Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий

Евгения Леонидовна Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 220116, Минск, просп. Дзержинского, 83

Фибромускулярная дисплазия коронарных артерий является редким не атеросклеротическим и не воспалительным поражением сосудов, протекающим бессимптомно до развития серьезных осложнений: стеноз, диссекция, разрыв, внезапная сердечная смерть. Отсутствуют длительные многочисленные клинические наблюдения за пациентами с фибромускулярной дисплазией коронарных артерий, не разработаны рекомендации по диагностике и лечению заболевания, которое нередко манифестирует острым коронарным синдромом. В 2014 г. опубликован Европейский консенсус, в 2019 г. – первый международный согласительный документ по диагностике и лечению фибромускулярной дисплазии с поражением сосудов разных регионов (почечные, цереброваскулярные, коронарные и другие). В документах отмечается, что в развитии фибромускулярной дисплазии коронарных артерий рассматривают участие мутации гена *PHACTR1* и транскрипционную активность гена *EDN1*, курения, длительного напряжения сосудистой стенки, возможно, женских половых гормонов. В случае появления острого коронарного синдрома наиболее информативным методом диагностики является компьютерная томография с ангиографией, выявляющая в эпикардиальной артерии плавное сужение просвета в среднем или дистальном отделе, обусловленное часто интрамуральной гематомой, а также обнаруживающая диссекцию, спазм, извитость сосуда. Дополнительные методы диагностики – внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография позволяют дифференцировать фибромускулярную дисплазию с атеросклерозом коронарной артерии, васкулитами и другими заболеваниями. Выбор лечебной тактики при фибромускулярной дисплазии коронарных артерий зависит от тяжести клинических проявлений, применяют консервативное медикаментозное лечение, интервенционные методы.

Ключевые слова: фибромускулярная дисплазия, коронарные артерии, классификация, клинические признаки, диагностика, лечение.

Для цитирования: Трисветова Е.Л. Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):431-438. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438

Modern Concepts of Fibromuscular Dysplasia of the Coronary Arteries

Evgeniya L. Trisvetova*

Belarusian State Medical University. Dzerzhinsky prosp. 83, Minsk, 220116 Republic of Belarus

Fibromuscular dysplasia of the coronary arteries is a rare non-atherosclerotic and non-inflammatory vascular lesion that is asymptomatic until serious complications develop: stenosis, dissection, rupture, sudden cardiac death. Since there are no long-term numerous clinical observations of patients with fibromuscular dysplasia of the coronary arteries, recommendations have not been developed for diagnosing and treating the disease, which often manifests with acute coronary syndrome. In 2014, the European Consensus was published, and in 2019, the first international consensus document on the diagnosis and treatment of fibromuscular dysplasia with lesions of vessels from different regions (renal, cerebrovascular, coronary, and others). The documents state that the development of fibromuscular dysplasia of the coronary arteries considers the participation of the *PHACTR1* gene mutation and the transcriptional activity of the *EDN1* gene, smoking, prolonged exertion of the vascular wall, and possibly female sex hormones. In the case of acute coronary syndrome, the most informative diagnostic method is computed tomography with angiography, which reveals a smooth narrowing of the lumen in the middle or distal section in the epicardial artery, often due to intramural hematoma, and also finds dissection, spasm, and tortuous vessel. Additional diagnostic methods – intravascular ultrasound and optical coherence tomography allow differentiation of fibromuscular dysplasia with atherosclerosis of the coronary artery, vasculitis, and other diseases. The choice of treatment tactics for fibromuscular dysplasia of the coronary arteries depends on the severity of the clinical manifestations – conservative medical treatment and interventional methods are used.

Keywords: fibromuscular dysplasia, coronary arteries, classification, clinical signs, diagnosis, treatment.

For citation: Trisvetova E.L. Modern concepts of fibromuscular dysplasia of the coronary arteries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):431-438. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): trisvet-47@mail.ru

Введение

Высокая распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в мире обуславливают изучение факторов риска развития и их ранних признаков для своевременного лечения и профилактики серьезных осложнений. Ишемическая болезнь сердца и инсульт являются причиной смертности в 80% случаев, другие не атеросклеротические заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых, врожден-

ные сосудистые поражения, встречаются в 20% случаев. Фибромускулярная дисплазия (ФМД) относится к редким не атеросклеротическим не воспалительным заболеваниям с поражением многих артерий организма – почек, сонных, позвоночных, коронарных и др., и развитием осложнений: стеноз, диссекция, аневризма, внезапная сердечная смерть.

Диагностика ФМД коронарных артерий вызывает трудности, поскольку отсутствуют патогномичные симптомы заболевания, а диагностические критерии до настоящего времени не разработаны. У пациентов с клиническими признаками острого коронарного син-

Received / Поступила: 03.06.2019

Accepted / Принята в печать: 05.06.2019

дрома при ангиографии или при аутопсии как «находку» диагностируют ФМД коронарных артерий. В 2014 г. опубликован Европейский консенсус по диагностике и лечению ФМД, разработанный многопрофильными группами исследователей из Европы, в 2019 г. первый международный согласительный документ, основанный на результатах наблюдения в международных реестрах и многоцентровых исследованиях в Европе и США [1,2]. Молекулярно-генетические исследования, определенные факторы риска, признаки, выявляемые современными методами визуализации артерий, способствуют своевременной диагностике заболевания.

Исторические сведения

Первые сведения о ФМД опубликовали W. Leadbetter, L. Burkland в 1938 г., представив клиническую картину тяжелой артериальной гипертензии у афроамериканского мальчика 5,5 лет с аномалией почечной артерии [3]. Исследователи сообщили, что наблюдали значительное сужение просвета почечной артерии гипертрофированным мышечным слоем сосуда. Впоследствии пациенту выполнили одностороннюю нефрэктомия и устранили, тем самым, гипертензию.

L.J. McCormack и соавт. в 1958 г., предложил термин «фибромускулярная гиперплазия» после изучения патологических изменений артерий у четырех пациентов, выявленных за 20 лет [4].

В 1971 г. опубликована гистологическая классификация поражения почечных артерий, включающая поражение разных слоев стенки сосуда: интимы, меди и адвентиции [5].

О поражении коронарных артерий впервые в 1965 г. сообщил L.D. Hill и соавт., описав двух пациентов с ФМД коронарной артерии [6].

Определение

Европейский консенсус предложил следующее определение ФМД: идиопатическое, сегментарное, не атеросклеротическое и не воспалительное заболевание мышечного слоя стенок артерий, приводящее к стенозу мелких и средних артерий [1]. По мнению экспертов консенсуса ФМД следует рассматривать как системную васкулопатию с изменениями стенок не одной, а нескольких артерий организма. Поражение артерий при ФМД протекает бессимптомно или с клиническими проявлениями, вызывающими гемодинамические нарушения. Дифференциальную диагностику ФМД проводят с другими состояниями, сопровождающимися нарушением кровотока в сосудах: спазм, атеросклероз, наследственные и воспалительные заболевания артерий.

Эпидемиология

За более чем 75-ти летний опыт изучения ФМД распространенность заболевания в популяции остается неизвестной. По мнению исследователей чаще диагностируют поражение почечных, сонных и позвоночных артерий, манифестирующих клиническими симптомами (артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения) [7,8]. Сведения, полученные при изучении почечных трансплантатов здоровых кандидатов в доноры почек свидетельствуют о распространенности поражения почечных артерий в 3-4% случаев [7]. Незначительное преобладание поражения почечных артерий отмечено в большой когорте пациентов (n=447) с ФМД, зарегистрированных в 2008-2012 гг. в регистре США. По результатам выполненных ультразвуковых и ангиографических исследований поражение сонной артерии диагностировано в 74,3%, почечной артерии, в 79,7% [8]. Авторы отметили, что диагностика основывалась на результатах визуализации артерий инструментальными методами, а гистологическое исследование было проведено всего 14 пациентам. В этом же регистре пациентов с ФМД отмечено преобладание женщин – 91%, средний возраст на момент установления диагноза – 51,9±13,1 года.

В проспективном исследовании ARCADIA (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia) изучали распространенность локального или многофокального поражения ФМД сонных и почечных артерий [9]. Пациентам с ФМД выполняли компьютерную томографию с ангиографией или магнитно-резонансную томографию с ангиографией от дуги аорты до внутричерепных артерий, и от диафрагмы до артерий таза. Из 469 пациентов (84% женщины) у 225 (48%) выявили многофокальное поражение артерий, у 86 из 244 пациентов с локальным поражением артерии в других сосудистых регионах выявляли диссекцию или аневризмы. Авторы отметили, что у большинства участвующих в исследовании пациентов (66,3%) ФМД находили более чем в одном сосудистом регионе.

Распространенность ФМД коронарных артерий не изучена, описаны редкие случаи, диагностированные при ангиографическом исследовании, выполненном по поводу острого коронарного синдрома, или при аутопсии умерших в результате внезапной сердечной смерти женщин разных возрастных групп [10-12]. Известно, что ФМД чаще выявляют у женщин 40-60 лет по сравнению с мужчинами, у детей патология встречается крайне редко [13]. Исследования текущего десятилетия показали тесную связь локальной формы ФМД коронарных артерий и спонтанной диссекции там же [14].

Классификация

За многие годы исследования ФМД в практической деятельности использовали разные классификации заболевания, основанные на гистопатологических признаках: E.G. Harrison и соавт. (1971 г.); L.J. McCormack и соавт. (1966 г.), J.C. Stanley и соавт. (1977 г.). Поскольку в диагностике, в первую очередь, ориентируются на результаты, полученные при визуализации сосудов, а не на гистологическую картину, не являющуюся доступной и первоочередной при обследовании пациента, в настоящее время по результатам ангиографии предложена классификация, включающая очаговое (локальное, < 1 см) поражение артерии, возникающее в любом участке сосуда, многоочаговое поражение с чередованием участков стеноза и дилатации («нитка бус»), выявляемое в средней и дистальной части сосуда, «трубчатое» (≥ 1 см) с утолщением стенок на протяжении сосуда [7]. Сопоставление результатов ангиографического и гистологического исследования показали, что многоочаговое поражение ассоциировано с фибродисплазией меди, локальное – с фибродисплазией интимы, «трубчатое» – фибродисплазией адвентиции.

Описанные морфологические изменения определяют часто в почечных и сонных артериях, вместе с тем они могут встречаться при ФМД в любой артерии человека [8]. В исследованных контингентах пациентов, несмотря на неполное изучение состояния всего сосудистого русла, симптомы и результаты визуализирующих методов свидетельствовали в 30% случаях о поражении более двух артериальных регионов [2]. Исследователи отметили также частое изменение сосудов в виде аневризм, диссекции, извитости.

Извитость коронарных артерий при контрастировании, по мнению исследователей Mayo Clinic, диагностируют при наличии трех и более последовательных искривлений от 90° до 180° измеренных в конце диастолы в основной коронарной эпикардиальной артерии диаметром 2 мм [15]. Критериями сильной извитости считали два и более искривления той же артерии $\geq 180^\circ$. Исследователи отметили большую частоту рецидивов спонтанных диссекций при извитости коронарных артерий.

Классификации поражения коронарных артерий не предложено, результаты немногочисленных гистологических исследований коронарных артерий с ФМД свидетельствуют о локальных изменениях, извитости, диссекции и отсутствии аневризм артерий сердца [15].

Генетические и этиологические факторы

Генетические факторы

В развитии ФМД основное значение отводят генетическим факторам. Известно, что ФМД встречается как семейные и как спорадические случаи, в некото-

рых семьях отмечают аутосомно-доминантное наследование с переменной пенетрантностью. Семейные случаи встречаются, вероятно, редко (<5%), в связи с отсутствием достоверных данных и исследований для верификации диагноза у родственников. Так, в регистрах пациентов с ФМД в США семейные случаи выявляли в 1,9-7,3% случаев [8,9].

Косвенное доказательство того, что ФМД является генетически опосредованным заболеванием, получено при анализе состояния здоровья родственников с ФМД в регистре США, указывающем на развитие у родственников первой и второй степени инсульта в возрасте до 60 лет в 53,5%, аневризмы сосуда – в 23,5%, внезапной смерти – в 19,8% случаев [8].

В каталоге генов и генетических болезней (OMIM) ФМД зарегистрирована под номером #135580. При исследовании геномных ассоциаций выявлен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) *rs9349379-A* в локусе *PHACTR1* на хромосоме 6p24. Методом иммуногистохимического исследования обнаружили *PHACTR1* в эндотелии и клетках гладких мышц стенок сосудов при ФМД и в нормальных сонных артериях человека. Более высокую экспрессию *PHACTR1* генотипами в первичных фибробластах человека наблюдали у носителей *rs9349379-A* [16]. Недавние исследования показали, что интронный вариант, расположенный в гене регулятора 1 фосфатазы и актина – *PHACTR1*, влияет на транскрипционную активность гена эндотелина-1 (*EDN1*), расположенного на хромосоме 6. Известно, что ген *PHACTR1* участвует в развитии гипертрофии стенок артерий, диссекции сонной артерии, ишемической болезни сердца и мигрени [17,18]. Дальнейшие генетические исследования будут способствовать улучшению понимания патофизиологических изменений при ФМД коронарных артерий.

Этиологические факторы

Существуют предположения об участии факторов внешней среды (травмы, курение), механического стресса сосудов на протяжении жизни, женских половых гормонов в развитии болезни.

Поскольку женщины преобладают среди пациентов с ФМД, одно из предположений свидетельствует о том, что патологические изменения артерий возникают в результате влияния эстроген-индуцированной продукции белков внеклеточного матрикса на фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов [19].

Длительное напряжение сосудистой стенки, вероятно, участвует в формировании сосудистых нарушений при ФМД, так как оказывает влияние на усиление гладкомышечными клетками синтеза компонентов внеклеточного матрикса [8].

К патогенным факторам, выявленным у пациентов с многоочаговой ФМД, отнесли табакокурение, по-

сколькo изменения сосудов и осложнения (аневризма, диссекция) в группе курильщиков появлялись в более молодом возрасте по сравнению с некурящими пациентами [20].

К наиболее распространенным сердечно-сосудистым факторам риска при ФМД коронарных артерий относится артериальная гипертензия (71%) как следствие поражения почечных артерий, другие факторы риска встречаются редко (курение 37,2%, дислипидемия, вероятно 42%, поскольку именно столько больных получали статины) [10].

Обсуждаются гипотезы о влиянии повышенной секреции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1 и TGF- β 2), повышенной концентрации провоспалительного и проапоптотического липидного медиатора лизофосфатидилхолина (lysoPC) у пациентов с ФМД [21].

Таким образом, существует необходимость продолжить генетические исследования и изучение других факторов, влияющих на развитие ФМД. В настоящее время отсутствуют специфические генетические тесты для ФМД, и родственникам пациентов с верифицированным диагнозом необходимо проводить только клиническое обследование.

Клинические признаки

ФМД коронарных артерий протекает бессимптомно до появления серьезных осложнений в виде диссекции, аневризмы сосуда, гемодинамически значимого стеноза или окклюзии артерии с развитием клиники острого коронарного синдрома, дисфункции левого желудочка либо внезапной сердечной смерти.

ФМД следует предполагать у женщин молодого и среднего возраста без факторов сердечно-сосудистого риска с клиническими признаками острого коронарного синдрома или появившейся дисфункцией левого желудочка. Учитывая отсутствие специфических клинических признаков ФМД коронарных артерий, в диагностике заболевания следует обращать внимание на симптомы, встречающиеся при поражении других сосудистых регионов:

- жалобы: головная боль, повышение артериального давления, пульсирующий или не пульсирующий шум в ушах, головокружение, боль в шее;
- объективные данные: систолический шум, выслушиваемый на сосудах шеи или в эпигастральной области, патологические рефлексy с черепных нервов, другой локальный неврологический дефицит, синдром Горнера;
- результаты инструментального исследования, свидетельствующие об аневризме, диссекции почечной, сонной, коронарной или позвоночной артерии [4,22].

В большинстве случаев у пациентов с ФМД отмечают диссекцию эпикардальной артерии (левой нисходящей, огибающей или правой коронарной) или крупной ветви в средней части сосуда [22]. Изредка описывают поражение мелких коронарных артерий с облитерацией сосудов, кровоснабжающих синоатриальный или атриовентрикулярный узел, и клинической картиной фатальных аритмий [23].

При контрастировании коронарных артерий исследователи отмечают локальное или «трубчатое» поражение сосудов, редкое появление поражения коронарной артерии в виде «нитки бус», характерного для почечных артерий [22].

Электрокардиографические изменения при острых проявлениях соответствуют картине нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда с или без подъема сегмента ST, с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров (тропонины). Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (2018), диссекция относится к инфаркту миокарда типа 2, который обусловлен не атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, и включает другие состояния: спазм или эндотелиальную дисфункцию коронарной артерии, эмболию, тахикардию или брадикардию, анемию, дыхательную недостаточность и гипотонию [24].

Коронароангиография

Наиболее информативным методом диагностики ФМД коронарных артерий является ангиографическое исследование. Предпочтительной является компьютерная томография с ангиографией – метод с высоким пространственным разрешением и высокой чувствительностью и специфичностью, или магнитно-резонансная томография с ангиографией [8,25]. При контрастировании коронарных артерий выявляют признаки, характерные для ФМД: плавное сужение просвета в среднем или дистальном отделе, обусловленное часто интрамуральной гематомой; спазм; извитость [8,26]. Нередко два признака сочетаются в одной артерии, или встречаются в разных коронарных артериях у одного и того же пациента. Спонтанная диссекция артерии является наиболее частым проявлением ФМД коронарных артерий. Измененные участки артерии обычно четко отграничены от неизмененных участков сосуда [27]. Для дифференциальной диагностики ФМД со спазмом артерии проводят пробу с вазодилататором.

При ангиографии коронарных артерий выявляют следующие признаки ФМД [28]:

- спонтанная диссекция артерии: расслоение с рентгенпрозрачной областью, лоскутом интимы, контрастным окрашиванием ложного просвета сосуда;
- сужение сосуда: часто диссекция с интрамуральной гематомой, закрывающей просвет сосуда, которую

диагностируют методом внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или при выполнении оптической когерентной томографии;

- интрамуральная гематома: может возникать de novo, выявляют методом ВСУЗИ или оптической когерентной томографии, возникает после имплантации стента с новым стенотическим поражением, появляющимся в нескольких мм от проксимального или дистального края стента;
- спазм сосуда: купируют внутриартериальным введением нитроглицерина;
- извитость сосуда: определяют извитость коронарной артерии, встречается и в других сосудистых регионах.

Метод ВСУЗИ дополняет картину внутрисосудистых изменений коронарных артерий и в сочетании с ангиографией помогает оценить состояние стенок сосудов и дифференцировать субинтимальную гематому с атеросклеротической бляшкой, обнаружить диссекцию и ложный просвет в сосудах, не измененных при ангиографии, мониторировать состояние сосуда с диссекцией [28].

С помощью оптической когерентной томографии получают трехмерное изображение тканей всех стенок артерии с изменением интенсивности сигнала при структурной перестройке, наличии атеросклеротической бляшки или интрамуральной гематомы [29].

Количественная оценка ФМД при ангиографии не разработана, ориентируются на выявляемые признаки, имеющие прогностическое значение, и классификацию степеней диссекции коронарных артерий NHLBI (The National Heart, Lung and Blood Institute) [26]. Плавное сужение просвета в среднем или дистальном отделе сосуда иногда протекает благоприятно с заживлением через 4-6 нед [27].

В классификации NHLBI по результатам ангиографии выделяют следующие виды диссекции:

A – нечеткость контрастирования коронарной артерии во время протекания рентгенконтрастного вещества;

B – картина двойного просвета артерии, персистенция контраста отсутствует, либо незначительная;

C – появление рентгенконтрастного вещества вне просвета коронарной артерии («экстралюминальный козырек») с персистенцией контраста после вымывания его из истинного просвета артерии;

D – спиральная диссекция с дефектами наполнения;

E – в просвете коронарной артерии постоянный дефект наполнения;

F – диссекция полностью закрывает просвет артерии, нарушая дистальный кровоток [26].

Диссекция сосуда вида A и B протекает с клинически незначимыми проявлениями, C, D, E и F – достоверно увеличивают смертность пациентов.

Гистологические изменения

Результаты гистологических изменений сосудов при ФМД свидетельствуют о трансформации гладкомышечных клеток меди и в фибробласты, с накоплением пучков эластических волокон на границе с адвентицией, образующих «гребни», вовлекающих все слои стенки артерии и приводящих к стенозу просвета [8].

E.G. Harrison и соавт. (1971 г.), основываясь на изменениях стенок почечных артерий, описали гистологическую картину ФМД, включающую фиброплазию интимы, дисплазию меди, фиброплазию адвентиции [5]. Так, фиброплазия меди встречается < 10% случаев и характеризуется циркулярным или эксцентричным отложением коллагена в интима (без липидного и воспалительного компонентов) с дифференцированной внутренней эластической мембраной. Дисплазия меди встречается в виде медиальной (75-80%) и перимедиальной фиброплазии (10-15%), медиальной гиперплазии (1-2%). При поражении меди отмечают чередование участков с фибромышечными «гребнями», содержащими коллаген, с истонченной стенкой, отложение коллагена происходит ближе к наружному слою, не выходя за пределы внешней эластической мембраны, нечетко дифференцируемой. К редкой локализации относят ФМД почечных артерий с изменениями в виде фиброплазии адвентиции (< 1% случаев), при которой происходит замещение коллагеновыми волокнами фиброзной ткани адвентиции с распространением на другие слои стенок сосуда, без вовлечения в патологический процесс эластических мембран [5].

Дифференциальный диагноз

Диагностика ФМД коронарных артерий является сложной задачей, для решения которой необходимо анализировать результаты ангиографического исследования, анамнестические, клинические, лабораторные данные и выполнять молекулярно-генетическое тестирование. Дифференциальный диагноз ФМД проводят со многими заболеваниями, проявлением которых является васкулопатия (табл. 1).

Синдром Элерса-Данло относится к наследственным нарушениям соединительной ткани и является гетерогенной группой, обусловленной мутациями в генах коллагена, с клиническими проявлениями в виде гиперрастяжимости кожи, гипермобильности суставов, хрупкости тканей, изменениями сердечно-сосудистой и других систем организма. Описано 13 подтипов синдрома Элерса-Данло, среди которых IV подтип – сосудистый, встречается редко (1:200000-250000 популяции). Сосудистые изменения выявляют при всех подтипах синдрома, при сосудистом часто развиваются серьезные осложнения: аневризма, диссекция и разрыв аорты, или артерий любого сосуди-

Table 1. Angiographic signs, localization and methods for diagnosing changes in the coronary arteries in fibromuscular dysplasia and other diseases

Таблица 1. Ангиографические признаки, локализация и методы диагностики изменений коронарных артерий при ФМД и других заболеваниях

Заболевание	Ангиографические признаки	Регион поражения	Дополнительные инструментальные или лабораторные исследования
ФМД	Диссекция, сужение по протяжению или дистальное, интрамуральная гематома, спазм, извитость	Срединные или дистальные отделы эпикардиальных коронарных артерий (часто левая)	Коронароангиография, ОКТ и ВСУЗИ
Синдром Элерса-Данло IV подтип	Диссекция, разрыв и/или аневризма артерии	Эпикардиальные коронарные артерии и любые артерии тела	Коронароангиография, ангиография других сосудистых регионов (по показаниям), генетическое исследование с выявлением мутации в гене COL3A1
Артериит Takayasu	Очаговый стеноз в левом главном стволе, в проксимальном отделе коронарной артерии, аневризма восходящей аорты, утолщение стенок аорты и створок аортального клапана, изменения других ветвей аорты (подмышечная, почечная, легочные и т.п.)		Коронароангиография, магнитно-резонансная томография, аортография, ангиография заинтересованных сосудистых регионов, увеличение СОЭ и повышение уровня СРБ
Коронарный вазоспазм, стенокардия Принцметала	Локальная или диффузная окклюзия в одном или нескольких сегментах	Эпикардиальная коронарная артерия	Коронароангиография с провокационной пробой (эргоновин, ацетилхолин)
Мышечные «мостики» миокарда	Сдавление во время систолы, с полным или частичным расширением во время диастолы	Часто средний сегмент левой коронарной артерии	Коронароангиография с нитроглицериновой пробой, магнитно-скоростная компьютерная томография, ВСУЗИ, ОКТ
АСБ	Сужение просвета артерии локализованное или диффузное, не стенозирующее или стенозирующее	Ствол левой коронарной артерии, передней межжелудочковой ветви, огибающей ветви левой коронарной артерии, правой коронарной артерии	Коронароангиография, ОКТ и ВСУЗИ

ФМД – фибромышечная дисплазия, ОКТ – оптическая когерентная томография, ВСУЗИ – внутриаартериальное ультразвуковое исследование, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСБ – атеросклеротическая бляшка

стого региона [30]. Диагностика синдрома Элерса-Данло проводится при оценке фенотипа: лицезвые дисморфии, кифосколиоз, снижение тонуса мышц, гипермобильность, вывихи и подвывихи суставов, растяжимость, хрупкость кожи, легкое образование синяков, аномалии клапанов сердца, абдоминалгии, дивертикулы и разрывы кишечника и др., и молекулярно-генетическом исследовании с выявлением мутации в гене COL3A1 или морфологической оценкой структуры коллагена [31].

Артериит Takayasu относится к системным васкулитам и характеризуется гранулематозным воспалением стенки аорты и ее крупных ветвей. Заболевание начинается у людей в возрасте моложе 40 лет, нередко – с симптомов перемежающейся хромоты, появляющихся в связи с поражением периферических артерий. При исследовании пациента выявляют ослабление или отсутствие пульсации на брахиальной артерии, разницу на руках систолического артериального давления более 10 мм рт.ст., шум на подключичной артерии, над аортой или над проксимальными отделами крупных артерий нижних или верхних конечностей [32]. При компьютерной томографии с ангиографией визуализируют увеличение толщины стенки и стенозирование просвета аорты и одной или нескольких крупных ее ветвей. Дополнительную информацию о состоянии стенок аорты и признаках воспаления получают при радиоизотопном исследовании с Gd⁶⁴ или при пози-

тронно-эмиссионной томографии с [18F]-фтордезоксиглюкозой. Известно, что результаты лабораторных исследований с повышением уровня многих показателей (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, Д-димеры, активность тромбоцитов и содержание фибринопептида-А) характерны для васкулита Takayasu [33].

Изменения сосудов при кокаиновой зависимости следует учитывать при дифференциальной диагностике ФМД. В отличие от пациентов с ФМД, кокаин употребляют часто курящие мужчины, не имеющие традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При ангиографическом исследовании выявляют стенозы в одной или нескольких коронарных артерий, поскольку кокаин ускоряет прогрессирование атеросклероза и вызывает спазм в областях с измененной интимой сосуда. При подозрении на токсическое поражение коронарных артерий кокаином выполняют исследование мочи для определения наркотического средства [34].

При вазоспастической стенокардии или стенокардии Принцметала появляется болевой синдром, подобный ангиальной боли при ФМД. Заболевание развивается часто в молодом или среднем возрасте у мужчин с фактором риска – курение, вследствие спазма коронарной артерии. При ангиографическом исследовании выявляют локальный спазм в одном или нескольких сегментах эпикардиальной артерии. Как

правило, при болевом синдроме выявляют изменения на ЭКГ в виде элевации сегмента ST, повторение которых моделируют при провокационном тесте с внутрикоронарным введением эргоновина или ацетилхолина. Спазм коронарной артерии купируют внутривенным введением вазодилатора [35].

«Мышечные мостики» или интрамуральный ход коронарной артерии диагностируют у людей молодого возраста, часто при наследственных при наследственных нарушениях соединительной ткани (пролапс митрального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия). Нередко интрамуральный ход артерии не вызывает патологических симптомов, вместе с тем, изредка анатомически аномальный ход сосуда ассоциируется с ишемией, инфарктом миокарда или внезапной сердечной смертью [36]. Локализация аномалии – часто в левой передней нисходящей артерии, ее средней или проксимальной части. При ангиографическом исследовании диагностируют систолическое сужение пораженной коронарной артерии, исчезающее во время диастолы. При пробе с нитроглицерином во внутримиокардиальном сегменте наблюдают еще большее сужение просвета за счет расширения неизмененных сосудов и феномена «обкрадывания» [37].

Клинические проявления и ангиографическую картину ФМД дифференцируют с атеросклерозом коронарных артерий, клинически проявляющегося острым коронарным синдромом. Средний и пожилой возраст пациентов, наличие многих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ангиографическая картина атеросклеротических изменений коронарных артерий не характерна для ФМД. При атеросклерозе ангиографическое исследование позволяет выявить стеноз одной или нескольких коронарных артерий, в случае необходимости дополняют диагностику ВСУЗИ и оптической когерентной томографией [3].

Лечение

Отсутствие большого количества проспективных наблюдений, рекомендаций, основанных на многоцентровых рандомизированных исследованиях, определяет трудности в выборе лечебной тактики при ФМД. Рекомендованное лечение основывается на наблюдениях единичных исследователей.

Общие рекомендации

В случае эпизода клинических проявлений ФМД в виде диссекции артерии следует ограничивать физические нагрузки, отказаться от курения. Другие виды деятельности рассматривают в каждом конкретном случае, и принимают решение, зависящее от выявленных изменений в артериях и клинической манифестации.

Антиагрегантная терапия

Поскольку при ФМД наблюдают тромбозы и эмболии, считают, что назначение антиагрегантов целесообразно в случае симптомного и бессимптомного течения заболевания. В регистре США наиболее частым назначаемым препаратом являлся аспирин (75-100 мг/сут) [8].

Антигипертензивная терапия

Так как целевой уровень артериального давления у пациентов с ФМД неизвестен, целесообразно придерживаться общих рекомендаций по лечению гипертонии [38]. У большинства пациентов, включенных в регистр, определяли поражение почечных артерий и повышение артериального давления. Для лечения гипертонии часто применяли ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, в случае выявления аневризмы, диссекции артерии протективное действие оказывали бета-адреноблокаторы, при мигрени и шуме в ушах (и в случаях отсутствия поражения цереброваскулярных артерий) – блокаторы медленных кальциевых каналов [2].

Другая терапия

Статины, применяемые в случае атеросклеротического поражения сосудов, не рекомендуют при ФМД, исключением является наличие дислипидемии или доказанного сопутствующего атеросклероза [2].

ФМД часто диагностируют у женщин, вместе с тем, не получено достоверных доказательств влияния эстрогенов и эстрогенсодержащих контрацептивов на развитие ФМД и ограничений в их применении [6].

ФМД коронарных артерий

У пациентов с ФМД в случае диссекции коронарной артерии без признаков ишемии или некроза миокарда проводится консервативное лечение, в связи с тем, что возможно спонтанное заживление. Неблагоприятное течение наблюдают при шунтировании коронарной артерии или стентировании вследствие того, что лоскут, образовавшийся при диссекции, склонен к проксимальному распространению, и за областью стентированного отдела сосуда возникает интрамуральная гематома [39].

Антиагрегантную терапию при диссекции проводят двумя препаратами: клопидогрелом 75 мг/сут и аспирином 75-100 мг/сут в течение 1 года (в случае отсутствия кровотечений). В дальнейшем рекомендуют принимать постоянно аспирин [26].

Терапия бета-адреноблокатором показана для снижения артериального давления и риска дальнейшего расслоения коронарной артерии. Другие антигипертензивные препараты назначают, ориентируясь на степень гипертонии, состояние «органов-мишеней» для

достижения целевого уровня артериального давления.

При нестабильности процесса у пациентов с острым коронарным синдромом применяют интервенционные методы лечения [40].

Заключение

Исследования эпидемиологии, факторов риска, демографических и клинических характеристик, наследственности, генетических нарушений и осложнений при ФМД продолжаются. В конце 2015 г. создан Европейский регистр пациентов с ФМД в Бельгии, вклю-

чающий 30 центров из 17 стран мира. Важность проводимых исследований обусловлена молодым возрастом пациентов, развитием серьезных сосудистых осложнений, отсутствием длительных клинических наблюдений и рекомендаций по выбору тактики лечения заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Persu A., Giavarini A., Touze E., et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2014;32(7):1367-78. DOI:10.1097/HJH.000000000000213.
- Gornik H.L., Persu A., Adlam D., et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2019;37(2):229-52. DOI:10.1177/1358863X18821816.
- Leadbetter W.F., Burkland C.E. Hypertension in unilateral renal disease. *J Urol.* 1938;39:611-26.
- McCormack L.J., Hazard J.B., Poutasse E.F. Obstructive lesions of the renal artery associated with remediable hypertension. *Am J Pathol.* 1958;34:582.
- Harrison E.G., Jr McCormack L.J. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc.* 1971;46:161-7.
- Hill L.D., Antonius J.I. Arterial dysplasia: an important surgical lesion. *Arch Surg.* 1965;90:585-95.
- Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.S.H. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. *Vasc Med.* 2016;21(4):376-81. DOI:10.1177/1358863X16637913.
- Olin J.W., Gornik H.L., Bacharach J.M., et al. Fibromuscular dysplasia: State of the science and critical unanswered questions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(9):1048-78. DOI:10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c.
- Plouin P.F., Baguet J.P., Thony F., et al. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). *Hypertension.* 2017;70(3):652-58. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09539.
- Biando C., Klimusina J., Sueder D., et al. Coronary fibromuscular dysplasia: A rare cause of familial acute coronary syndrome. Case report and review of the literature. *Cardiovascular Medicine.* 2014;17(10):283-8.
- Zack F., Terpe H., Hammer U., et al. Fibromuscular dysplasia of coronary arteries as a rare cause of death. *Int J Legal Med.* 1996;108(4):215-8.
- Huizar J.F., Awasthi A., Kozman H. Fibromuscular dysplasia and acute myocardial infarction: Evidence for a unique clinical and angiographic pattern. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:E99-101.
- Kuzyk J., Boiko O., Stetsko T. Fibromuscular Dysplasia of the Coronary Arteries: A Case Report and Review of the Literature. *Turk Patoloji Derg.* 2018;34(3):269-73. DOI:10.5146/tjpath.2015.01341.
- Saw J., Aymong E., Sedlak T., et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):645-55. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.
- Eleid M.F., Guddeti R.R., Tweet M.S., et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: Angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):656-62. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676.
- Kiando S.R., Tucker N.R., Castro-Vega L.J., et al. *PHACTR1* Is a Genetic Susceptibility Locus for Fibromuscular Dysplasia Supporting Its Complex Genetic Pattern of Inheritance. *PLoS Genet.* 2016;12(10):e1006367. DOI:10.1371/journal.pgen.1006367.
- Adlam D., Olson T.M., Combaret N., et al. Association of the *PHACTR1/EDN1* Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):58-66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.085.
- Di Monaco S., Georges A., Lengelé J.P., et al. Genomics of Fibromuscular Dysplasia. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1526. DOI:10.3390/ijms19051526.
- Lüscher T.F., Lie J.T., Stanson A.W., et al. Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin. Proc.* 1987;62:931-52. DOI:10.1016/S0025-6196(12)65051-4.
- O'Connor S., Gornik H.L., Froehlich J.B., et al. Smoking and adverse outcomes in fibromuscular dysplasia: U.S. Registry report. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1750-51.
- Shimabukuro M. A new plausible link between lysophosphatidylcholine, TGF- β , and fibromuscular dysplasia. *J AtherosclerThromb.* 2016;23(6):665-7. DOI:10.5551/jat.ED040.
- Michelis K.C., Olin J.W., Kadian-Dodov D., et al. Coronary Artery Manifestations of Fibromuscular Dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(10):1033-46. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.014
- Jing H.L., Hu B.J. Sudden death caused by stricture of the sinus node artery. *Am J Forensic Med Pathol.* 1997;18(4):360-2. DOI:10.1097/0000433-199712000-00009.
- Thygesen K., Joseph S., Alpert J.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Olin J.W. Expanding Clinical Phenotype of Fibromuscular Dysplasia Hypertension. 2017;70(3):488-89. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09646.
- Hayes N.S., Kim E.S.H., Jacqueline Saw J., et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e523-e57. DOI:10.1161/CIR.0000000000000564.
- Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(7):1115-22. DOI:10.1002/ccd.25293.
- Saw J., Bezerra H., Gornik H.L., et al. Angiographic and intracoronary manifestations of coronary fibromuscular dysplasia. *Circulation.* 2016;133(16):1548-59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020282.
- Alfonso F., Paulo M., Gonzalo N., et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(12):1073-79. DOI:10.1016/j.jacc.2011.08.082.
- Malfait F., Francomano C., Byers P., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26. DOI:10.1002/ajmg.c.31552.
- Nakamura M., Yajima J., Oikawa Y., et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome—all three coronary artery spontaneous dissections. *J Cardiol.* 2009;53(3):458-62. DOI:10.1016/j.jcc.2008.09.007.
- Terao C., Yoshifuji H., Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(3):238-47. DOI:10.1111/1756-185X.12309.
- Alibaz-Oner F., Aydin S.Z., Direskenli H. Recent advances in Takayasu's arteritis. *Eur J Rheumatol.* 2015;2(1):24-30. DOI:10.5152/eurjrheumatol.2015.0060.
- Basso C., Marra M.P., Thiene G. Cocaine and the heart: more than just coronary disease. *Heart.* 2011;97(24):1995-96. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300736.
- Lanza G.A., Sestito A., Sgueglia G.A., et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;118(1):41-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.06.016.
- Alegria J.R., Herrmann J., Holmes D.R. Jr, et al. Myocardial bridging. *Eur Heart J.* 2005;26(12):1159-68. DOI:10.1093/eurheartj/ehi203.
- Kadaria R.S., Link M.S., Dominic P., et al. Sudden cardiac death in nonischemic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019 May 7. pii: S0033-0620(19)30077-5. DOI:10.1016/j.pcad.2019.05.002.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(3):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Kadian-Dodov D., Gornik H.L., Gu X., et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):176-85. DOI:10.1016/j.jacc.2016.04.044.

About the Author:

Evgeniya L. Trisvetova – MD, PhD, Professor, 2nd Chair of Internal Diseases, Belarusian State Medical University

Сведения об авторе:

Трисветова Евгения Леонидовна – д.м.н., профессор, 2-я кафедра внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет