



Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты

Сойнов И.А.¹, Синельников Ю.С.², Горбатов А.В.¹, Ничай Н.Р.¹, Иванцов С.М.¹, Корнилов И.А.¹, Кшановская М.С.¹, Горбатов Ю.Н.¹

¹ ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Россия, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15; ² ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России, Россия, 614000, Пермь, ул. Маршала Жукова, 35

УДК 616.132.15-007.271-089-06

ВАК 14.01.26

Поступила в редакцию 31 марта 2015 г. Принята к печати 20 апреля 2015 г.

В настоящее время хирургическая техника коррекции коарктации аорты существенно отработана, летальность является одной из самых низких в группе пациентов с врожденными пороками сердца. Однако частота развития артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний по-прежнему высока, несмотря на отсутствие признаков рекоарктации и деформации аорты. Исследования показывают, такие пациенты имеют структурные особенности микроскопического строения стенки аорты (изменения эластично-коллагенового каркаса), функциональные нарушения (изменения функции барорецепторов) и макроанатомические (геометрические) особенности, обусловленные отличием от нативной формы дуги аорты после операции. В статье выполнен анализ возможных причин возникновения резидуальной артериальной гипертензии после хирургического лечения коарктации и гипоплазии дуги аорты.

Высокая частота рецидива артериальной гипертензии остается важной проблемой у пациентов, перенесших коррекцию коарктации и гипоплазии дуги аорты, и требует глубокого изучения патогенеза, а также выбора оптимальной медикаментозной терапии.

Ключевые слова Коарктация аорты • Гипоплазия дуги аорты • Артериальная гипертензия

Введение

Коарктация аорты относится к группе часто встречаемых врожденных пороков сердца, среди новорожденных и младенцев данный порок составляет 6–10% случаев [1–2]. Сегментарное сужение аорты часто сочетается с гипоплазией дистальной части или всей дуги аорты, с распространенностью у детей до 70% [3–4]. В последние два десятилетия широко обсуждается роль гипоплазии дуги аорты как одного из важных факторов в развитии отдаленных осложнений. Хирургическая коррекция гипоплазии дуги аорты необходима новорожденным с признаками нарушения системного кровотока от места обструкции до перешейка аорты. Существуют разнообразные хирургические подходы к решению данной проблемы, целью каждого из которых является эффективное восстановление системного кровотока и устранение перепада давления на участке дуги аорты. Несмотря на то что с течением времени

результаты реконструктивных операций на дуге аорты значительно улучшены, отдаленные результаты до сих пор нельзя назвать вполне удовлетворительными. Имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что у большой группы пациентов (12–28%) развиваются артериальная гипертензия и системная сосудистая дисфункция без признаков рецидива коарктации аорты, несмотря на отсутствие значительного градиента давления и видимого уменьшения диаметра аорты по данным компьютерной томографии (КТ) или ангиографии [5–6]. Как правило, такие пациенты имеют структурные особенности микроскопического строения стенки аорты (изменения эластично-коллагенового каркаса), функциональные нарушения (изменения функции барорецепторов) и макроанатомические (геометрические) особенности, обусловленные отличием формы дуги аорты после операции от нормальной нативной формы [7–9]. Комплекс этих причин приводит к ранним сер-

Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от типа хирургической коррекции

Автор	Год	Пациенты	Метод	Гипертензия, %
Walhout [15]	2003	262	Аортопластика синтетической заплатой	6,7
			Extended	2,1
Eicken [16]	2006	43	Стентирование	32
Pandey [17]	2006	399	РПЛЛПА	3,3
			Extended	37
Luijendijk [18]	2011	74	Аортопластика синтетической заплатой	44
			РПЛЛПА	14
			Пластика синтетическим графтом	50
Rakhra [19]	2013	249	Extended	20

Extended – расширенный под дугу анастомоз; РПЛЛПА – реверсивная пластика лоскутом левой подключичной артерии

дечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеваниями, ишемической болезни сердца и снижению продолжительности жизни [10].

Распространенность артериальной гипертензии

Первые данные о персистирующей артериальной гипертензии появились в 1989 г. и были описаны Cohen и коллегами [11]. Авторы представили результаты операций устранения коарктации аорты в клинике Mayo с 1946 по 1981 г. у 646 пациентов. Диагноз артериальной гипертензии выставляли в том случае, если систолическое артериальное давление превышало 150 мм рт. ст., диастолическое – 90 мм рт. ст. После проведения анализа полученных данных авторы установили, что у 25% пациентов имелась артериальная гипертензия. Основным фактором риска гипертонии отмечен возраст на момент операции. У детей, которые перенесли операцию в младенческом возрасте, распространенность артериальной гипертензии составляла 7%, а у детей в возрастной категории 4 года и старше этот показатель возрастал до 33%. Авторы также отметили, что продолжительность жизни у этой категории пациентов была снижена, а основной причиной летальных исходов стала ишемическая болезнь сердца. Подобные результаты были представлены и в работе Toro-Salazar и коллег [10] из университета Миннесоты, период наблюдения в которой составил 28 лет. По их данным, более чем у 1/3 пациентов в отдаленном периоде развились сердечно-сосудистые осложнения, а артериальная гипертензия встречалась в 34,7%. Группой Toro-Salazar также отмечена ранняя летальность в когорте прооперированных и выписанных больных, 18% пролеченных пациентов умерли в возрасте до 34 лет. Наиболее частыми причинами летального исхода были ишемическая болезнь

сердца, аневризмы аорты, цереброваскулярные аневризмы.

Долгое время считалось, что раннее хирургическое лечение коарктации аорты снизит риск артериальной гипертензии в будущем. Однако O'Sullivan и соавторы [6] показали, что 28% детей, оперированных в 2–3-месячном возрасте, имеют в отдаленном периоде артериальную гипертензию.

Hager и коллеги [12] за 27-летний период наблюдения 404 пациентов показали, что лишь 42% оперированных больных свободны от артериальной гипертензии, 25% получали антигипертензионные препараты для контроля артериального давления, 23% находились на амбулаторном наблюдении по поводу гипертонии и 10% имели гипертонический ответ на физические упражнения. По мнению Hager A. и соавторов, все пациенты с артериальной гипертензией имеют низкую толерантность к физической нагрузке, что существенно снижает качество жизни.

Недавние исследования продемонстрировали, что повышение артериального давления в ответ на физические упражнения – важный предиктор развития артериальной гипертензии. Hager назвал это явление «гипертоническим ответом». Проявляется оно у пациентов после удовлетворительной реконструкции дуги аорты с нормальным артериальным давлением в покое в ответ на физические упражнения. Madueme и соавторы [13] показали, что в 16% случаев после коррекции дуги аорты у детей до года наблюдается «гипертонический ответ» (средний возраст пациентов на момент исследования составил 12 лет).

Персистирующая артериальная гипертензия может также зависеть и от типа коррекции порока. Sciolaro и коллеги [14] проанализировали результаты хирургического лечения коарктации аорты 56 пациентов в возрасте менее 4 лет двумя методами: техникой «extended»

анастомоза и реверсивной пластикой подключичным лоскутом. Авторы показали, что в группе с «extended» анастомозом гипертония была значительно выше – 29 против 4% в группе реверсивной пластики.

Необходимо также отметить, что имеющиеся в литературе сведения о распространенности персистирующей артериальной гипертонии у пациентов с коарктацией аорты после хирургического лечения довольно неоднородны (таблица).

Остаточная обструкция

Одной из возможных причин артериальной гипертонии может являться рекоарктация аорты или не устраненная во время операции обструкция на уровне дуги. Важным диагностическим критерием служит разность давления – более 20 мм рт. ст. – между верхними и нижними конечностями. Существуют исследования, которые показывают связь между повышенным систолическим давлением и «мягким» градиентом, по данным доплерографии, как у детей [6], так и взрослых [20]. Однако степень остаточной обструкции не влияет на конечную гипертонию, и при ранней коррекции артериальное давление может нормализоваться.

В последние десятилетия установка эндоваскулярных стентов стала процедурой выбора для умеренной обструкции на уровне дуги аорты. Проведенные исследования показали, что качество лечения таких пациентов не отличается от такового при открытых операциях, а стоимость лечения ниже. Eicken и коллеги [16] сообщили о 43 пациентах, которые имели умеренную обструкцию со средним градиентом 22 мм рт. ст. Всем пациентам выполнена процедура стентирования. Авторы отметили у пациентов снижение артериального давления после стентирования, однако в течение 30 месяцев у 32% персистировала артериальная гипертония. Аналогичные данные приведены и в другом исследовании [21] 40 пациентов с умеренной обструкцией дуги аорты со средним градиентом 24 мм рт. ст. Авторы показали, что у 33% пациентов имелась стойкая гипертония без признаков обструкции.

Несмотря на то что среднесрочные результаты стентирования эффективнее, по сравнению с открытым хирургическим вмешательством при умеренной рекоарктации аорты, при долгосрочном наблюдении достоверной разницы не выявлено. O'Sullivan в своей работе [22] предлагает выбирать ту или иную хирургическую процедуру индивидуально у каждого пациента с умеренной рекоарктацией, учитывая возраст пациента и риск вмешательства.

Морфофункциональные изменения и сосудистая дисфункция

Сосудистая дисфункция у пациентов после коррекции гипоплазии дуги аорты может иметь большое значение с точки зрения долгосрочного прогноза. Впервые сосудистая дисфункция описана в исследовании 1985 г. [23], что явилось прорывом в понимании патологического процесса. Авторы выявили патологическую сосудистую реактивность предплечья и нормальную реактивность сосудов голени у больных после коррекции коарктации аорты и предположили, что эти отклонения связаны с распространенностью артериальной гипертонии.

Как правило, такие пациенты имеют морфофункциональные нарушения крупных артерий [24–26]. Морфологические исследования стенки аорты проксимальнее и дистальнее коарктации представлены лишь характеристикой состояния интимы, в которой развивается соединительная ткань. До сих пор остается неясным, что лежит в основе формирования коарктации – патология гладких миоцитов, волокнистых структур (эластина, коллагена) или их сочетание. Сообщалось, что гипоплазированный сегмент содержит меньше эластина, чем сопоставимые сегменты нормальной дуги аорты. Функциональное значение этого наблюдения являлось гипотетическим в частности потому, что оно не было соотнесено с другими потенциальными показателями роста, такими как наличие или отсутствие гладкомышечных клеток, плотность коллагена и соотношение этих элементов по сравнению с другими сегментами аорты [4].

В исследовании группы Masato Machii (1997) установлено, что, несмотря на то что гипоплазированный сегмент имеет абсолютно меньшее количество пластин эластина, чем нормальная дуга (рис. 1, а–г), относительное к диаметру содержание пластин эластина превышает значения этого показателя для нормально развитой дуги аорты [7].

Эта парадоксальная ситуация, по мнению авторов, является специфичной для тубулярной гипоплазии дуги аорты. Кроме того, определено содержание α -актин-положительных клеток в меди, учитывая что этот показатель является потенциально важным, поскольку в аорте плода с повышением гестационного возраста содержание гладкомышечных α -актин клеток увеличивается, а гладкомышечных α -актин клеток уменьшается. Фенотипические характеристики этих клеток гладкой мускулатуры важны, потому что синтетическими являются те клетки, которые способны к пролиферации и производству компонентов внеклеточного матрикса, что тем самым обеспечивает процесс роста.

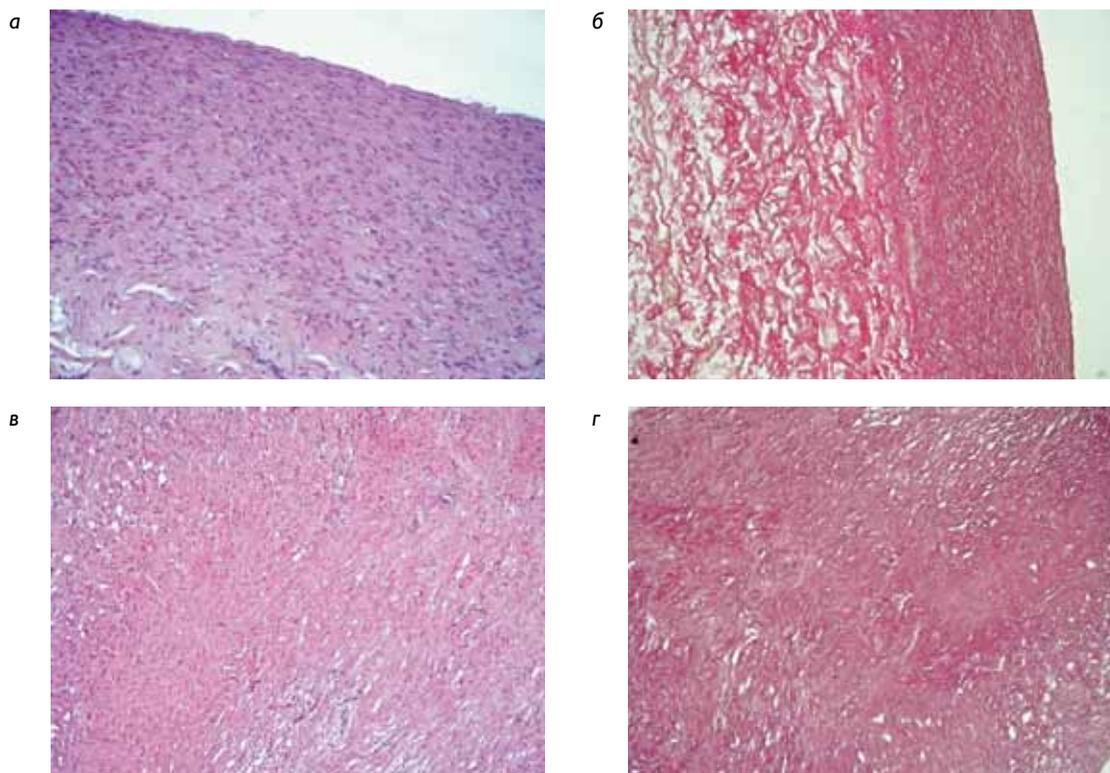


Рис. 1. Гистологическое строение стенки нормальной аорты и аорты с коарктацией: а, б – окраска гематоксилин-эозин (нативная аорта без патологических изменений с параллельным ходом эластических волокон); в, г – окраска по Ван-Гизону (коарктация аорты с хаотичным расположением эластических волокон, очаговая фрагментация эластических мембран с заместительным склерозом). Увеличение $\times 180$.

Таким образом, относительно высокое содержание пластин эластина и уменьшение α -актин-позитивных клеток указывают на снижение потенциала роста. При сравнении плотности коллагена отмечено значительно большее содержание коллагена в гипоплазированном сегменте в сравнении с нативной аортой. В восходящей аорте также определяется более высокая плотность коллагена, чем в норме. Эти морфологические изменения негативно влияют на растяжимость аорты и потенциал роста дуги аорты.

В исследовании 2009 г. Тодорова С.С. [27] (40 наблюдений) выявлено поражение аорты на различных ее участках. В стенке восходящей аорты отмечалось истончение всех слоев, гипозеластоз, вплоть до полного отсутствия эластической ткани. В среднем слое аорты количество гладких миоцитов было снижено, имелись полости в виде кист, содержащие кислые мукополисахариды, вокруг них – неравномерное распределение грубых коллагеновых волокон. Иммуногистохимическое исследование в этих участках выявляло увеличение

содержания коллагена I типа и уменьшение содержания коллагена III типа. Такое поражение восходящей аорты часто приводит к возникновению аневризм аорты. Также в стенке восходящей аорты со стороны интимы обнаруживались липиды, пенные клетки, расположенные вокруг жировых частиц, что свидетельствовало о наличии раннего атеросклероза.

В грудном отделе аорты отмечалось неравномерное утолщение интимы, содержащей большое количество фибробластов, коллагеновых волокон, среди которых выявлялся коллаген I типа. В среднем слое аорты имелись участки опустошения клеток с очаговой пролиферацией гладких миоцитов вокруг них, неравномерная инфильтрация стенки кислыми мукополисахаридами. В грудном отделе аорты дистальнее места коарктации аорты и брюшной аорты отмечалась гипоплазия всех слоев ее стенки, гипозеластоз и фрагментация волокнистых структур.

Подобное исследование провели Schested и коллеги [28], которые показали увеличение коллагеновой тка-

ни выше места обструкции в 8 раз. Мепон и соавторы [29] выполнили исследование на животных, изучив экспрессию ключевых гладкомышечных белков и координационных белков адгезии до и после коррекции обструкции на уровне дуги. Исследование показало, что миозин в гладкой мускулатуре аорты снижается как до, так и после операции. Исследователи полагают, что эти изменения фенотипа гладкой мускулатуры могут способствовать структурным и функциональным переменам, наблюдаемым в проксимальной части обструкции у пациентов, оперированных по поводу гипоплазии дуги или коарктации аорты.

Изменения в стенке аорты, несмотря на устранение коарктации аорты в раннем детском возрасте или периоде новорожденности, не регрессируют. В исследовании Kuhn и соавторов [30] показано, что после среднего трехлетнего периода наблюдения жесткость восходящей аорты остается такой же, как и была до устранения коарктации. Растяжимость стенки аорты у пациентов после устранения коарктации существенно отличалась от результатов контрольной группы, несмотря на аналогичные показатели артериального давления и толщины стенки левого желудочка.

В последнее время с применением современных методов ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ расширился спектр исследуемых показателей, однако эти данные согласуются с ранее полученными. Так, A. Vitarelli и соавторы [31] исследовали эластичность аорты с применением тканевой доплерографии. У пациентов, прооперированных по поводу коарктации аорты, выявлены уменьшение скорости движения стенки аорты и снижение деформации (Strain), повышенные ригидные свойства аорты, даже после успешной коррекции порока.

Помимо изменений в мышечно-эластическом каркасе перемены происходят и в эндотелии крупных сосудов. В ряде начальных исследований показано, что после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты происходят изменения в эндотелии. Авторы исследовали растяжимость крупных артерий тринитрат глицерином и потоком крови. По сравнению с контрольной группой оба эти параметра были снижены [32, 33]. Дальнейшие исследования подтвердили эти данные, а также продемонстрировали повышенный уровень молекул адгезии и экспрессии, что является следствием нарушения функции эндотелия.

Многие исследования были акцентированы на зависимости показателей эластичности аорты от времени проведения оперативного лечения, изучалась эластичность не только восходящего отдела и дуги аорты, но и брахиоцефальных артерий, а также роль бароре-

цепторов в патогенезе артериальной гипертензии. De M. Divitiis и соавторы (2001 г.) показали, что реактивность плечевых и лучевых артерий снижена у пациентов после хирургической коррекции коарктации аорты, прооперированных в возрасте 4 месяцев и старше [34]. Kenny и соавторы [35] сообщили о 31 пациенте в возрасте от 14 до 18 лет, которым выполнялся 24-часовой мониторинг артериального давления и оценивалась скорость распространения пульсовой волны, показывающей чувствительность барорецепторов. У пациентов с коарктацией аорты и нормальным артериальным давлением отмечена повышенная чувствительность барорецепторов по сравнению с контрольной группой. Однако авторы также обнаружили, что у девяти пациентов с артериальной гипертензией чувствительность барорецепторов не отличалась от контрольной группы. Исследователи предположили, что спонтанная чувствительность барорецепторов увеличивается на относительно ранней стадии и, по-видимому, нормализуется по мере развития гипертензии. Исследование показывает, что функция барорецепторов отличается от нормы в этой группе пациентов, но причина это или следствие, еще предстоит доказать.

Вероятно, что различные хирургические подходы по-разному воздействуют на функцию барорецепторов, расположенных в дуге аорты. В исследовании Kenny и соавторов [36] (21 пациент в возрасте 5 лет) оценивалась функция барорецепторов у пациентов с коарктацией аорты, оперированных методами «extended» анастомоза и истмопластики подключичным лоскутом, и сравнивалась с показателями контрольной группой. Авторы отметили, что в группе с истмопластикой подключичным лоскутом чувствительность барорецепторов была значительно выше по сравнению с группой пациентов, оперированных методом «extended» анастомоза, и контрольной группой. В двух последних чувствительность барорецепторов не отличалась. Дисфункция барорецепторов может быть движущим механизмом для артериальной гипертензии, однако по-прежнему остается неясным, нарушается ли функция барорецепторов до операции или нарушения возникают в послеоперационном периоде.

Ремоделирование дуги аорты

После хирургической коррекции коарктации аорты у группы пациентов без клинических признаков рецидива коарктации развиваются поздние осложнения, связанные с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Многие исследования связывают артериальную гипертензию с ремоделированием дуги

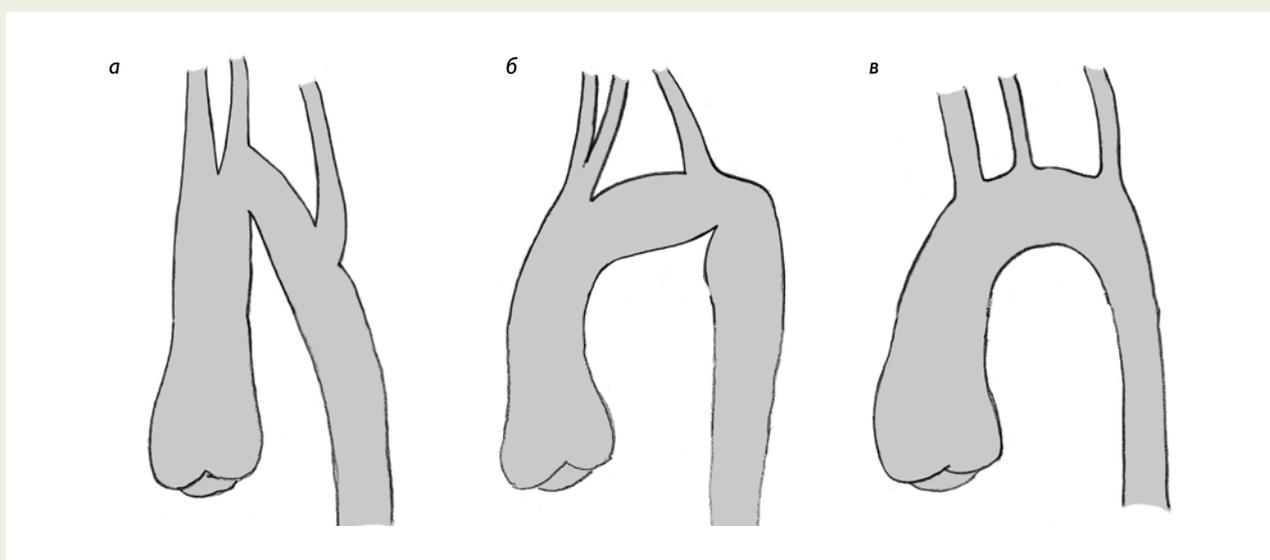


Рис. 2. Ремоделированные дуги аорты у пациентов после коарктации аорты: а – Gothic; б – Crenel; в – Romanesque

аорты в послеоперационном периоде. основоположником этой теории были Ои и соавторы. Используя МРТ сердца, они сравнивали длину W (поперечный размер между средней точкой восходящей аорты к нисходящей аорте) с высотой H (вертикальный размер от W к самой высокой точке на дуге аорты) [37]. Авторами установлено, что всех послеоперационных пациентов можно отнести к одной из трех групп по типу морфологии дуги аорты: Gothic, Crenel и Romanesque. Выбор терминов основан на сходстве аномальных дуг с соответствующими архитектурными стилями (рис. 2, а–в).

Используя данную классификацию, они заметили, что пациенты с «готическим» типом дуги аорты имели значительно большую частоту возникновения сосудистой дисфункции по сравнению с группой Romanesque и нативной дугой аорты. Оставалось непонятным, почему Romanesque имеет лучший клинический исход по сравнению с дугами типа Gothic и Crenel. Принимая во внимание значимые различия в геометрии, существовало только одно объяснение – изменение гемодинамики. Olivieri и коллеги [38] на основании МРТ-данных/данных МРТ оценивали пиковый поток при постоянной скорости и изменяющийся при турбулентности, а также напряжение потока крови на стенку аорты (рис. 3).

Авторы показали, что напряжение потока крови на стенку аорты во всех трех ремоделированных дугах аорты значительно выше, чем в нативной дуге, однако максимальное напряжение выявлено у Gothic дуги. В связи с этим можно отметить, что геометрические не-

ровности, или «углы», которые препятствуют току крови в ремоделированных дугах, могут напрямую влиять на развитие артериальной гипертензии.

Дисфункция левого желудочка

Существует ряд исследований, которые показывают те или иные изменения в левом желудочке после коррекции коарктации или гипоплазии дуги аорты [39–43]. У данной популяции пациентов с повышенным артериальным давлением, как правило, имеется гипертрофия левого желудочка. Однако в последнее время полагают, что гипертрофия левого желудочка является не следствием артериальной гипертензии, а ее предиктором. Так, Leandro и коллеги [40] в своем исследовании в группе 20 пациентов (средний возраст 14 лет) после хирургической коррекции коарктации аорты показали, что масса левого желудочка была увеличена, несмотря на отсутствие значительного подъема артериального давления при суточном мониторинге. Также в недавнем исследовании [41] в группе 40 пациентов с нормальным артериальным давлением после коррекции коарктации или гипоплазии дуги аорты (средний возраст 12 лет) показано значительное увеличение массы левого желудочка в сравнении с контрольной группой. Исследование продемонстрировало, что гипертрофия левого желудочка при обструкции дуги аорты не является следствием артериальной гипертензии.

В исследовании Сераз и соавторов [42] в группе 52 пациентов после успешной коррекции коарктации аорты установлено, что соотношение массы левого желу-

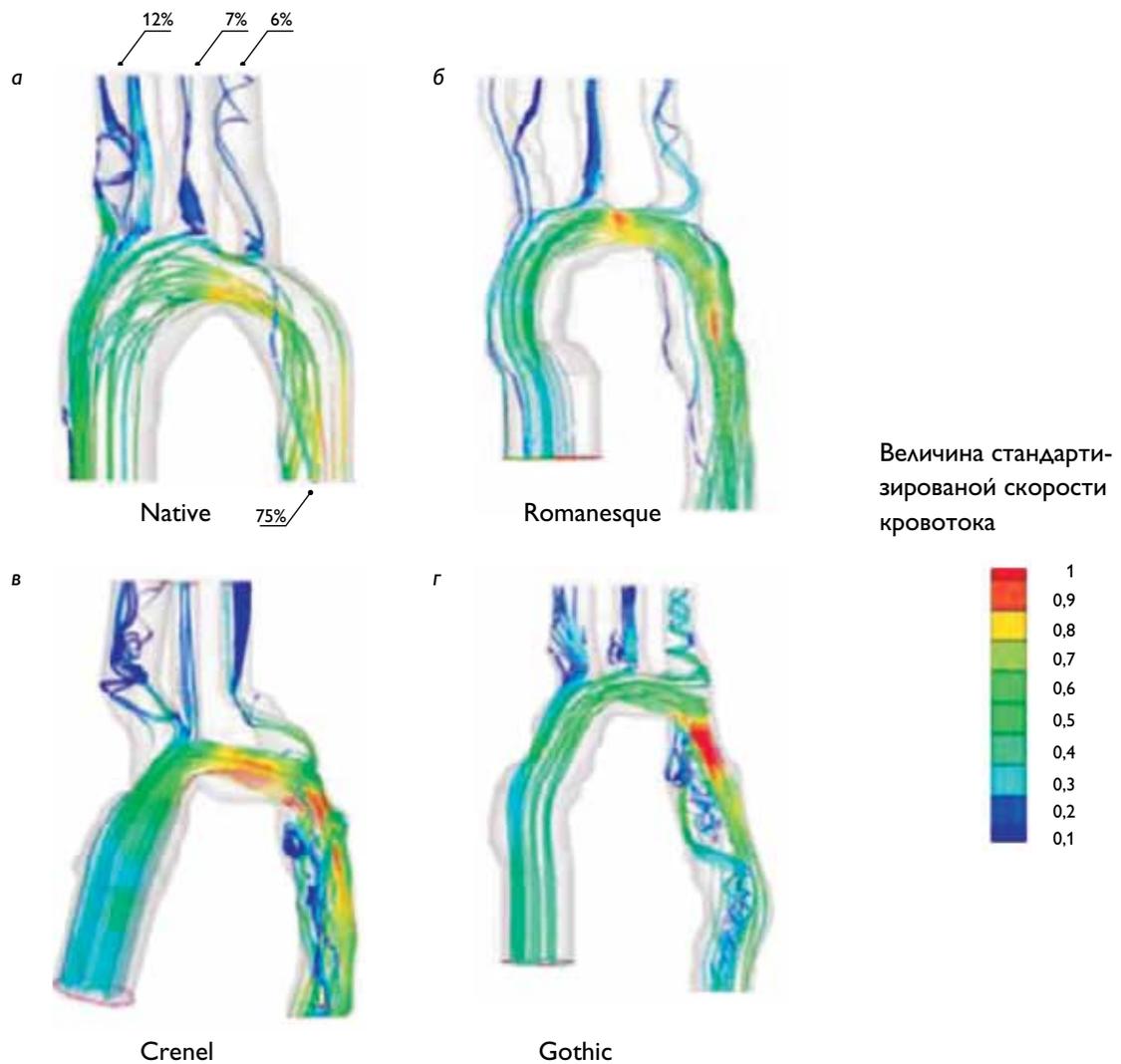


Рис. 3. Трехмерная структура кровотока в различных вариантах дуги аорты. В каждой дуге показана скорость кровотока, маркированная цветом. Пик скорости отмечен красным цветом

дочка к его объему и систолической функции левого желудочка значительно увеличено по сравнению с показателями контрольной группой. Также авторы отметили, что при относительно стабильном систолическом артериальном давлении у этой группы пациентов имелось повышенное диастолическое артериальное давление по сравнению с контрольной группой. Схожие результаты продемонстрировали Lombardi и коллеги [43], которые сообщили, что дисфункции левого желудочка можно обнаружить и в отсутствие его очевидной гипертрофии или повышенного артериального давления. В контрольную группу ретроспективного исследования

были включены 24 пациента в возрасте 9 лет (средний возраст на момент операции составил менее 1 месяца), у которых была обнаружена диастолическая дисфункция левого желудочка. Эти исследования демонстрируют, что оперированные пациенты по поводу обструкции дуги аорты имеют дисфункцию левого желудочка в отсутствие артериальной гипертензии, которая развивается, как правило, не сразу, а с течением времени.

Аорто-левожелудочковая взаимосвязь

Растяжимость и упругость – важные функции артериальной сосудистой системы. Как правило, элас-

тические свойства определяют функционирование проксимального отдела восходящей аорты и крупных артерий. Эластическая дисфункция проксимального отдела восходящей аорты напрямую влияет на функцию левого желудочка. В статье MuraKami и соавторов [44] исследовалась пульсовая волна давления в восходящей аорте и ее влияние на гипертрофию левого желудочка. В исследовании участвовали 20 пациентов с обструкцией дуги аорты, у которых отсутствовал градиент между верхними и нижними конечностями. Установлено, что у пациентов после реконструкции дуги аорты степень толщины стенки левого желудочка коррелировала с увеличением пульсовой волны давления. Также обнаружено, что с увеличением пульсовой волны давления возрастает и постнагрузка, что может свидетельствовать о прямой зависимости между эластическими свойствами проксимального отдела восходящей аорты и диастолической дисфункцией левого желудочка.

Двустворчатый аортальный клапан

Высокая распространенность двустворчатого аортального клапана при коарктации аорты подтверждена данными мировой литературы. Pees и Michel-Behnke [45] в своем исследовании сравнили 96 детей, не имевших обструкцию дуги, и разделили их на две группы: с дву- или трехстворчатым аортальными клапанами. Авторы обнаружили, что диаметр восходящей аорты больше в группе с бicuspidальным клапаном. Они также отметили, что меняется и морфология двустворчатого аортального клапана – в области слияния левой и правой коронарных створок аортальный клапан имел более жесткую структуру. Такие изменения эластическо-коллагеновой структуры корня аорты могут приводить к артериальной гипертензии у пациентов с бicuspidальным клапаном.

Почечная дисфункция

Влияние гемодинамических расстройств на состояние внутренних органов при коарктации и гипоплазии аорты остается весьма интересным. Развитие гипотонии в нижней половине тела приводит к изменению тканевого и сосудистого компонентов внутренних органов. В экспериментальном исследовании на животных 2009 г. Шормановым С.В. [46] показано, что коарктация аорты приводит к перестройке различных тканевых компонентов почек с ремоделированием структуры этого органа. Развитие гипотонии в ренальном сосудистом бассейне влечет за собой падение гемодинамической нагрузки на ветви артерий с последующей атрофией их стенок, в основе которой лежит

уменьшение количества и размеров гладкомышечных клеток. Эти изменения, как описывают авторы, носят реактивно-приспособительный характер и способствуют приведению степени развития гладкой мускулатуры в соответствие с уровнем ее функционирования. Емкость артериального отдела сосудистой системы почек существенно снижается, в то же время емкость венозного отдела в значительной мере возрастает. Очевидно, последнее происходит в связи с депонированием крови в венах, что обеспечивает замедление ее движения через ренальную капиллярную систему и увеличение времени контакта с тканевыми структурами, т. е. направлено на улучшение питания клеток в условиях хронической ишемии.

С течением времени, несмотря на включение ряда механизмов адаптации, корректирующих нарушенный кровоток, в почках возникают и нарастают деструктивные изменения. Они касаются различных тканевых компонентов этого органа, однако в первую очередь страдает сосудистая система, принимающая на себя гемодинамический «удар». Стенки почечных артерий и вен подвергаются склерозу, а иногда и гиалинозу. Данные процессы охватывают все сосудистые оболочки, в том числе и интиму. Более того, будучи функционально недееспособными, они становятся препятствием на пути движущейся крови, что приводит к нарушениям перфузии почечных гломерул с развитием их склероза. Вторично страдают и не сосудистые структуры почек: в частности, подвергается дистрофии и атрофируется ишемизированная паренхима этого органа, представленная системой канальцев. На ее месте разрастается соединительная ткань, и удельная площадь ренальной стромы в значительной мере увеличивается.

Нарушение гемоциркуляции в почках приводит к снижению перфузионного давления. Это в свою очередь вызывает недостаточное растяжение приводящих артериол мальпигиева клубочка. Располагающиеся в медиальном слое, ее гранулярные клетки юкстагломерулярного аппарата, являющиеся своеобразным волюм-рецепторным аппаратом, реагируют на любые изменения почечной гемодинамики и выделяют в кровь почечный инкрет – ренин. Гиперсекреция ренина приводит к превращению ангиотензиногена в ангиотензин I, который под воздействием ангиотензинконвертирующего фермента переходит в ангиотензин II. Ангиотензин II является сильнейшим вазоконстриктором, который, непосредственно воздействуя на системные артериолы, вызывает их спазм, что резко увеличивает периферическое сопротивление. Также ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, который задер-

живает натрий и воду, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и повышению периферического сопротивления. Периферический ангиоспазм, гипернатриемия и гиперволемиа приводят к злокачественной артериальной гипертензии.

Медикаментозная терапия

Глубокое понимание патофизиологии артериальной гипертензии поможет корректно назначить антигипертензивную терапию. Считается, что такие препараты должны снижать не только артериальное давление, но и улучшать эластические свойства крупных артерий и левого желудочка. В исследовании Brili и соавторов [33], при сравнении 16 пациентов с успешно устраненной коарктацией аорты с участниками контрольной группой, обнаружено, что уровень провоспалительных цитокинов и молекул адгезии выше в группе пациентов с коарктацией аорты. В последующем рандомизированном исследовании [47] эти же авторы продемонстрировали, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – рамирил – улучшает функцию эндотелия и снижает экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 у пациентов после реконструкции дуги аорты. Также, оценивая индекс эндотелиальной функции на сосудах предплечья, авторы установили, что терапия рамирилом улучшает кровоток и кровенаполнения сосудов без существенного снижения диастолического артериального давления. Giordano и др. [48] провели исследование, в котором 30 больных (средний возраст 15 лет) получали лечение либо β-блокаторами (атенолол, n = 12), либо блокаторами рецепторов ангиотензина (кандесартан, n = 18).

Авторы отметили, что терапевтический результат достигнут в 50% случаев в группе лечения β-блокаторами и в 75% – в группе блокаторов рецепторов ангиотензина. Также авторы отметили большое количество побочных эффектов в группе лечения β-блокаторами. Однако в 8-недельном перекрестном исследовании Moltzer и коллеги [49], сравнив результаты приема 16 пациентами кандесартана и метопролола, обнаружили, что в группе лечения метопрололом отмечен значимый терапевтический эффект.

Несмотря на то что в этих исследованиях продемонстрированы значимые терапевтические эффекты по снижению артериального давления β-блокаторами, блокаторами рецепторов ангиотензина и ингибиторами АПФ, пока нет объективных данных, подтверждающих улучшение эластических свойств крупных артерий и левого желудочка.

Заключение

Обструкция дуги аорты остается областью активного исследовательского интереса, так как по-прежнему существует много вопросов. Некоторые из них простые, такие как, например, этиология сосудистой дисфункции. Другие же более сложные: развивается ли сосудистая дисфункция внутриутробно или это связано с хирургическим вмешательством? Не менее важен вопрос оптимального способа реконструкции дуги аорты с точки зрения функции сосудов и артериального давления. По-прежнему актуальны вопросы оптимальной медикаментозной терапии: когда следует начинать лечение пациентов, на какие параметры необходимо ориентироваться и каким группам препаратов отдавать предпочтение.

Список литературы

1. Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction // *Circulation*. 1989. Vol. 80. P. 840–5.
2. Canniffe C., Ou P., Walsh K., et al. Hypertension after repair of aortic coarctation – a systematic review // *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 167. P. 2456–2461.
3. Mc Elhinney D.B., Yang S.G., Hogarty A.N., et al. Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: is low weight a risk factor? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. Vol. 122. P. 883–890.
4. Синельников Ю.С., Кшановская М.С., Горбатов А.В. и др. Гипоплазия дуги аорты // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013. № 3. С. 68–72.
5. Seirafi P., Warner K., Geggel R.L., et al. Repair of coarctation of the aorta during infancy minimizes the risk of late hypertension // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. Vol. 66. P. 1378–82.
6. O'Sullivan J.J., Derrick G., Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement // *Heart*. 2002. Vol. 88. P. 163–166.
7. Machii M., Becket A. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation // *Ann. Thorac. Surg.* 1997. Vol. 64. P. 516–20.
8. DeDivitiis M., Pilla C., Kattenhorn M., et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 1165–70.
9. Ou P., Bonnet D., Auriacombe L., et al. Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1853–9.
10. Toro-Salazar O.H., Steinberger J., Thomas W., Rocchini A.P., Carpenter B., Moller J.H. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89. P. 541–547.
11. Cohen M., Fuster V., Steele P., McGoon D. Coarctation of the aorta: Long term follow up and prediction of out come after surgical correction // *Circulation*. 1989. Vol. 80. P. 840–5.
12. Hager A., Kanz S., Kaemmerer H., Schreiber C., Hess J. Coarctation long term follow up: significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical resection of isolated coarctation even in the absence of recordation and

- prosthetic material // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007. Vol. 134. P. 738–45.
13. Madueme P., Houry P., Urbina E., Kimball T. Predictors of exaggerated exercise induced systolic blood pressure in young patients after coarctation repair // *Cardiol. Young.* 2013. Vol. 23. P. 416–22.
14. Sciolaro C., Copeland J., Cork R., Barkenbush M., Donnerstein R., Goldberg S. Long-term follow-up comparing subclavian flap angioplasty to resection with modified oblique end-to-end anastomosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991. Vol. 101. P. 1–13.
15. Walhout R.J., Lekkerkerker J.C., Oron G.H., et al. Comparison of polytetrafluoroethylene patch aortoplasty and end to end anastomosis for coarctation of the aorta // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 521–8.
16. Eicken A., Pensl U., Sebening W., Hager A., Genz T., Schreiber C., et al. The fate of systemic blood pressure in patients after effectively stented coarctation // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1110–5.
17. Pandey R., Jackson M., Ajab S., Gladman G., Pozzi M. Subclavian flap repair: review of 399 patients at median follow-up of fourteen years // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. P. 1420–1428.
18. Luijendijk P., Bouma B.J., Vriend J.W., et al. Usefulness of exercise-induced hypertension as predictor of chronic hypertension in adults after operative therapy for aortic isthmus coarctation in childhood // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108 (3). P. 435–9.
19. Rakhra S.S., Lee M., Iyengar A.J., et al. Poor outcomes after surgery for coarctation repair with hypoplastic arch warrants more extensive initial surgery and close long-term follow-up // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013. Vol. 16 (1). P. 31–36.
20. Trojnarowska O., Mizia-Steć K., Gabriel M., Szczepaniak-Chichel L., Katarzyńska-Szymańska A., Grajek S., et al. Parameters of arterial function and structure in adult patients after coarctation repair. *Heart Vessels.* 2011. Vol. 26. P. 414–20.
21. Bentham J., English K., Ballard G., Thompson J. Effect of interventional stent treatment of native and recurrent coarctation of aorta on blood pressure // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 111. P. 731–736.
22. O'Sullivan J.J. Late hypertension in patients with repaired aortic coarctation // *Curr. Hypertens. Rep.* 2014. Vol. 16. P. 421–26.
23. Gidding S., Rocchini A., Moorehead C., Schork M., Rosenthal A. Increased forearm vascular reactivity in patients with hypertension after repair of coarctation // *Circulation.* 1985. Vol. 71. P. 495–9.
24. Синельников Ю.С., Кшановская М.С., Прохорова Д.С. и др. Хирургическая коррекция коарктации аорты, всегда ли оправданы ожидания? // *Сибирский медицинский журнал.* 2013. Т. 28. № 4. С. 55–58.
25. Прохорова Д.С., Нарциссова Г.П., Горбатов Ю.Н. и др. Сравнительная оценка эластических свойств аорты у новорожденных с коарктацией аорты до и после хирургической коррекции // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2011. № 2. С. 17–20.
26. Gardiner H.M., Celermajer D.S., Sorensen K.E., et al. Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of aortic coarctation in childhood // *Circulation.* 1994. Vol. 89. P. 1745–50.
27. Тодоров С.С. Патоморфологическая характеристика изменений аорты при коарктации у детей первого года жизни // *Вестник ВолГМУ.* 2009. № 3. С. 73–76.
28. Schested J., Baandrup U., Mikkelsen E. Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation // *Circulation.* 1982. Vol. 65. P. 1060–5.
29. Menon A., Eddinger T., Wang H., Wendell D., Toth J., LaDisa J. Altered haemodynamics, endothelial function and protein expression occur with aortic coarctation and persist after repair // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. Vol. 303. P. 1304–1318.
30. Kuhn A., Baumgartner C., Horer J., Schreiber C., Hess J., Vogt M. Impaired elastic properties of the ascending aorta persist within the first three years of neonatal coarctation repair // *Pediatr. Cardiol.* 2009. Vol. 30. P. 46–51.
31. Vitarelli A., Giordano M., Germano G., Pergolini M., Cicconetti P., Tomei F., et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography // *Heart* 2010. Vol. 96. P. 1469–74.
32. Gardiner H., Celermajer D., Sorensen K., Georgakopoulos D., Robinson J., Thomas O., et al. Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of coarctation in childhood // *Circulation.* 1994. Vol. 89. P. 1745–50.
33. Brili S., Tousoulis D., Antoniadis C., Aggeli C., Roubelakis A., Papathanasiu S., et al. Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta // *Atherosclerosis.* 2005. Vol. 182. P. 97–103.
34. De Divitiis M., Pilla C., Kattenhorn M., Donald A., Leeson P., Wallace S., et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 1-165–70.
35. Kenny D., Polson J., Martin R., Caputo M., Wilson D., Cockcroft J., Paton J., Wolf A. Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta // *Am. Heart J.* 2011. Vol. 162. P. 398–404.
36. Kenny D., Polson J., Martin R., et al. Surgical approach for aortic coarctation influences arterial compliance and blood pressure control // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 90. P. 600–4.
37. Ou P., Celermajer D., Mousseaux E., Giron A., Aggoun Y., Szezepanski I., et al. Vascular remodelling after successful repair of coarctation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 883–90.
38. Olivier L., de Zélicourt D., Haggerty C., et al. Hemodynamic modeling of surgically repaired coarctation of the aorta // *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2011. Vol. 2 (4). P. 288–295.
39. Прохорова Д.С., Нарциссова Г.П., Горбатов Ю.Н. и др. Динамика процессов адаптации левого желудочка у больных раннего возраста с коарктацией аорты до и после хирургической коррекции // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012. № 1. С. 11–15.
40. Leandro J., Smallhorn J., Benson L., Musewe N., Balfe J., Dyck J., et al. Ambulatory blood pressure monitoring and left ventricular mass and function after successful surgical repair of coarctation of the aorta // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. Vol. 20. P. 197–204.
41. Ou P., Celermajer D., Jolivet O., Buyens F., Herment A., Sidi D., et al. Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 155. P. 187–93.
42. Crepez R., Cemin R., Romeo C., Bonsante E., Gentili L., Trevisan D., et al. Factors affecting left ventricular re-modelling and mechanics in the long term follow-up after successful repair of coarctation of the aorta // *Cardiol. Young.* 2005. Vol. 15. P. 160–7.
43. Lombardi K., Northrup V., McNamara R., Sugeng L., Weismann C. Aortic stiffness and left ventricular diastolic function in children following early repair of aortic coarctation // *Am. J. Cardiol.* 2013; Vol. 112. P. 1828–1833.
44. Murakami T., Takeda A., Yamazawa H., Tateno S., Kawasoe Y., Miwa K. Aortic pressure wave reflection in patients after successful aortic arch repair in early infancy // *Hypertens. Res.* 2013. Vol. 36. P. 603–607.
45. Pees C., Michel-Behnke I. Morphology of the bicuspid aortic valve and elasticity of the adjacent aorta in children // *Am. J. Cardiol.*

2012. Vol. 110. P. 1354–1360.
46. Шорманов С.В., Шорманов И.С. Перестройка почек и их сосудистого русла при экспериментальной коарктации аорты // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2009. № 4. С. 29–34.
47. Brili S., Tousoulis D., Antoniadis C., Vasiliadou C., Karali M., Papageorgiou N., et al. Effects of Ramipril on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young normotensive subjects with successfully repaired coarctation of aorta // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. P. 742–9.
48. Giordano U., Cifra B., Giannico S., Turchetta A., Calzolari A. Midterm results and therapeutic management for patients suffering hypertension after surgical repair of aortic coarctation // Cardiol. Young. 2009. Vol. 19 (5). P. 451–5.
49. Moltzer E., Raso F., Karamermer Y., Boersma E., Webb G., Simoons M., et al. Comparison of Candesartan versus Metoprolol for treatment of systemic hypertension after repaired coarctation // Am. J. Cardiol. 2010. Vol. 105. P. 217–22.

Сведения об авторах

Соинов Илья Александрович – стажер-исследователь центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Синельников Юрий Семёнович – д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиохирургии ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (Пермь, Россия).

Горбатов Артём Викторович – врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Ничай Наталия Романовна – врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Иванцов Сергей Михайлович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Корнилов Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, врач-анестезиолог отделения анестезиологии – реанимации ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Кшановская Марина Сергеевна – стажер-исследователь центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Горбатов Юрий Николаевич – д-р мед. наук, проф. заведующий кардиохирургическим отделением врожденных пороков сердца ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Arterial hypertension in patients with repaired coarctation and hypoplastic aortic arch

Soynov I.A.^{1*}, Sinelnikov Yu.S.², Gorbatykh A.V.¹, Nichay N.R.¹, Ivantsov S.M.¹, Kornilov I.A.¹, Kshanovskaya M.S.¹, Gorbatykh Yu.N.¹

¹Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, 15 Rechkunovskaya Str., 630055, Novosibirsk, Russian Federation; ²Federal Center of Cardiovascular Surgery, 35 Marshal Zhukov Str., 614000, Perm, Russian Federation

* Corresponding author. Email: i.soynov@mail.ru, Tel: +7 (913) 454-87-52

At present, surgical techniques for treatment of CoA are well established and the mortality is one of the lowest amongst all CHD patients. Nevertheless, the incidence of arterial hypertension (AH), cerebrovascular disease and heart disease is still high even in those patients who have no signs of re-coarctation and deformity of aorta. According to several modern studies, these problems are thought to be due to microstructural changes of the aortic wall (disorders of the collagen-elastic carcass), malfunctions of the aortic baroreceptors and unnatural geometry of the aorta after surgery. This study was designed to analyze the possible causes of residual AH after surgical treatment of coarctation and hypoplasia of the aorta. A high incidence of residual AH is still a topical issue for this group of patients and requires further research of pathogenesis and optimal therapies of this disorder.

Key words: coarctation of aorta, hypoplastic aortic arch, hypertension.

Received 31 March 2015. Accepted 20 April 2015. Circulation Pathology and Cardiac Surgery 2015; 19 (2): 102–112