

Семенкин А. А.¹, Семенова Е. В.¹, Чиндарева О. И.¹,
Махрова Н. В.², Нечаева Г. И.¹, Потапов В. В.¹, Живилова Л. А.¹, Логинова Е. Н.¹

¹ – ФГБОУ ВО «ОмГМУ» МЗ РФ, 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12,

² – ФГБУЗ Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России, 644033, г. Омск-33, ул. Красный путь, 127

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЛЖНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ДИАМЕТРА КОРНЯ АОРТЫ В ФОКУСЕ ПАТОЛОГИИ АОРТЫ У ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Ключевые слова: расширение корня аорты, эхокардиография, дисплазия соединительной ткани

Ссылка для цитирования: Семенкин А. А., Семенова Е. В., Чиндарева О. И., Махрова Н. В., Нечаева Г. И., Потапов В. В. и др. Модифицированный способ определения должных значений диаметра корня аорты в фокусе патологии аорты у лиц с дисплазией соединительной ткани. Кардиология. 2018;58(57):11–18

РЕЗЮМЕ

Расширение корня аорты (РКА) встречается при многих заболеваниях с поражением сердечно-сосудистой системы, в том числе при дисплазии соединительной ткани (ДСТ), ее синдромных и недифференцированных формах (НДСТ). Общим недостатком современных способов диагностики РКА может быть то, что при их разработке в референтные группы могли включаться лица с ДСТ и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, потенциально имеющие более широкий корень аорты. Цель. Разработка модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты на выборке лиц без ДСТ и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Материалы и методы. В исследование было включено 464 практически здоровых добровольца, мужчины и женщины в возрасте от 15 до 65 лет. Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, ЭхоКГ. На основании внешних и внутренних признаков ДСТ были выделены пациенты с НДСТ – группа НДСТ (n=208) и без данной патологии – основная группа (n=256). Производился расчет должного диаметра корня аорты (ДДКА) в соответствии со способами Roman M. J. с соавт. (1989) и Devereux R. B. с соавт. (2012). Предельно допустимые значения ДДКА (ПД ДДКА) были рассчитаны согласно алгоритмам Roman M. J. с соавт. (1989), Devereux R. B. с соавт. (2012), Campens L. с соавт. (2014). Результаты. Данные, полученные при обследовании основной группы, использовались для разработки модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты (ДДКА). Полученные с его помощью средние в основной группе расчетные и фактические (ДКА) по ЭхоКГ значения размера корня аорты практически совпадали, тогда как среднее значение расчетного показателя по способам Roman M. J. с соавт. и Devereux R. B. с соавт. в данной выборке были достоверно выше по отношению к перечисленным значениям. Как и значения ДДКА, ПД ДКА были значимо выше при расчете по всем оценивавшимся алгоритмам в сравнении с модифицированным способом. Согласно способу Roman M. J. в группе пациентов с НДСТ было выявлено 13 случаев РКА против 19, полученных при использовании модифицированного способа. При этом 3 пациента, имеющие РКА, по новому способу имели 7 баллов системной вовлеченности, тем самым соответствуя Гентским критериям синдрома Марфана (СМ). Методы Campens L. и Devereux R. B. оказались менее чувствительными, выявив только 5 и 1 пациента с РКА соответственно. Заключение. Результаты исследования демонстрируют, что для получения более надежной информации о состоянии корня аорты и его должных величинах может быть использован полученный в ходе исследования модифицированный способ. Указанный способ более чувствителен в выявлении РКА при НДСТ и в диагностике синдромных форм.

Semenkin A. A.¹, Semenova E. V.¹, Chindareva O. I.¹,
Makhrova N. V.², Nechaeva G. I.¹, Potapov V.V.¹, Zhivilova L. A.¹, Loginova E.N.¹

¹ – Omsk State Medical University, Lenina 12, Omsk 644043,

² – West Siberian medical center of Federal medical and biological Agency, Krasny Put'127, Omsk 644033

MODIFIED METHOD FOR DETERMINING THE NORMAL VALUES OF THE AORTIC ROOT DIAMETER IN THE FOCUS OF AORTIC PATHOLOGY IN INDIVIDUALS WITH CONGENITAL CONNECTIVE TISSUE DISORDERS

Keywords: enlargement of the aortic root, echocardiography, connective tissue dysplasia

For citation: Semenkin A. A., Semenova E. V., Chindareva O. I., Makhrova N. V., Nechaeva G. I., Potapov V.V. et al. Modified method for determining the normal values of the aortic root diameter in the focus of aortic pathology in individuals with congenital connective tissue disorders. Kardiologiia. 2018;58(57):11–18

SUMMARY

Introduction. Enlargement of the aortic root occurs in many cases with cardiovascular disease, including congenital connective tissue disorders (CCTD), especially its differentiated and undifferentiated forms (UCCTD). A common deficiency of the generally accepted methods for diagnosing an aortic root dilation may be that persons with CCTD and cardiovascular diseases of potentially having a broader aortic root diameter could be included in the reference groups. The purpose of our study was to develop a modified method for determining the normal aortic root diameter in group of individuals without CCTD and cardiovascular diseases. **Materials and methods.** The study included 464 apparently healthy people, men and women aged 15 to 65 years. All patients underwent general clinical examination, echocardiography. On the basis of external and internal signs of CCTD, patients with UCCTD were identified – the UCCTD group (n = 208) and without this pathology – the main group (n = 256). The calculation of the normal aortic root diameter (NARD) was made in accordance with the methods of Roman M.J. et al. (1989) and Devereux R. B. et al. (2012). The upper limit values of NARD (UL NARD) were calculated according to the algorithms of Roman M.J. et al. (1989), Devereux R. B. et al. (2012), Campens L. et al. (2014). **Results.** The data obtained in the main group was used to develop a modified method for the determination of NARD. The mean values by echocardiography and calculated values of the aortic root by modified method of this study were practically the same in the main group, whereas the mean value of NARD calculated by the methods of Roman M.J. et al. and Devereux R. B. et al. in this sample were significantly higher in relation to the listed values. As the NARD values, the UL NARD were significantly higher for all evaluated algorithms in comparison with the modified method. In the group of patients with UCCTD, 13 cases of aortic root dilation were found according to the method of Roman M.J., compared to 19 cases by the modified method. At the same time, 3 patients with aortic root enlargement by the Devereux method had 7 points of systemic involvement, thus corresponding to the Ghent criteria of Marfan syndrome. The methods of Campens L. and Devereux R. B. were less sensitive, revealing only 5 and 1 patients with aortic root dilatation, respectively. **Conclusions.** The results of the study demonstrate that, in order to obtain more reliable information on the condition of the root of the aorta and its proper values, the modified method obtained in the course of the study can be used. This method is more sensitive in detecting the enlargement of the aortic root in CCTD and in diagnosing syndromic CCTD.

Расширение восходящего отдела аорты встречается при многих заболеваниях, таких как артериальная гипертензия, ИБС, пороки и аномалии развития сердца, наследственные нарушения соединительной ткани, включая недифференцированную дисплазию соединительной ткани (НДСТ), и др. Более 40% пациентов с аневризмами грудной аорты не предъявляют каких-либо жалоб на момент постановки диагноза [1, 2]. Асимптомность течения данной патологии и отсутствие клинических признаков вплоть до развития острого аортального синдрома – причины поздней диагностики расширения корня аорты (РКА) [3]. Согласно рекомендациям стандартом диагностики РКА принято считать трансторакальную (ТТ) ЭхоКГ, при этом предельно допустимое значение размера корня аорты определено, как 3,7 см [4, 5]. Общеизвестно влияние на данный показатель возраста и пола [6], что имеет важное значение для диагностики, прогноза и определения показаний к хирургическому лечению [7–20]. Кроме того, следует учитывать, что у пациентов, имеющих наследственные ФР, осложнения развиваются при значительно меньших размерах, чем в популяции [21–24].

Применительно к ТТ ЭхоКГ для диагностики РКА используется способ, предложенный Roman M.J. с соавт. (1989), с расчетом индивидуальных должных значений диаметра корня аорты (ДКА) и указанием пределов «нормальности». Данный способ позволяет учитывать площадь поверхности тела (ППТ) и возраст пациента [11]. В относительно недавно опубликованных работах имеются другие способы диагностики

РКА. Способ Devereux R. B. с соавт. (2012) отличается тем, что ДКА рассчитывается с учетом не только возраста и ППТ, но и пола пациента [6]. Способ расчета ДКА Campens L. с соавт. (2014) представляет собой гендерспецифическую многомерную регрессионную модель эталонных значений диаметра корня аорты (ДКА), которая также учитывает пол, возраст и ППТ пациента. По результатам исследования представлены номограммы для расчета предельно допустимых размеров аорты [25].

По нашим данным, у части лиц с НДСТ аорта имеет больший размер, чем в популяции [26, 27]. НДСТ не включены в международные классификаторы болезней. Соответственно, при разработке представленных зарубежных авторами способов оценки ДКА пациентов с НДСТ (потенциально имеющих более широкий корень аорты) прицельно не выявляли, из референтных групп не исключали. Это позволяет предположить неточность разработанных способов оценки ДКА (и может рассматриваться, как их общий недостаток). Данное предположение подтверждается представленными в этих исследованиях критериями включения. В выборку Roman M.J. с соавт. (1989) были включены родственники больных с синдромом Марфана (СМ) и пролапсом митрального клапана [11]. В выборку исследования Devereux R. B. с соавт. (2012) были включены в том числе лица из исследования Roman M.J. с соавт. (1989). Обращает на себя внимание, что их рост и рост других участников исследования достигал 1,91 м; 2,06 м; 1,98 м, что, безусловно, не является патологией, но позволяет задуматься над возможным

включением пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [6]. Родственники пациентов с СМ могут иметь единичные признаки патологии [28], при этом данным признаком может быть только высокий рост этих пациентов. Потенциально данные лица имеют РКА либо склонны к развитию РКА [29]. В исследование Campens L. с соавт. (2014) были включены лица, подвергшиеся рутинному обследованию сердечно-сосудистой системы на предмет скрининга наследственных заболеваний, обследования перед хирургическим лечением несердечно-сосудистой патологии, оценки сердечно-сосудистой системы для получения разрешения на занятия спортом, исключения перикардитов или эндокардитов, а также пациенты, находящиеся под наблюдением у кардиолога по разным причинам, не относящимся к патологии аорты, требующим ультразвукового обследования сердца (предшествующая химиотерапия, ревматические заболевания, аритмия, атеросклеротическая болезнь сердца) [25]. При этом средние значения АД в референтной группе составили $129 \pm 17,3$ мм рт.ст., что говорит о вероятности включения лиц с артериальной гипертензией, которая, как известно, является ФР формирования РКА [3].

Целью настоящего исследования была разработка модифицированного способа определения ДДКА на выборке лиц без ДСТ и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

В простое одномоментное исследование были включены 464 практически здоровых добровольца, проходивших обследования в рамках ежегодных медицинских осмотров в поликлинике ЗСМЦ ФМБА России и клинике ФГБОУ ВО ОмГМУ, мужчины и женщины в возрасте от 15 до 65 лет. Лица с синдромными формами ДСТ в исследование не включались.

Всем включенным в исследование проводились общеклиническое обследование, ТТ ЭхоКГ и расчет ДДКА. Общеклиническое обследование заключалось в детальном расспросе больного, антропометрическом исследовании с расчетом ППТ по формуле DuBois D., DuBois E. F. (1916) и выявлении внешних признаков ДСТ [30, 31]. Для выявления внутренних признаков ДСТ анализировались амбулаторные карты обследуемых с оценкой имеющихся результатов обследований (рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических исследований).

Наличием НДСТ считали соответствие одному из фенотипов ДСТ (марфаноподобный, марфаноидная внешность, элерсоподобный, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый, повышенная диспластическая стигматизация) – согласно рекомендациям РКО либо по совокупности внешних

и внутренних признаков, имевших показатель прогноза течения ДСТ 17 и более баллов (рекомендации РКО, 2012; Национальные рекомендации РНМОТ, 2016) [30, 31]. В соответствии с этим обследуемая выборка делилась на 2 группы: основная группа – лица без ДСТ, группа НДСТ. Данные, полученные при обследовании основной группы, использовались для разработки модифицированного способа определения ДДКА.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась для исключения патологии сердца и определения фактического ДКА. Размер корня аорты определялся согласно современным рекомендациям по ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси на уровне синусов Вальсальвы в диастоле согласно принципу *leading edge – to leading edge* [4, 32–34].

Расчет ДДКА производился по формуле Roman M. J. с соавт. (1989) с учетом возраста и ППТ обследуемого, а также по формуле Devereux R. B. с соавт. (2012) с учетом возраста, пола и ППТ [6, 11]. При сравнении ДДКА с фактическими значениями, полученными при ЭхоКГ, расширение аорты диагностировали при отклонении фактического значения на 2 и более стандартных отклонения от ДДКА для соответствующих возрастных групп. Предельно допустимые значения ДДКА (ПД ДДКА) были рассчитаны согласно алгоритмам Roman M. J. с соавт. (1989), Devereux R. B. с соавт. (2012), Campens L. с соавт. (2014) [6, 11, 25].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы «SPSS v. 13.00». Оценивали характер распределения данных. При нормальном распределении данные представляли, как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, при распределении отличном от нормального – как медиану и 25 и 75 перцентиль, сравнение средних значений проводили при помощи t-теста Стьюдента или критерия Манна-Уитни, соответственно. Для определения связи между признаками использовался корреляционный анализ Пирсона. Для определения значимости переменных и их коэффициентов в математической модели использовался пошаговый множественный регрессионный анализ. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05; при $p < 0,05$ принималась альтернативная нулевая статистическая гипотеза.

Результаты

Согласно результатам обследования из 464 добровольцев 256 (122 женщины и 134 мужчины) не имели НДСТ. Они составили основную группу. НДСТ диагностирована у 208 человек (группа НДСТ, 106 женщин и 102 мужчины), что составило 44,8% обследуемой выборки. Характеристики групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики групп

Показатель	Основная группа (n=256)	Группа НДСТ (n=208)
Мужчины, n (%)	134 (52,3)	102 (49)
Возраст, лет	35(24;45)	25(20;37)*
Рост, см	172,1±9,8	173,7±9,9
Вес, кг	74,7±15,2	63,8±12,6*
ППТ, м2	1,87±0,22	1,76±0,20*
Количество баллов АСТ	6,3±5,6	43,5±17,7

* – p<0,001 при сравнении с основной группой.

Таблица 2. Коэффициенты переменных в регрессионной модели по прогнозированию размеров корня аорты

Показатель	Коэффициент	p
Константа	1,925	<0,001
Пол	–0,193	<0,001
Возраст	0,009	<0,001
ППТ	0,574	<0,001

ППТ – площадь поверхности тела, переменная пол – 1 для мужчин, 2 – для женщин.

Таблица 3. Значения диаметра корня аорты, определенные разными способами в основной группе

Показатель	Среднее значение	p			
		ДКА	ДДКА Мод.	ДДКА Roman M. J.	ДДКА Devereux R. B.
ДКА	3,04±0,32	–	1,0	0,001	<0,001
ДДКА Мод.	3,03±0,23	1,0	–	0,001	<0,001
ДДКА Roman M. J.	3,13±0,28	0,001	0,001	–	<0,001
ДДКА Devereux R. B.	3,21±0,24	<0,001	<0,001	<0,001	–

ДДКА – должный диаметр корня аорты, рассчитанный согласно модифицированному способу, способам Roman M. J. с соавт. (1989), Devereux R. B. и соавт. (2012).

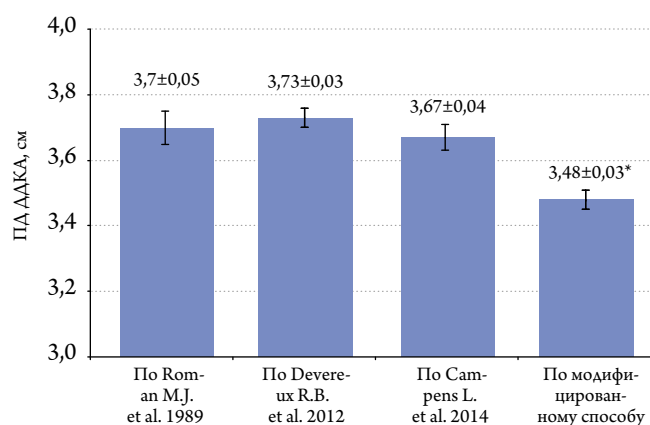
Данные, полученные при обследовании основной группы, использовались для разработки модифицированного способа определения ДДКА. Выявлены корреляционные связи между диаметром корня аорты и полом, возрастом, ростом, весом, ППТ, систолическим и диастолическим артериальным давлением обследуемых ($r=-0,52$ $r=0,35$ $r=0,49$ $r=0,64$ $r=0,64$ $r=0,31$ и $r=0,36$, соответственно, $p<0,001$ для всех). При пошаговом многофакторном регрессионном анализе в качестве значимых переменных были определены только пол, возраст и ППТ. Результаты приведены в таблице 2.

Данная модель определяла более 50% вариабельности ДКА ($R=0,73$, $R^2=0,54$, $p<0,001$, стандартная ошибка определения $\pm 0,22$).

При помощи полученных при математическом анализе данных модифицированное значение ДДКА может быть рассчитано (на основании уравнения линейной регрессии): $ДДКА = 1,925 + 0,009 \times \text{возраст} + 0,574 \times \text{ППТ} - 0,193 \times \text{пол}$ (1), где ДДКА – должный диаметр корня аорты (см), возраст – возраст пациента (лет), ППТ – площадь поверхности тела (м^2), пол – 1 для мужчин, 2 – для женщин. В соответствии с полученной моделью при оценке результатов ЭхоКГ нормальным следует считать фактический ДКА, не выходящий за пределы 2 стандартных ошибок определения ($\pm 0,44$ см) от должного значения, полученного при расчете на основании представленной формулы.

Средние значения фактического ДКА в основной группе и рассчитанные согласно полученному моди-

фицированному способу, а также способам Roman M. J. и Devereux R. B. представлены в таблице 3. При использовании модифицированного способа средние фактические и расчетные значения размера корня аорты не различались и составили $3,04\pm 0,32$ см против $3,03\pm 0,23$ см ($p=1$) соответственно, тогда как среднее значение расчетного показателя по способам Roman M. J. с соавт. и Devereux R. B. с соавт. в данной выборке были достоверно выше как в сравнении с фактическим диаметром корня аорты ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно), так и с рассчитанным на основании



Данные представлены как среднее значение ± 2 стандартные ошибки.

* $p<0,001$ при сравнении с другими алгоритмами.

Рис. 1. Сравнение предельно допустимых значений ДКА, рассчитанных разными способами в основной группе

Таблица 4. Значения диаметра корня аорты, определенные разными способами в группе НДСТ

Показатель	Среднее значение	Р			
		ДКА	ДДКА Мод.	ДДКА Roman M. J.	ДДКА Devereux R. B.
ДКА	2,96±0,31	-	0,033	0,823	<0,001
ДДКА Мод.	2,91±0,21	0,033	-	0,033	<0,001
ДДКА Roman M. J.	2,96±0,25	0,823	0,028	-	<0,001
ДДКА Devereux R. B.	3,10±0,22	<0,001	<0,001	<0,001	-

ДДКА – должный диаметр корня аорты, рассчитанный согласно модифицированному способу, способом Roman M. J. с соавт. (1989), Devereux R. B. с соавт. (2012).

Таблица 5. Число пациентов с расширением корня аорты в группе НДСТ, выявленных при использовании разных способов оценки (n=208)

Способы оценки величины корня аорты	n	%
По Roman M. J. (1989)	13	6,3
По Devereux R. B. (2012)	1	0,5
По Campens L. (2014)	5	2,4
По модифицированному способу	19	9,1

полученного уравнения регрессии ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, значения, полученные при использовании способа Devereux R. B. с соавт., были значимо выше даже расчетных значений по Roman M. J. с соавт. ($p < 0,001$).

На рисунке 1 представлено сравнение ПД ДДКА, рассчитанных с использованием модифицированного способа и способов Roman M. J. с соавт, Devereux R. B. с соавт., Campens L. с соавт. в основной группе. Как и значения ДДКА, значения ПД ДДКА были значимо выше при расчете по всем оценивавшимся алгоритмам в сравнении с модифицированным способом. При этом значимых различий между предельно допустимыми значениями по способам Roman M. J. и Devereux R. B., Roman M. J. и Campens L. не было ($p = 0,32$, $p = 0,27$ соответственно). Предельно допустимые значения, полученные по способу Devereux R. B., были значимо выше, чем при расчете по Campens L. ($p < 0,01$).

Фактический ДКА, определенный при помощи ЭхоКГ, в группе НДСТ ($n = 208$) в среднем оказался значимо меньше, чем в основной группе ($p < 0,05$), что объясняется наличием значимых различий между группами по возрасту и ППТ. Пациенты основной группы были значимо старше пациентов группы НДСТ, имели более высокий показатель ППТ и теоретически должны были иметь большие значения фактического ДКА. Среди пациентов группы НДСТ фактические значения ДКА были значимо ниже должных, рассчитанных по способу Devereux R. B. ($p < 0,001$), практически полностью совпадали с долж-

ными при расчете по Roman M. J. ($p = 0,823$) и были значимо ниже при оценке по модифицированному способу ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 5 демонстрирует число пациентов с РКА, выявленным при использовании разных способов в группе НДСТ. Согласно способу Roman M. J. в группе пациентов с НДСТ было выявлено 13 случаев расширения корня аорты против 19, полученных при использовании модифицированного способа. При этом 3 пациента, имеющие РКА при оценке новым способом имели 7 баллов системной вовлеченности, тем самым соответствуя Гентским критериям СМ [24]. Методы Campens L. и Devereux R. B. оказались менее чувствительными, выявив только 5 и 1 пациента с РКА соответственно.

Обсуждение

При сравнении должных и фактических величин корня аорты внутри групп было выявлено, что расчеты ДКА общепринятыми способами достоверно превышают должные его значения у здоровых лиц без наследственных нарушений соединительной ткани, а в группе НДСТ способ Roman M. J. указывает на «нормальность» средних значений ДКА, в то время как при оценке по методу Devereux R. B. они остаются достоверно выше фактических даже в этой группе.

Подтверждением включения лиц с НДСТ и возможным РКА в референтные группы при разработке способов определения ДДКА зарубежными авторами является отсутствие значимых различий между ДКА и ДДКА при оценке по Roman M. J. в группе НДСТ. Значимо более высокий ДДКА, определенный по методу Devereux R. B., в обеих группах и отсутствие значимых различий между ПД ДДКА, оцененными по методам Roman M. J. и Devereux R. B., может свидетельствовать о большей вариабельности данных в этих исследованиях, обусловленной наличием лиц с РКА. Возможность завышения ДДКА при использовании метода Campens L. подтверждает отсутствие значимых различий ПД ДДКА в сравнении с данными, полученными методом Roman M. J. в группе лиц без НДСТ.

Согласно современным рекомендациям предельно допустимым значением ДКА, определенным при ТТ ЭхоКГ, является 3,7 см [4, 5], о чем говорят и полученные данные о ПД ДКА, рассчитанные общепринятыми способами. По нашим данным, при расчете по ДКА модифицированным способом среднее значение ПД ДКА составило 3,5 см.

Принимая во внимание приведенные выше рассуждения, модифицированный способ, разработанный нами, является более чувствительным в выявлении изменений корня аорты в популяции, включая лиц с НДСТ.

Точность прогнозирования диаметра корня аорты при помощи представленного способа ($R^2=0,54$) сопоставима с другими алгоритмами [6, 11]. При этом применение данной модели позволяет выявлять большую долю пациентов с РКА. Согласно модифицированной модели среди пациентов с НДСТ фактический диаметр корня аорты оказался выше должного у 9% пациентов,

что сопоставимо с данными ранних исследований [26]. У ряда больных с помощью модифицированного способа становится возможным диагностировать синдромную форму ДСТ (синдром Марфана).

Заключение

При разработке способов определения ДКА включение в исследуемую выборку лиц с НДСТ, потенциально имеющих РКА, значительно влияет на формируемые в ходе анализа данные о нормальных размерах корня аорты. Для получения более надежной информации о состоянии корня аорты и его должных величинах может быть использован предлагаемый модифицированный способ, полученный при обследовании здоровых лиц без НДСТ. Указанный способ более чувствителен в выявлении РКА, которое имеет место при НДСТ почти у каждого 10-го пациента, и, возможно, в диагностике синдромных форм ДСТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Lawrie GM, Earle N, DeBakey ME. Long-term fate of the aortic root and aortic valve after ascending aneurysm surgery. *Ann Surg.* 1993;217 (6):711–20. PMID:8507117
2. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ, Hess KR. 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 (5 Pt 1):659–73; discussion 673–674. PMID:2811404
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010;121 (13):e266–369. DOI:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e
4. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP 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. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015;28 (2):119–82. DOI:10.1016/j.echo.2014.11.015
5. De Backer J, Loeys B, Devos D, Dietz H, De Sutter J, De Paepe A. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genetics in Medicine.* 2006;8 (7):401–8. DOI:10.1097/01.gim.0000223550.41849.e3
6. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV et al. Normal Limits in Relation to Age, Body Size and Gender of Two-Dimensional Echocardiographic Aortic Root Dimensions in Persons ≥ 15 Years of Age. *The American Journal of Cardiology.* 2012;110 (8):1189–94. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.05.063
7. Vriz O, Driussi C, Bettio M, Ferrara F, D'Andrea A, Bossone E. Aortic Root Dimensions and Stiffness in Healthy Subjects. *The American Journal of Cardiology.* 2013;112 (8):1224–9. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.05.068
8. Burman ED, Keegan J, Kilner PJ. Aortic Root Measurement by Cardiovascular Magnetic Resonance: Specification of Planes and Lines of Measurement and Corresponding Normal Values. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2008;1 (2):104–13. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.108.768911
9. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, Blücher S, Rapp K, Bernhardt TM et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2002;123 (6):1060–6. DOI:10.1067/mtc.2002.122310
10. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, Meng J, Jow VM, Jacobs A et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: Age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* 2008;2 (5):298–308. DOI:10.1016/j.jcct.2008.08.002
11. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *The American Journal of Cardiology.* 1989;64 (8):507–12. DOI:10.1016/0002-9149(89)90430-X
12. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic reference values for aortic root size: the Framingham Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8 (6):793–800. PMID:8611279
13. Wolak A, Gransar H, Thomson LEJ, Friedman JD, Hachamovitch R, Gutstein A et al. Aortic Size Assessment by Noncontrast Cardiac Computed Tomography: Normal Limits by Age, Gender, and Body Surface Area. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2008;1 (2):200–9. DOI:10.1016/j.jcmg.2007.11.005
14. Kälsh H, Lehmann N, Möhlenkamp S, Becker A, Moebs S, Schmermund A et al. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: Results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *International Journal of Cardiology.* 2013;163 (1):72–8. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.05.039
15. Lu T-LC, Huber CH, Rizzo E, Dehmeshki J, von Segesser LK, Qanadli SD. Ascending aorta measurements as assessed by ECG-gated multi-detector computed tomography: a pilot study to establish normative values for transcatheter therapies. *European Radiology.* 2009;19 (3):664–9. DOI:10.1007/s00330-008-1182-8
16. Mao SS, Ahmadi N, Shah B, Beckmann D, Chen A, Ngo L et al. Normal Thoracic Aorta Diameter on Cardiac Computed Tomography in Healthy Asymptomatic Adults. *Academic Radiology.* 2008;15 (7):827–34. DOI:10.1016/j.acra.2008.02.001
17. Tsang JF, Lytwyn M, Farag A, Zeglinski M, Wallace K, daSilva M et al. Multimodality Imaging of Aortic Dimensions: Comparison of Transthoracic Echocardiography with Multidetector Row Computed Tomography: Multimodality Cardiac Imaging of the Aor-

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



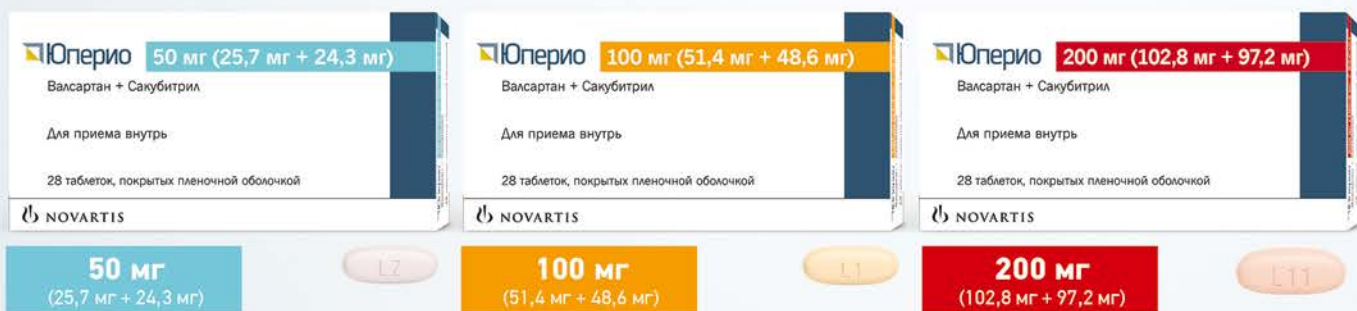
- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{§*1}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юперิโอ®

Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО
Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532.

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** Внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Билирубин широк и холестерин. Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшать или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипонатриемия или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (>10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-10%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипонатриемия, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Не часто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата Юперิโอ с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, ситидифилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, флуидифацином, цилостазолом) или MPR2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией (включая инструкцию по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и нелипидизина ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

* По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. § Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.

ООО «Новартис Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.

Тел.: +7 495 967 12 70, факс: +7 495 967 12 68

www.novartis.ru

994054/УПЕ/АИ/0718/0

- ta. Echocardiography. 2012;29 (6):735–41. DOI:10.1111/j. 1540-8175.2012.01666. x
18. Garcier J-M, Petitcolin V, Filaire M, Mofid R, Azarnouch K, Ravel A et al. Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2003;25 (3–4):322–9. DOI:10.1007/s00276-003-0140-z
19. Muraru D, Maffessanti F, Kocabay G, Peluso D, Bianco LD, Piasentini E et al. Ascending aorta diameters measured by echocardiography using both leading edge-to-leading edge and inner edge-to-inner edge conventions in healthy volunteers. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2014;15 (4):415–22. DOI:10.1093/ehjci/jet173
20. Quint LE, Liu PS, Boohar AM, Watcharotone K, Myles JD. Proximal thoracic aortic diameter measurements at CT: repeatability and reproducibility according to measurement method. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2013;29 (2):479–88. DOI:10.1007/s10554-012-0102-9
21. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and Genetic Features of Ehlers – Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type. *New England Journal of Medicine*. 2000;342 (10):673–80. DOI:10.1056/NEJM200003093421001
22. Paeppe AD, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *British Journal of Haematology*. 2004;127 (5):491–500. DOI:10.1111/j. 1365-2141.2004.05220. x
23. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Lindor NM, Cherry KJ, Noel AA et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: A 30-year experience. *Journal of Vascular Surgery*. 2005;42 (1):98–106. DOI:10.1016/j. jvs. 2005.03.053
24. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2010;47 (7):476–85. DOI:10.1136/jmg. 2009.072785
25. Campens L, Demulier L, De Groote K, Vandekerckhove K, De Wolf D, Roman MJ et al. Reference Values for Echocardiographic Assessment of the Diameter of the Aortic Root and Ascending Aorta Spanning All Age Categories. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114 (6):914–20. DOI:10.1016/j. amjcard. 2014.06.024
26. Друк И.В., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Дрокина О.В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. *Лечащий Врач*. 2014; (6):72. [Druk I. V., Nechaeva G. I., Lyalukova E. A., Drokina O. V. Cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, factors of formation. *Lechashchij vrach*. 2014;6:72–5.]
27. Семенова Е.В., Семенкин А.А., Чиндарева О.И., Нечаева Г.И., Потапов В.В., Живилова Л.А. и др. Оптимизация подхода к определению расширения корня аорты при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Кардиология: Новости, Мнения, Обучение*. 2017; (1 (12)): 35–9. [Semenova E. V., Seminkin A. A., Chindareva O. I., Nechaeva G. I., Potapov V. V. et al. Optimization of the approach to determining the dilatation of the aortic root in congenital connective tissue disorders. *Cardiology: news, opinions, training*. 2017;1 (12):35–9.]
28. Bruno L, Tredici S, Mangiavacchi M, Colombo V, Mazzotta GF, Sirtori CR. Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with Marfan's syndrome and in their relatives. Comparison with the cardiac abnormalities in patients with kyphoscoliosis. *Heart*. 1984;51 (2):220–30. DOI:10.1136/hrt. 51.2.220
29. Milewicz DM, Grossfeld J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95 (5):2373–8. DOI:10.1172/JCI117930
30. Малев Э.Г., Березовская Г.А., Парфенова Н.Н., Реева С.В., Лунева Е.Б., Беяева Е.Л. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр). *Российский Кардиологический Журнал*. 2013; (1 (99)): 1–32. [Malev E. G., Berezovskaya G. A., Parfenova N. N., Reeva S. V., Luneva E. B., Belyaeva E. L. et al. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment: Russian recommendations (1 revision). *Russian Journal of Cardiology*. 2013;99 (1):1–32.]
31. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Громова О.А. и др. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2016;11 (1):2–76. Martynov A. I., Nechaeva G. I., Akatova E. V., Ver-shinina M. V., Viktorova I. A., Gromova O. A. et al. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical news of the North Caucasus*. 2016;11 (1):2–76. DOI:10.14300/mnnc. 2016.11001
32. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L 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;16 (3):233–71. DOI:10.1093/ehjci/jev014
33. 2014 ESC 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 European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35 (41):2873–926. DOI:10.1093/eurheartj/ehu281
34. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11 (8):645–58. DOI:10.1093/ejehocardi/jeq056

Материал поступил в редакцию 18/04/2018