

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

2023 г.



Регистрационный номер № 115-1122

**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ РАЗРЫВА (РАССЛОЕНИЯ)
НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНЕВРИЗМ ГРУДНОЙ АОРТЫ**

Инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: академик НАН Беларуси, д-р. мед. наук, профессор, Ю.П. Островский, д-р. мед. наук, профессор А.С. Рудой, д-р. мед. наук, доцент С.В. Спиридонов, д-р. мед. наук, доцент В.В. Шумовец, канд. мед. наук, доцент О.А. Юдина, канд. мед. наук, доцент В.И. Севрукевич, канд. мед. наук А.С. Жигалкович, канд. б. наук Н.Н. Чакова, канд. б. наук Т.В. Долматович, Я.И. Валуженич, С.С. Ниязова.

Минск 2022

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкции) изложены методы диагностики, лечения и медицинской профилактики разрыва (расслоения) наследственных аневризм грудной аорты. Методы, изложенные в настоящей инструкции, могут быть использованы в комплексе медицинских услуг, направленных на оказание медицинской помощи пациентам с разрывом (расслоением) наследственных аневризм грудной аорты.

Инструкция предназначена для врачей-кардиологов, врачей-кардиохирургов, врачей-анестезиологов-реаниматологов и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с разрывом (расслоением) наследственных аневризм грудной аорты в стационарных и (или) амбулаторных условиях.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

Наследственные аневризмы грудной аорты представлены синдромными, несиндромными и спорадическими формами.

Синдромные аневризмы (расслоения) грудной аорты – аневризмы, имеющие генетическую гетерогенность и являющиеся следствием плейотропного действия гена при ряде заболеваний с согласованными критериями диагностики (например, при синдроме Марфана, Лойса-Дитца, Элерса-Данло сосудистого типа и др.) или других классифицированных заболеваниях моногенной природы.

Несиндромные или семейные аневризмы (расслоения) грудной аорты – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, общей характеристикой которых является системная патология соединительной ткани, предрасполагающая к преимущественному поражению грудной аорты.

Спорадические аневризмы (расслоения) грудной аорты – изолированные аневризмы (расслоения) грудной аорты при отсутствии синдромных признаков классических наследственных нарушений соединительной ткани и отягощенного семейного анамнеза по аневризмам (расслоениям) грудной аорты (т.е. при единичных случаях аневризмы в семье)

АД – артериальное давление

АРГА – аневризмы (расслоения) грудной аорты

ДАК – двустворчатый аортальный клапан

ДДА – должный диаметр аорты

КТ – компьютерная томография

ЛДС – синдром Лойса-Дитца

МРТ – магнитно-резонансная томография

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани

РА – расслоение аорты

СВСТ – системное вовлечение соединительной ткани

СМ – синдром Марфана

ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография

ФДА – фактический диаметр аорты

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДС – Элерса-Данло синдром

ЭхоКГ – эхокардиография

SD – стандартное отклонение

SEE – стандартная ошибка среднего, рассчитанная для используемой регрессионной модели (равна 0,261)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аневризма и расслоение аорты (I71).

Расслоение аорты (любой части) (I71.0).

Аневризма грудной части аорты разорванная (I71.1).

Аневризма грудной части аорты без упоминания о разрыве (I71.2).

Аневризма грудной и брюшной аорты разорванная (I71.5).

Аневризма грудной брюшной аорты без упоминания о разрыве (I71.6).

Аневризма аорты неуточненной локализации разорванная (I71.8).

Аневризма аорты неуточненной локализации без упоминания о разрыве (I71.9).

Синдром Марфана (Q87.4).

Синдром Элерса-Данло (Q79.6).

Синдром Лойса-Дитца.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый и подострый инфекционный эндокардит (I33.0).

Желудочно-кишечное кровотечение или высокий риск его рецидива (K92.2).

Внутри мозговое кровоизлияние, инфаркт мозга (I61, I63).

Аневризма аорты при болезнях, классифицированных в других рубриках (I79.0)

Острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Иные противопоказания, соответствующие таковым для медицинского применения медицинских изделий и лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в данной инструкции.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, РЕАКТИВОВ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И Т.Д.

Медицинские изделия, необходимые для выполнения инструментальной диагностики патологии грудного отдела аорты.

Медицинские изделия, необходимые для выполнения медико-генетического исследования.

Медицинские изделия, необходимые для выполнения патогистологического исследования.

Медицинские изделия и лекарственные средства, необходимые для выполнения хирургических операций на сердце и аорте.

Медицинские изделия и лекарственные средства, необходимые для осуществления медицинской профилактики.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ

1. Метод диагностики

Диагностика РА основана на оценке данных генеалогического анамнеза, анамнеза заболевания, жалоб пациента, результатов медицинского осмотра пациента, результатов лабораторных и инструментальных (включая рентгенологические и молекулярно-генетические) методов исследования.

1.1 Оценка данных генеалогического анамнеза, анамнеза заболевания включает:

1.1.1 выявление у родственников в генеалогическом анамнезе пациента клинических проявлений наследственных аортопатий: синдромных или несиндромных;

Синдромные АРГА – отмечают преимущественное вовлечение корня грудной аорты у лиц молодого возраста на фоне СВСТ, на основе которых сформированы их диагностические критерии.

Несиндромные или семейные АРГА в том числе, АРГА, ассоциированные с ДАК, – диагностируются на основании положительного семейного анамнеза АРГА, либо внезапной смерти у более чем одного члена семьи в отсутствие клинических синдромных признаков СМ, ЛДС, ЭДС сосудистого типа и других известных генетических синдромов.

1.1.2 оценку жалоб пациента (акцент на наличие, выраженность и локализацию болей);

1.2 Проведение медицинского осмотра

Медицинский осмотр включает выявление клинических симптомов, характерных для РА:

артериальная гипертензия;

асимметрия пульса;

диастолический шум вдоль правого края грудины;

неврологические нарушения;

цереброваскулярные нарушения;

периферическая нейропатия;

нарушение сознания;

параплегия.

1.3 Выполнение лабораторного исследования с определением уровня концентрации D-димера в крови:

При повышенном уровне D-димера, необходимо выполнение методов инструментальной диагностики.

При нормальном уровне D-димера, исключить заболевания и патологических состояния, имеющие сходные с РА проявления.

1.4 Инструментальные методы исследования

1.4.1 Методы визуализации:

Методом выбора при нестабильном состоянии пациента является чреспищеводная ЭхоКГ, при отсутствии возможности проведения выполняется компьютерная томография или магнитно-резонансная ангиография с введением контрастного вещества. Контрастная аортография выполняется, если планируется проведение хирургического медицинского вмешательства.

трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография – позволяет визуализировать расширение корня аорты, увеличение толщины стенок аорты, функцию аортального клапана, определить подвижный лоскут в просвете аорты;

селективная КТ-ангиография – определяет РА по наличию двух различных просветов, видимо разделенных интимальным лоскутом, либо по различной скорости (степени) контрастного затемнения;

магнитно-резонансная ангиография – определяет РА по наличию двойного контура между стенкой аневризмы и просветом аорты; позволяет оценить состояние стенок аорты, диаметр просвета, наличие тромбоцитарных масс и атероматозных изменений;

аортография – прямыми признаками РА являются: визуализация двух просветов (истинного и ложного), интимального лоскута, а непрямыми – деформация просвета аорты, расширение и деформация ее стенки, ненормальное отхождение сосудистых ветвей, наличие аортальной регургитации.

1.5 Патогистологическое исследование фрагментов аневризмы грудной аорты, полученных во время протезирования

На исследование направляют не менее 6 фрагментов, включая края резекции и зону расслоения (разрыва).

Выполняют описание зоны расслоения (разрыва), указывая длину, количество, локализацию, наличие тромбов в зоне расслоения (разрыва.)

Выполняют описание всех слоев стенки (интимы, меди, адвентиции) и объема патологического процесса.

Оценивают:

в зоне расслоения (разрыва) –

вид некроза;

распространённость некроза;

наличие признаков организации, эндотелизации щели расслоения,

прорастание *vasa vasorum* к зоне расслоения;

наличие и выраженность воспалительного инфильтрата, клеточный состав.

в интимае –

наличие/отсутствие атеросклероза, тромбов;

пролиферацию гладкомышечных клеток.

в меди –

состояние окончатых эластических мембран;

сохранность ядер гладкомышечных клеток;

наличие/отсутствие избытка экстрацеллюлярного матрикса и его характеристики (при наличии): транс- или интраламеллярную локализацию, степень выраженности и распространённость, состояние эластических волокон: фрагментация, коллапс при дополнительных окрасках (пентахром по Мовату, арсеин);

в адвентиции –

состояние *vasa vasorum*, их миграция в медию;

отсутствие/наличие склероза и воспалительной инфильтрации (характер клеточного инфильтрата и выраженность).

В сложных диагностических случаях выполняют иммуногистохимическое исследование с оценкой локализации и интенсивности окрашивания к: десмину, ламенину, виментину и трансформирующему фактору роста β .

Заключение выносится после анализа выявленных изменений в совокупности с клиническими данными.

При наличии выраженной медийной дегенерации (транс- и интраламеллярного накопления экстрацеллюлярного матрикса, дефицита эластических волокон и ядер гладкомышечных клеток – морфологические изменения следует интерпретировать в пользу ННСТ.

2 Метод лечения

Лечение пациента с РА включает консервативное (фармакотерапию) и хирургическое лечение.

Все больные с РА должны быть госпитализированы для стабилизации гемодинамики, мониторинга АД, сердечного ритма и диуреза, а при необходимости контроля ЦВД или давления заклинивания легочной артерии, независимо от дальнейшей тактики лечения.

2.1 Консервативное лечение (фармакотерапия)

Купирование болевого синдрома в/в введением морфина.

Снижение систолического артериального давления – до 120 мм рт. ст.

Снижение ЧСС до 60 в мин.

2.2 Хирургическое лечение

Является методом выбора при острых проксимальных расслоениях аорты для предотвращения разрыва и тампонады сердца.

2.2.1 Стратегия выбора типа хирургической операции

Основывается на состоянии корня аорты и створок аортального клапана:

пациентам с трехстворчатым аортальным клапаном, а также пациентам с ДАК-ассоциированной аортопатией и нормальными створками аортального клапана с хорошей подвижностью и сохраненными синусами Вальсальвы выполняются клапаносохраняющие операции по замещению корня аорты (например, операции Дэвида);

клапаносохраняющие операции не рекомендованы для пациентов с фенотипическими признаками СВСТ, ввиду высокого риска прогрессирования дилатации корня аорты (аннуло-аортальной эктазии фиброзного кольца аортального клапана с его вторичной недостаточностью) в отдаленном периоде и необходимости выполнения повторных реконструкций;

во всех других случаях предпочтительна операция по замещению аортального клапана и восходящей аорты (операция Бенталла).

3 Метод медицинской профилактики

3.1 Формирование здорового образа жизни

Отказ от курения.

Исключение интенсивных физических нагрузок (изометрические упражнения, толчки или напряжения, требующие маневра Вальсальвы) и контактных видов спорта (например, хоккей с шайбой или футбол и т. д.). Рекомендованы легкие аэробные упражнения.

3.2 Медицинское наблюдение

Пациенты требуют пожизненного медицинского наблюдения: ТТ-ЭхоКГ перед выпиской из стационара и через 1, 3, 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно; КТ или МРТ грудной и брюшной аорты – по

показаниям. МРТ следует предпочесть КТ у пациентов молодого возраста с повышенным риском развития осложнений от ионизирующего излучения.

При несиндромных АРГА, не обусловленной генетическими синдромами, наблюдение направлено на выявление аневризм на всем протяжении артериального русла (включая церебральные артерии).

Интерпретация результатов оценки размеров диаметров аорты посредством ТТ-ЭхоКГ проводится путем сравнение результата обследуемого пациента со средними значениями лиц того же пола и возраста по моделям:

Devereux R. с соавт. (2012г.):

$$Z = (\text{ФДА} - \text{ДДА}) / \text{SEE}$$

или по модели Campens L. с соавт. (2014 г):

$$Z = (\lg_{10}(\text{ФДА}) - \lg_{10}(\text{ДДА})) / \text{SEE}$$

Результат сравнения представляется в виде стандартного отклонения Z-критерия по отношению к соответствующим нормативным показателям. Показатели при Z-критерии ≥ 2 SD расцениваются как высокие для данного пола и возраста.

3.3 Молекулярно-генетическое исследование

3.3.1 Показания для направления на консультацию врача-генетика:

наличие у родственников первой линии родства АРГА;

в случае, если два члена семьи имеют наследственные заболевания грудной аорты;

расслоение аорты или диаметр корня аорты с Z-критерием 3 у детей < 18 лет;

расслоение аорты или диаметр корня аорты с Z-критерием от 2,5 – 3,5 у пациентов 18-60 лет;

расслоение аорты или диаметр корня аорты с Z-критерием от 2,5 – 3,5 и без артериальной гипертензии у пациентов > 60 лет;

наличие у пациента двустворчатого аортального клапана.

3.3.2 Установление кодирующей последовательности генов

При установлении АРГА проводится определение кодирующих последовательностей генов *ACTA2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2*, *ELN*, *FBN1*, *FBN2*, *MYH11*, *MYLK*, *NOTCH1*, *TGFB2*, *TGFB3*, *TGFBR1* и *TGFBR2*).

При установлении ДАК без признаков СВСТ и пограничного расширения аорты грудного отдела аорты проводится определение кодирующих последовательностей генов *NOTCH1*, *FBN1*, *MYH11*, *MYLK*, *ACTA2*).

В случае обнаружения указанной последовательности генов, риск развития аневризмы (расслоения) аорты оценивается как высокий. Пациент направляется на консультацию врача-кардиохирурга.

3.4 Профилактическое применение лекарственных средств

Поддержание уровня артериального давления < 120/80 мм рт.ст. и частоты сердечных сокращений < 60 ударов в минуту.

У пациентов с синдромом Марфана профилактическое применение комбинации бета-блокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбесартан), замедляет прогрессирование дилатации аорты, снижает риск возникновения осложнений.

3.5 Плановое хирургическое лечение (медицинские показания)

При диаметре корня аорты ≥ 45 мм:

выявление мутации в гене *FBN1* (синдром Марфана) и дополнительными факторами риска (семейный анамнез случаев диссекции аорты ((или спонтанные расслоения сосудов в анамнезе

пациента) и/или увеличение размеров аорты > 3 мм/год, тяжелая аортальная или митральная регургитация, планируемая беременность);

выявление мутации в генах *TGFBR1* или *TGFBR2* (синдром Лойса-Дитца);

ДАК, когда имеются показания к одновременному протезированию корня аорты и аортального клапана.

При диаметре корня аорты ≥ 50 мм:

синдром Марфана;

ДАК и наличие факторов риска (семейный анамнез случаев диссекции аорты и/или увеличение размеров аорты > 3 мм/год, тяжелая аортальная или митральная регургитация, планируемая беременность, артериальная гипертензия.) или коарктации аорты.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ УСТРАНЕНИЯ

При точном выполнении методов осложнения или ошибки исключены.

Контроль клинической эффективности не требуется.