

НЕГАТИВНИЙ ВПЛИВ МІКРОДЕЛЕЦІЇ ХРОМОСОМИ 22Q11 НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПРИВОДУ КОНОТРУНКАЛЬНИХ ВАД СЕРЦЯ ТА ВЕЛИКИХ АОРТО—ЛЕГЕНЕВИХ КОЛАТЕРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ

О. Д. Бабляк, Т. А. Ялинська, І. М. Скороход

Науково—практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України, м. Київ

NEGATIVE IMPACT OF CHROMOSOMA 22Q11 MICRODELETION ON RESULTS OF TREATMENT IN PATIENTS, SUFFERING CONONTRUNCAL FAILURES OF HEART AND MAIN AORTO—PULMONARY COLLATERAL ARTERIES

O. D. Bablyak, T. A. Yalynska, I. M. Skorokhod

Важливу роль у вивченні конотрункальних вад серця відіграють генетичні дослідження [1]. Встановлено високу частоту мікроделеції хромосоми 22q11 у пацієнтів за наявності конотрункальних вад та великих аорто—легеневих колатеральних артерій [1, 2]. Клінічно моносомія 22q11 може проявлятися вело—кардіо—фаціальним синдромом, синдромом Ді Джорджа тощо [3, 4]. В літературі більше уваги приділено наявності генетичної патології при конотрункальних вадах серця. Вплив мікроделеції на клінічний перебіг цих вад не встановлений, результати опублікованих досліджень [5, 6] суперечливі, що не дозволяє пропонувати лікувальну тактику у таких пацієнтів.

Метою роботи є аналіз впливу синдрому мікроделеції хромосоми 22q11 на результати хірургічного лікування хворих з приводу конотрункальних вад серця та великих аорто—легеневих колатеральних артерій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В клініці за 2007 — 2014 рр. лікували 83 послідовних пацієнта з приводу конотрункальних вад серця та великих аорто—легеневих колатеральних артерій. У них виконані 143 хірургічні втручання, 65 рентгенохірургічних втручань, 284 рентгенохірургічні діагностичні процеду-

Реферат

Проаналізовано залежність результатів хірургічного лікування 42 пацієнтів з приводу конотрункальних вад (аномалії артеріального конусу та легеневого стовбура) та великих аорто—легеневих колатеральних артерій від наявності синдрому делеції хромосоми 22q11. За наявності синдрому делеції хромосоми 22q11 тривалість лікування хворих у палаті інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень більша, тиск в системі легеневої артерії після операції радикальної корекції вади вищий, загальна летальність більша, ніж за відсутності делеції хромосоми 22q11. Отримані дані слід мати на увазі при визначенні тактики лікування пацієнтів за підтвердженого синдрому делеції хромосоми 22q11.

Ключові слова: атрезія легеневої артерії; аорто—легеневі колатеральні артерії; делеція хромосоми 22q11.

Abstract

Dependence of results of surgical treatment in 42 patients, suffering conotruncal failures and main aorto—pulmonary collateral arteries from presence of the chromosome 22q11 deletion syndrome, was analyzed. While presence of the chromosome 22q11 deletion syndrome duration of treatment of patients in intensive therapy unit and artificial pulmonary ventilation are longer, pressure in a pulmonary artery system after radical operative failures correction is higher, general lethality is bigger, than while the chromosome 22q11 deletion syndrome absence. The data obtained must be taken into account while determining tactics of treatment in patients with confirmed diagnosis of the chromosome 22q11 deletion syndrome.

Key words: atresia of pulmonary artery; aorto—pulmonary collateral arteries; deletion chromosome of 22q11.

ри. У 53 пацієнтів здійснено радикальну корекцію вади.

Молекулярно—цитогенетичні дослідження (флуоресцентна гібридизація на склі — FISH) проводили на препаратах інтерфазних ядер, а за наявності метафазних пластинок — на метафазних хромосомах. Для виявлення синдрому Ді Джорджа використовували набір Vysis LSI TUPLE1 (HIRA) (спектр червоний)/LSI ARSA (спектр зелений) (Abbott).

Генетичне дослідження для виявлення делеції частини 22 хромосо-

ми проведене у 42 пацієнтів, з них у 20 — воно виявилось позитивним, тобто, за даними FISH—аналізу інтерфазних ядер відзначено втрату одного червоного сигналу проби TUPLE1 (HIRA), що відповідало гену, локалізованому на хромосомі 22, піддискі 22q11.2. Тобто, у 20 пацієнтів спостерігали клітини з мікроделецією хромосоми 22q11, що характерне для синдрому Ді Джорджа. У 22 пацієнтів за результатами FISH—аналізу спостерігали два червоні сигнали проби TUPLE1 (HIRA), що свідчило про відсутність клітин з

мікрodelецією хромосоми 22q11.2 та виключало синдром делеції 22q11. В контрольній пробі ARSA, розташованій на хромосомі 22, диску 22q13, в усіх проаналізованих ядрах виявлені по два сигнали (зелений спектр).

На підставі даних дослідження проаналізований зв'язок результатів хірургічного лікування пацієнтів та генетичних досліджень. Проаналізовано ранню й пізню післяопераційну летальність, тривалість перебування хворих в палаті інтенсивної терапії після операції, штучної вентиляції легень після операції, тиск в артеріальному руслі легень після радикальної корекції вади, оцінені анатомічні чинники, що можуть справляти вплив на складність операції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В хірургічному лікуванні пацієнтів використані три різні хірургічні підходи. У 9 пацієнтів (I група) здійснено одномоментну уніфокалізацію легеневого русла та радикальну корекцію вади; у 15 (II група) — одноетапну уніфокалізацію легеневого русла з відтермінованою радикальною корекцією вади; у 18 (III група) — багатоетапну уніфокалізацію легеневого русла з відтермінованою радикальною корекцією вади. У строки спостереження від 1 до 8 років, у середньому 4 роки, живі 37 (88%) пацієнтів. Під час аналізу не встановлений вплив хірургічного підходу на результати втручання та показники загального виживання (див. таблицю).

Поряд з цим, показники виживання за наявності делеції хромосоми 22q11 були у 12 разів гірші, ніж за її відсутності. Так, за відсутності мікрodelеції хромосоми 22q11 живі 22 пацієнти, за підтвердженої мікрodelеції хромосоми 22q11 — живі 15 пацієнтів, померли 5 ($p=0,02$).

Тривалість перебування хворого в палаті інтенсивної терапії за відсутності делеції хромосоми 22q11 становила у середньому ($5,7 \pm 4,7$) днів, за наявності делеції хромосоми

Показники виживання пацієнтів залежно від хірургічного підходу

| Показник | Кількість спостережень в групах | | | |
|--|---------------------------------|----|-----|-------|
| | I | II | III | Разом |
| Позитивний тест на делецію хромосоми 22q11 | 4 | 8 | 8 | 20 |
| Летальність хірургічна | 2 | 1 | — | 3 |
| Летальність позагоспітальна | — | 1 | 1 | 2 |

22q11 — ($10,7 \pm 9,0$) днів ($p=0,026$); тривалість штучної вентиляції легень — відповідно ($19,6 \pm 15,0$) та (104 ± 132) год ($p<0,005$).

Отже, пацієнти за позитивного тесту на 22q11 у середньому на 5 днів довше перебували в палаті інтенсивної терапії та на 84 год — на штучній вентиляції легень (різниця достовірна за непарним t -тестом з нерівномірним розподілом).

У 23 пацієнтів здійснено радикальну корекцію вади, з них у 9 — виявлено мікрodelецію хромосоми 22q11, у 14 — не виявлено. За даними зондування серця визначали тиск у легеневій артерії після радикальної корекції вади в обох групах. Високий тиск у легеновому руслі погіршує віддалені результати корекції вади. Максимальний систолічний тиск в правій легеневій артерії після операції радикальної корекції вади у пацієнтів без мікрodelеції хромосоми 22q11 становив у середньому (51 ± 14) мм рт. ст., за наявності мікрodelеції хромосоми 22q11 — (61 ± 22) мм рт. ст. ($p=0,26$).

Незважаючи на тенденцію до підвищення тиску в легеневій артерії (у середньому на 10 мм рт. ст.) після радикальної корекції вади у пацієнтів за наявності мікрodelеції хромосоми 22q11, різниця показників недостовірна ($p>0,05$). При дослідженні залежності тиску в легеневій артерії після радикальної корекції вади від строків уніфокалізації легеневого русла встановлений чіткий кореляційний зв'язок тільки у пацієнтів за наявності мікрodelеції хромосоми 22q11 ($0,74$, $p<0,05$), що може свідчити про більшу вразливість легеневих судин до гіпертензії з швидшим формуванням склеротичних змін.

Оскільки результати хірургічного лікування пацієнтів деякою мірою визначаються анатомічними особливостями, нами проаналізовані дані ангіографії до операції. У пацієнтів за наявності мікрodelеції хромосоми 22q11 частіше виявляли великі аорто—легеневі колатеральні артерії з ознаками гіпертензії, що кровопостачали 75 — 100% сегментів тканини легень ($p<0,05$). У них частіше відзначали виражене порушення структури легеневого артеріального русла (більш ніж у 50% сегментів тканини легень, $p<0,05$), зокрема, атипові розгалуження легеневих артерій, нерівність контурів, збільшення діаметра сегментарних артерій. Також, за наявності мікрodelеції хромосоми 22q11 в усіх пацієнтів виявляли повну атрезію легеневої артерії; за відсутності мікрodelеції хромосоми 22q11 стеноз легеневої артерії відзначений у 38% пацієнтів, атрезія легеневої артерії — у 62%.

Таким чином, наявність синдрому мікрodelеції хромосоми 22q11 у пацієнтів за конотрункальних вад серця та великих аорто—легеневих колатеральних артерій негативно впливає на безпосередні й віддалені результати їх хірургічного лікування. Ймовірно, сукупність анатомічних і функціональних особливостей при поєднанні конотрункальної вади з синдромом мікрodelеції хромосоми 22q11 може бути причиною ускладненого перебігу післяопераційного періоду, більш високого тиску в системі легеневої артерії після радикальної корекції вади та більшої загальної летальності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Monosomy 22q11 in patients with pulmonary atresia, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collateral arteries / M. Holbeck, A. Rauch, G. Buheitel [et al.] // Heart. — 1998. — Vol. 79. — P. 180 — 185.
2. Munnich A. Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia—ventricular septal defect / A. Munnich, D. Sidi, D. Bonnet // Ibid. — P. 186 — 190.
3. Confirmation that the velo—cardio—facial syndrome is associated with haplo—insufficiency of genes at chromosome 22q11 / D. Kelly, R. Goldberg, D. Wilson [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 1993. — Vol. 45. — P. 308 — 312.
4. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11 / R. Matsuoka, A. Takao, M. Kimura [et al.] // Ibid. — 1994. — Vol. 53. — P. 285 — 289.
5. The fate of children with microdeletion 22q11.2 syndrome and congenital heart defect: clinical course and cardiac outcome / A. Kyburz, U. Bauersfeld, A. Schinzel [et al.] // Pediatr. Cardiol. — 2008. — Vol. 29. — P. 76 — 83.
6. Deletion of chromosome 22q11.2 and outcome in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect / W. T. Mahle, J. Crisalli, K. Coleman [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 76. — P. 567 — 571.

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі XV конференції

"Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові поранення, електрозварювання та з'єднання живих тканин, синдром діабетичної стопи"

Конференція запланована на **26 - 27 листопада 2015 року**

Запланований **майстер-клас** з використання технології зварювання живих тканин та обладнання Патонмед® ЕКВЗ-300 в спеціалізованій хірургічній практиці, презентація інших технологій лікування.

Заявлена участь доповідача з Європейської асоціації лікування ран (EWMA).

Відібрані до участі матеріали будуть надруковані в журналі "Клінічна хірургія", внесеному до переліку ДАК МОН України, реферованому в PubMed.

На конференції заплановано обговорення таких питань:

- застосування новітніх технологій та способів лікування вогнепальних, вибухових, опікових поранень; реабілітаційні втручання;
- застосування новітніх технологій у попередженні й лікуванні гнійно—запальних ускладнень хірургічних втручань та післяопераційних розладів, покращенні якості життя хворого;
- застосування технології електрозварювання м'яких живих тканин;
- застосування малотравматичних технологій оперативного втручання;
- лікування побутових та операційних ран грудної, черевної стінки та кінцівок у хворих на ожиріння, цукровий діабет, рак, гормонозалежних;
- застосування новітніх технологій та матеріалів для етапного лікування ран, нориць та дефектів відхідника й промежини;
- загоєння ран, досягнення функціональної та анатомічної відповідності реконструктивних операцій, імплантів, застосування новітніх матеріалів;
- з'єднання тканин з використанням нових технологій та матеріалів: апаратів, шовних матеріалів, синтетичних протезів;
- нові технології у лікуванні синдрому діабетичної стопи;
- нове в лікуванні трофічних виразок, опіків, відмороження;
- механізми реакції клітин, біохімічні, гормональні та імунні зміни при розділенні та з'єднанні тканин з застосуванням новітніх матеріалів і технологій;
- профілактика, лікування гнійних і тромбоемболічних ускладнень, спричинених рановим ураженням: антибактеріальна, трансфузійна, антисептична терапія, гемокоректори, імуномодулятори.

Матеріали (шрифт Times New Roman, 2 інтервали) подавати в електронному вигляді за адресою оргкомітету: info@wounds.org.ua або info@zvarka.org.ua до **15 жовтня 2015 року**.

(№ 228 у Реєстрі з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково—практичних конференцій МОЗ та НАМН України)

Інформація з організації конференції та інші актуальні питання висвітлюватимуться на сайті

www.wounds.org.ua