

На правах рукописи

Успенский Владимир Евгеньевич

**АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ: ФАКТОРЫ РИСКА,
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО
МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Гордеев Михаил Леонидович – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Чарчян Эдуард Рафаэлович – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корр. РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», отделение хирургии аорты и ее ветвей, руководитель отделения.

Муратов Равиль Муратович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение неотложной хирургии приобретенных пороков сердца, заведующий отделением.

Козлов Борис Николаевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», кардиохирургическое отделение №1, заведующий отделением.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится 21 декабря 2020 года в 13:15 на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Россия, 197739, пос. Солнечное, ул. Средняя, д. 6, Административный корпус; <http://www.almazovcentre.ru/>).

Автореферат разослан « ___ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 208.054.04.
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин
Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Аневризма восходящей аорты (АВА) – заболевание, отличающееся сочетанием малозначимых клинических проявлений и высоким риском драматического развития тяжелых осложнений – расслоения и разрыва аорты. Глобальный показатель летальности, обусловленной аневризмами аорты, в период с 1990 по 2010 гг. вырос с 2,49 до 2,78 случаев на 100.000 жителей (Sampson, Norman et al. 2014). Естественным исходом патологического расширения восходящей аорты (ВА) является ее расслоение и разрыв, фатальные у подавляющего большинства пациентов. Около $\frac{3}{4}$ пациентов с АВА принадлежит к группе несиндромных несемейных, или спорадических аневризм, либо несиндромных несемейных АВА, ассоциированных с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК) (Milewicz, Chen et al. 1998, Loscalzo, Goh et al. 2007, Milewicz, Ostergaard et al. 2010, Lindsay, Dietz 2011, Ziganshin, Elefteriades 2016). АВА – мультифакториальное заболевание. Группа факторов риска АВА включает в себя артериальную гипертензию (АГ), соединительнотканые дисплазии (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Тернера, Лойеса-Дитца), идиопатический (кистозный) медианекроз, гигантоклеточный артериит, атеросклероз; относительно нечастой причиной является инфекция (включая сифилитическое и микотическое поражение), аутоиммунные процессы (Константинов, Прелатов et al. 1989, Elefteriades 2002, Gott, Cameron et al. 2002, Yih Lim, Hua Lee et al. 2013, Lemaire, Cuttone et al. 2014), а также ассоциация расширения ВА и ДАК (Bauer, Pasic et al. 2002, Tadros, Klein et al. 2009). В настоящее время изучается ряд патологических процессов, происходящих в стенке ВА, результатами которых является снижение ее механической прочности и расширение. Гладкомышечные клетки (ГМК) – основные элементы стенки аорты, участвующие в синтезе белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и их регуляторов. Изменения свойств ГМК приводит к изменению баланса белков ЭЦМ, вследствие чего меняются механические свойства стенки аорты. В развитии аневризмы грудной аорты не так важна потеря определенного числа ГМК стенки аорты, как смена фенотипа ГМК с контрактильного на синтетический, приводящего к повышению продукции матриксных металлопротеиназ (ММП) (Lesauskaite, Sepetiene et al. 2015). Кроме того, у пациентов с семейными формами аневризм аорты были обнаружены мутации в генах, кодирующих белки сократительного аппарата ГМК (ACTA2, MYH11), приводящие к нарушениям сократительной функции ГМК (Zhu, Vranckx et al. 2006, Guo, Pannu et al. 2007). Еще одной причиной патологического расширения аорты могут быть нарушения сигнального пути TGF β , следствием которых являются разрежение ГМК, разрушение эластина и деградация меди, что

снижает ее механическую прочность (Lindsay, Dietz 2011, Gallo, Loch et al. 2014). В вопросах этиопатогенеза несиндромных несемейных АВА на сегодняшний день остается масса «белых пятен». Знание причины расширения аорты может помочь в определении тактики ведения пациента, объема и метода коррекции (Keravnou, Bashiardes et al. 2018). В большинстве случаев установление этиологии АВА возможно только после выполнения хирургической коррекции и исследования операционного материала. Основной задачей хирургического лечения АВА является предотвращение ее расслоения и/или разрыва. Методология хирургического лечения АВА складывается из двух компонентов: объема и вида коррекции поражения ВА, а также необходимости и способа восстановления функции аортального клапана (АК). Большая доля операций протезирования восходящего отдела аорты подразумевает одномоментное вмешательство на АК. В отдаленном периоде при использовании для замещения АК механического протеза нередко тромбозомболические, геморрагические и инфекционные осложнения (Bryan, Rogers et al. 2007, Toole, Stroud et al. 2010, Korteland, Etrnel et al. 2017). Такая ситуация обуславливает актуальность совершенствования клапаносохраняющих методов коррекции АВА. В настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие сделать выбор в пользу клапаносберегающего либо клапаноуносящего вмешательства, а также выбора метода сохранения АК у пациента с несемейной несиндромной АВА. Реимплантация АК предпочтительна у лиц молодого возраста с расширением ВА на всех уровнях (Erbel, Aboyans et al. 2014). Ремоделирование корня аорты может быть выполнено у лиц с преимущественным расширением синотубулярного соединения (СТС) и синусов Вальсальвы. Одной из нередких причин патологического расширения ВА является ДАК. Существует представление, что при наличии ДАК расширение аорты может быть обусловлено как нарушениями структуры аортальной стенки, так и изменениями характера потока крови в восходящем отделе и дуге аорты (Alhafez, Truong et al. 2019). Тем не менее, в настоящее время не сформулированы отдельные критерии, позволяющие отнести пациента с ДАК к той или иной группе риска расслоения и разрыва ВА. Осложнения различных методов хирургического лечения заболеваний ВА могут различаться и требуют проведения дальнейших исследований. Не сформулированы четкие показания к выбору метода коррекции при аневризме одной зоны ВА и умеренном расширении другой зоны ВА. Отсутствие комплексного анализа результатов различных видов протезирования ВА при несиндромной несемейной АВА, а также результатов протезирования ДАК в условиях умеренного расширения ВА диктуют актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: разработать принципы выбора хирургических методов лечения аневризм и расширений восходящего отдела аорты с учетом этиопатогенеза заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать этиологические, анатомические и гемодинамические особенности несемейного несиндромного расширения корня и восходящей аорты у пациентов с трехстворчатым и бicuspidальным аортальным клапаном.

2. Изучить влияние хирургической тактики на течение интраоперационного, ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов при операциях по поводу аневризм и расширений восходящей аорты у больных с трехстворчатым и врожденным двустворчатым клапаном аорты.

3. Разработать алгоритм отбора пациентов с аневризмами корня аорты для проведения клапаносберегающего протезирования корня и восходящего отдела аорты и систему расчета вероятности достижения стойкого оптимального результата сохранения аортального клапана.

4. Оценить эффективность и безопасность различных вариантов хирургического лечения у пациентов с пограничным расширением восходящего отдела аорты и двустворчатым аортальным клапаном.

5. Выявить предикторы расширения восходящей аорты после протезирования двустворчатого аортального клапана, как изолированного, так и в сочетании с профилактическим хирургическим воздействием на погранично расширенную восходящую аорту.

6. Оценить профиль экспрессии релевантных генов, ответственных за формирование структурных изменений восходящей аорты у больных с трехстворчатым и врожденным двустворчатым клапаном аорты.

Научная новизна исследования

Получены новые данные об эффективности клапаносберегающего и клапанозамещающего протезирования восходящей аорты по поводу несемейных несиндромных аневризм, а также протезирования двустворчатого аортального клапана, сочетающегося с пограничным расширением восходящей аорты: отдаленные результаты плановых хирургических вмешательств на корне и восходящей аорте не связаны с исходными этиопатогенетическими особенностями, морфологическими характеристиками восходящего отдела и дуги аорты, а также индивидуальными особенностями пациентов.

Принципиально новым является анализ отдаленных результатов различных методов хирургической коррекции несиндромных несемейных

аневризм восходящего отдела аорты и сопутствующего порока аортального клапана, а также гемодинамически значимых нарушений функционирования двустворчатого аортального клапана у пациентов с расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм в зависимости от этиопатогенеза аортопатии и объема хирургической коррекции.

Проведена оценка эффективности и безопасности протезирования корня и восходящей аорты с сохранением аортального клапана методом реимплантации с учетом анатомических особенностей корня аорты при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты, сочетающейся с аортальной регургитацией, и доказана прогнозируемость отдаленных результатов реимплантации аортального клапана, базирующихся на исходных значениях высоты корня аорты и диаметра фиброзного кольца аортального клапана.

Оптимизирована стратегия хирургического лечения расширения восходящего отдела аорты у больных с бicuspidальным клапаном аорты, требующим протезирования, и ассоциированным расширением восходящего отдела аорты: результаты протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой или протезированием восходящей аорты при ее диаметре от 45 до 50 мм сходны; определяющим прогрессия расширения восходящей аорты в отдаленные сроки после ее редуционной пластики фактором является некорригированная артериальная гипертензия.

Получены данные об этиопатогенезе несиндромных и несемейных расширений восходящего отдела аорты у пациентов с трех- и двустворчатым аортальным клапаном: не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм отсутствуют морфологические изменения структуры стенки аорты; в эндотелиальных клетках пациентов с двустворчатым клапаном аорты и расширением последней в восходящем отделе имеется снижение активности сигнального пути Notch, что выражается в неэффективном процессе эндотелиально-мезенхимального перехода.

Теоретическая и практическая значимость

Выполненная работа вносит вклад в разработку проблемы прогнозирования эффективности и определения безопасности клапаносохраняющего протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана при несемейной несиндромной аневризме данной зоны аорты, сочетающейся с аортальной недостаточностью: при исходных значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана >27 мм и/или индексированных значениях диаметра фиброзного кольца аортального

клапана >15 мм/м² необходимо рассмотреть вопрос об отказе от клапаносохраняющего вмешательства с реимплантацией аортального клапана.

Предложены рекомендации по ведению пациентов с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования, и погранично расширенным восходящим отделом аорты (45-50 мм): необходимо избегать выполнения редукционной пластики восходящей аорты у лиц с артериальной гипертензией.

Предложены рекомендации по выбору объема хирургической коррекции при несиндромной несемейной аневризме и пограничном расширении восходящей аорты: при диаметре восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы менее 45 мм, на уровне отхождения брахиоцефального ствола – менее 40 мм, профилактическое протезирование корня и/или дистальной части восходящей аорты с захватом дуги аорты нецелесообразно.

Методология и методы исследования

В исследование было включено 195 пациентов, проходивших лечение в отделениях сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 01.01.2009 по 01.07.2015 гг., и разделенных на 2 когорты: больные с несиндромной несемейной АВА, сочетающейся с пороком АК, требующим коррекции (n = 120), и лица с ДАК и сформировавшимся гемодинамически значимым АС, сочетающимся с погранично (45-50 мм) расширенной ВА (n = 75). 120 пациентов исследования I были разделены на 2 группы: в группу 1 вошло 69 больных с пороком АК с преобладанием регургитации, в свою очередь, разделенные на 3 подгруппы: 1а – лица, перенесшие клапаносберегающее протезирование корня и ВА с сохранением АК методом реимплантации (операция David I, n = 30), 1б – подгруппа клапанозамещающего протезирования корня и ВА (операция Bentall-De Bono, n = 29), 1в – больные, перенесшие раздельное протезирование АК и надкоронарного отдела ВА с оставлением зоны синусов Вальсальвы (n = 10). В группу 2 (n = 51) вошли пациенты с пороком АК с преобладанием стеноза, также разделенные на 2 подгруппы: 2а – подгруппа протезирования корня и ВА (операция Bentall-De Bono, n = 26), и 2б – лица, перенесшие протезирование АК и НП ВА (n = 25). Случаи расслоений, расширений ВА, обусловленных дисплазиями соединительной ткани, специфического генеза, семейные АВА, лица с острым инфекционным эндокардитом, ревматическим поражением, ранее оперированные на открытом сердце были исключены. Исходно значимых различий между пациентами с АВА и АН либо АС выявлено не было. В группе 1 (АВА в сочетании с АН) чаще наблюдалось вовлечение в расширение аорты и зоны корня, и тубулярного отдела ВА (таблица 1).

Таблица 1. Параметры грудной аорты пациентов исследования I

Признак	Группа, М (SD)		Р –уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
D, уровень фиброзного кольца АК, мм	27,0 (2,4)	27,1 (3,4)	0,857
Индекс* D, уровень фиброзного кольца АК, мм/м ²	13,5 (1,5)	13,5 (1,8)	0,776
D, уровень синусов Вальсальвы, мм	55,0 (9,3)	47,2 (8,6)	2,0*10⁻⁶
Индекс* D, уровень синусов Вальсальвы, мм/м ²	27,4 (4,7)	23,5 (4,6)	2,6*10⁻⁵
D, уровень СТС, мм	53,4 (8,0)	46,3 (9,0)	7,0*10⁻⁶
Индекс* D, уровень СТС, мм/м ²	26,6 (4,2)	23,1 (4,7)	7,4*10⁻⁵
D, уровень тубулярной части ВА, мм	56,4 (11,6)	56,6 (7,4)	0,936
Индекс* D, уровень тубулярной части ВА, мм/м ²	28,4 (7,6)	28,3 (5,0)	0,712
D, уровень отхождения БЦС, мм	38,9 (5,4)	40,1 (5,9)	0,164
Индекс* D, уровень отхождения БЦС, мм/м ²	19,6 (4,0)	20,1 (4,1)	0,311
D, уровень дуги аорты, мм	34,2 (4,8)	33,2 (5,8)	0,311
Индекс* D, уровень дуги аорты, мм/м ²	17,2 (3,3)	16,6 (3,7)	0,267

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; СТС – синотубулярное соединение; D – диаметр; М – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; * – индекс к площади поверхности тела.

В исследование II было включено 75 пациентов с нарушениями функционирования ДАК, требующим коррекции, и расширением ВА 45-50 мм, разделенных на 3 группы: 3а (изолированное протезирование АК, n = 22), 3б (протезирование АК в сочетании с редукционной пластикой ВА, n = 36) и 3в (протезирование АК в сочетании с супракоронарным протезированием ВА, n = 17). Во всех случаях максимально расширенная зона ВА располагалась на уровне ее тубулярного отдела (таблица 2).

Таблица 2. Параметры грудной аорты у пациентов исследования II

Зона грудной аорты	Группа, Ме (25-й; 75-й процентиля)			Р – уровень (критерий Kruskal- Wallis)
	3а (n = 22) ПАК изолированно	3б (n = 36) ПАК + РПл ВА	3в (n = 17) ПАК + НП ВА	
D, уровень СВ, мм	42 (40; 45)	41 (37; 44)	38 (35; 40)	0,007
Индекс* D, уровень СВ, мм/м ²	20,3 (19,8; 20,8)	21,3 (19,2; 23,2)	18,6 (17,5; 20,7)	0,115
D, уровень СТС, мм	41 (40; 43)	39 (36; 43)	37 (36; 42)	0,150
Индекс* D, уровень СТС, мм/м ²	19,8 (19,2; 21,1)	20,0 (18,6; 22,2)	19,2 (17,5; 22,5)	0,602
D, уровень тубулярной части ВА, мм	47 (46; 49)	49 (47; 50)	49 (48; 50)	6,0*10⁻⁶
Индекс* D, уровень тубулярной части ВА, мм/м ²	23,4 (21,0; 25,2)	25,0 (22,6; 27,0)	25,0 (24,0; 27,0)	0,007
D, уровень отхождения БЦС, мм	38 (35; 42)	38 (36; 41)	40 (38; 41)	0,003
Индекс* D, уровень отхождения БЦС, мм/м ²	19,4 (16,3; 21,9)	19,7 (17,7; 21,9)	20,3 (19,1; 22,3)	0,030
D, уровень дуги аорты, мм	33 (31; 38)	34 (32; 37)	34 (32; 36)	0,806
Индекс* D, уровень дуги аорты, мм/м ²	16,8 (15,1; 18,9)	17,6 (16,2; 19,3)	17,5 (14,4; 19,1)	0,808

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м² – квадратные метры; Ме – медиана; мм – миллиметры; НП – надкоронарное протезирование; ПАК – протезирование аортального клапана; РПл – редукционная пластика; СВ – синусы Вальсальвы; СТС – синотубулярное соединение; D – диаметр; * - индекс к площади поверхности тела.

В целом по характеру осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии группы значимо не различались. Риск операции по EuroSCORE II был выше у пациентов группы 3б. Обследование включало стандартные лабораторные методы, электрокардиографию в 12 отведениях, обзорную рентгенографию грудной полости, трансторакальную (ТТ)-ЭхоКГ (аппарат Vivid 7, GE), интраоперационную чреспищеводную (ЧП)-ЭхоКГ (аппарат Vivid i с мультипланарным транспищеводным датчиком Vivid, GE). При ЧП-ЭхоКГ измерялись диаметры ВА на уровнях фиброзного кольца (ФК) АК, синусов Вальсальвы, СТС и в тубулярном отделе ВА, а также оценивались морфофункциональные нарушения клапанов сердца. При ЭхоКГ в послеоперационном периоде оценивалась функция сохраненного АК или характеристики протезов АК. Перед хирургическим этапом оценивались параметры грудной аорты при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием на 128-спиральном компьютерном томографе III поколения Somatom Definition (Siemens, Германия). По показаниям выполнялась коронароангиография. В отдаленном периоде было прослежено 173 (88,7%) пациентов, средний срок наблюдения (СО) составили 42,0 (22,6) месяцев (3 – 102 месяца). Обследование пациентов проводилось на базе клинических и поликлинических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; контроль состояния пациентов производился путем телефонного опроса, анализа опросного листа и данных обследования в отдаленном периоде, пересланных по электронной почте, а также при очном осмотре и выполнении трансторакальной ЭхоКГ, при необходимости – МСКТ-ангиографии грудной аорты.

Исследование нарушений функционирования сигнального пути Notch

В этой части исследования для анализа были использованы образцы стенки ВА, забранной интраоперационно у 12 пациентов с ДАК и АВА, которым выполнялось протезирование ВА. В качестве контрольных были использованы образцы стенки неизмененной аорты 9 доноров сердца, использованного для ортотопической аллогенной трансплантации в рамках программы мультиорганного забора для трансплантаций. Для индукции эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭМП) 50×10^3 клеток эндотелия аорты рассеивали на 6-луночный планшет и трансдуцировали вирусами, несущими соответствующие

гены. Через 2-3 суток клетки снимали с культуральной чашки раствором 3% трипсина. Выделение РНК из клеток проводили при помощи реагента для экстракции общей РНК (Евроген, Россия). Для оценки уровня экспрессии компонентов сигнального пути Notch использовали праймеры, специфичные для соответствующих генов. Для анализа данных, полученных в ходе количественной ПЦР в режиме реального времени, в качестве метода представления относительной экспрессии гена использован сравнительный $\Delta\Delta C_t$ метод. После завершения этапа выращивания клетки фиксировали 1% параформальдегидом и инкубировали в течение 1 часа с первичными антителами: SMA (sc-32251, Santa Cruz). В качестве вторичных использовались антитела конъюгированные с Alexa546 (Invitrogen). Геномная ДНК была получена из периферической крови с использованием набора реагентов FlexiGene (Qiagen GmbH, Hilden, Германия). Амплификация экзонов 10, 11, 12, 13, 20, 23, 24, 29, 30 и 34 проводилась с использованием праймеров, которые были выбраны на основе ранее опубликованных исследований о роли гена *NOTCH1* в формировании ДАК и аневризмы ВА (McKellar, Tester et al. 2007, McBride, Riley et al. 2008). Поиск мутаций в исследуемой и контрольной группах проведен путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов на капиллярном секвенаторе ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) с использованием BigDye Terminator v3.1 mix (Applied Biosystems). Полученные последовательности проанализированы и приведены в соответствие с помощью программного обеспечения BioEdit и Geneious. Для сравнительного анализа ДНК использовали эталонные последовательности *NOTCH1* из соответствующей базы данных секвенированных геномов.

Статистические методы обработки полученных данных

Для статистического анализа данных были использованы программные продукты Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.), PAST (<http://folk.uio.no/ohammer/past/>), в которой реализованы современные наиболее надежные непараметрические процедуры статистического оценивания и проверки статистической значимости наблюдаемых эффектов с применением перестановочно-рандомизационных алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло (Hammer et al., 2001). Для оценки статистической неоднородности в диагностических таблицах сопряженности 2×2 по точному критерию Фишера использовали интерактивный калькулятор Fisher's exact test p-value calculator, 2x2 and 2x3 (<https://www.cog-genomics.org/software/stats>). Категориальные данные представлены в виде единиц и процентов (долей). Непрерывные данные представлены в виде «среднее (стандартное отклонение)», «среднее (95% доверительного интервала)» и «медиана (значения 25-го и 75-го перцентилей)» в зависимости от

распределения. Значимость различий между сравниваемыми группами для непрерывных данных рассчитывалась с использованием непараметрических критериев: U-критерия Mann-Whitney для независимых групп, критерия Wilcoxon для зависимых групп. Для категориальных данных значимость различий определялась с применением критерия χ^2 и точного критерия Fisher. Значимость различий между тремя группами переменных оценивалась для непрерывных данных с использованием критерия Kruskal-Wallis, для категориальных – χ^2 . Различия признавались значимыми при значениях $p < 0,05$. Однофакторный корреляционный анализ выполнялся с применением критерия Spearman. Степень корреляции оценивалась как выраженная при значении r больше 0,66, умеренная – при r от 0,33 до 0,66 и незначительная – при r менее 0,33. Первичной конечной точкой обоих исследований являлась свобода от неблагоприятного исхода в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Вторичными конечными точками были так называемые «большие неблагоприятные сердечно-сосудистые и церебральные события»: острое расслоение, разрыв аорты, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная операция на ВА и/или АК. Псевдорандомизация проводилась методом propensity score matching с поиском ближайшего соседа. Для больных с АВА и АН, которым были выполнены клапаносохраняющие операции, был выполнен поиск соответствующих пар среди пациентов с аневризмами ВА и АН, перенесших клапаноуносящие вмешательства. Для пациентов с значимыми пороками ДАК и пограничными расширениями ВА, перенесших изолированное протезирование АК, был выполнен поиск соответствующих пар среди больных с пороками АК и пограничными расширениями ВА, которым было выполнено протезирование АК в сочетании с коррекцией расширения ВА. Однофакторный анализ использовался для установления факторов риска наступления комплексной конечной точки; применялись методы Kaplan-Meier (для категориальных предикторов), линейный регрессионный анализ (для непрерывных предикторов). Для оценки влияния различных переменных на наступление событий в отдаленном послеоперационном периоде был использован логистический регрессионный анализ. Взаимодействия между характеристиками пациентов и переменными, относящимися к ассоциированным с аортой факторами риска неблагоприятных событий, также оценивались. Граничные значения переменных, оказывающих значимое влияние на события в отдаленном периоде, оценивались при помощи ROC-анализа с учетом стандарта (ГОСТР 53022.3-2008) и рекомендаций (Тишков, Хромов-Борисов et al. 2013), с использованием программ EasyROC (Goksuluk, Korkmaz et al. 2016), MetaboAnalyst (Xia and Wishart 2016), BoxPlotR (<http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/>).

Положения, выносимые на защиту

1. При плановой хирургической коррекции несиндромной несемейной аневризмы и пограничного расширения восходящей аорты, сочетающихся с пороком аортального клапана, отдаленная летальность зависит от продолжительности хирургического вмешательства, выраженности проявлений почечной недостаточности и системной воспалительной реакции, а также степени регресса гипертрофии левого желудочка в ближайшем послеоперационном периоде. Параметры восходящего отдела и дуги аорты, исходные особенности пациентов не оказывают значимого влияния на отдаленный послеоперационный период. Клапанозамещающее, клапаносохраняющее протезирование восходящей аорты методом реимплантации аортального клапана по поводу несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и изолированное протезирование аортального клапана сопровождаются сходными уровнями госпитальных и отдаленных осложнений и летальности.

2. Эффективным и относительно безопасным методом хирургической коррекции несемейной несиндромной аневризмы корня и восходящей аорты, сочетающейся с аортальной недостаточностью, является протезирование данного отдела линейным протезом либо протезом “Valsalva” с реимплантацией аортального клапана и выбором необходимого диаметра протеза аорты на основании исходного диаметра фиброзного кольца аортального клапана, а также с учетом показателя отношения диаметра восходящей аорты на уровне ее тубулярной части к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками аортального клапана.

3. Профилактическое хирургическое вмешательство на восходящей аорте при ее пограничном расширении в сочетании с одномоментным протезированием двустворчатого аортального клапана является эффективным и относительно безопасным методом предотвращения отдаленных осложнений, ассоциированных с восходящей аортой, результаты которого сопоставимы с результатами изолированного протезирования аортального клапана. Протезирование двустворчатого аортального клапана, дополненное редуцированной пластикой восходящей аорты при ее пограничном расширении, является безопасным и эффективным методом коррекции у пациентов, не имеющих артериальной гипертензии.

4. При хирургическом лечении несемейной несиндромной аневризмы восходящей аорты и отсутствии значимого исходного расширения корня, дистальной части восходящей аорты и дуги аорты в отдаленном послеоперационном периоде отсутствует значимая прогрессия размеров аорты в зонах, не подвергавшихся коррекции.

5. Эндотелиальные клетки стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты имеют дефект сигнального пути Notch.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, а также могут быть использованы в повседневной деятельности кардиохирургических и кардиологических отделений других лечебных учреждений.

Личный вклад автора

Автор принимал участие во всех этапах выполненного исследования. Автор лично проводил обследование и отбор пациентов с патологией восходящего отдела аорты и аортального клапана для хирургического лечения, занимался подготовкой к операциям, ведению пациентов в послеоперационном периоде, участвовал в операциях в качестве оператора и ассистента оператора, проводил обследование пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Автор самостоятельно сформировал базу данных, провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных 195 пациентов, включенных в диссертационное исследование, а также анализ результатов молекулярно-биологических исследований. Автор лично выполнил статистический анализ, научное обоснование и обобщение полученных результатов.

Соответствие международным этическим нормам проведения медико-биологических исследований

Тема, предмет, материал и методы исследования обсуждены и одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 13.05.2013 г., протокол №95.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на XX, XXIII, XXIV, XXV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (2014, 2017, 2018, 2019 гг., Москва), XXI Ежегодной сессии ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (20-23 мая 2017 г., Москва), заседании секции сердечно-сосудистой хирургии Хирургического общества

имени Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, 19 апреля 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине – 2017» (Санкт-Петербург, 26-28 апреля 2017 г.), Научных сессиях Американской Ассоциации Сердца (12-16 ноября 2016 г., Новый Орлеан, США), Конгрессах Европейского кардиологического общества 2015 г. (Лондон), 2018 г. (Мюнхен).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликована 31 печатная работа, в том числе 10 статей в зарубежных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных, и 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Соавторство в 1 патенте на изобретение. Соискатель является соавтором двух глав монографии «Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е издание, переработанное и дополненное» (ISBN: 978-5-9704-4387-3, "ГЭОТАР-Медиа", Москва, 2018 г.), а также членом рабочей группы по подготовке клинических Рекомендаций Европейского кардиологического общества / Европейского общества кардиоторакальных хирургов по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца 2017 г. (European Heart Journal, 2017;38(36):2739-2791).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 406 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 52 отечественных и 604 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 134 таблицами, 19 рисунками, 29 диаграммами и 5 схемами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика оперативных вмешательств

Пациентам исследования I (1 и 2 группы) выполнялась одномоментная хирургическая коррекция аневризмы ВА аорты и порока АК. Пациентам исследования II (группа 3), имевшим сочетание гемодинамически значимого порока ДАК и пограничного расширения ВА, выполнялись как операции одномоментного протезирования АК с коррекцией (редукционной пластикой либо протезированием) расширения ВА, так и изолированное протезирование АК (таблица 3). Части пациентов дополнительно выполнялись коррекция

расширения дуги аорты, устранение митральной и трикуспидальной регургитации, коронарное шунтирование, закрытие дефекта межпредсердной перегородки, устранение обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) при сопутствующей гипертрофической кардиомиопатии, а также одномоментная каротидная эндартерэктомия при наличии гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий.

Таблица 3. Общая характеристика оперативных вмешательств

Вид операции	Группа 1 (n = 69)			Группа 2 (n = 51)		Группа 3 (n = 75)			Всего (n = 195)
	1а	1б	1в	2а	2б	3а	3б	3в	
Операция David, n (%)	30 (43,5)	-	-	-	-	-	-	-	30 (15,4)
Операция Bentall-De Bono, n (%)	-	29 (42,0)	-	26 (51,0)	-	-	-	-	55 (28,2)
ПАК + СкПВА, n (%)	-	-	10 (14,5)	-	25 (49,0)	-	-	17 (22,7)	52 (26,7)
ПАК + РПлВА, n (%)	-	-	-	-	-	-	36 (48,0)	-	36 (18,5)
ПАК изолированно, n (%)	-	-	-	-	-	22 (29,3)	-	-	22 (11,3)

Примечания. ПАК – протезирование аортального клапана; РПлВА – редуцированная пластика восходящей аорты; СкПВА – супракоронарное протезирование восходящей аорты.

В качестве доступа во всех случаях была использована полная срединная стернотомия. В большинстве случаев аппарат искусственного кровообращения (АИК) подключался по схеме «ВА – правое предсердие», при необходимости доступа к правым отделам сердца проводилась бикавальная венозная канюляция. При умеренном расширении дистального отдела аорты (на уровне отхождения брахиоцефального ствола) выполнялась канюляция дуги аорты. Для защиты миокарда в большинстве случаев мы использовали ретроградную прерывистую изотермическую кровяную кардиopleгию; при невозможности ретроградной кардиopleгии мы применяли антеградную селективную фармакохолодовую кардиopleгию (ФХКП) раствором «Кустодиол». При дополнительном выполнении коррекции расширения дуги аорты (43 пациента) выполнялась канюляция правой аксиллярной артерии; реконструкция дуги аорты выполнялась в условиях циркуляторного ареста, системной гипотермии 26-28⁰С и унилатеральной антеградной церебральной перфузии (АЦП) через правую общую сонную артерию под контролем церебральной оксиметрии. После пережатия аорты и проведения кардиopleгии выполнялась аортотомия, ревизия ВА и АК, оценивалась возможность выполнения клапаносберегающей реконструкции. При значимом расширении корня, ВА и визуально неизмененных створках АК у 30 пациентов группы 1а выполнялось

клапаносохраняющее протезирование корня и ВА. Устья коронарных артерий выкраивались по N. Kouchoukos. Створки АК выкраивались на комиссурах по периметру корня аорты до уровня ВТЛЖ с оставлением вдоль комиссур последних участка стенки аорты шириной 2-3 мм для фиксации створок внутри протеза аорты. Для замещения ВА мы использовали линейные сосудистые протезы Vascutek Gelweave (Terumo), а также протезы со сформированными синусами Вальсальвы Gelweave Valsalva (Terumo). Для фиксации протеза корня аорты к ВТЛЖ использовались 12 «П»-образных швов с тефлоновыми прокладками. После фиксации створок в протез аорты имплантировались устья коронарных артерий. Завершающим было формирование дистального анастомоза протеза с неизменной частью ВА. У 55 пациентов при наличии значимого расширения зон корня и ВА в сочетании с фиброзом, кальцинозом и/или фенестрациями створок АК выполнялось клапаносохраняющее протезирование корня и ВА. Иссекались створки АК, измененные участки аорты, створки АК выкраивались на «площадках» по N. Kouchoukos. Для замещения АК, корня и ВА мы использовали клапаносодержащие протезы (кондуиты) «МедИнж». Проксимальный конец кондуита фиксировался к ФК АК отдельными «П»-образными швами на прокладках, затем выполнялась имплантация устьев коронарных артерий в протез аорты и формирование дистального анастомоза сосудистого протеза с неизменным отделом ВА. В условиях гемодинамически значимого порока АК и пограничного расширения ВА у 22 больных выполнялось изолированное протезирование АК. После аортотомии оценивалось состояние АК и ВА; створки иссекались; протез фиксировался отдельными «П»-образными швами с тефлоновыми прокладками. Для восстановления целостности ВА использовался двухрядный (1 ряд – матрасный, 2 ряд – непрерывный обвивной) шов. У 52 пациентов при наличии расширения ВА в сочетании с требующим коррекции пороком АК в отсутствие значимой дилатации области синусов Вальсальвы выполнялось НП ВА в сочетании с протезированием АК. В 36 случаях при сочетании пограничного расширения ВА дистальнее СТС с гемодинамически значимым пороком АК выполнялось протезирование АК в сочетании с редукционной пластикой ВА. После J-образной аортотомии, иссечения створок АК и имплантации протеза в аортальную позицию иссекались края разреза аорты в ее тубулярном отделе, целостность ее восстанавливалась двухрядным швом. Ширина иссекаемой зоны стенки ВА рассчитывалась путем вычитания из исходного значения периметра ВА желаемого значения периметра ВА ($35 \text{ мм} \times \pi = 109,9 \text{ мм}$) и ширины краев аорты, которые должны были войти в шов (4-5 мм с каждой стороны).

Хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты, сочетающейся с гемодинамически значимым пороком аортального клапана (исследование I)

У пациентов исследования I наблюдалось более выраженное расширение левого желудочка (ЛЖ) при преобладающей АН и гипертрофия ЛЖ при доминирующем аортальном стенозе (АС) (таблица 4).

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов исследования I

Признак	Группа		P – уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм (M (SD))	12,6 (2,9)	15,2 (3,3)	0,002^U
Толщина задней стенки ЛЖ, мм (M (SD))	11,6 (2,2)	13,4 (2,3)	0,005^U
КДО ЛЖ*, мл (M (SD))	219,0 (70,5)	175,8 (72,8)	0,007^U
Индекс КДО ЛЖ*, мл/м ² (M (SD))	111,3 (36,3)	87,5 (33,7)	0,007^U
Фракция выброса ЛЖ*, % (M (SD))	58,9 (7,8)	57,7 (14,6)	0,766 ^U
Митральная недостаточность ≥2 ст. (n (%))	12 (17,4)	1 (2,0)	0,007^F
Трикуспидальная недостаточность ≥2 ст. (n (%))	4 (5,8)	1 (2,0)	0,393 ^F
Пиковый градиент давления на АК, м/с (M (SD))	12,8 (6,1)	57,8 (36,1)	<1,0*10^{-6U}
Степень аортальной недостаточности (M (SD))	2,5 (0,7)	1,8 (1,1)	7,5*10^{-5U}
АН ≥2 ст. (n (%))	60 (87,0)	30 (58,8)	0,001^F
Дегенеративные изменения створок АК, степень* (M (SD))	1,4 (0,7)	3,2 (1,0)	<1,0*10^{-6U}

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; M – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; * – по Teichholz; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

В 73 (60,8%) случаев точкой подключения артериальной магистрали АИКа являлась ВА. Для защиты миокарда в 117 (97,5%) случаях была использована ретроградная кровяная изотермическая прерывистая кардиopleгия. Длительность ЭКК и аноксии миокарда была значимо в группе 1 (таблица 5).

Таблица 5. Интраоперационные параметры пациентов исследования I

Признак	Группа		P – уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
Длительность операции, минут (M (SD))	282,5 (77,1)	273,0 (73,3)	0,720 ^U
Длительность искусственного кровообращения, минут (M (SD))	152,3 (46,6)	146,5 (51,0)	0,037^U
Длительность аноксии миокарда, минут (M (SD))	116,7 (32,9)	106,6 (34,0)	0,005^U
Максимальная гипотермия, °C (M (SD))	30,9 (2,2)	30,1 (2,7)	0,371 ^U
Канюляция восходящей аорты (n (%))	48 (69,6)	25 (49,0)	0,025^F
Канюляция дуги аорты (n (%))	4 (5,8)	5 (9,8)	0,493 ^F
Канюляция аксиллярной артерии (n (%))	17 (24,6)	21 (41,2)	0,074 ^F
Кровяная изотермическая кардиopleгия (n (%))	66 (95,7)	51 (100)	0,261 ^F
Циркуляторный арест (n (%))	11 (15,9)	19 (37,3)	0,010^F

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АИК – аппарат искусственного кровообращения; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; М – среднее; SD – стандартное отклонение; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher; ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

Дополнительно выполнялись пластики митрального (n = 12, 10%), трикуспидального (n = 5, 4,2%) клапанов, коронарное шунтирование (n = 31, 25,8%). У 2 пациентов группы 1 в связи с выраженной сердечной слабостью потребовалась механическая поддержка кровообращения. Значимых связей между исходными особенностями пациентов и интраоперационными параметрами обнаружено не было. В группе 1 большей длительностью ЭКК и пережатия аорты отличались операции David. В группе 2 значимых различий между операциями Bentall-De Bono и супракоронарного протезирования ВА в сочетании с протезированием АК по характеристикам интраоперационного периода выявлено не было. Госпитальная летальность среди больных исследования 1 составила 1,7% (2 пациента), что согласуется с данными других исследователей: при плановом протезировании корня аорты данный показатель колеблется от 1,0% до 5,3% (Etz, Bischoff et al. 2010, Svensson, Pillai et al. 2016). Фатальными осложнениями стали ОНМК (1 пациент из группы 1 после операции David), а также инфицирование протеза ВА (1 пациент, также из группы 1). В целом течение госпитального периода в группах 1 и 2 значимо не различалось (таблица 6).

Таблица 6. Осложнения госпитального периода у пациентов исследования 1

Признак	Группа		P - уровень (точный критерий Fisher)
	1 (АВА+АН) n = 69 n (%)	2 (АВА+АС) n = 51 n (%)	
Инотропная / вазопрессорная поддержка >24 ч	19 (27,5)	10 (19,6)	0,390
Длительность искусственной вентиляции легких >24 ч	3 (4,4)	3 (5,9)	0,698
Пароксизмы фибрилляции предсердий	15 (21,7)	14 (27,5)	0,521
Стойкая атриовентрикулярная блокада 3 степени	6 (8,7)	4 (7,8)	0,571
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,5)	0	0,575
Рестернотомия по поводу кровотечения	3 (4,4)	1 (2,0)	0,636
ПКТС, требующий фенестрации перикарда	4 (5,8)	1 (2,0)	0,239
Инфицирование протеза аорты	1 (1,5)	0	0,575
Летальность в госпитальном периоде	2 (2,9)	0	0,507

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; мл – миллилитры; ПКТС – посткардиотомный синдром; ч – часы.

Изменения ф.кл. ХСН и динамика объемов ЛЖ в госпитальном периоде отражают эффективную коррекцию кардиальной патологии (диаграммы 1 и 2).

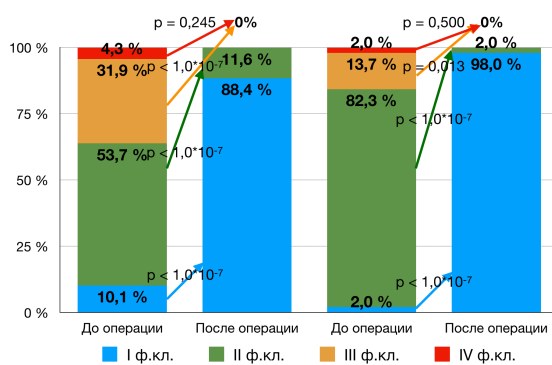


Диаграмма 1 - Проявления хронической сердечной недостаточности у пациентов групп 1 и 2 до операции и на момент выписки из стационара. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ф.кл. – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по New York Heart Association.

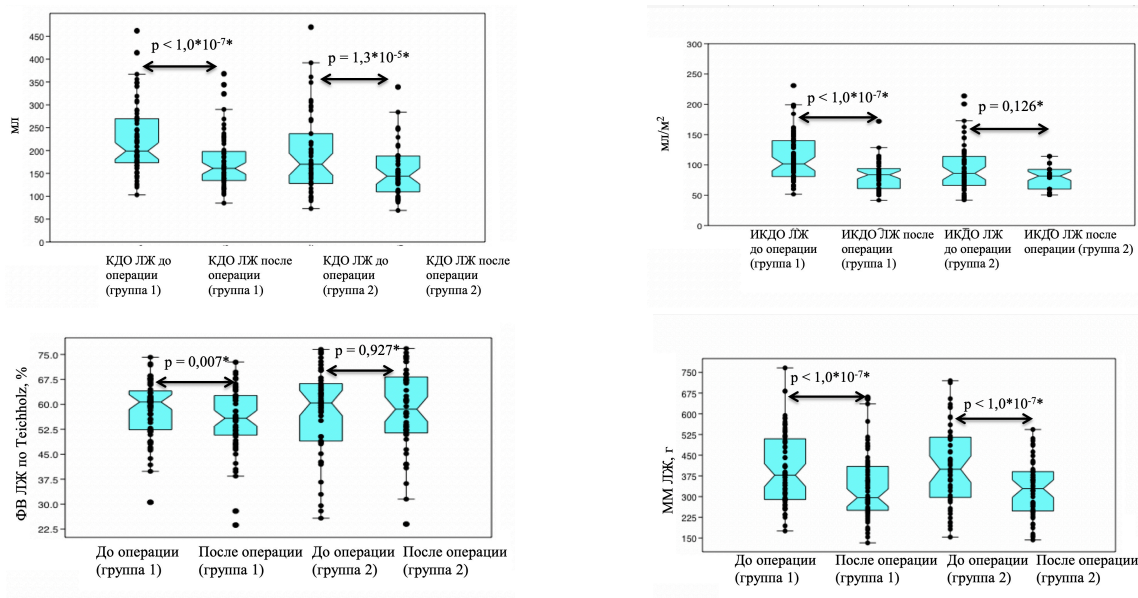


Диаграмма 2 - Результаты ЭхоКГ у пациентов групп 1 и 2 до хирургической коррекции и через 10-15 суток после операции. ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; КДО – конечно-диастолический объем; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * - критерий Wilcoxon.

В отдаленном периоде было прослежено 110 (93,2%) пациентов исследования I. Средний период (СО) наблюдения составил 44,6 (24,7) месяцев для пациентов группы 1 и 41,5 (24,9) месяцев для пациентов, вошедших во вторую группу ($p = 0,279$, U-критерий Mann-Whitney). В отдаленном послеоперационном периоде погибло 5 пациентов (4,5%): трое больных из первой группы и двое из группы 2 ($p = 0,676$). Летальные исходы в группе 1 произошли через 6, 14 и 79 месяцев после операции, их причинами стали, соответственно, позднее инфицирование протеза ВА и сепсис у пациента после операции David, декомпенсация ХСН в отдаленные сроки после операции

Bentall-De Bono, а также фатальный панкреонекроз у больного, также перенесшего операцию Bentall-De Bono. В группе 2 летальность наблюдалась после операций Bentall-De Bono: один пациент погиб через 15 месяцев после вмешательства на ВА вследствие развития острого ИМ, другой – вследствие развития злокачественного новообразования головного мозга через 54 месяца после хирургического лечения. Отдаленная выживаемость составила 96,2% (95% ДИ: 89,8%; 100%) в группе 1 и 94,6% (95% ДИ: 87,8%; 100%) в группе 2 и значимо не различалась между группами (log rank test, $p = 0,822$). ОНМК в отдаленные сроки встречались в 6 случаях (5,6%) – по три случая в каждой группе. 5 случаев ОНМК развились у пациентов с механическими протезами АК, у одного пациента ОНМК развилось после протезирования АК биопротезом на фоне постоянной формы ФП. Показатель свободы от ОНМК в отдаленном послеоперационном периоде составил 97,2% (95% ДИ: 91,9%; 100%) в группе 1 и 88,1% (95% ДИ: 73,6%; 100%) в группе 2 и значимо не различался между группами (log rank test, $p = 0,415$). Повторных «открытых» вмешательств на АК и/или ВА в отдаленные сроки не было. Показатель свободы от комплексного неблагоприятного события в отдаленном периоде в группах 1 и 2 составил, соответственно, 88,7% (95% ДИ: 80%; 97,3%) и 79% (95% ДИ: 64%; 94%) и также не различался между группами (log-rank test, $p = 0,418$). У пациентов с исходно преобладавшей АН значимый регресс был отмечен со стороны и объема ЛЖ, и степени его гипертрофии (диаграмма 3).

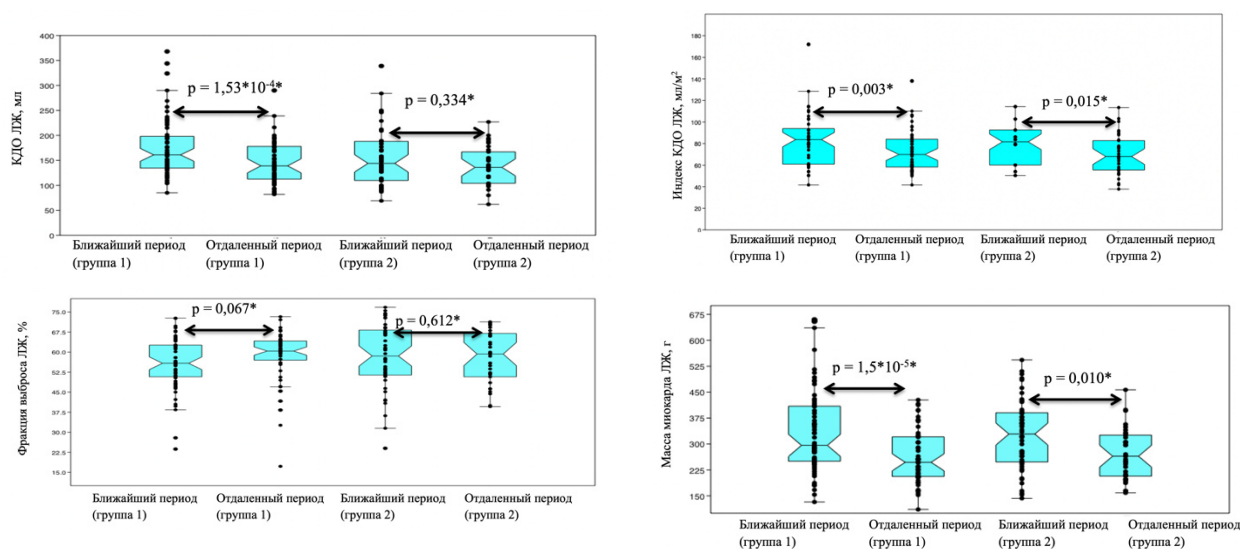


Диаграмма 3 - Параметры левого желудочка пациентов исследования I в ближайшем (10-15 суток от момента операции) и отдаленном периодах. КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ММ – масса миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса; * - критерий Wilcoxon.

Для поиска факторов, влияющих на встречаемость отдаленных осложнений, был использован логистический регрессионный анализ. В однофакторные модели вошли следующие переменные: максимальный прирост уровня креатинина плазмы крови, минимальная СКФ после операции, уровень С-реактивного белка на моменты выписки из клиники, а также значение ММ после операции. По результатам ROC-анализа, прирост уровня креатинина плазмы крови после операции более чем на 55 мкмоль/л, снижение СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м², уровень СРБ на момент выписки из стационара выше 86 мг/л, ММ ЛЖ и индекс ММ ЛЖ после операции больше, соответственно, 359 г и 199 г/м² существенно повышали вероятность неблагоприятного исхода в отдаленном послеоперационном периоде (таблица 7).

Таблица 7. Результаты ROC-анализа для показателей «максимальный прирост уровня креатинина плазмы после операции», «минимальная СКФ после операции», «уровень СРБ на момент выписки из стационара», «абсолютное и индексированное значения массы миокарда после операции»

Переменная	Граничное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	Асимптотическая значимость
Максимальный прирост уровня креатинина плазмы крови, мкмоль/л	55	100%	83,7%	0,917	0,005
Минимальная СКФ в госпитальном периоде, мл/мин/1,73 м ²	45	100%	78,2%	0,894	0,008
Уровень СРБ на момент выписки из стационара, мг/л	86	100%	94,2%	0,946	0,033
ММ через 10-15 суток после операции, г	359	75,0%	67,3%	0,798	0,044
Индекс ММ через 10-15 суток после операции, г/м ²	199	75,0%	82,7%	0,806	0,037

Примечания. г – граммы; л – литры; мг – миллиграммы; мин – минуты; мл – миллилитры; ММ – масса миокарда; м² – метры квадратные; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок.

Клапаносохраняющая и клапаноуносящая хирургия несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящего отдела аорты

Клапаносохраняющие операции при аневризмах ВА отличаются большей длительностью ЭКК и аноксии миокарда по сравнению с клапаноуносящими методиками, риском повторного пережатия аорты при резидуальной АН. Вначале мы оценили результаты операции David I (группа 1а, 30 пациентов). Далее было выполнено сравнение результатов клапаносберегающего (группа 4) и клапаноуносящего (группа 5) протезирования корня и ВА между пациентами, отобранными для анализа методом propensity score matching (схема 1).

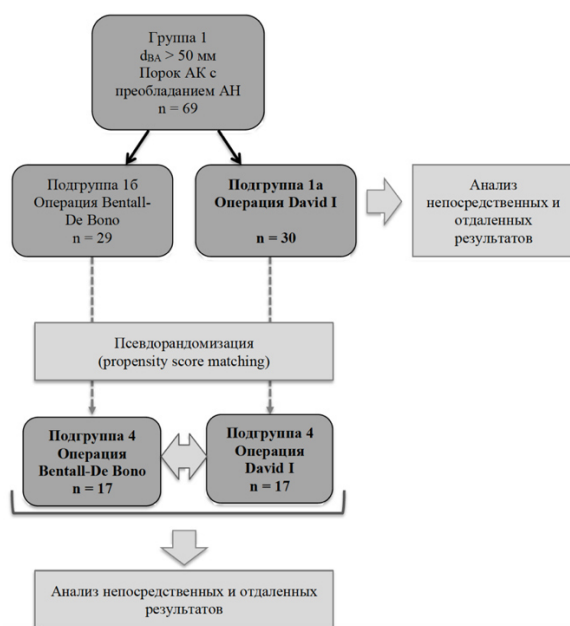


Схема 1 - Формирование исследуемых групп 1а, 4, 5

Примечания.

АК – аортальный клапан;
АН – аортальная недостаточность;
мм – миллиметры;
dVA – диаметр восходящей аорты.

Одним из условий выполнения клапаносохраняющей операции было отсутствие асимметричного расширения корня аорты и, соответственно, неравномерного растяжения комиссур с пролапсом створок. Важным является выбор оптимального диаметра протеза ВА. Для решения этой задачи мы измеряли высоту комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК и учитывали данный параметр при выборе диаметра протеза ВА. Мы обнаружили отрицательную корреляцию высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК и выраженностью АН до операции ($\rho=-0,438$; $p=0,015$, критерий Spearman). Высота комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК не коррелировала с диаметрами ВА на уровнях синусов Вальсальвы, СТС и тубулярной части. Дополнительно выполнялись интраоперационные измерения диаметра ФК АК (рисунок 1).

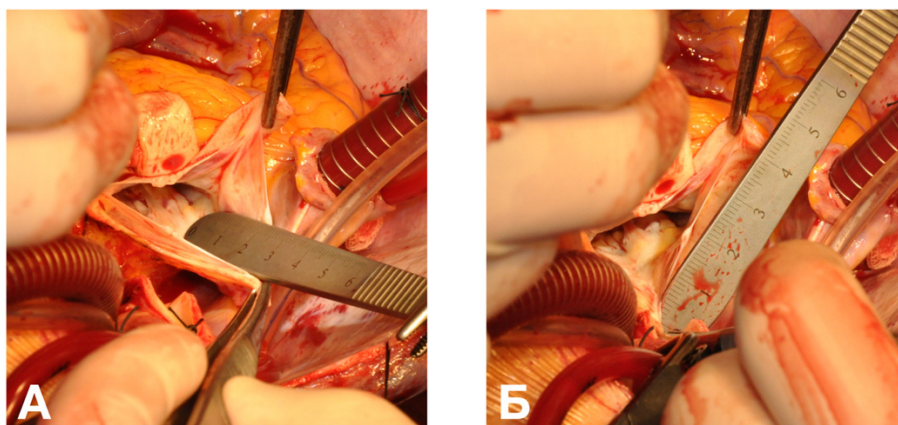


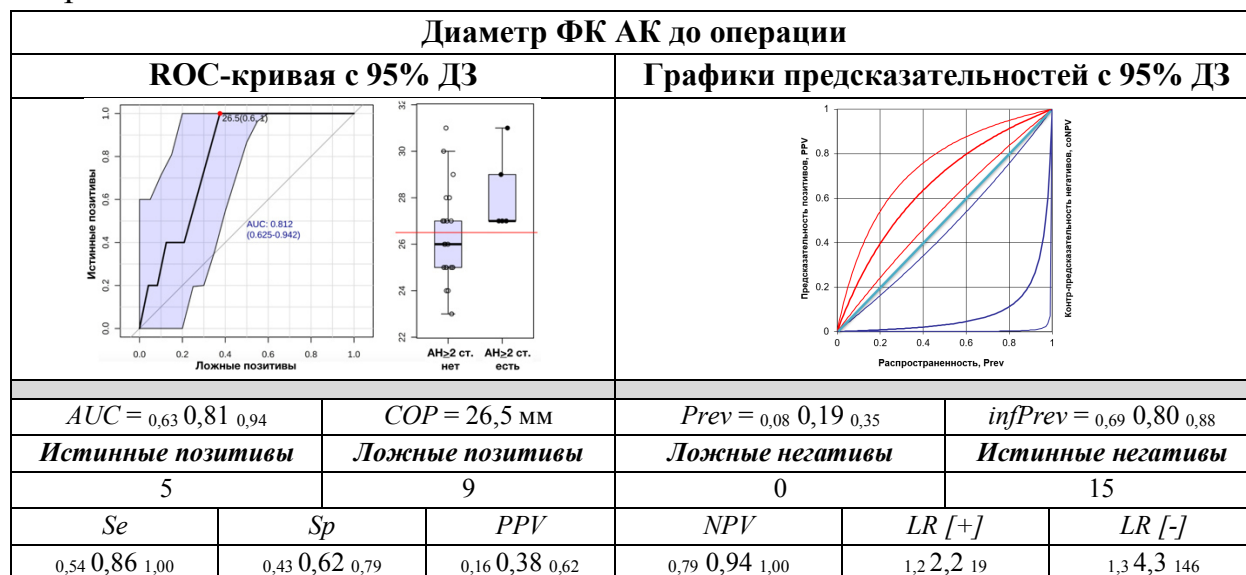
Рисунок 1 - Интраоперационные измерения корня аорты при операции David I. А – измерение высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками (высота корня аорты). Б – измерение длины свободного края створки.

Условиями эффективной реконструкции АК являлось расположение точки коаптации створок АК выше уровня ФК АК, а также длина коаптации створок не менее 3-4 мм. Неравномерный пролапс, истончение створок и комиссур, зоны фиброза и кальциноза сохраняемых участков корня аорты, а также ДАК должны быть поводом для критической оценки ожидаемой эффективности клапаносохраняющего вмешательства. Из однофакторных линейных регрессионных моделей были выявлены факторы, влиявшие на течение госпитального периода: исходные значения конечно-диастолического объема ЛЖ, масса миокарда ЛЖ. Возраст, пол, росто-весовые показатели, риск операции по шкале EuroSCORE II, параметры ВА и АК до операции не оказывали значимого воздействия на течение госпитального периода. В многофакторную регрессионную модель вошли следующие предикторы резидуальной АН: отношение диаметра ВА в тубулярной части к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК (коэффициент (β) 0,394; 95%ДИ 0,081; 0,708; $p=0,016$), а также исходный диаметр ФК АК (коэффициент (β) 0,165; 95%ДИ 0,063; 0,266; $p=0,002$, коэффициент детерминации (r) 0,509). Таким образом, не только абсолютное значение диаметра ВА, но и асимметрия расширения относительно остальных ее отделов (ФК АК, синусов Вальсальвы, СТС) отражает степень растяжения свободного края створок АК.

В отдаленные сроки было прослежено 27 (93,1%) пациентов группы 1а. Медиана (25-й; 75-й процентиля) длительности наблюдения составила 42 (28; 64) месяца, отдаленная выживаемость – 98,44% (3,49%) (погиб 1 пациент вследствие инфекционных осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара). Случаев ОНМК после операций David I не наблюдалось. Свобода от комплексного неблагоприятного события в отдаленном периоде составила 94,07% (95% ДИ 83,58%; 100%). В 3 случаях была выявлена прогрессия АН до 2 степени, в одном случае – до тяжелой АН; с учетом отсутствия значимого расширения ЛЖ и сохранной его сократительной функции была выбрана консервативная тактика. В отдаленные сроки после протезирования ВА с сохранением АК тяжесть АН коррелировала с таковой в госпитальном периоде ($p=0,613$, $p=0,002$), с диаметром аорты на уровне ФК АК ($p=0,500$, $p=0,015$) и СТС ($p=0,466$, $p=0,025$) в отдаленные сроки после операции. При проведении логистического регрессионного анализа была выявлена зависимость показателя «аортальная недостаточность ≥ 2 степени» в отдаленном периоде от абсолютного (ОШ 1,684; 95%ДИ 1,015; 2,797; $p=0,044$) и индексированного к ППТ диаметра ФК АК (ОШ 4,095; 95%ДИ 1,339; 12,525; $p=0,013$) до операции. По результатам ROC-анализа, пороговые значения исходного абсолютного и индексированного к ППТ диаметра ФК АК, по достижении которых существенно возрастает риск

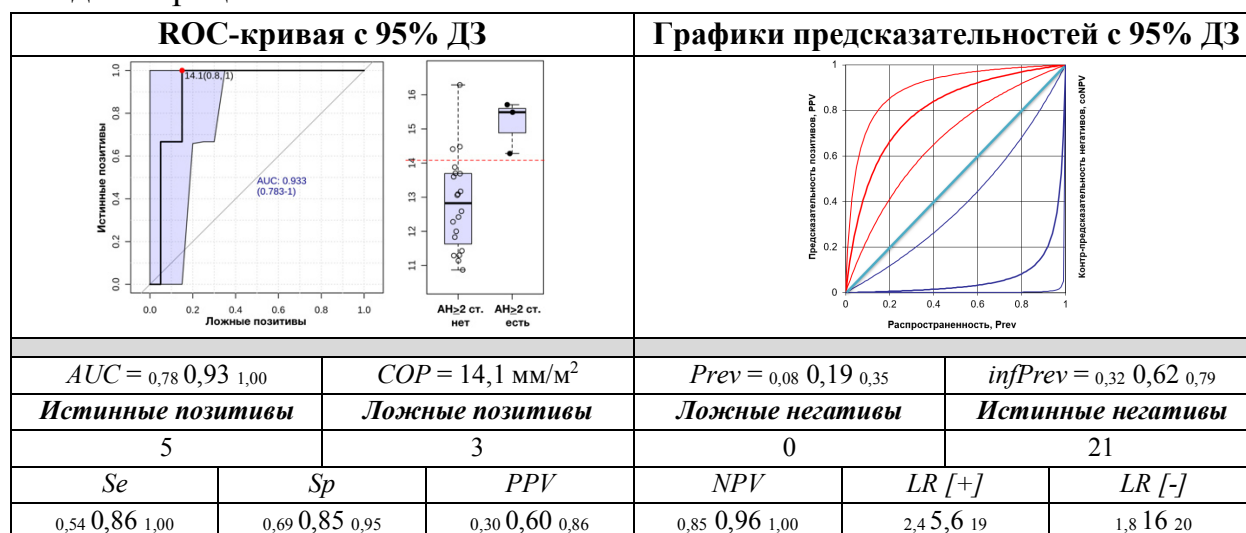
рецидива АН в отдаленные сроки после операции David I, составили 27 мм и 15 мм/м², соответственно (таблицы 8 и 9).

Таблица 8. Результаты ROC-анализа для признака «диаметр ФК АК до операции»



Примечания. ДЗ – доверительная зона; AUC – площадь под ROC-кривой; COP – оптимальная точка отсечения; $Prev$ – распространенность; $infPrev$ – диагностически информативная распространенность; Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – предсказательность позитивов; NPV – предсказательность негативов; $LR[+]$ – отношение правдоподобий для позитивов; $LR[-]$ – отношение правдоподобий для негативов.

Таблица 9. Результаты ROC-анализа для признака «индекс к ППТ диаметра ФК АК до операции»



Примечания. ДЗ – доверительные зоны; AUC – площадь под ROC-кривой; COP – оптимальная точка отсечения; $Prev$ – распространенность; $infPrev$ – диагностически информативная распространенность; Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – предсказательность позитивов; NPV – предсказательность негативов; $LR[+]$ – отношение правдоподобий для позитивов; $LR[-]$ – отношение правдоподобий для негативов.

Примененный нами способ определения необходимого диаметра протеза аорты на основании измерения высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК показал свою эффективность. Также была продемонстрирована связь между степенью АН в послеоперационном периоде и высотой комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК. Связи выраженности АН в послеоперационном периоде с диаметрами аорты на уровне СТС и в тубулярном отделе говорят о негативном влиянии дилатации в данной зоне на створки АК, что может привести к рецидиву АН в отдаленном периоде. Тем не менее, так как в логистическую регрессионную модель для показателя $АН \geq 2$ степени в отдаленном послеоперационном периоде вошли только исходные параметры ФК АК, можно сделать вывод, что сами по себе выраженность дооперационного расширения корня аорты и исходная степень АН не оказывают значимого влияния на результаты протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией АК. Следует уточнить, что данное утверждение справедливо для пациентов с аневризмой корня и ВА, сочетающейся с АН, и диаметрами ФК АК и синотубулярного соединения, находящихся в пределах, соответственно, 23-31 мм и 41-80 мм.

Клапаносберегающая и клапаноуносящая хирургия корня аорты: propensity score matching

Для последующего сравнительного анализа результатов клапаносохраняющего и клапаноуносящего протезирования корня аорты была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching и поиска ближайшего соседа с формированием двух групп, состоящих из 17 пар пациентов: группы 4 (17 больных, перенесших операции David I) и группы 5 (17 больных, которым были выполнены операции Bentall-De Bono). Параметры левых отделов сердца, исходные параметры восходящего отдела и дуги аорты на всех уровнях у пациентов групп 4 и 5 значимо не различались. Преобладающим видом клапанных нарушений была АН. Пациенты группы 5 (клапаноуносящие вмешательства) отличались большей выраженностью дегенеративных изменений створок АК. Как и в случае с пациентами групп 1а и 1б, после выполнения псевдорандомизации были получены значимые различия по длительности ЭКК и аноксии миокарда, которые были значимо больше при выполнении реконструктивной операции на АК. По остальным особенностям, включая характер госпитального периода, существенных различий между группами 4 и 5 получено не было. В отдаленном периоде из отобранных пар было прослежено 30 пациентов (88,2%). Медианы (25-й; 75-й процентиля) длительности наблюдения в отдаленном периоде после операций David и Bentall-De Bono составили, соответственно, 40 (23; 59) месяцев и 53 (27; 69) месяцев, и

значимо не различалась между группами ($p = 0,545$, U-критерий Mann-Whitney). В отдаленные сроки после клапаносохраняющего протезирования корня аорты не было выявлено значимой прогрессии степени АН и ухудшения функционального класса ХСН, а также значимых различий по встречаемости отдаленных осложнений. Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов группы 4 составила 95,60% (95% ДИ: 83,48%; 100,0%), у больных группы 5 – 77,07% (95% ДИ: 61,05%; 93,09%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,326$). Выживаемость в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов группы 4 составила 95,60% (95% ДИ: 83,48%; 100,0%), у больных группы 5 – 81,79% (95% ДИ: 67,54%; 96,03%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,564$). При трансторакальной эхокардиографии в отдаленном периоде значимых различий между пациентами, которым выполнялись операции David I и Bentall-De Bono, выявлено не было. Таким образом, полученные результаты клапаносберегающего и клапанозамещающего протезирования корня аорты существенно не отличались от таковых, полученных при первичном анализе 59 больных. Мы пришли к заключению, что усложнение вмешательства на корне аорты, более длительный период ЭКК и аноксии миокарда не оказывали значимого отрицательного воздействия и не приводили к существенному росту интраоперационных и ближайших послеоперационных осложнений.

Протезирование двустворчатого аортального клапана у пациентов с пограничным расширением восходящей аорты (исследование II)

В исследование II было включено 75 пациентов с гемодинамически значимыми нарушениями кровотока на ДАК и расширением ВА от 45 до 50 мм. В зависимости от факта и вмешательства на ВА больные были разделены на 3 группы: группа 3а (изолированное протезирование ДАК, 22 пациента), группа 3б (протезирование ДАК в сочетании с редукционной пластикой ВА, 36 пациентов) и группа 3в (протезирование ДАК в сочетании с НП ВА, 17 больных). Значимых различий по возрасту, полу, росто-весовым признакам между группами выявлено не было. Медиана диаметра ВА на уровне тубулярного отдела была больше в группе 3в; наибольшие значения диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы наблюдались у больных группы 3а. Размеры и объемы полостей сердца, степень гипертрофии и ММ ЛЖ, ФВ ЛЖ между группами значимо не различались. Во всех группах преобладающим видом функциональных нарушений АК был АС (таблица 10).

Таблица 10. Результаты трансторакальной эхокардиографии пациентов исследования II до операции

Признак	Исследование II Медиана (25-й; 75-й процентиля)			P – уровень (критерий Kruskal-Wallis)
	3а (n = 22) ПАК	3б (n = 36) ПАК+РПлВА	3в (n = 17) ПАК+ПВА	
Толщина МЖП, мм	18 (13; 20)	16 (14; 19)	15 (14; 19)	0,726
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	14 (12; 17)	14 (13; 15)	14 (12; 15)	0,853
КДО ЛЖ*, мл	148 (118; 223)	146 (116; 213)	134 (114; 159)	0,107
Индекс КДО ЛЖ*, мл/м ²	76,7 (62,3; 112,8)	74,6 (58,2; 118,4)	64,6 (57,0; 78,4)	0,128
Фракция выброса ЛЖ*, %	59,9 (50,1; 68,2)	66,4 (58,2; 69,0)	68,5 (62,9; 70,2)	0,066
Масса миокарда ЛЖ, г	398 (360; 532)	412 (279; 536)	361 (287; 436)	0,178
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	193 (164; 268)	213 (149; 266)	182 (158; 201)	0,271
Пиковый δP на АК, мм рт.ст.	77 (70; 90)	71 (39; 92)	90 (78; 115)	0,034
АН, степень (0-3)	1,25 (0,01; 2,50)	1,50 (0,30; 3,00)	1,00 (0,50; 1,00)	0,401
Дегенеративные изменения створок АК, степень*	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (4,0; 4,0)	0,410

Примечания. АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; n – число пациентов; * - по Teichholz; δP – градиент давления; * – 1-нет изменений створок АК, 2-легкие изменения, 3-умеренные изменения, 4-выраженный фиброз/кальциноз.

Необходимость коррекции погранично расширенной ВА при протезировании ДАК дискутабельна (Yalcin, Tayfur et al. 2016). Вариантами являются редукционная пластика ВА либо ее протезирование (Tappainer, Fiorani et al. 2007, Park, Shin et al. 2012, Kallenbach, Sundt et al. 2013, González-Santos and Arnáiz-García 2017). Для ответа на вопрос об оптимальной тактике лечения данной категории пациентов и анализа осложнений первым этапом мы оценили результаты изолированного протезирования ДАК в условиях погранично расширенной ВА; далее мы сравнили результаты редукционной аортопластики ВА и НП ВА. В завершение была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching с формированием двух групп больных и последующим их попарным сравнением: пациентов, которым выполнялось изолированное протезирование бicuspidального АК (группа 6, n = 15) либо в сочетании с хирургической коррекцией расширения ВА (группа 7, n = 15) (схема 2).

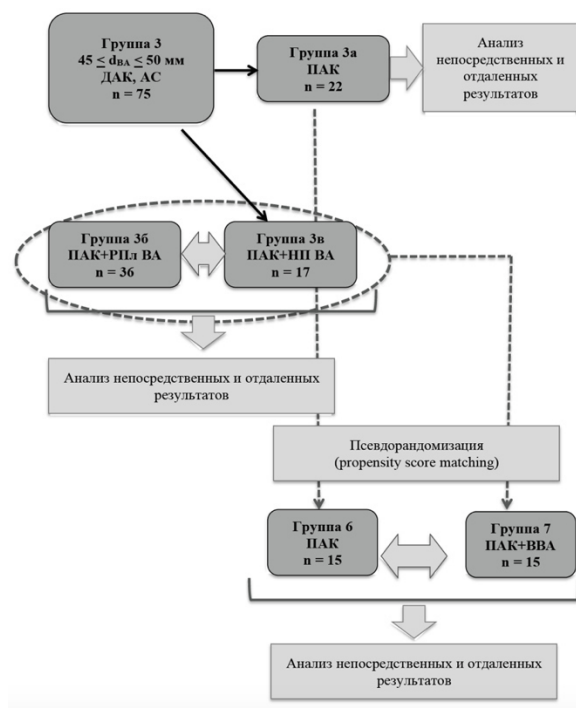


Схема 2 - Формирование исследуемых групп 3а, 3б, 3в, 6, 7

Примечания.

АС – аортальный стеноз;

ВВА – вмешательство на восходящей аорте;

ДАК – двустворчатый аортальный клапан;

мм – миллиметры;

НП ВА – надкоронарное протезирование восходящей аорты;

РПл ВА – редукционная пластика восходящей аорты;

dVA – диаметр восходящей аорты.

Изолированное протезирование двустворчатого аортального клапана, сочетающегося с пограничным расширением восходящей аорты

Первым этапом были проанализированы результаты 22 операций изолированного протезирования ДАК в условиях расширения ВА от 45 до 50 мм. Интраоперационный этап во всех случаях значимых особенностей не имел. В 10 (45%) случаях на момент перевода пациента в реанимационное отделение проводилась инотропная поддержка, у 2 (9%) инотропная поддержка сохранялась на протяжении более 24 часов от момента завершения операции. Медиана (25-й; 75-й перцентили) продолжительности ИВЛ составили 15 (8; 17) часов (от 7 до 18 часов). Случаи рестернотомий, периоперационных ИМ, желудочковых нарушений ритма сердца, ОНМК, энцефалопатий, почечной недостаточности отсутствовали. У двух (9%) больных в госпитальном периоде наблюдались непродолжительные и гемодинамически незначимые пароксизмы ФП, купированные медикаментозно. Медианы (25-й; 75-й перцентили) продолжительности пребывания пациентов в реанимационном и хирургическом отделениях составили, соответственно, 1 (1; 1) и 7 (7; 7) суток. Из однофакторных линейных регрессионных моделей группы 3а были выявлены следующие исходные характеристики пациентов, влиявшие на течение ближайшего послеоперационного периода: исходное значение риска операции по шкале EuroSCORE II, исходная степень АН, дооперационный уровень гемоглобина. Возраст, пол, росто-весовые показатели, параметры ВА, градиент давления на АК до хирургической коррекции, размеры и сократительная функция ЛЖ не оказывали значимого воздействия на течение госпитального

периода. В отдаленном периоде было прослежено 20 (91%) пациентов. Медиана (25-й; 75-й процентиля) продолжительности наблюдения составили 47 (35; 62) месяцев (12 – 69 месяцев). Летальность в отдаленные сроки отсутствовала. В одном случае пациенту 57 лет через 39 месяцев после операции (исходно тяжелый АС, тип ДАК L-R) в связи с прогрессированием расширения ВА (49→57 мм) была выполнена операция Bentall-De Bono. По результатам патогистологического исследования строение стенки аорты данного пациента не имело отклонений от нормы. Был зарегистрирован 1 случай ОНМК у больного с механическим протезом АК. При ЭхоКГ в отдаленном периоде значимой динамики размеров и объемов ЛЖ не наблюдалось. Была отмечена умеренная прогрессия диаметра тубулярного отдела ВА по сравнению с результатами измерений ближайшего послеоперационного периода. Существенной динамики медианы диаметра дистального отдела аорты (на уровне отхождения БЦС) не наблюдалось ни в ближайшем, ни в отдаленном периодах (таблица 11).

Таблица 11. Диаметры восходящей аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и пограничным расширением восходящей аорты до операции, в ближайшие и отдаленные сроки после изолированного протезирования аортального клапана (группа 3а, 22 пациента)

Зона восходящей аорты	Группа 3а Медиана (25-й; 75-й процентиля)			P _{A-B} – уровень (критерий Wilcoxon)	P _{B-C} – уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции, (А)	Госпитальный период, (В)	Отдаленный период, (С)		
Синусы Вальсальвы, мм	43 (39; 45)	41 (38; 44)	42 (39; 46)	0,037	0,526
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	20,6 (19,1; 23,1)	19,9 (18,4; 21,0)	20,2 (18,9; 22,2)	0,030	0,594
Синотубулярная зона, мм	42 (39; 43)	40 (36; 42)	41 (37; 44)	0,026	0,983
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	19,8 (18,9; 21,5)	19,5 (18,2; 20,9)	19,3 (17,8; 20,2)	0,020	0,981
Тубулярный отдел ВА, мм	46 (45; 47)	45 (38; 45)	47 (42; 49)	0,001	0,012
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	22,4 (20,1; 24,4)	21,2 (18,7; 23,6)	22,3 (19,8; 27,3)	0,002	0,011
Зона отхождения БЦС, мм	37 (36; 38)	36 (35; 37)	38 (37; 38)	0,124	0,147
Зона отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	18,2 (17,0; 20,5)	17,8 (16,8; 19,0)	18,4 (17,3; 22,0)	0,163	0,128

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ППТ – площадь поверхности тела.

Медиана (25-й; 75-й процентиля) абсолютного прироста и скорости расширения диаметра ВА в тубулярном отделе в отдаленные сроки после изолированного протезирования ДАК (группа 3а), составили, соответственно,

2,0 (0,5; 4,0) мм (абсолютный прирост 0-8 мм) и 0,7 (0,2; 1,6) мм/год (скорость прироста 0-2,7 мм/год). Из однофакторных линейных регрессионных моделей группы 3а были выявлены 2 значимых предиктора расширения тубулярного отдела ВА в отдаленном послеоперационном периоде: абсолютный и индексированный к росту диаметр ВА в ее тубулярном отделе в ближайшем послеоперационном периоде. Не было выявлено связей скорости расширения ВА в отдаленные сроки после редуцированной пластики в сочетании с протезированием АК с исходными характеристиками пациентов, параметрами ВА и АК, характером кровотока на протезе АК.

Протезирование двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуцированной пластикой либо протезированием погранично расширенной восходящей аорты

При сравнении исходных особенностей поражения ВА у больных групп 3б (протезирование ДАК в сочетании с редуцированной пластикой ВА) и 3в (протезирование ДАК в сочетании с протезированием ВА) в группе 3б значимо бóльшим оказалось абсолютное значение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы, в группе 3в – абсолютное значение диаметра ВА на уровне устья БЦС (таблица 12). По остальным параметрам ВА и по подавляющему большинству особенностей основного заболевания, осложнениям и сопутствующей патологии пациенты значимо не различались.

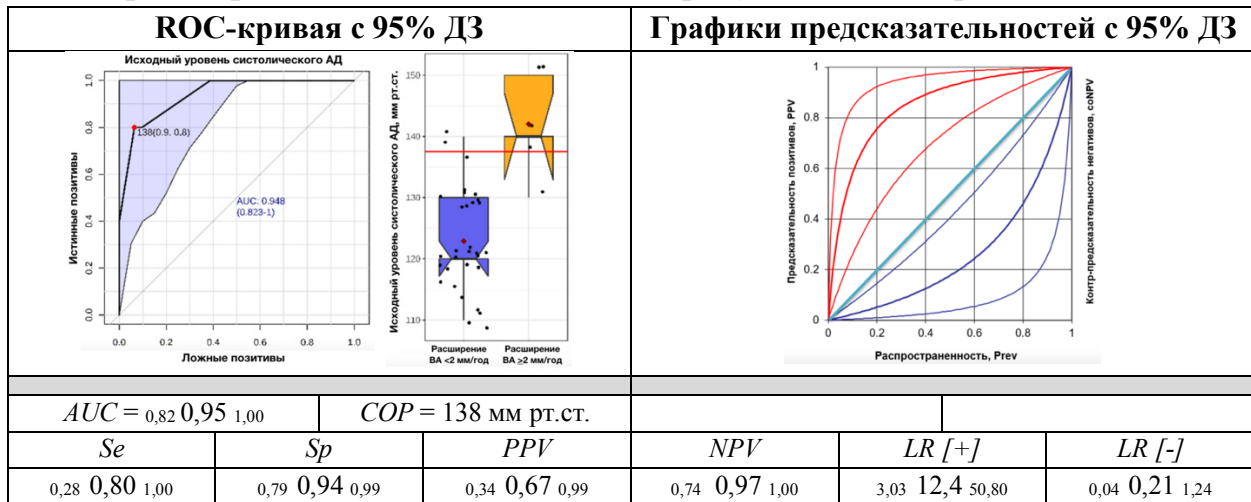
Таблица 12. Диаметры грудной аорты у пациентов групп 3б и 3в до операции

Зона грудной аорты	Группа		Р – уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	3б (n = 36) ПАК+РПлВА Me (25-й; 75-й перцентили)	3в (n = 17) ПАК+ПВА Me (25-й; 75-й перцентили)	
Фиброзное кольцо АК, мм	25 (24; 27)	24 (22; 26)	0,091
Фиброзное кольцо АК, индекс к ППТ, мм/м ²	13,2 (12,1; 14,1)	12,6 (11,1; 13,5)	0,269
Синусы Вальсальвы, мм	41 (37; 44)	38 (35; 40)	0,048
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	21,3 (19,2; 23,2)	18,6 (17,5; 20,7)	0,076
Синотубулярная зона, мм	39 (36; 43)	37 (36; 42)	0,660
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	20,0 (18,6; 22,2)	19,2 (17,5; 22,5)	0,481
Тубулярный отдел ВА, мм	49 (47; 50)	49 (48; 50)	0,212
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	25,0 (22,6; 27,0)	25,0 (24,0; 27,0)	0,277
Уровень отхождения БЦС, мм	38 (36; 41)	40 (38; 41)	0,027
Уровень отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	19,7 (17,7; 21,9)	20,3 (19,1; 22,3)	0,121
Дуга аорты, мм	34 (32; 37)	34 (32; 36)	0,602
Дуга аорты, индекс к ППТ, мм/м ²	17,6 (16,2; 19,3)	17,5 (14,4; 19,1)	0,819

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м – метры; м² – квадратные метры; Me – медиана; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ППТ – площадь поверхности тела; РПлВА – редуцированная пластика восходящей аорты; n – число пациентов.

В группе 3б объем коррекции во всех случаях был ограничен протезированием АК в сочетании с редуционной пластикой ВА. У шести пациентов группы 3в в связи с расширением проксимальной части дуги аорты >40 мм протезирование АК в сочетании с НП ВА было дополнено реконструкцией дуги аорты по типу hemiarch. Течение госпитального периода у пациентов групп 3б и 3в значимо не различалось. Госпитальная летальность отсутствовала. Существенных различий со стороны эхокардиографических показателей в госпитальном периоде между группами обнаружено не было. В отдаленные сроки после операции было обследовано 44 (81,5%) больных; медиана (25-й; 75-й процентиля) продолжительности наблюдения составили 36 (25; 50) месяцев. На момент осмотра в отдаленном периоде все пациенты группы 3б были живы, в группе 3в было зарегистрировано 2 летальных исхода, через 16 и 38 месяцев после операции. Отдаленная выживаемость оказалась хуже после протезирования АК в сочетании с НП ВА (log rank test, $p = 0,028$). Значимых различий по частоте наступления комплексного неблагоприятного события между группами 3б и 3в обнаружено не было (log rank test, $p = 0,633$). При сравнении параметров ВА в отдаленном периоде медианы диаметров ВА на всех уровнях были больше у пациентов, которым выполнялась редуционная пластика ВА. Медиана (95% ДИ среднего) абсолютного прироста диаметра тубулярного отдела ВА после ее редуционной пластики за весь период наблюдения составили 1,0 (0,46-3,02) мм. У 1 пациента скорость расширения ВА составила 4,32 мм/год, еще у двоих – 2,3 мм/год, у остальных прослеженных больных прирост диаметра ВА не превышал 1 мм либо отсутствовал. Медиана (95% ДИ среднего) скорости прироста диаметра тубулярного отдела ВА составили 0,24 (0,11-1,10) мм/год. Не было выявлено связей скорости расширения ВА в отдаленные сроки после редуционной пластики в сочетании с протезированием АК с исходными параметрами ВА и АК, особенностями функционирования протеза АК, степенью редукиции ВА, а также параметрами ВА в ближайшие сроки после коррекции. Типы сращения створок АК не влияли на скорость прироста диаметра ВА. Из однофакторной логистической регрессионной модели группы 3б для признака скорости прироста тубулярного отдела ВА 2 мм и более в течение 12 месяцев был выявлен единственный значимый предиктор – исходный уровень АД (коэффициент детерминации (r^2) 0,647, отношение шансов 1,321 (95%ДИ 1,050; 1,662)). При проведении ROC-анализа было установлено пороговое значение систолического АД до операции, по достижении которого возрастает риск прогрессии расширения ВА в отдаленные сроки после редуционной пластики ВА: 138 мм рт.ст. ($p=2,0*10^{-5}$), что говорит о целесообразности протезирования ВА одновременно с протезированием ДАК у лиц с АГ (таблица 13).

Таблица 13. Результаты ROC-анализа для показателя «исходный уровень АД», влияющего на прогрессию расширения восходящей аорты в отдаленные сроки после протезирования ДАК в сочетании с редукционной аортопластикой



Примечания. ДЗ – доверительные зоны; AUC – площадь под ROC-кривой; COP – оптимальная точка отсечения; $Prev$ – распространенность; $infPrev$ – диагностически информативная распространенность; Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – предсказательность позитивов; NPV – предсказательность негативов; $LR[+]$ – отношение правдоподобий для позитивов; $LR[-]$ – отношение правдоподобий для негативов.

Изолированное протезирование двустворчатого аортального клапана и сочетанное протезирование аортального клапана с коррекцией пограничного расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Для проведения сравнительного анализа результатов применения различных подходов в лечении пациентов со стенозом ДАК, требующим протезирования АК, и пограничным расширением ВА, была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching с формированием двух групп больных и последующим попарным сравнением. Из групп пациентов, которым выполнялось изолированное протезирование ДАК либо в сочетании с коррекцией расширения ВА было отобрано 15 соответствующих друг другу пар, из которых, соответственно, были сформированы следующие группы: группа 6 (изолированное протезирование ДАК) и группа 7 (протезирование ДАК в сочетании с коррекцией расширения ВА). Длительность вмешательств, ЭКК и аноксии миокарда между группами 6 и 7 значимо не различались. В госпитальном периоде у пациентов после сочетанных вмешательств на АК и ВА наблюдались незначимо более высокие максимальные уровни СРБ и фибриногена. В госпитальном периоде не было обнаружено значимых различий по размерам, объемам полостей сердца, степени гипертрофии и сократительной функции ЛЖ; наблюдалось закономерное преобладание медианы диаметра ВА в ее тубулярном отделе у больных, перенесших изолированное протезирование ДАК. В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 100%

пациентов; медиана (25-й; 75-й процентиля) длительности наблюдения у пациентов групп 6 и 7 составили 44 (33; 62) месяца (14-69 месяцев) и 36 (27; 41) месяцев (16-56 месяцев), соответственно ($p = 0,217$, U-критерий Mann-Whitney). На момент контрольного обследования все пациенты были живы. Свобода от НМК либо ТИА в отдаленном периоде у пациентов группы 6 составила 64,53% (95% ДИ: 56,08%; 72,99%), у больных группы 7 – 45,18% (95% ДИ: 37,23%; 53,13%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,188$). Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном периоде у пациентов группы 6 составила 61,03% (95% ДИ: 50,79%; 71,28%), у больных группы 7 – 46,35% (95% ДИ: 38,68%; 54,01%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,489$). Эхокардиографические параметры левых отделов сердца в отдаленном периоде значимо не различались. Были получены закономерные различия диаметров ВА на уровне ее тубулярного отдела, обусловленные наличием или отсутствием факта вмешательства на ВА. Не было обнаружено значимых различий между диаметрами аорты на уровнях синусов Вальсальвы, синотубулярной зоны, дистального отдела ВА у пациентов, которым выполнялось протезирование ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения ВА. Таким образом, мы не выявили существенных различий по встречаемости ближайших и отдаленных осложнений после изолированного протезирования ДАК и после протезирования ДАК в сочетании с вмешательством на ВА.

Морфологические аспекты несиндромного несемейного патологического расширения восходящей аорты

При сравнении факторов риска аортопатии у пациентов исследования I (несемейная несиндромная аневризма ВА) и исследования II (ДАК в сочетании с погранично расширенной ВА) мы отметили более выраженную АГ у лиц с аневризмами ВА. Около трех четвертей обеих когорт составили мужчины. Семейный анамнез аневризм и расслоений аорты имелся лишь у двух больных исследования I. 56 (46,7%) пациентов исследования I имели врожденную аномалию – двустворчатый либо моностворчатый АК. По встречаемости других факторов риска ССЗ (курение, ХОБЛ, ИБС, СД) пациенты с аневризмами и пограничными расширениями ВА значимо не различались. В группе пациентов с ДАК лица с аневризмами ВА в сравнении с больными с погранично расширенной ВА отличались меньшим пиковым градиентом давления на АК. Наиболее частым вариантом ДАК был тип “L-R”, намного реже встречались типы “R-N” и “L-N”. У четырех больных исследования I и пяти, вошедших в исследование II, был выявлен моностворчатый АК. Различий по встречаемости различных типов ДАК между пациентами исследований I и II выявлено не было.

Актуальным вопросом является риск дальнейшей прогрессии расширения зон ВА, которые не подвергались хирургической коррекции. На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос о целесообразности расширении объема вмешательства на дугу аорты при ее нормальном или умеренно увеличенном диаметре в случае вмешательства на ВА. 83 пациентам исследования I (хирургическое лечение несемейной несиндромной аневризмы ВА), выполнялось изолированное вмешательство на ВА. Мы не выявили существенных изменений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах по сравнению с дооперационными данными со стороны дистальной части ВА и дуги аорты, которые не подвергались коррекции.

При патогистологическом исследовании стенки аорты пациентов с несемейной несиндромной аневризмой ВА более чем в половине случаев был выявлен кистозный медианекроз аорты изолированно либо в сочетании с атеросклеротическими изменениями. У 15% больных обнаруживались изменения, характерные для атеросклеротического поражения; у 1% – признаки дисбаланса структуры меди. Интересной находкой представляется достаточно большая (около 1/3) доля лиц с аневризмами ВА, стенка которой имела нормальное гистологическое строение. Среди пациентов исследования II (ассоциированное с ДАК расширение ВА) доля подобных находок составила более половины. Доля пациентов с атеросклеротическим поражением ВА была схожей с таковой в исследовании I (диаграмма 4).

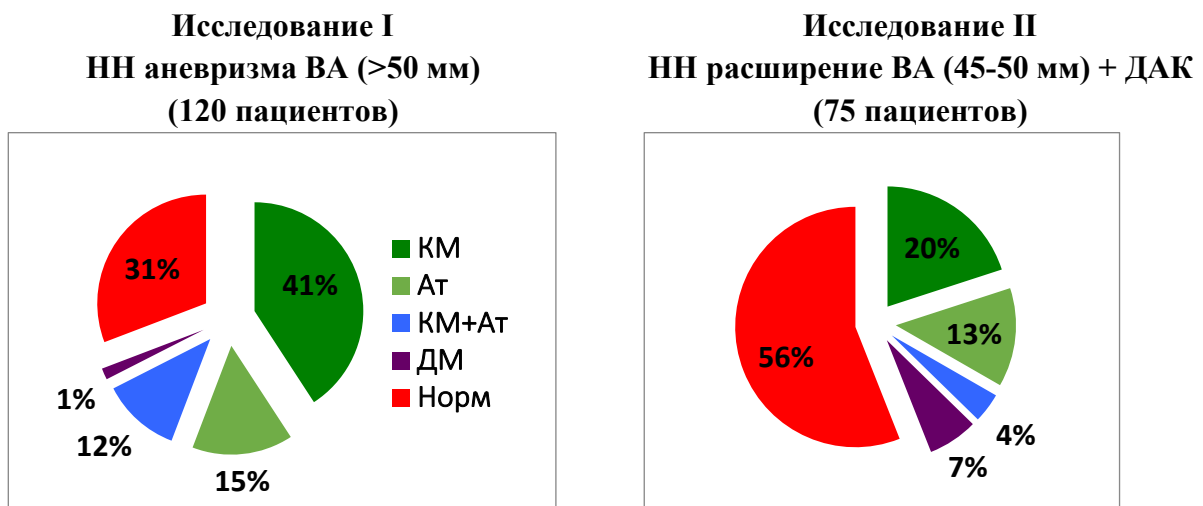


Диаграмма 4 - Изменения стенки восходящей аорты при несемейной несиндромной аневризме и пограничном расширении данного отдела, ассоциированным с двустворчатым аортальным клапаном. Ат – атеросклероз; ВА – восходящая аорта; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ДМ – дисбаланс структуры меди; KM – кистозный медианекроз; НН – несиндромная несемейная; Норм – нормальное строение стенки аорты.

При сравнении результатов гистологического исследования стенки ВА больных с аневризмой ВА (исследование I) у лиц с АН и комбинированным аортальным пороком наиболее часто обнаруживалась дегенерация меди аорты. У большинства пациентов с АВА и АС стенка аорты гистологически соответствовала нормальной. Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии механизмов развития аортопатий, характерных прежде всего для ДАК, не находящих отражения в ее структурных изменениях, оцениваемых при патогистологическом исследовании, однако нарушающих гомеостаз клеточных и внеклеточных компонентов стенки аорты, что в последующем приводит формированию аневризмы, расслоения и разрыва аорты.

Расширение восходящей аорты и нарушения сигнального пути Notch1

Исходный уровень экспрессии генов сигнального пути Notch у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном

Ранее было показано, что экспрессия генов пути Notch снижена в стенке аорты пациентов с ДАК (Sciassa, Pilato et al. 2013). Вначале мы оценили уровни экспрессии ключевых генов пути Notch: *NOTCH1-4*, *JAG1*, *DLL1*, *DLL4* в клетках эндотелия аорты пациентов с ДАК и сопутствующим расширением ВА, а также здоровых доноров. Отмечались значимо более низкие уровни мРНК *NOTCH1*, *NOTCH4* и *DLL4* в сравнении с контрольной группой. Тем не менее, уровни мРНК прямых мишеней Notch генов *HEY1* и *SLUG*, которые участвуют в ЭМП во время морфогенеза сердца (Niessen, Fu et al. 2008), не различались между лицами исследуемой и контрольной групп. На основании полученных результатов можно предположить наличие исходных нарушений сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках аорты пациентов с ДАК.

Нарушения ЭМП у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном

Для проверки гипотезы о нарушении функционирования сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках стенки аорты пациентов с ДАК и аневризмой ВА мы сравнили эффективность ЭМП в данных клетках с материалом, полученных от здоровых доноров, на основании приобретения клетками мезенхимальных маркеров и потери эндотелиальных методом полимеразной цепной реакции. После введения активированного домена Notch1 (NICD) мы наблюдали существенно нарушенную NICD-индуцированную активацию *HEY1* и *SLUG* в клетках пациентов исследуемой группы; *HES1*, *FSPS100* и *ACTA2* также не активировались в ответ на индукцию ЭМП при помощи NICD. Аналогичным образом TGF- β – индуцированная активация ключевых маркеров ЭМП была существенно снижена (диаграмма 5).

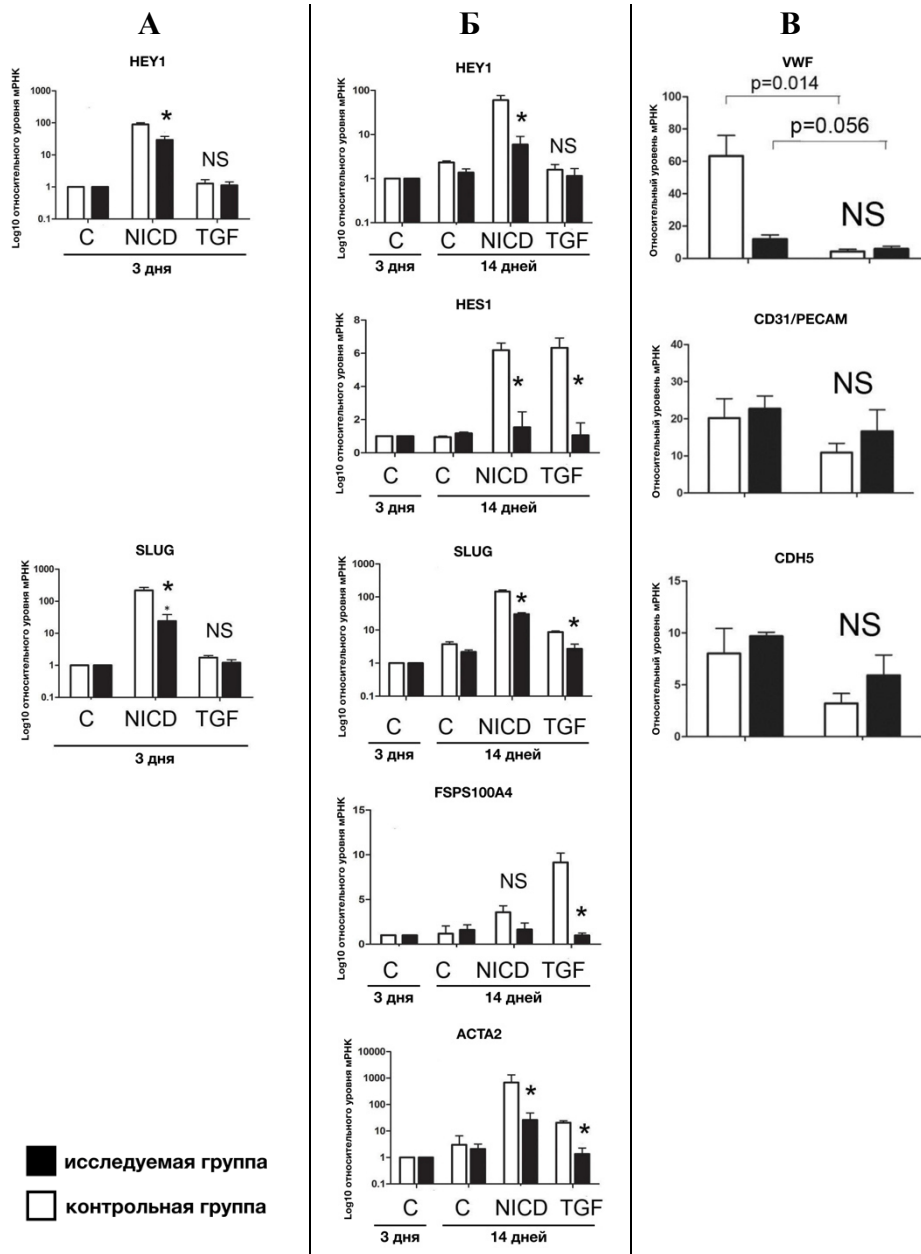
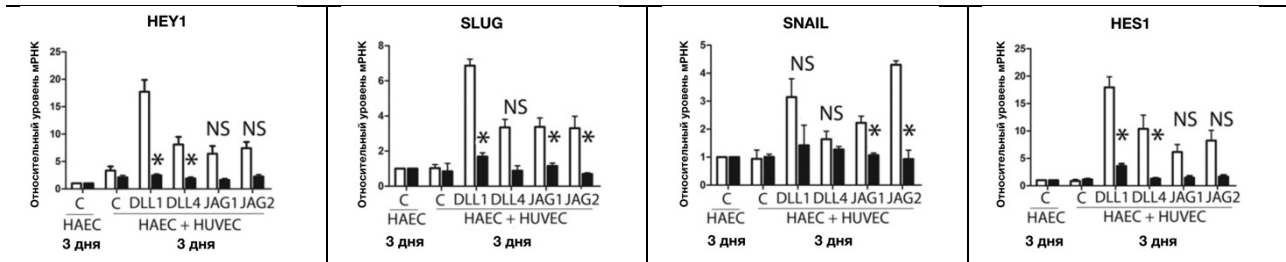


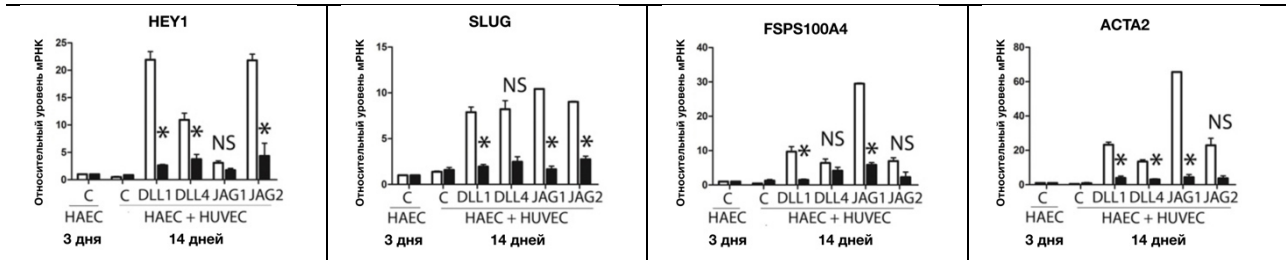
Диаграмма 5 - Сравнение эффективности индукции эндотелиально-мезенхимального перехода между эндотелиальными клетками стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой аорты, а также здоровых доноров. (А) Экспрессия мезенхимальных маркеров через 3 дня после индукции. (Б) Экспрессия мезенхимальных маркеров через 14 дней после индукции. (В) Экспрессия эндотелиальных маркеров через 7 дней после индукции. С – исходный уровень экспрессии; NICD – NICD-индуцированная экспрессия; TGF – TGF- β -индуцированная экспрессия маркеров; NS – незначимые различия; * - статистически значимые различия между исследуемой и контрольной группами ($p < 0,05$, U-критерий Mann-Whitney).

Мы проанализировали индукцию ЭМП в эндотелиальных клетках исследуемой и контрольной групп в условиях сокультивирования с лиганд-экспрессирующими клетками. Наши результаты подтвердили данные, полученные при стимуляции ЭМП, о нарушении запуска программы ЭМП в ответ на активацию лигандов Notch (диаграмма 6).

Экспрессия ЭМП-ответственных маркеров через 3 дня после индукции (ПЦР)



Экспрессия ЭМП-ответственных маркеров через 14 дней после индукции (ПЦР)



■ исследуемая группа
□ контрольная группа

Диаграмма 6 - Сравнение эффективности индукции ЭМП между эндотелиальными клетками стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой аорты (BAV) и контрольной группой (C) путем сокультивирования с эндотелиальными клетками пуповинной крови, экспрессирующих один из лигандов Dll1, Dll4, Jag1 или Jag2. ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЭМП – эндотелиально-мезенхимальный переход; HAEC – эндотелиальные клетки аорты (human aortic endothelial cells); HUVEC – эндотелиальные клетки пуповинной крови (human umbilical vein endothelial cells); NS – незначимые различия; * - статистически значимые различия между исследуемой и контрольной группами ($p < 0,05$, U-критерий Mann-Whitney).

Для выявления мутаций гена *NOTCH1* у пациентов с ДАК и аневризмой ВА мы выполнили секвенирование ДНК, полученной из образцов крови пациентов, ткани и клетки которых были использованы в данной части исследования. Мы использовали стратегию целевого поиска мутаций в 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*, как описывалось ранее (Freylikhman, Tatarinova et al. 2014). Выбор данных экзонов был продиктован ранее опубликованными данными о влиянии мутаций *NOTCH1* на формирование сердечных мальформаций, включая ДАК (Garg, Muth et al. 2005, Mohamed, Aherrahrou et al. 2006, McKellar, Tester et al. 2007, McBride, Riley et al. 2008). Мы выявили, что ни у одного из пациентов, включенных в данный раздел исследования, не было мутаций данных экзонов гена *NOTCH1*. Таким образом, результаты нашего исследования доказывают снижение активности сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках аорты пациентов с ДАК и ассоциированной аневризмой ВА, что выражается в неэффективном процессе ЭМП.

Заключение

На большой и строго отобранной когорте пациентов с несиндромной несемейной аневризмой ВА мы проанализировали результаты клапаносохраняющего и клапанозамещающего лечения с учетом детального анализа результатов МСКТ-аортографий и использования новых характеристик корня аорты и АК. Было установлено отсутствие связи между исходными особенностями пациентов с АВА и отдаленными результатами, на которые влияли лишь особенности госпитального периода. Усложнение вмешательства при клапаносохраняющей коррекции не приводит к существенному росту встречаемости осложнений. При сравнении результатов использования трех подходов к лечению больных с ДАК, требующим протезирования, и погранично расширенной ВА, нами были сделаны выводы об эффективности и безопасности редукционной аортопластики при протезировании ДАК у лиц без АГ, а также отсутствия значимых различий осложнений как при изолированном протезировании ДАК, так и при протезировании ДАК в сочетании с вмешательством на ВА. Результаты исследований эндотелиальных клеток стенки ВА пациентов с АВА и ДАК говорят о снижении в данных клетках активности сигнального пути Notch, что открывает новые возможности поиска терапевтических целей для предотвращения аневризмы ВА, ассоциированной с ДАК. Другими перспективами является более широкое внедрение в клиническую практику всестороннего анализа параметров АК и корня аорты у всех пациентов с АВА и расширение показаний к протезированию умеренно расширенной ВА при операции на ДАК. Важным является сбор данных и формирование регистра, содержащего подробную информацию о пациенте с аортопатией – от анамнеза и данных ЭхоКГ и МСКТ-аортографии до особенностей функционирования эндотелиальных клеток аорты, что, с накоплением материала, позволит персонифицировать оценку рисков осложнений и подходы к лечению.

Выводы

1. Отдаленные результаты планового хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты не связаны с ее исходными этиопатогенетическими особенностями, морфологическими параметрами восходящего отдела и дуги аорты, а также индивидуальными характеристиками пациентов. Предикторами летальности в отдаленном периоде являются прирост уровня креатинина после операции >55 мкмоль/л, минимальная скорость клубочковой фильтрации после операции <45 мл/мин/м², уровень С-реактивного белка на момент выписки из стационара >86 мг/л, индекс массы миокарда левого желудочка после операции >199 г/м².

2. Протезирование корня и восходящего отдела аорты линейным протезом либо протезом “Valsalva” с реимплантацией аортального клапана является эффективным и относительно безопасным методом хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящей аорты, сочетающейся с аортальной регургитацией, при морфологически неизмененных створках аортального клапана у пациентов с исходным диаметром фиброзного кольца аортального клапана от 23 до 31 мм и диаметром восходящей аорты на уровне синотубулярного соединения от 41 до 80 мм. Предикторами рецидива аортальной недостаточности в отдаленные сроки после коррекции являются абсолютное значение исходного диаметра фиброзного кольца аортального клапана >27 мм, индексированное к площади поверхности тела значение диаметра фиброзного кольца аортального клапана до операции >15 мм/м².

3. В отдаленном периоде в сроки до 3,5 лет после изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана, ассоциированного с расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм, скорость прироста диаметра тубулярной части восходящей аорты составляет 0,7 мм/год; в отдаленном периоде в сроки до 3,5 лет после протезирования двустворчатого аортального клапана, ассоциированного с расширением восходящего отдела аорты от 45 до 50 мм, в сочетании с редуccionной пластикой восходящей аорты скорость прироста диаметра тубулярной части восходящей аорты составляет 0,24 мм/год.

4. При протезировании восходящей аорты в сочетании с коррекцией порока аортального клапана по поводу несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты в случае отсутствия значимого расширения корня аорты (диаметр на уровне синусов Вальсальвы менее 45 мм) и дистального отдела восходящей аорты (диаметр на уровне отхождения брахиоцефального ствола менее 40 мм) в отдаленном послеоперационном периоде при средних сроках наблюдения в течение 3,5 лет не наблюдается значимой прогрессии расширения грудной аорты в зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции.

5. Редуccionная пластика восходящей аорты при ее расширении от 45 до 50 мм в сочетании с протезированием двустворчатого аортального клапана является безопасным и эффективным методом коррекции у пациентов, не имеющих артериальной гипертензии. Признаком, определяющим прогрессию расширения восходящей аорты после ее редуccionной пластики в сочетании с протезированием двустворчатого аортального клапана, является некорригированная системная артериальная гипертензия с уровнем систолического артериального давления более 138 мм рт.ст.

6. Морфологические (гистологические) изменения структуры стенки восходящей аорты отсутствуют не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и 50% пациентов с двустворчатым

аортальным клапаном и сопутствующим расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм.

7. В эндотелиальных клетках стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и ассоциированной аневризмой восходящей аорты выявлено снижение экспрессии генов *NOTCH1*, *NOTCH4*, *DLL4* сигнального пути Notch, кодирующего эндотелиально-мезенхимальный переход, а также снижение NICD- и TGF- β -индуцированной активации ключевых маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода: *HEY1*, *SLUG*, *HES1*, *FSPS100* и *ACTA2*.

Практические рекомендации

1. Пациентов с несиндромными несемейными расширениями восходящей аорты, имеющих до операции признаки почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/м²) и гипертрофию левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка >199 г/м²) следует относить к категории повышенного риска осложненного течения послеоперационного периода и с учетом этих дополнительных факторов риска выбирать тактику лечения.

2. Пациенты, перенесшие плановую хирургическую коррекцию несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и имеющие в ближайшие сроки после операции выраженные проявления системной воспалительной реакции (уровень С-реактивного белка на момент выписки из стационара >86 мг/л), почечной недостаточности (прирост уровня креатинина после операции >55 мкмоль/л, минимальная скорость клубочковой фильтрации после операции <45 мл/мин/м²), а также массу миокарда левого желудочка после коррекции >359 г и индекс массы миокарда левого желудочка >199 г/м², после выписки на амбулаторное лечение должны находиться под строгим наблюдением.

3. Целесообразно критически подходить к выполнению клапаносохраняющего протезирования корня аорты при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты и аортальной регургитации при морфологически неизмененных створках аортального клапана и исходных абсолютном и индексированном значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана >27 мм и >15 мм/м², соответственно.

4. При протезировании восходящего отдела аорты по поводу несемейной несиндромной аневризмы данного отдела и диаметре восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы <45 мм, диаметре восходящей аорты на уровне отхождения брахиоцефального ствола <40 мм, нецелесообразно в дополнение к вмешательству на тубулярном отделе аорты выполнять

профилактическое протезирование корня аорты и/или дистальной части восходящего отдела с захватом дуги аорты.

5. Необходимо избегать выполнения редукционной пластики восходящей аорты в сочетании с протезированием двустворчатого аортального клапана у пациентов с гемодинамически значимым пороком двустворчатого аортального клапана, сопутствующим расширением восходящего отдела аорты от 45 до 50 мм, и некорригированной артериальной гипертензией.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Успенский, В.Е. Хирургическая коррекция погранично расширенной восходящей аорты при протезировании двустворчатого аортального клапана / В.Е. Успенский, Э.Г. Малев, Н.Д. Гаврилюк, Б.К. Салаватов, С.А. Ермолов, Е.В. Цветкова, А.Б. Малашичева, М.Л. Гордеев // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – №4. – С. 299-309.

2. Скрипник, А.Ю. Оценка эластических характеристик стенки восходящего отдела аорты при помощи компьютерно-томографической ангиографии в режиме электрокардиографической синхронизации с расширенной постпроцессорной обработкой данных / А.Ю. Скрипник, В.А. Фокин, Р.Р. Мирончук, В.Е. Успенский, О.Б. Иртыуга, Е.А. Кушнарера, С.Д. Рудь, А.С. Лепёхина, О.М. Моисеева, Г.Е. Труфанов // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 12. – С. 48-54.

3. Kostina, A. Different NOTCH signaling in cells from calcified bicuspid and tricuspid aortic valves / A. Kostina, A. Shishkova, A. Ignatieva, O. Irtyuga, M. Bogdanova, K. Levchuk, A. Golovkin, E. Zhiduleva, V. Uspenskiy, O. Moiseeva, A. Kostareva, A. Malashicheva, G. Faggian, J. Vaage, A. Rutkovskiy // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2018. – Vol. 114. – P. 211-9.

4. Гордеев, М.Л. Стенозы коронарных артерий *de novo* после протезирования корня аорты / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, А.Ю. Баканов, И.В. Сухова, Д.А. Зверев, А.В. Наймушин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 11. – С. 24-9.

5. Гордеев, М.Л. Одномоментное протезирование восходящей аорты, пластика аортального клапана и шунтирование брахиоцефальных артерий при расслоении аорты I типа по DeBakey / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, Г.И. Ким, А.С. Логинова, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, В.С. Кучеренко, А.В. Наймушин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – №1. – С. 161-4.

6. **Иртюга, О.Б. Роль гена NOTCH1 в формировании аневризмы аорты / О.Б. Иртюга, О.А. Фрейлихман, Д.С. Кривоносов, А.Б. Малашичева, С.И. Тарновская, В.Е. Успенский, М.Л. Гордеев, О.П. Ротарь, А.А. Костарева, О.М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – №7. – С. 53-79.**
7. **Шломин, В.В. Гибридное лечение больных с аневризмами и расслоениями дуги и нисходящего отдела грудной аорты / В.В. Шломин, М.Л. Гордеев, Д.А. Зверев, Е.А. Шлойдо, В.Е. Успенский, Е.Д. Зверева, П.Б. Бондаренко, П.Д. Пузряк // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23. – №4. – С. 89-97.**
8. Ignatieva, E. Mechanisms of smooth muscle cell differentiation are distinctly altered in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid of tricuspid aortic valves / E. Ignatieva, D. Kostina, O. Irtyuga, V. Uspensky, A. Golovkin, N. Gavriliuk, O. Moiseeva, A. Kostareva, A. Malashicheva // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 536.
9. Gavriliuk, N.D. Asymmetric dimethylarginine in patients with ascending aortic aneurysms / N.D. Gavriliuk, T.A. Druzhkova, O.B. Irtyuga, A.A. Zhloba, T.F. Subbotina, V.E. Uspenskiy, N.P. Alexeyeva, O.M. Moiseeva // *Aorta*. – 2016. – Vol. 4. – №6. – P. 219-25.
10. **Гордеев, М.Л. Непосредственные результаты клапаносберегающего протезирования восходящего отдела аорты при расслоении аорты типа А и аортальной недостаточности / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, Г.И. Ким, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, И.В. Сухова, О.Б. Иртюга, О.М. Моисеева // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20. – №2. – С. 35-43.**
11. **Гордеев, М.Л. Реконструктивные вмешательства на дуге аорты при хирургическом лечении аневризм и расслоений восходящей аорты / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, А.Ю. Баканов, В.В. Волков, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, О.Б. Иртюга, А.В. Наймушин // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20. – №4. – С. 45–57.**
12. **Гордеев, М.Л. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, А.Ю. Баканов, О.Б. Иртюга, Н.Д. Гаврилюк, О.М. Моисеева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9. – №3. – С. 42-50.**
13. Kostina, A.S. NOTCH-dependent EMT is attenuated in patients with aortic aneurysm and bicuspid aortic valve / A.S. Kostina, V.E. Uspensky, O.B. Irtyuga, E.V. Ignatieva, O. Freylikhman, N.D. Gavriliuk, O.M. Moiseeva, S. Zhuk, A.A. Kostareva, A.V. Malashicheva, A. Tomilin // *Biochimica et biophysica acta (BBA) molecular basis of disease*. – 2016. – Vol. 1862. – №4. – P. 733-40.

14. Жуков, В.А. Анализ аллельного полиморфизма гена АСТА2 у пациентов с несемейной аневризмой восходящего отдела аорты с помощью пиросеквенирования / В.А. Жуков, А.И. Жернаков, Н.Д. Гаврилюк, А.Г. Пинаев, Е.Е. Андронов, В.Е. Успенский, О.Б. Иртюга, О.М. Моисеева // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14. – №2. – С. 45-9.
15. Иртюга, О.Б. Роль остеопонтина и матриксной металлопротеиназы-9 в формировании аневризмы грудного отдела аорты / О.Б. Иртюга, Т.А. Дружкова, Н.Д. Гаврилюк, Д.С. Кривонос, В.Е. Успенский, О.М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 7. – №123. – С. 73-7.
16. Гаврилюк, Н.Д. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты / Н.Д. Гаврилюк, О.Б. Иртюга, Т.А. Дружкова, В.Е. Успенский, А.Б. Малашичева, А.А. Костарева, О.М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 126. – №10. – С. 65-9.
17. Uspenskiy, V. Quadricuspid aortic valve combined with moderate ascending aortic dilatation. A report of four cases. / V. Uspenskiy, A. Osadchii, M. Gordeev // Aorta. – 2015. – Vol. 3. – №6. – P. 187-90.
18. Гордеев, М.Л. Операции на восходящем отделе и дуге аорты в условиях антеградной перфузии головного мозга под контролем церебральной оксиметрии / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, А.Ю. Баканов, Е.Я. Малая, А.В. Наймушин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7. – №2. – С. 64-8.
19. Kostina, D.A. Functional properties of smooth muscle cells in ascending aortic aneurysm / D.A. Kostina, I.V. Voronkina, L.V. Smagina, N.D. Gavriiliuk, O.M. Moiseeva, O.B. Irtiuga, V.E. Uspenskiy, A.A. Kostareva, A.B. Malashicheva // Cell and tissue biology. – 2014. – Vol. 8. – №1. – P. 61-7.
20. Костина, Д.А. Исследование функциональных свойств гладкомышечных клеток при аневризме аорты / Д.А. Костина, И.В. Воронкина, Д.В. Смагина, Н.Д. Гаврилюк, О.М. Моисеева, О.Б. Иртюга, В.Е. Успенский, А.А. Костарева, А.Б. Малашичева // Цитология. – 2013. – Т. 55. – №10. – С. 725-31.
21. Иртюга, О.Б. Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии / О.Б. Иртюга, Н.Д. Гаврилюк, И.В. Воронкина, В.Е. Успенский, А.Б. Малашичева, О.М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 1. – №99. – С. 14-8.
22. Лунева, Е.Б. Причины формирования аневризмы грудного отдела аорты / Е.Б. Лунева, В.Е. Успенский, Л.Б. Митрофанова, М.И.

Пайдими́рова, А.В. Канди́нский, Э.В. Земцо́вский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 1. – №99. – С. 19-22.

23. Малашичева, А.Б. Способ получения культуры гладкомышечных клеток / А.Б. Малашичева, А.А. Костарева, Д.А. Зверев, Д.А. Костина, В.Е. Успенский, М.Л. Гордеев, М.Е. Урусова // Патент на изобретение RUS 2529947 05.12.2012.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВА – аневризма восходящей аорты
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – аортальный клапан
АС – аортальный стеноз
АЦП – антеградная церебральная перфузия
ВА – восходящая аорта
ВТЛЖ – выходной тракт левого желудочка
ГМК – гладкомышечные клетки
ДАК – двустворчатый аортальный клапан
ДИ – доверительный интервал
ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
ММ – масса миокарда
ММП – матриксные металлопротеиназы
МН – митральная недостаточность
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НП – надкоронарное протезирование
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СТС – синотубулярное соединение
ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
ФК – фиброзное кольцо
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
ЭКК – экстракорпоральное кровообращение
ЭМП – эндотелиально-мезенхимальный переход
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс