

Юдина О.А.¹, Трисветова Е.Л.²
ФИБРОМУСКУЛЯРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

¹УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска,

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Введение

Фибромускулярная дисплазия (ФМД) является редкой ангиопатией, описанной преимущественно у женщин молодого и среднего возраста. Поражение сосудов носит невоспалительный и неатеросклеротический характер, приводит к стенозу, окклюзии, формированию аневризмы и диссекции артерий малого и среднего калибра. Распространенность ФМД неизвестна, по мнению исследователей, диагностируют примерно 4 случая на 1000 населения.

Первое описание ФМД опубликовали в 1938 г. W. Leadbetter, L. Burkland, представив случай тяжелой артериальной гипертензии у мальчика 5,5 лет с аномалией почечной артерии. В 1958 г. McCormack et al. после анализа наблюдения за тремя пациентами с артериальной гипертензией и стенозом почечных артерий, предложили термин «фибромускулярная дисплазия». В последующие годы было продолжено патологоанатомическое и ангиографическое изучение ФМД, и на основании результатов исследований предложена классификация типов поражения почечных артерий в зависимости от измененного слоя артериальной стенки: интимы, меди, адвентиция. Дисплазия меди, в свою очередь, подразделялась на медиальную, перимедиальную, гиперпластическую медиальную ФМД.

В 2012 г. опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению ФМД сосудов различных бассейнов, разработанные на основании наблюдения за регистром из 447 пациентов в США.

Причины ФМД неизвестны, поскольку, как при других редких болезнях, собрать большую когорту пациентов для исследования не представлялось возможным. Опубликованные данные о вероятных факторах, влияющих на появление ФМД, в небольших группах населения противоречивы. Отмечают гендерную детерминированность, в большинстве наблюдений ФМД описана у худых женщин в возрасте 15-50 лет. Обсуждалось влияние гормональных факторов, вместе с тем, не доказана связь с количеством беременностей, приемом оральных контрацептивов или других гормональных препаратов.

Результаты проспективного исследования, выполненного у 168 пациентов, в том числе 92,3% женщины, показали, что ФМД встречается в любой возрастной группе. Несмотря на то, что нередко ФМД относят к болезням детского и юношеского возраста, средний возраст пациенток составил 52,1±9,2 лет, а максимальный - 84 года. В группе исследованных у 62,3% женщин наблюдали менопаузу. Эпизод неатеросклеротической спонтанной диссекции коронарной артерии подтверждали ангиографическим

исследованием, оценку которого давали опытные интервенционные кардиологи. Клинически у всех пациентов диагностирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в 26,1%, желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков в 3,6% случаев. ФМД выявлена у 72,0% пациентов. Большинство (134/168) пациентов до эпизода инфаркта миокарда лечились консервативно, эффект от которого наблюдали в виде спонтанного выздоровления или рецидивирования симптомов спонтанной диссекции коронарной артерии.

Среди факторов риска, участвующих в развитии ФМД, указывали курение.

Считают, что с синдромом Элерса-Данло IV типа, синдромом Альпорта, феохромоцитомой, нейрофиброматозом, коарктацией аорты и другими наследственными и, вероятно, многофакторными нарушениями соединительной ткани сопряжено развитие ФМД.

Многие авторы относят ФМД к генетическим заболеваниям (OMIM, 135580), обусловленным нарушениями строения и метаболизма соединительной ткани. Описана мутация гена *COL31A* гена, трансформирующего фактора роста (*TGF*)- β рецепторов 1 и 2, *ACTA2*. В семьях с мутацией указанных генов отмечали мультифокальные сосудистые изменения (расслаивающаяся аневризма восходящей грудной аорты, диссекция сонной или позвоночной артерии), а также семейную историю внезапной сердечной смерти. Существуют наблюдения семейного характера ФМД у родственников первой линии, аутосомно-доминантном наследовании (в 60% случаев) с переменной пенетрантностью. Фенотип заболевания достаточно изменчив, вероятно, взаимодействие генотипа и факторов окружающей среды влияет на появление сосудистых нарушений.

Классификация ФМД

За годы исследования ФМД предложено несколько классификаций гистологических изменений, выявленных в различных сосудистых бассейнах (табл.1 и 2). При ФМД сужение просвета сосуда происходит в результате концентрического или эксцентрического отложения коллагена в просвете сосуда, при этом наблюдают фрагментацию и уменьшение толщины внутренней эластической мембраны. Патологические изменения локализуются в артериях среднего и мелкого калибра в виде монофокального, мультифокального или тубулярного стеноза. К редкому типу относят поражение интимы и периартериальное, которое встречается чаще в детском возрасте.

Таблица 1 - Гистологическая классификация и доля типов ФМД в исследованиях French / Belgian Consensus (2012) и результатах анализа American Heart Association (2014)

Гистологические данные	Ангиографические данные	
Harrison and McCormack (1971)	French/Belgian Consensus (2012)	American Heart Association (2014)
Медиа	Мультифокальные	Мультифокальные
- медиальная фиброплазия (60-70%)		
- перимедиальная фиброплазия (15-25%)		

- медиальная гиперплазия (5-15%)		
Интимальная фиброплазия (1-2%)	Монофокальная (<1 см) Тубулярная (≥1 см)	Фокальные
Адвентициальная фиброплазия (<1%)		

В случае фокальных изменений обычно наблюдают несколько зон ФМД (например, почечная и сонная артерия у одного пациента). Фокусная и мультифокальная локализация поражения сосудов может возникнуть у одного пациента.

Таблица 2 – Классификация ФМД 2014 American Heart Association

Характер исследования	Мультифокальная ФМД	Фокальная ФМД
Ангиографические признаки	Чередование дилатации и сужения просвета сосуда (бусы) В области дилатации просвет сосуда больше чем в зоне неизменного сосуда Локализация изменений часто в среднем и дистальном отделе сосуда (почечных и позвоночных артерий), но могут локализоваться в любом сегменте Изменения могут возникнуть в любом сосуде организма	Фокальный концентрический тубулярный стеноз
Гистологические признаки	Медиальная фиброплазия (наиболее распространенная) Перимедиальная фиброплазия (редко)*	Интимальная фиброплазия (наиболее распространенный) Адвентициальная (периартериальная) фиброплазия (редко) Медиальная гиперплазия (редко)
Сочетанные данные	Аневризма, диссекция, извитость артерий среднего калибра; могут присутствовать мультифокальные и фокальные поражения у одного пациента	

Примечание *- редкая форма ФМД описана у девушек и девочек (преимущественно 5-15 лет), отмечают немногочисленные «бисерные» проявления в почечных артериях, с отложением коллагена в наружной части медиального слоя.

Клинические проявления

Клинические признаки зависят от сосудистого бассейна с пораженной артерией, типа ФМД, и вызванных гемодинамических нарушений. К часто диагностируемому относится поражение артерий почечных, сонных, чревного ствола, обуславливающего соответствующие клинические симптомы: артериальная гипертензия, нарушения мозгового кровотока, нарушения кровоснабжения органов пищеварения (табл.3).

По данным регистра ФМД США поражение коронарных артерий относится к редкой локализации (3,4%) (табл.3). ФМД коронарных артерий может протекать бессимптомно; с клиническими признаками, подобными другим заболеваниям (системные васкулиты, атеросклероз, синдром Элерса-Данло и т.п.); или манифестировать внезапной сердечной смертью, острым коронарным синдромом, разрывом аневризмы. Причиной развития инфаркта миокарда является диссекция пораженной коронарной артерии, с

частой локализацией в области среднего и дистального сегмента левой передней нисходящей артерии.

По данным судебно-медицинской экспертизы у лиц с внезапной сердечной смертью гистологическими методами обнаруживали ФМД коронарных артерий. В описанных случаях патологические изменения, характерные для ФМД, выявили в артериях, кровоснабжающих синоатриальный и атриовентрикулярный узел. Как правило, до эпизода внезапной сердечной смерти прижизненно у пациентов не отмечали клинических признаков ФМД коронарных артерий. Следует отметить, что внезапная сердечная смерть в регистре США отмечена в 19,8% случаев у родственников первой и второй линии среди пациентов с ФМД.

Таблица 3 - Распространенность сосудистых изменений, аневризмы или диссекции артериальных сосудов в регистре пациентов (n=447) с ФМД (США, 2012 г.)

Локализация артерии и характер изменений	Число случаев, n (%)
<i>Аневризма</i>	76/447 (17)
- почечной	25/76 (32,9)
- сонной	16/76 (21,1)
- аорты	15/76 (19,7)
- восходящей	6/76 (7,9)
- нисходящей	4/76 (5,9)
- абдоминальной	5/76 (6,6)
- чревной	12/76 (15,8)
- мозговой	9/76 (11,8)
- мезентериальной	5/76 (6,6)
- базиллярной	5/76 (6,6)
- позвоночной	2/76 (2,6)
- подключичной	2/76 (2,6)
- подколенной	2/76 (2,6)
<i>Диссекция</i>	88/447 (19,7)
- сонной	68 (75)
- почечной	19 (22)
- позвоночной	15 (17)
- мезентериальной	4 (4,5)
- коронарной	3 (3,4)
- чревной	2 (2,3)
- подвздошной	2 (2,3)

Примечание: все сосудистые бассейны пациента в случае аневризмы либо диссекции артерии не были исследованы

Коронарные проявления ФМД являются новой областью клинических исследований. Нередко ФМД коронарных артерий выявляют при наличии поражения других артерий бассейнов.

Прижизненная диагностика ФМД коронарных артерий вызывает трудности, в связи с тем, что дистальное поражение коронарной артерии с сужением просвета и резким переходом от зоны с нормальным диаметром к фокусу стенозирования может быть связано с атеросклеротическим процессом, извитостью сосуда или диссекцией. К тому же при редкой патологии не достаточный практический опыт исследователя не позволяет дифференцировать заболевания разной этиологии. Учитывая возможное мультифокальное поражение артерий различных сосудистых бассейнов, при выявлении фокальных изменений артерий рекомендуют выполнить ангиографическое исследование с «головой до тазовой области».

Результаты собственных исследований

Цель исследования

Изучить при аутопсии долю и тип ФМД коронарных артерий.

Материал и методы

Изучены сердца, полученные от трупных доноров. Причиной смерти у всех доноров явилась смерть мозга. Сердца, эксплантированные при мультиорганном заборе для изготовления аортальных аллографтов, при визуальной оценке не имели патологии. Общее количество исследований составило 200 сердец, возраст умерших 10-74 год, средний возраст $40,2 \pm 10,6$ года, в том числе мужчин 127 (63,5%), средний возраст $42,3 \pm 10,9$ года; женщин 73 (36,5%), средний возраст $39,3 \pm 10,2$ года.

Сердца взвешивали, определяли желудочковый индекс (ЖИ) по А.М. Лифшицу (1979) (вес правого желудочка - ПЖ/вес левого желудочка - ЛЖ, норма 0,43-0,58). Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), стенок правого и левого желудочка на уровне средней трети. Оценивали ход коронарных артерий, характер ветвления и окончания основных стволов венечных артерий, изучали доминантность кровоснабжения сердца. Выделяли сегменты (по методике Д. Пангоните) и выполняли световую микроскопию правой и левой коронарных артерий.

Результаты исследования

Минимальная масса эксплантированных сердец составила 104 г, максимальная 720 г, средняя масса $356,4 \pm 90,5$ г. В 3 (1,5%) сердцах мужчин 30, 32 и 39 лет передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА) имела ныряющий ход.

Признаки гиперплазии интимы (ГИ) в различных сегментах правой коронарной артерии (ПКА) и ЛКА выявили при микроскопическом исследовании в 20 (10%) сердцах. Среди случаев с ГИ преобладали женщины (12 против 8 мужчин), средний возраст группы составил $39,5 \pm 9$ года. Средняя масса сердец составила 385 ± 100 г, ЖИ - 0,8 (признак преобладания массы правого желудочка). Степень выраженности и характер ГИ в исследованных сердцах различались - в 1 (0,5%) случае выявили адвентициальный фиброз, в 2 (1%) - циркулярный характер ГИ с уменьшением просвета артерии до 50%, в

остальных 17 (8,5%) - ГИ составляла до $\frac{1}{4}$ длины окружности без стеноза просвета артерии. В интима этих коронарных артерий под эндотелиальными клетками наблюдали циркулярно расположенные гладкомышечные клетки, отграниченные от меди эластической мембраной. При сопоставлении толщина слоя гладкомышечных клеток варьировала.

Следует отметить, что ГИ без стенозирования просвета коронарной артерии в 3 из 17 случаев сочеталась с изменениями меди сосуда, включающие накопление основного вещества соединительной ткани в виде гроздьевидных структур без тенденции к объединению, что можно интерпретировать как сочетание интимального и медиального типа ФМД артерий.

Таким образом, ФМД диагностировали в 10% случаев преимущественно у женщин.

Результаты исследований, выполненных при ФМД, свидетельствуют о том, что не всегда поражение коронарных (почечных, мозговых, висцеральных) артерий вызваны атеросклерозом. Многие пациенты не имеют факторов риска развития атеросклероза. Для дифференциальной диагностики при ангиографии следует учитывать локализацию патологического процесса: при атеросклерозе поражение преимущественно в проксимальной зоне сосуда, при ФМД – в срединной и дистальной зоне.

На момент установления диагноза ФМД, по литературным данным, средний возраст пациентов составляет 51,9 года (5-83 года).

К информативным диагностическим методам при ФМД относятся ангиографическое и доплеровское исследование сосудов, вместе с тем, отсутствие стеноза не позволяет исключить ФМД. Следует обращать внимание на турбулентность потока крови и извилистость хода артерии в срединной и дистальной зоне.

Литература

1. Ganesh S. K., Morissette R., Xu Z., et al.. Clinical and biochemical profiles suggest fibromuscular dysplasia is a systemic disease with altered TGF- β expression and connective tissue features *The FASEB Journal* 2014;28:(8):3313-3324.
2. Fibromuscular Dysplasia: State of the Science and Critical Unanswered Questions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1048-1078.
3. Persu A, Touze E, Mousseaux E, et al. Diagnosis and management of fibromuscular dysplasia: an expert consensus. *Eur J Clin Invest* 2012;42:338–347.
4. Olin J.W., Sealove B.A. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2011;53:826–836.
5. Liuri G., Provias T., Yang E.H. Fibromuscular Dysplasia of the Left Anterior Descending Coronary Artery. *JACC* 2012;5(4):e11-e12.
6. Olin J.W. Is Fibromuscular Dysplasia a Single Disease? *Circulation* 2012; 126: 2925-2927.