц с исходно нормальными размерами с возрастом может формироваться ее расширение. Причем это касается не только молодых пациентов, так как средний возраст лиц с вновь выявленным расширением корня аорты составил 44 года. С другой стороны, это доказывает большую чувствительность метода в выявлении относительно небольших изменений аорты при динамическом контроле.

Работ, посвященных изучению РКА, прогнозу и методам лечения при НДСТ, крайне мало. Существует мнение, что, учитывая сходные клинические исходы при СМ и несиндромных аневризмах аорты, тактика ведения таких пациентов не должна отличаться [5]. Она включает в себя тщательное наблюдение, назначение медикаментозной терапии (β -блокаторы или блокаторы рецепторов ангиотензина II — АРА) [29–32], профилактическое хирургическое вмешательство при наличии показаний [33].

Терапия β -блокаторами была обоснована в ряде исследований как способствующая замедлению РКА [28, 34] и ассоциирующаяся с увеличением продолжительности жизни [4, 7, 35, 36]. Выбор препаратов для снижения рисков, связанных с прогрессированием расширения и расслоения стенки аорты, осложняется во время беременности пациенток с синдромными формами ДСТ. Результаты недавно проведенных исследований демонстрируют, что отсутствие терапии препаратами этой группы во время беременности сопровождается прогрессивным расширением аорты [34, 37, 38]. Согласно рекомендациям Российского общества кардиологов, медикаментозная терапия РКА при беременности пациенток с СМ представлена метопрололом и бисопрололом, которые уменьшают сердечный выброс и тем самым прогрессируют дилатации аорты с риском ее расслоения [39]. Бисопролол — один из самых высокоселективных бета-адреноблокаторов. Избирательность бисопролола (Конкор) в отношении β_1 -адренорецепторов существенно превосходит таковую метопролола и атенолола. Достоинствами бисопролола также являются высокая эффективность, длительный период полувыведения, что позволяет использовать однократный ежедневный прием препарата и тем самым увеличивает приверженность лечению у пациентов при длительном назначении. Высокая селективность бисопролола определяет сравнительно редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата [40].

Существуют данные, согласно которым антагонисты рецепторов альдостерона (АРА) замедляют прогрессирование дилатации аорты при СМ [31, 32, 41, 42]. В большей части крупных рандомизированных исследований использовался АРА — лозартан. Растет число доказательств того, что избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может участвовать в патогенезе расширения аорты [27]. Лозартан является

селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II тип AT₁, при связывании с которыми блокирует их биологические эффекты: вазоконстрикцию, увеличение общего периферического сопротивления и артериального давления, задержку натрия, стимуляцию синтеза альдостерона, продукцию эндотелиальных медиаторов вазоконстрикции (эндотелин-1), а также индукцию гипертрофии меди, гипертрофию миокарда и миокардиальный фиброз (в том числе через увеличение синтеза трансформирующего фактора роста β), что особенно важно для исследуемой когорты пациентов [43].

Заключение

Скорость увеличения диаметра корня аорты с течением времени у лиц с НДСТ независимо от исходных размеров и возраста превышает физиологическую норму, в отдельных случаях приводя к формированию явного расширения, что обосновывает необходимость динамического контроля, особенно у лиц с пограничными значениями этого показателя. Выделение фенотипов ДСТ не позволяет определять группы риска по развитию изменений корня аорты. В тщательном наблюдении нуждаются лица с НДСТ, имеющие 3 и более баллов системной вовлеченности или диагностический коэффициент ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) 35 и выше, а при выявлении высоких темпов расширения корня аорты в целенаправленном обследовании для исключения наследственных синдромов ДСТ и возможно в назначении профилактической медикаментозной терапии.

Предлагаемый модифицированный способ определения должных значений диаметра корня аорты является более чувствительным при выявлении РКА в сравнении с традиционно используемыми методами М. J. Roman (1989) и R. V. Devereux (2012) как при одномоментном обследовании, так и в динамике, что обосновывает его применение в клинической практике.

Литература

1. Друк И. В., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А. и др. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования // Лечащий Врач. 2014; № 6. С. 72–75.
2. Lawrie G. M., Earle N., DeBakey M. E. Long-term fate of the aortic root and aortic valve after ascending aneurysm surgery // Ann Surg. 1993; № 217. P. 711–720. PMID: PMC1242883.
3. Crawford E. S., Svensson L. G., Coselli J. S. et al. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients // J Thorac Cardiovasc Surg. 1989; № 98. P. 659–673. PMID: 2811404.
4. Мартынов А. И., Нечаева Г. И. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа 2016; Т. 11. № 1. С 2–76. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
5. Sherrah A. G., Andvik S., van der Linde D. et al. Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Outcomes With Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Aneurysm // JACC 2016; V. 67. № 6. P. 618–626. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.039.
6. Друк И. В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогнозирование течения, методология оказания лечебно-профилактической помощи. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Омск, 2015. 43 с.
7. Нечаева Г. И., Мартынов А. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2017. 400 с.
8. Oderich G. S., Panneton J. M., Bower T. C. et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers — Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. // J Vasc Surg. 2005; V. 42. P. 98–106. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.03.053.
9. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J Med Genet. 2010; V. 47. P. 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.
10. Семенова Е. В., Семенкин А. А., Чиндарева О. И. и др. Оптимизация подхода к определению расширения корня аорты при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1 (12). С. 35–39.
11. Roman M. J., Devereux R. B., Kramer-Fox R. et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults // Am J Cardiol 1989. V. 64. P. 507–12. DOI: 10.1016/0002–9149 (89)90430-X.
12. Devereux R. B., de Simone G., Arnett D. K. et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons \geq 15 years of age // Am J Cardiol. 2012. V. 110. P. 1189–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063.
13. Семенкин А. А., Семенова Е. В., Чиндарева О. И. и др. Патент на изобретение «Способ определения должного диаметра корня аорты» № 2627603, 2017, Российская Федерация.
14. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Березовская Г. А. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. 2013; т. 99. № 1. 32 с.
15. Goldstein S. A., Evangelista A., Abbara S. et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance // J Am

- Soc Echocardiogr. 2015. V. 28. P. 119–82. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.015.
16. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2015. V. 16. P. 233–271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
 17. Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al. 2014 Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the ESC // *Eur Heart J*. 2014. V. 35. № 41. P. 2873–926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
 18. Evangelista A., Flachskampf F. A., Erbel R. et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice // *Eur J Echocardiogr*. 2010. V. 11. P. 645–658. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq056.
 19. Жеденков В. Н. Легкие и сердце животных и человека. М.: Советская наука, 1954. 202 с.
 20. Nwabuo C. C., Moreira H. T., Vasconcellos H. D. et al. Association of Aortic Root Dilation from Early Adulthood to Middle Age with Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study // *J Am Soc Echocardiogr*. 2017. V. 30, № 12. P. 1172–1179. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.08.001>.
 21. Redheuil A., Yu W., Mousseaux E. et al. Age-Related Changes in Aortic Arch Geometry // *J Am Coll Cardiol*. 2011. V. 58. № 12. P. 1262–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.012.
 22. Henry W. L., Ware J., Gardin J. M. et al. Echocardiographic Measurements in Normal Subjects. *Circulation*. 1978; V. 57. № 2. P.278–285. doi: 10.1161/01.CIR.57.2.278.
 23. Henry W. L., Gardin J. M., Ware J. H. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age // *Circulation*. 1980. V. 62. P. 1054–1061. DOI: 10.1161/01.CIR.62.5.1054.
 24. Lam C. S. P., Xanthakis V., Sullivan L. M. Aortic Root Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Data From the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2010. V. 122. P. 884–890. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937839.
 25. Vriz O., Driussi C., Bettio M. et al. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects // *Am J Cardiol*. 2013. V. 112. P.1224–1229. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.068.
 26. Aburawi E. H., Sullivan J. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome // *Eur. Heart J*. 2007. V. 28. № 3. P. 376–379. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl457.
 27. Hwa J. et al. The natural history of aortic dilatation in Marfan syndrome // *Med. J. Aust*. 1993. V. 158. № 8. P. 558–562. PMID: 8487722.
 28. Нечаева Г. И., Семенова Е. В., Семенкин А. А. и др. Патология грудного отдела аорты при дисплазии соединительной ткани // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т 154. № 2. С. 80–90.
 29. Lacro R. V., Dietz H. C., Sleeper L. A. et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome // *N Engl J Med*. 2014. V. 371. P. 2061–2071. DOI: 10.1056/NEJMoa1404731.
 30. Milleron O., Arnoult F., Ropers J. et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Eur Heart J*. 2015. V. 36. P. 2160–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv151.
 31. Forteza A., Evangelista A., Sanchez V. et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial // *Eur Heart J*. 2016. V. 37. P. 978–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv575.
 32. Mullen M. J., Flather M. D. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol // *Trials*. 2013. V. 14. P. 408. DOI: 10.1186/1745–6215–14–408.
 33. Baumgartner H., Falk V. et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal*. 2017. V. 38. P. 2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
 34. Gersony D. R., McClaughlin M. A., Jin Z. et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis // *Int J Cardiol*. 2007. V. 114. P. 303–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.11.116.
 35. Mueller G. C., Stierle L., Stark V. et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus β -blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome // *Heart*. 2014 V. 100. P. 214–218. Doi: 10.1136/heartjnl-2013–304946.
 36. Lebreiro A., Martins E., Cruz C. et al. Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy // *Rev Port Cardiol*. 2010. V. 29. P. 1021–36. PMID: 20964113.
 37. Нечаева Г. И., Друк И. В., Логинова Е. Н. и др. Современные подходы к ведению беременности и родов у пациенток с синдромом Марфана // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016. Т. 11. № 2 (2). С. 363–367.
 38. Donnelly R. T., Pinto N. M., Kocolas I. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2012. V. 60. P. 224–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.051.
 39. Стрюк Р. И., Бунин Ю. А., Гурьева В. М. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 3. № 155. С 91–134. <http://dx.doi.org/10.15829/1560–4071–2018–3–91–134>.
 40. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю. Бисопролол — высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины // *РФК*. 2010. Т. 6. № 1. С. 103–107.
 41. Thakur V., Rankin K. N., Hartling L. et al. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome // *Cardiology in the Young*. 2013. V. 23. P. 568–81. DOI: 10.1017/S1047951112001412.

42. Lu H., Rateri D. L., Cassis L. A. et al. The role of the renin–angiotensin system in aortic aneurysmal diseases // Curr Hypertens Rep. 2008. V. 10. P. 99–106. PMID: PMC2846534. NIHMSID: NIHMS140855.
43. Фомин В. В., Курашов М. М. От саралазина к сартанам: история фармакологической блокады ангиотензиновых рецепторов // Клиническая нефрология. 2009. № 4. С. 63–70.
-

А. А. Семенкин¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Семенова

О. И. Чиндарева

Е. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

¹ Контактная информация: asemyonkin@mail.ru

Перспективная оценка изменений корня аорты у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с использованием модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты/ А. А. Семенкин, Е. В. Семенова, О. И. Чиндарева, Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2018; Номера страниц в выпуске: 69-75

Теги: сосудистый синдром, изменения сосудов, диагностика, консервативное лечение