

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Гаврилюк Наталья Дмитриевна

**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ В
РАЗВИТИИ АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Моисеева Ольга Михайловна

Санкт-Петербург - 2020

Оглавление

Введение.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Определение и распространенность аневризмы восходящей аорты	12
1.2. Особенности эмбриогенеза восходящего отдела аорты	13
1.3. Этиология аневризмы восходящего отдела аорты	14
1.3.1. Роль традиционных факторов риска в развитии аневризмы восходящего отдела аорты	14
1.3.2. Наследственная предрасположенность в развитии аневризмы восходящего отдела аорты	15
1.3.3. Бикуспидальный аортальный клапан	18
1.3.4. Значение изменения белкового состава экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе аневризмы восходящего отдела аорты	19
1.3.5. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии аневризмы восходящего отдела аорты	21
1.3.6. Роль гладкомышечных клеток в патогенезе аневризмы восходящего отдела аорты	22
1.4. Современный взгляд на диагностику и лечение аневризмы восходящей аорты.....	23
1.4.1. Трудности своевременной диагностики аневризмы восходящего отдела аорты	23
1.4.2. Показания к оперативному вмешательству у лиц с аневризмой восходящего отдела аорты	24
1.4.3. Роль генетического тестирования в диагностике и ведении пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты.....	25
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	27
2.1 Клиническая характеристика пациентов	27
2.2. Инструментально-лабораторные методы исследования.....	30
2.2.1. Эхокардиография	30
2.2.2. Мультиспиральная компьютерная томография грудного и брюшного отделов аорты с контрастированием	32
2.2.3. Аппланационная тонометрия	33
2.2.4. Зимография и вестерн-блот.....	34
2.2.5. Выделение ДНК	35

2.2.6. Полимеразная цепная реакция	35
2.2.7. Секвенирование нового поколения	36
2.3. Статистические методы обработки полученных данных	40
ГЛАВА 3. Результаты	41
3.1. Клиническая картина пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты	41
3.2. Результаты эхокардиографии	42
3.3. Результаты компьютерной томографии	44
3.4. Результаты апplanationционной тонометрии.....	45
3.5. Характеристика группы хирургического лечения	47
3.6. Уровни матриксных металлопротеиназ в тканях аорты	49
3.7. Анализ полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ	52
3.8. Характеристика пациентов с расслоением восходящего отдела аорты.....	55
3.8.1. Сравнение групп с расслоением восходящей аорты и неосложненной аневризмой восходящего отдела аорты.....	55
3.8.2. Сравнение групп с хроническим и острым расслоением восходящей аорты	58
3.9. Секвенирование гена гладкомышечного актина <i>ACTA2</i>	60
4. Обсуждение результатов	64
Выводы	77
Практические рекомендации	78
Список сокращений	79
Список литературы	80

Введение

Общая характеристика работы

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Распространенность аневризмы восходящего отдела аорты (АВОА) в Российской Федерации по данным различных авторов варьирует от 0,16 до 1,6% [1, 2]. В странах Западной Европы АВОА диагностируется в 0,8% случаев [3]. В США расширение грудной аорты стоит на 15-м месте в рейтинге всех причин смерти лиц старше 65 лет [4].

Наибольшую угрозу для жизни представляют расслоение и разрыв АВОА. В США от разрыва аневризм аорты (брюшной и грудной) ежегодно погибает больше людей, чем от ВИЧ-инфекции [5]. При диссекции восходящего отдела аорты (ДВОА) летальность в первые 24 часа варьирует от 25% до 50 % [6]. Число осложнений при плановых операциях на АВОА, в том числе летальных исходов, в среднем в 7 раз меньше, чем при вмешательствах, выполняемых по экстренным показаниям [7, 8].

Несмотря на огромное значение ранней диагностики и своевременного оперативного лечения АВОА, первичная диагностика этой патологии по-прежнему затруднительна. Объясняется этот факт бессимптомным течением заболевания в 95% случаев [9]. С другой стороны, с увеличением использования визуализирующих методик все чаще выявляется пограничное расширение аорты, встречающееся в 1% популяции [10]. Таким образом, появляется большое число лиц с расширением аорты пограничного диаметра, которые нуждаются в стратификации рисков осложнений, ассоциированных с восходящей аортой. Вместе с тем, знаний о патогенезе АВОА, полученных к настоящему времени, недостаточно для адекватного прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

Согласно настоящим рекомендациям [11, 12], основным показанием к хирургическому лечению является достижение определенного диаметра АВОА.

Однако, по данным крупного регистра ДВОА, немалая доля расслоений восходящей аорты приходится на пациентов с диаметром аорты 40-50 мм [13]. Поэтому до сих пор остается нерешенным вопрос о выявлении дополнительных, в том числе генетических, факторов риска расслоения и разрыва АВОА, которые могли бы предотвратить данные осложнения путем определения кандидатов для более раннего планового «профилактического» оперативного вмешательства на восходящей аорте.

По сравнению с аневризмой брюшной аорты, для которой ведущей причиной остается атеросклероз, в развитии аневризм грудного отдела аорты большое значение придается наследственности. Известно, что в 20% случаев АВОА являются наследуемыми [14]. Важность определения причинной мутации при АВОА диктуется более агрессивным характером большинства наследуемых аневризм и риском расслоения при меньшем диаметре аорты в таких случаях. Наиболее часто при семейной АВОА встречаются мутации гена *ACTA2*. В то же время, работы по изучению мутаций гена *ACTA2* у пациентов с несемейной АВОА в настоящее время единичны и противоречивы [15, 16, 17]. Кроме того, полученные данные невозможно перенести на российскую популяцию, так как они получены на других этнических группах.

За последние годы множество работ было посвящено изучению роли матриксных металлопротеиназ (ММП) в патогенезе АВОА. Получены убедительные доказательства дисбаланса между ММП и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП) в ткани аорты при развитии аневризм грудного и брюшного отделов, независимо от причины аортопатии [19, 19, 20, 21]. Тем не менее, вклад полиморфных вариантов генов ММП хорошо изучен только на примере больных с аневризмой брюшной аорты [22]. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов ММП с развитием АВОА изучалась фрагментарно и на небольших выборках численностью до 100 человек; лишь в одном исследовании проводилось сопоставление данных генотипирования с реальным уровнем ММП в тканях больных АВОА [23, 24, 25, 26, 27].

Таким образом, изучение роли генетических вариантов гена *ACTA2* и генов ММР у лиц с несемейной АВОА для совершенствования алгоритмов обследования данной категории больных актуально с научной и практической точек зрения.

Цель работы

Оценить клиническое значение полиморфизмов кандидатных генов у лиц с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты для обоснования персонализированного подхода к лечению и профилактике заболевания.

Задачи

1. Охарактеризовать клинические особенности несемейной несиндромной аневризмы восходящего отдела аорты и ее осложнений.
2. Проанализировать распределение генотипов полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 9, 13 типов у больных с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты.
3. Оценить активность и содержание матриксных металлопротеиназ у пациентов с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты и сопоставить их с результатами генотипирования.
4. Изучить встречаемость миссенс-мутаций и редких полиморфных вариантов гена *ACTA2* в популяции пациентов с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты.

Научная новизна

Получены новые данные о профиле матриксных металлопротеиназ в стенке аорты и сыворотке крови пациентов с несемейной несиндромной

аневризмой восходящей аорты в зависимости от анатомии аортального клапана.

Впервые на больших выборках (309 пациентов с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты и 321 человек контрольной группы) проведено сравнение распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ. Показаны различия в концентрации матриксных металлопротеиназ в стенке аорты и сыворотке крови в зависимости от вариантов полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ.

Впервые в российской популяции пациентов с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты проведено секвенирование гена гладкомышечного актина *ACTA2*. Выявлено 15 миссенс-вариантов в некодирующих областях гена, 9 из которых описаны ранее, 6 - описаны впервые.

Теоретическая и практическая и значимость работы

У пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты выявлены изменения концентрации матриксных металлопротеиназ в стенке аорты и сыворотке крови, включающие повышение концентрации общей и латентной матриксной металлопротеиназы 2 типа, в большей степени у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, а также повышение концентрации латентной матриксной металлопротеиназы 9 типа. При исключении влияния атеросклероза отмечен более высокий уровень активности матриксных металлопротеиназ 9 и 1 типов в ткани аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном.

Выявлена корреляция между концентрацией матриксной металлопротеиназы 9 латентной в сыворотке крови с активностью матриксных металлопротеиназ 9 и 1 в ткани аорты, а также связь скорости распространения пульсовой волны с концентрацией матриксных металлопротеиназ 2 и 9 сыворотки и матриксной металлопротеиназы 1 в ткани аорты. Полученные

данные свидетельствуют о роли воспалительного процесса в патогенезе структурных изменений стенки аорты.

Определение жесткости сосудистой стенки имеет значение для прогнозирования дилатации дуги и брюшного отдела аорты, что подтверждается наличием взаимосвязи между скоростью распространения пульсовой волны и диаметром аорты в вышеперечисленных отделах.

Показана ассоциация генотипов полиморфных вариантов генов *MMP9* (rs11697325), *MMP2* (rs2285053) и *MMP13* (rs2252070) с аневризмой восходящего отдела аорты, а также связь AA генотипа *MMP9* rs11697325 с диаметром аорты и активностью матриксной металлопротеиназы 9 в ткани аорты, что может быть использовано в дальнейшем для стратификации риска пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты, в том числе при пограничных показателях диаметра восходящей аорты.

В настоящей работе доказано отсутствие целесообразности рутинного скрининга мутаций в гене *ACTA2* у лиц с несемейной формой аневризмы восходящего отдела аорты. Дополнительного изучения требуют выявленные редкие интронные полиморфизмы в *ACTA2*, сопровождавшиеся клиническими признаками: более выраженное расширение аорты, извитость сосудистой сети и молодой возраст.

Методология и методы исследования

В исследование включено 335 пациентов с несемейной аневризмой восходящего отдела аорты. В работе использованы общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, соответствующие современному методическому уровню обследования больных с аневризмой восходящего отдела аорты. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами математической статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты характерны изменения профиля матриксных металлопротеиназ в тканях аорты, а также концентрации матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови. Пациенты с аневризмой восходящего отдела аорты с двустворчатым аортальным клапаном отличаются более высокой активностью матриксных металлопротеиназ 1 и 9 в стенке восходящей аорты. Повышение скорости распространения пульсовой волны ассоциировано с изменением концентрации матриксных металлопротеиназ в сыворотке и ткани аорты у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты на фоне трикуспидального аортального клапана, но отражает преимущественно возрастные изменения в стенке аорты и влияние на нее факторов риска.

2. Полиморфные варианты генов: *MMP2* (rs2285053), *MMP9* (rs11697325) и *MMP13* (rs2252070) могут быть дополнительными факторами риска развития аневризмы восходящего отдела аорты. Учитывая ассоциацию генотипа AA rs11697325 гена *MMP9* с более выраженным расширением аорты в группе с аневризмой восходящего отдела аорты, можно говорить о перспективах исследования генетических вариантов генов матриксных металлопротеиназ для оценки риска осложнений аневризмы восходящего отдела аорты. В популяции Северо-Западного региона России полиморфные варианты гена *ACTA2* не могут рассматриваться в качестве ведущей генетической причины развития несемейной аневризмы восходящего отдела аорты.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты исследования получены на крупной выборке (n=335). В работе применялись современные инструментальные и лабораторные методы исследования и использовались статистические подходы, соответствующие поставленным цели и задачам.

Главные результаты диссертационной работы и материалы к ней представлены в качестве докладов на Российских и зарубежных научных конференциях и симпозиумах: 24-25 конгрессы Европейского Общества Артериальной Гипертензии (Милан 2013, Лондон 2014), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2015), Конгресс Европейского общества кардиологов (Барселона 2014, Лондон, 2015).

В 2015г. В 2016г. Получены гранты для аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга 2015г Комитета по Науке и Высшей Школе. Результаты доложены в виде устных докладов на 20-й и 21-й Санкт-Петербургской ассамблеи молодых ученых и специалистов в 2015г. и 2016г.

Результаты диссертационного исследования включены в отчет о научно-исследовательской работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России по теме госзадания 2011 года «Изучение патофизиологических механизмов формирования патологии аорты различной локализации, в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани, и поиск новых прогностических маркеров и способов лечения».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в диагностический и лечебный процесс отделения кардиологии №6 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедр кардиологии, внутренних болезней и сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Публикации

По результатам исследования опубликованы 20 печатных работ, из них 10 статей: 6 – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 - в рецензируемом международном журнале; 10 тезисов как в российских (4), так и иностранных (6) сборниках трудов научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено на 95 страницах печатного текста и состоит из стандартных разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, практических рекомендаций, обсуждений, выводов и списка литературы. Работа содержит 12 таблиц и 10 рисунков. Указатель литературы включает 136 источников, из них 2 – российских и 134 – иностранных.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Определение и распространенность аневризмы восходящей аорты

История изучения аневризм аорты начинается с античных времен. Еще в древнем Египте, 1500 г. до н.э. Eber Scolls в своей «книге сердец» впервые упоминает об «опухоли» артерий [28]. На сегодняшний день аневризмой принято называть локальное расширение сосуда на 50% и более от возрастной нормы [11]. В России по различным данным распространенность аневризмы восходящего отдела аорты (АВОА) составляет 0,16-1,6% случаев [1, 2]. В странах Западной Европы АВОА встречается у 0,8% популяции [3].

Дилатация аорты, как основного артериального ствола, сопряжена с колоссальной летальностью. Наиболее опасной локализацией расширения является грудной отдел, что связано с проксимальным местоположением, возможным вовлечением в патологический процесс структур аортального клапана, расположением части восходящей аорты в полости перикарда, а также отхождением в этом месте коронарных, сонных артерий и, таким образом, наибольшим количеством возможных осложнений.

В США у лиц старше 65 лет расширение грудной аорты стоит на 15-м месте в рейтинге всех причин смерти [4]. Наибольшую опасность представляют диссекция и разрыв АВОА. В Америке от разрыва аневризм аорты (брюшной и грудной) ежегодно погибает большее количество людей, чем от ВИЧ [5]. При расслоении АВОА, несмотря на оперативные вмешательства, летальность достигает 50% [6]. Плановые операции на АВОА характеризуются значительно меньшим риском осложнений, в том числе летальных исходов, чем вмешательства, выполняемые по экстренным показаниям, в соотношении 1:7 соответственно [7].

1.2. Особенности эмбриогенеза восходящего отдела аорты

В процессе эмбриогенеза восходящий отдел аорты формируется из клеток нервного гребня, в отличие от остальных участков аорты, источником которых является мезодерма [29]. Являясь производными разных эмбриональных зачатков, клетки восходящего отдела аорты имеют свои особенности в сравнении с таковыми в брюшном и нисходящем грудном отделах [29]. Именно поэтому этиология и патогенез аортопатии в восходящей и нисходящей аорте неодинаковы. С этим обстоятельством связывают и частое сочетание аневризмы восходящего отдела аорты с нарушениями формирования других производных нервного гребня – дилатацией брахиоцефальных артерий, внутричерепными аневризмами и патологией развития коронарных артерий [30].

Формирование структур выходного тракта левого желудочка происходит со значимым участием TGF-beta сигнального пути. Он участвует в регуляции одного из ключевых процессов эмбриогенеза выходного тракта – миграции клеток нервного гребня. Также TGF-beta сигнальный путь контролирует дифференцировку, пролиферативную активность и функциональные свойства гладкомышечных клеток (ГМК) [31, 32].

ГМК – главные представители клеточного состава артериальной стенки. Наряду с сократительной способностью, ГМК регулируют гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) путем синтеза его главных протеинов и ферментов для их расщепления. Известно, что в процессе формирования ВТЛЖ большую роль играет структура самого матрикса. В частности, изменение состава основных компонентов внеклеточного вещества и повышение активности протеиназ на этапах раннего эмбриогенеза может приводить к образованию бicuspidального аортального клапана (БАК) [33, 34].

Формированию БАК может способствовать также нарушение активности NO-синтазы в раннем эмбриональном периоде [35]. При этом различные причины БАК находят свое отражение в определенных типах сращения створок [36].

1.3. Этиология аневризмы восходящего отдела аорты

1.3.1. Роль традиционных факторов риска в развитии аневризмы восходящего отдела аорты

По сравнению с аневризмой брюшной аорты, в патогенезе которой ведущая роль отводится атеросклерозу, значение последнего в формировании АВОА в настоящий момент активно оспаривается [37, 38]. По сути, отдельным заболеванием являются крупные атеросклеротические бляшки (более 4 мм толщиной) в стенке восходящей аорты, которые представляют собой опасность в виде острого нарушения мозгового кровообращения, объясняя 1/3 случаев «беспричинных» инсультов [39].

На этом фоне вполне закономерным оказывается отсутствие связи АВОА со многими «традиционными» факторами сердечно-сосудистого риска. Например, известно, что курение способствует развитию патологии брюшной аорты. У курящих вероятность расширения брюшной аорты в три раза больше по сравнению с остальной популяцией. В то же время для АВОА такой ассоциации не отмечено [40]. Сахарный диабет не только не увеличивает, но и по данным нескольких авторов даже немного снижает вероятность дилатации восходящего отдела аорты [41, 42]. Дислипидемия также имеет отрицательную корреляцию с риском возникновения ДВОА [42].

Взаимоотношения пола и АВОА тоже неоднозначны. С одной стороны, по статистическим данным, расширение аорты чаще встречается у мужчин [11]. С другой стороны, последние исследования говорят о том, что в противовес большинству заболеваний сердечно-сосудистой системы, в случае с АВОА именно женский пол является неблагоприятным фактором [43, 44, 45]. Davies R. с соавторами в своей работе обнаружили значительно большую частоту развития диссекции у женщин, даже с поправкой на разницу в площади поверхности тела [46]. По результатам К. Cheung с соавторами, прирост диаметра восходящей аорты у женщин с АВОА почти в два раза превышает этот же показатель у

мужчин (до 1,2 мм/год против 0,6 мм/год, соответственно) [44].

Гипертоническая болезнь и возраст являются единственными из «традиционных» факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированными с развитием АВОА и повышающими вероятность ее расслоения у всех категорий пациентов [47].

1.3.2. Наследственная предрасположенность в развитии аневризмы восходящего отдела аорты

В настоящий момент накоплено множество сведений о вкладе генетических факторов в развитие аневризмы грудного отдела аорты. Среди АВОА выделяют синдромные, в которых наряду с АВОА присутствуют прочие аномалии, и несиндромные, при которых АВОА является единственной патологией. В обеих подгруппах аневризма может быть семейной и несемейной.

Синдром Марфана по праву можно отнести к наиболее известным вариантам семейной синдромной АВОА. Синдром Марфана выявляется у 5% больных с АВОА. Причиной синдрома Марфана являются мутации в гене *FBNI* [14]. Некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена *FBNI* также могут сопровождаться расширением аорты, но без полного набора признаков, соответствующего синдрому Марфана [48, 49].

Есть и другие синдромы, включающие в качестве одного из проявлений АВОА. К ним относятся синдром Лойса-Дитца, являющийся проявлением мутаций в генах *TGFBR1* или *TGFBR2*, и синдром Элерса-Данло – мутаций гена *COL3A1*, кодирующего коллаген.

Однако, с началом использования секвенирования нового поколения оказалось, что мутации генов, ассоциированных с синдромом Элерса-Данло, Лойса-Дитца, Марфана и др. порой выявляются у пациентов с семейной, но несиндромной АВОА [50, 51]. В соответствии с существующими клиническими руководствами, у лиц, у которых обнаруживаются такие мутации, операции на восходящей аорте следует выполнять при меньшем диаметре аорты. Это

указание объясняется повышением вероятности наступления ДВОА в данной популяции [12]. Большой трудностью представляется выявление пациентов с мутациями высокой группы риска при отсутствии у них развернутого синдрома соединительнотканной дисплазии.

По Йельского Университета, в 20% случаев АВОА носит семейный характер [9]. Соответственно, имеется большое число семейных несиндромных АВОА.

На данный момент обнаружены десятки мутаций, отвечающих за развитие семейных форм АВОА и ДВОА. Из наиболее часто встречающихся генов, в которых выявляются мутации при семейной АВОА, следует отметить *ACTA2*, *TGFBR1* и *TGFBR2*, *COL3A*, *MYLK*, *MYH11* и др. [14]. В то же время только в 20% случаев семейных АВОА выявлены конкретные мутации, которые привели к АВОА [14]. Роль спорадических мутаций у лиц с несемейной АВОА изучена еще хуже.

Среди кандидатных генов большого внимания заслуживает ген *ACTA2*, кодирующий гладкомышечный актин гладкой мускулатуры. Гладкомышечный актин - один из основных белков сосудистой стенки, [52]. Некоторые варианты нуклеотидной последовательности в гене *ACTA2* приводят к нарушениям структуры ГМК, изменению их контрактильных свойств, пролиферативной активности и стрессоустойчивости [53].

Согласно существующей классификации ACMG в зависимости от влияния на транскрипцию варианты нуклеотидной последовательности могут характеризоваться как доброкачественные, патогенные, вероятно патогенные, вероятно доброкачественные и неопределенного значения. Оценка патогенности включает критерии патогенности и критерии доброкачественности. В основе критериев - сопоставление фенотипов с базами данных, литературными источниками и результатами вычисления компьютерных предсказательных программ для генотипов [54]. Генетические варианты классифицируют в зависимости от сочетания критериев. Если критерии патогенности и доброкачественности противоречат друг другу, либо генотип не попадает ни под

один из критериев, такая последовательность относится к вариантам с неопределенным значением.

На сегодняшний день известно не менее 24 патогенных и вероятно патогенных варианта гена АСТА2. Каждый вариант влияет на экспрессию и свойства гладкомышечного актина по-своему [53]. Таким образом, различные варианты одного гена проявляются в виде целого спектра фенотипов, среди которых, помимо аневризмы восходящего отдела аорты, могут встречаться открытый артериальный проток, атеросклероз коронарных артерий и инсульты в молодом возрасте, болезнь Моя-Моя, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, а также варианты их сочетаний [54, 55]. В последние годы активно используется термин «синдром системного нарушения функции ГМК», включающий одновременно несколько из вышеописанных симптомов [56]. Однако, данный синдром пока не вошел в клиническую практику. В то же время в опубликованном исследовании А.Т. Yetman с соавторами продемонстрированы клинические случаи прогрессивной дилатации восходящей аорты в сочетании с открытым артериальным протоком у детей [57], которым потребовалась сложная хирургическая коррекция пороков в детском возрасте. Мутации гена АСТА2 – наиболее частая причина семейной аневризмы грудной аорты, которая встречается у 15% больных из этой группы [58]. Помимо этого, на сегодняшний день описаны многочисленные случаи выявления мутации АСТА2 у женщин, которые во время беременности и родов перенесли диссекцию аорты без предшествующей аневризмы [59]. Практически ежегодно появляются сообщения о выявлении новых патогенных и вероятно-патогенных вариантов в гене АСТА2 у пациентов с наследственной АВОА [60, 61]. В то же время исследования касаются роли мутаций в гене АСТА2 у больных с несемейной АВОА в настоящий момент носят единичный характер [15, 16, 17]. Кроме того, полученные данные невозможно перенести на российскую популяцию ввиду того, что они получены на других этнических группах.

1.3.3. Бикуспидальный аортальный клапан

БАК – наиболее часто встречающаяся врожденная аномалия аортального клапана [62]. Впервые о БАК встречаются в работах написал Да Винчи в XIX веке [63]. Распространенность БАК в популяции достигает 1 - 2% [64, 65, 66]. БАК – одна из главных причин развития аневризмы грудной аорты. Дилатация аорты встречается у половины лиц с БАК и в 8% случаев осложняется расслоением [67]. Наличие БАК предрасполагает к развитию аневризмы грудной аорты в любом ее отделе, но в большинстве случаев расширение локализуется в восходящей аорте [68, 69]. Существуют как семейные, так и несемейные варианты БАК [70, 71, 72]. Семейный БАК встречается в 17% всех случаев [73] и связан с различными мутациями (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *NOTCH1*, и пр.).

Большая часть этих мутаций обнаруживается при АВОА/ДВОА у больных с нормально сформированным трехстворчатым аортальным клапаном (ТАК). Согласно одной из теорий, БАК и АВОА являются полигенными состояниями с общими генетическими предикторами, а определенный фенотип (БАК, АВОА или их сочетание) зависит от их комбинации [74]. В пользу данного предположения об общих генетических факторах риска говорит также нередкое формирование АВОА в семьях с БАК даже у родственников, которые имеют нормальный ТАК [75].

У лиц с БАК чаще, чем в остальной популяции, встречается открытый артериальный проток, коарктация аорты, нарушение формирования коронарных артерий. Также БАК может сочетаться с синдромом Марфана. [76].

На примере пациентов с БАК была впервые описана роль биомеханического фактора в развитии АВОА. Суть его состоит в формировании асимметричного турбулентного потока через БАК вследствие различной конфигурации его створок, так как при БАК чаще всего створки неодинакового размера. Как следствие появляется неравномерность в распределении напряжения сдвига (*shear stress*) по стенке восходящего отдела и дуги аорты, что и является предрасполагающим фактором для развития АВОА в области

повышенной нагрузки [77]. При этом образование аневризмы аорты у пациентов с БАК уже после протезирования аортального клапана свидетельствует о том, что одного биомеханического фактора недостаточно [78].

1.3.4. Значение изменения белкового состава экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе аневризмы восходящего отдела аорты

В развитии АВОА огромное значение имеет нарушение состава экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). ЭЦМ является основой, в одно и то же время отвечающей как за эластичность, так и за жесткость стенки аорты. Данные характеристики дают аорте возможность испытывать огромные нагрузки без последствий. К основным компонентами сосудистой стенки относятся эластин, коллагены I и III типов и фибриллин 1.

Эластин. Эластин - основной белок ЭЦМ [79]. Он отвечает за эластичность стенки аорты. В норме эластогенез проходит только в эмбриональном периоде. Далее зрелый эластин сохраняется с человеком на всю жизнь, являясь самым длительно живущим компонентом внеклеточного матрикса [80]. Волокна эластина деградируют и фрагментируются с возрастом, а также при патологических состояниях, что приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки и неспособность противостоять давлению [81]. Отмечается, что концентрация эластина у больных с АВОА на фоне БАК и ТАК сопоставима [82].

Эластин играет большую роль в поддержании гомеостаза ГМК, контролируя пролиферативную активность и миграцию ГМК. В частности, выявлено повышение пролиферативной активности ГМК в ответ на фрагментацию эластина [83].

Коллаген. Коллаген также является одним из основных структурных компонентов сосудистой стенки, в которой преимущественно присутствуют его I и III тип. Коллаген отвечает за механическую прочность стенки аорты. Мутации в генах коллагена (*COL1, COL3, COL5*) проявляются в виде синдрома Элерса-

Данло. Суть его заключается в повышении эластичности кожи, суставов и сосудов в отсутствие нормального коллагена. АВОА является одним из компонентов данного синдрома.

У лиц с АВОА без синдрома Элерса-Данло также имеет место нарушение структуры коллагена. Эта особенность обнаружена еще в конце прошлого века [84]. У лиц с БАК выявлено изменение экспрессии лизилгидроксилазы – энзима, регулирующего формирование «связок» между нитями коллагена. Поэтому при БАК имеет место нарушение посттрансляционной обработки коллагена, как следствие он оказывается дефектным [85].

Фибриллин-1. Фибриллин-1 (ФБН1) – также один из важнейших элементов ЭЦМ. Данный белок выстраивает волокна эластина путем образования микрофибрилл [86, 87, 88]. ФБН1 также имеет регуляторную функцию: он участвует в контроле TGF- β пути, удерживая его в неактивном состоянии. Соответственно, при его недостатке или дефектности, например, в случае мутации в гене *FBN-1* при синдроме Марфана, происходит активация TGF- β пути, одной из целей которого являются гены матриксных металлопротеиназ (ММП). Это один из вариантов увеличения протеолиза в стенке аорты.

Не только при синдроме Марфана имеет место уменьшение концентрации ФБН1. De Sá M. с соавт. отметили уменьшение концентрации ФБН1 у пациентов с БАК и АВОА. Этот механизм отчасти объясняет более выраженные дегенеративные изменения в стенке аорты на фоне БАК [89]. Гистологическая картина стенки аорты при БАК и при синдроме Марфана имеет значительные сходства [70].

Дегенерация средней оболочки сосудистой стенки считается основным патофизиологическим звеном формирования АВОА. [90]. На гистологическом уровне это проявляется разрушением меди и с образованием псевдокист (кистозным медианекрозом) [91]. Специфическая гистологическая картина объясняется фрагментацией волокон эластина под действием различных протеолитических ферментов, в первую очередь, ММП, гибелью гладкомышечных клеток и аккумуляцией гликозаминогликанов в меди [92].

Кистозный медианекроз практически всегда обнаруживается при АВОА независимо от ее причины. У детей с БАК кистозный медианекроз аорты выявляется начиная со 2 недели жизни, что подтверждает роль генетических механизмов в формировании АВОА на фоне БАК [92].

Белки внеклеточного матрикса являются не только важными структурными компонентами. Они регулируют жизнедеятельность ГМК – их пролиферативную активность, миграцию и сократимость. В то же время, ГМК способны к механотрансдукции: в ответ на увеличение давления в аорте ГМК изменяют экспрессию белков ЭЦМ и протеаз [93].

1.3.5. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии аневризмы восходящего отдела аорты

За последние годы множество работ было посвящено изучению роли металлопротеиназ в патогенезе АВОА, аневризмы брюшной аорты, патологии внутричерепных артерий и проч. По данным большого числа исследований, выявлено увеличение экспрессии ММП (преимущественно 1, 2, 9, 12 и 14) в стенке аорты при АВОА [2, 18, 19, 20, 21], что выражается в повышении концентрации общей и латентной формы, а также в увеличении их активности. Ведущая роль в развитии диссекции аорты отводится двум основным металлопротеиназам – ММП2 и ММП9 [94].

Помимо непосредственно колебаниям концентрации и активности ММП, существенная роль отводится изменению соотношения концентраций ММП и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) [19]. При этом одним из наиболее важных параметров является соотношение концентраций ММП2/ТИМП1 [95]. В зависимости от этиологии АВОА набор ММП и ТИМП отличается. В частности, увеличение концентрации ММП2 наиболее характерно для больных с БАК [21]. В этой же группе уровень тканевой ММП2 находится в прямой зависимости с диаметром АВОА [2, 96, 97].

За синтез ММП отвечают гладкомышечные клетки, фибробласты и

эндотелиоциты. Для ГМК характерна смена основного фенотипа с сократительного на синтетический под воздействием множества причин. При БАК это изменение носит более выраженный характер, вероятнее всего, за счет врожденных особенностей [21].

Несмотря на немалое число исследований, доказывающих значение ММП в патогенезе АВОА, точные причины повышения их активности и концентрации пока обсуждаются. Wang С. с соавторами изучали роль ангиотензина II в активации ММП. Согласно полученным данным, активация синтеза ММП может запускаться через рецепторы ангиотензина II 1 типа, а также с участием трех основных митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) – JNK, ERK1/2 и p38 МАРК [98]. Также есть данные о значении ФБН1, эластина и коллагена в поддержании баланса ММП/ТИМП [21]. В частности, ФБН-1 участвует в регуляции активности ММП. При его недостатке отмечается увеличение активности ММП. Такой механизм характерен для синдрома Марфана и БАК [21]. У больных с БАК выявлена корреляция между соотношением коллаген/эластин и концентрацией ММП2 [2, 96].

Значение наследственного фактора, в частности SNP генов MMP, хорошо изучено у больных с аневризмой брюшной аорты [22]. В то же время роль SNP генов MMP в патогенезе АВОА изучена мало и на небольших выборках до 100 человек [23, 24, 25, 26, 27]; лишь в одном исследовании проводилось сопоставление данных генотипирования с реальным уровнем ММП в стенке пациентов с АВОА.

1.3.6. Роль гладкомышечных клеток в патогенезе аневризмы восходящего отдела аорты

ГМК играют ведущую роль в поддержании гомеостаза сосудистой стенки, благодаря контрактальной и синтетической функции. Клетки данного типа способны синтезировать как белки ЭЦМ, так и ферменты, их разрушающие, например, ММП. Соответственно, ГМК играют большое значение в

поддержании гомеостаза ЭЦМ.

Генетические особенности, а также факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (например, гипертоническая болезнь) и даже само нарушение баланса белков ЭЦМ могут быть причиной смены фенотипа ГМК. В таком случае вместо своей преимущественной роли – сокращения, клетки начинают активно производить протеолитические ферменты, результатом чего становится деградация ЭЦМ; также отмечается увеличение числа апоптозов ГМК [93].

У пациентов с БАК даже при нормальных размерах аорты значимо увеличен уровень апоптоза ГМК по сравнению с клетками пациентов, имеющими ТАК [99].

1.4. Современный взгляд на диагностику и лечение аневризмы восходящей аорты

1.4.1. Трудности своевременной диагностики аневризмы восходящего отдела аорты

Несмотря на огромное значение ранней диагностики АВОА, в настоящее время своевременное выявление последней сопряжено с большими трудностями. В первую очередь, это объясняется бессимптомным течением заболевания в 95% случаев [9]. До настоящего времени АВОА может быть случайной находкой при проведении различных визуализирующих исследований и, прежде всего, рентгенографии грудной клетки и эхокардиографии. На сегодняшний день нет ни одного скринингового метода, который позволил бы исключить как существующую АВОА, так и риск ее возникновения в общей популяции.

С другой стороны, с увеличением использования визуализирующих методик все чаще выявляется пограничное расширение аорты, встречающееся в 1% популяции [10].

Знаний, накопленных на сегодняшний день, недостаточно для оценки

возможных темпов прогрессирования расширения и риска диссекции аорты у каждого отдельного пациента с дилатацией восходящей аорты и определения оптимальной тактики ведения. Диспансерное наблюдение за такой группой населения (приблизительно 1% от общей популяции) в условиях современной медицинской практики не представляется возможным. Следовательно, необходимы критерии, в соответствии с которыми часть пациентов с расширением аорты будет выделена в группу высокого риска для более тщательного наблюдения, тогда как остальные пациенты могли бы проходить динамическое обследование реже. Такие критерии риска необходимы и для более раннего отбора больных на оперативное лечение и оценки вероятности АВОА у близких родственников.

1.4.2. Показания к оперативному вмешательству у лиц с аневризмой восходящего отдела аорты

Согласно настоящим рекомендациям [11], показанием к хирургическому лечению является достижение определенного диаметра АВОА. Имеется ряд пограничных значений диаметра для больных с наследственными синдромами (синдром Марфана, Элерса-Данло, Лойса-Дитца), БАК и больных с несемейной несиндромной аневризмой. При таком подходе не учитывается ряд важных факторов: пол, возраст, этническая принадлежность, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

На сегодняшний день очевидно, что риск развития ДВОА находится в зависимости от диаметра восходящей аорты [9]. Однако, согласно статистике крупного регистра ДВОА, немалая доля случаев диссекции приходится на лиц с диаметром аорты от 40 до 50 мм [13]. Актуальной остается задача по поиску новых факторов, включая генетические, для стратификации риска, которые смогли бы предотвратить данные осложнения путем более раннего планового оперативного вмешательства на восходящей аорте.

Еще одной трудной задачей является выбор объема хирургического

лечения аорты у лиц с пограничным расширением АВОА, имеющих тяжелую патологию аортального клапана, требующую коррекции. В таких случаях четкие рекомендации о протезировании либо сохранении аорты отсутствуют. В данной когорте больных практически невозможно точно спрогнозировать скорость прироста диаметра АВОА и риск осложнений. В связи с этим у определенной когорты пациентов, перенесших протезирование аортального клапана, проводятся повторные оперативные вмешательства на АВОА из-за быстрого увеличения диаметра восходящей аорты.

Получается, что больные с АВОА очень отличаются друг от друга. Использование диаметра аорты в качестве единственного критерия отбора для хирургического вмешательства не позволяет учитывать другие важные параметры, которые могут влиять на прогноз заболевания. Необходимо дальнейшее изучение всех этиопатогенетических факторов с целью совершенствования диагностики и формирования персонализированного подхода к лечению больных с АВОА.

1.4.3. Роль генетического тестирования в диагностике и ведении пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты

В настоящее время выявлено большое число мутаций, ассоциированных с АВОА, включая семейные и несемейные случаи. Известным фактом остается более серьезный прогноз заболевания и более раннее наступление осложнений при меньшем диаметре аорты у лиц с многими мутациями по сравнению с больными без мутаций [12].

Согласно существующим американским и европейским рекомендациям, генетическое исследование рекомендовано только для пациентов с семейной формой АВОА, которым показано проведение секвенирования гена *ACTA2* [11, 12] и генетическое консультирование. В рекомендациях Европейского общества кардиологов также генетическое тестирование рекомендовано пациентам с предположительно семейным вариантом АВОА [12]. Однако, на сегодняшний

день не существует стандартного набора генов, которые необходимо анализировать пациентам каждой из подгрупп (семейной/несемейной и синдромной/несиндромной). На сегодняшний день рекомендовано лишь точечное исследование генов при подозрении на синдромную АВОА. Такой подход не учитывает случаи, в которых АВОА является единственным симптомом мутации *TGFBI,2*, *FBN1* и пр., по сути, синдромной АВОА без развернутого синдрома [50, 51]. Принимая во внимание большую вариабельность фенотипа и риска при различных мутациях в одном и том же гене, например, *ACTA2* [51], возникает необходимость более индивидуального подхода к генетическому тестированию лиц с АВОА. Данные рекомендации не охватывают и лиц со спорадическими АВОА, несущих мутации «высокого риска». Следуя современным алгоритмам, такие мутации просто не выявляются, а пациенты оперируются в обычном порядке при достижении диаметра восходящей аорты порогового значения 55 мм. Таким образом, необходимо подчеркнуть несовершенство современных подходов к генетическому обследованию больных с АВОА, при котором у большого числа лиц высокого риска осложнений не обнаруживаются жизненно важные мутации. Необходимо более тщательное изучение роли мутаций, в том числе для несемейных случаев АВОА, с дальнейшей разработкой алгоритмов обследования с целью персонализации подходов к ведению пациентов с АВОА и их родственников.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1 Клиническая характеристика пациентов

Работа проведена на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России с сентября 2012 года по июнь 2016 года. В исследование включено 335 больных с АВОА. До включения в исследование всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом. Пациенты обследовались в соответствии с рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний аорты [11].

Основная группа разделена на 2 подгруппы в зависимости от морфологии аортального клапана по данным эхокардиографического исследования и/или интраоперационной визуализации: АВОА с БАК и ТАК.

В анамнезе у 77,5% пациентов с АВОА имела место артериальная гипертензия; нормализация артериального давления была достигнута в 61% случаев. ИБС встречалась у 26% пациентов. Реваскуляризация проводилась у 16% больных: в 5% чрескожная коронаропластика со стентированием, в 9% – аорто-коронарное шунтирование.

На догоспитальном этапе лечения 39% пациентов назначены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 18% – блокаторы рецепторов ангиотензина-II. Бета-адреноблокаторы получали 51% больных. Блокаторы кальциевых каналов назначались 16% пациентов. Статины принимали 23% больных.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Критерии включения в исследование были следующими:

1. Расширение восходящего отдела аорты (по данным мультиспиральной

компьютерной томографии с внутривенным контрастированием) >40мм;

2. Возраст 18-70 лет,

3. Подписание добровольного информированного согласия

К критериям не включения относились:

1. Синдромные случаи аневризмы восходящего отдела аорты, в том числе синдромы Марфана, Элерса-Данло, Лойса-Дитца и т.п.

2. Инфекционный эндокардит клапанов сердца,

3. Хроническая ревматическая болезнь сердца,

4. Посттравматическая аневризма восходящей аорты,

5. Тяжелые сопутствующие заболевания (инсулинопотребный сахарный диабет, бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких тяжелого течения, заболевания системы крови, аутоиммунные заболевания ревматоидный артрит и т.д.),

6. Системные заболевания соединительной ткани,

7. Беременность и/или период лактации,

8. Онкологические заболевания.

В группу сравнения для оценки клинических параметров было отобрано 116 лиц с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, и не имеющих АВОА. Контрольную группу для определения распределения полиморфизмов генов составили 227 лиц без АВОА в возрасте 24 - 65 лет (средний возраст 34 ± 14 лет, соотношение мужчин : женщин = 5 : 7). В качестве контрольных образцов для секвенирования гена *ACTA2* в количестве 51 были взяты у той же группы.

У 66 больных с АВОА, отобранных для хирургического лечения, проводился интраоперационный забор участков стенки восходящей аорты. Контрольная группа для оценки нормального уровня матриксных металлопротеиназ и компонентов внеклеточного матрикса представлена биопсийным материалом от 15 доноров ортотопической трансплантации сердца.

Контрольные группы и группа пациентов с АВОА были сопоставимы по основным демографическим характеристикам.

Таблица 1 - Клиническая характеристика подгрупп

Показатель	БАК N=150	ТАК N=185	Группа сравнения N=116
Возраст, лет	52,3 ± 0,9	57,9 ± 0,7*** †††	50,6 ± 1
Пол м:ж	3,3:1***	2,3:1**	1,2:1
ИМТ, кг/м ²	27,5 ± 0,4	28,6 ± 0,3 †	28,6 ± 0,5
Курение, %	45%	44%	55%
Сахарный диабет, %	10%	10%	17%
«Офисное» САД, мм рт.ст.	124 ± 1***	129 ± 1 †††	132 ± 2
«Офисное» ДАД, мм рт.ст.	77 ± 1***	78 ± 1**	82 ± 1
Терапия			
Статины, %	21%	25%*	15%
БАБ, %	52%*	53%**	40%
ИАПФ или АРА, %	48%**	63%††	60%
БКК, %	23%†††	9%	0
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,39 ± 0,08*	5,6 ± 0,08	5,73 ± 0,13
ОХС, ммоль/л	4,7 ± 0,1***	4,8 ± 0,09***	5,4 ± 0,1
ТГ, ммоль/л	1,47 ± 0,11	1,48 ± 0,09	1,66 ± 0,1
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,16 ± 0,04*	1,15 ± 0,03***	1,34 ± 0,04

ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,93 ± 0,14**	2,96 ± 0,09**	3,37 ± 0,11
Гомоцистеин, мкмоль/д	14,1 ± 0,7	13,9 ± 0,3	13,2 ± 0,6
Инсулин, пмоль/л	74 ± 9	79 ± 5	89 ± 9
НОМА IR	2,7 ± 0,4	2,9 ± 0,2	3,6 ± 0,5
Креатинин, ммоль/л	82 ± 2	87 ± 2	80 ± 2
СРБ, мг/мл	5,7 ± 1,9	15,9 ± 4,2	3 ± 0,4

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ-аспартатаминотрансфераза, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, КА- коэффициент атерогенности, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АРА-антагонист рецепторов ангиотензина II, СРБ-С-реактивный белок, НОМА IR индекс инсулинорезистентности. Данные представлены в виде «средняя ± стандартная ошибка средней». Значимость различий по сравнению с контролем: *- p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001. Значимость различий между БАК и ТАК: † - p < 0,05, †† - p < 0,01, ††† - p < 0,001

2.2. Инструментально-лабораторные методы исследования

2.2.1. Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование выполнялось на приборе VIVID 7 Dimension (General Electric, США) по стандартизованному протоколу согласно рекомендациям Европейского общества по эхокардиографии [100]. Для оценки корня и проксимального отрезка восходящей аорты в соответствии с

рекомендациями Европейской ассоциации эхокардиографии по патологии грудной аорты применялась парастернальная позиция по длинной оси в В-режиме [101]. Все измерения выполнялись во время фазы диастолы.

Корень аорты визуализирован в нескольких межреберных промежутках на различном расстоянии от правого и левого краев грудины. Для измерений был использован метод «от внутреннего края к внутреннему краю» в позициях, в которых диаметр аорты имел максимальные значения.

Индекс диаметра корня аорты рассчитывался как отношение наибольшего диаметра аорты к площади поверхности тела.

Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (по Simpson) оценивались в В-режиме из апикальной четырехкамерной позиции (A4C) [100].

Диагноз пролапса митрального клапана устанавливался при смещении створок клапана за линию кольца более чем на 2 мм в парастернальной позиции по длинной оси в фазу систолы [102].

Степень митральной и аортальной недостаточности оценивались по методу PISA с определением ширины струи (*vena contracta*) и объема регургитации в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации [103].

Морфология и степень раскрытия АК были оценены из парастернальной позиции по короткой оси и из апикальной 4-х камерной позиции [103]. Аортальный стеноз считался тяжелым при скорости трансортального кровотока более 4,0 м/с и/или среднем градиенте выше 40 мм рт.ст. При наличии двух комиссур и двух створок аортальный клапан характеризовался как бicuspidальный.

2.2.2. Мультиспиральная компьютерная томография грудного и брюшного отделов аорты с контрастированием

Для оценки истинных размеров аорты всем пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная томография грудного и брюшного отделов аорты с внутривенным контрастированием (МСКТ).

МСКТ аортография выполнялась на аппарате Siemens Somatom Definition flash 128 (Германия) в режиме синхронизации с ЭКГ с использованием контрастного препарата Омнипак (рисунок 1).

Стандартный протокол включал в себя нативное исследование с толщиной среза 2 мм и последующее сканирование во время артериальной фазы с внутривенным болюсным введением контраста в объеме 100-150 мл со скоростью 4-5 мл/с и толщиной среза 1 мм. Контрастировалась аорта и ее крупные ветви от уровня отхождения сонных артерий до середины бедра.

Полученная серия исследований в дальнейшем использовалась при построении двумерных MPR и трехмерных реконструкций для оценки анатомических особенностей аорты.

Диаметр аорты измерялся перпендикулярно продольной оси (оси потока) в стандартных точках, включающих в себя: синусы Вальсальвы, синотубулярное соединение, восходящий отдел на уровне бифуркации ствола легочной артерии, дугу аорты сразу проксимальнее зоны отхождения брахиоцефального ствола, нисходящий отдел на уровне бифуркации ствола легочной артерии. Измерение диаметра брюшной аорты проводилось на уровне отхождения чревного ствола.

Диссекция аорты диагностировалась при наличии «ложного» просвета и/или интимо-медиального лоскута.



Рисунок 1 - МСКТ аортография грудного отдела аорты с построением MPR реконструкции и измерением максимального диаметра АВОА.

2.2.3 Аппланационная тонометрия

Измерение артериального давления (АД) было выполнено после 15-минутного отдыха в положении лежа при помощи автоматического электронного тонометра OMRON M3 Expert (Япония).

Исследование показателей жесткости сосудистой стенки методом аппланационной тонометрии проводилось на приборе SphygmoCor (Atcor Medical, Австралия). При помощи специального датчика последовательно регистрировались пульсовые волны в проекции левой общей сонной и левой общей бедренной артерии одновременно с записью ЭКГ. На основании дистанции, измеренной между точками и умноженной на 0,8, прибор рассчитывает скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). За норму принимались значения СРПВ менее 10 м/с [104].

Стандартный протокол исследования включал в себя также измерения центрального систолического артериального давления (цСАД), центрального диастолического артериального давления (цДАД), центрального пульсового давления (ЦПД) = цСАД - цДАД, Для оценки влияния отраженной волны

использовались давление аугментации (ДА), а также индекс аугментации (ИА), рассчитанные прибором автоматически.

$$\text{ИА} = \text{ДА} / \text{ЦПД} \times 100\%$$

2.2.4. Зимография и вестерн-блот

Перед выполнением исследования образцы стенки грудной аорты размерами 1,0 x 0,5 см были гомогенизированы в 400 мкл трис-буфера. После центрифугирования гомогенизированных фрагментов аорты концентрация белков в них оценивалась методом Брэдфорда с целью стандартизации исследуемых образцов. Относительное содержание ММП 2 и 9 в стенке аорты определялось с помощью метода вестерн-блотт (рисунок 2) В качестве первых антител были выбраны антитела к ММП 2 и 9. В качестве вторых антител использовались антитела, меченые пероксидазой хрена (Chemicon, USA, AP160A). Концентрация изучаемых веществ выражалась в условных единицах, которые используются в программе QuantiScan. Активность ММП 2 и 9 оценивалась при помощи субстрат-специфической зимографии и выражалась в условных единицах (рисунок 2).

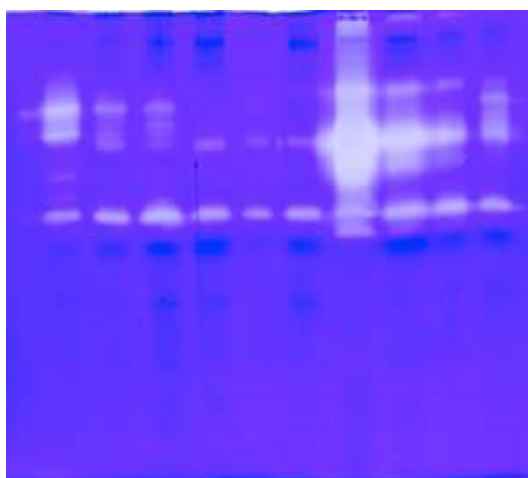


Рисунок 2 - Исследование активности матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов в стенке аорты методом зимографии.

2.2.5. Выделение ДНК

Выделение геномной ДНК из образцов цельной крови выполнялось с использованием колонок QIAamp blood mini kit QIAGEN (Германия). Первым этапом выполнялось удаление белкового компонента с помощью добавления протеиназы. Далее путем последовательного центрифугирования с двумя буферными растворами осуществлялось осаждение ДНК на мембрану «колонок». Заключительным этапом проводилось растворение полученной ДНК в дистиллированной воде.

Концентрация ДНК измерялась с помощью прибора Nano Drop 1000 (Thermo Scientific, США) и колебалась от 10,1 до 44,4 нг/мкл. Отношение 260/280, отражающее загрязнение образцов белками, имело значения от 1,12 до 2,06. Отношение 260/230, отражающее загрязнение образцов различными органическими соединениями, составило от 1,16 до 1,77.

2.2.6. Полимеразная цепная реакция

Генотипирование (rs514921 в гене *MMP1*, rs2285053 в *MMP2*, rs 11697325, rs2274755, rs17599 в *MMP9*, rs675 392 и rs2252070 в *MMP13*) выполнено с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР) с помощью аллель-специфичных праймеров с флуоресцентными зондами на амплификаторе 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems, США) (рисунк 3).

Амплификация проводилась в конечном объеме реакционной смеси, равной 25 мкл, с использованием набора реагентов TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США), а также готового раствора для амплификации TaqMan Gold PCR RT Kit (Applied Biosystems, США).

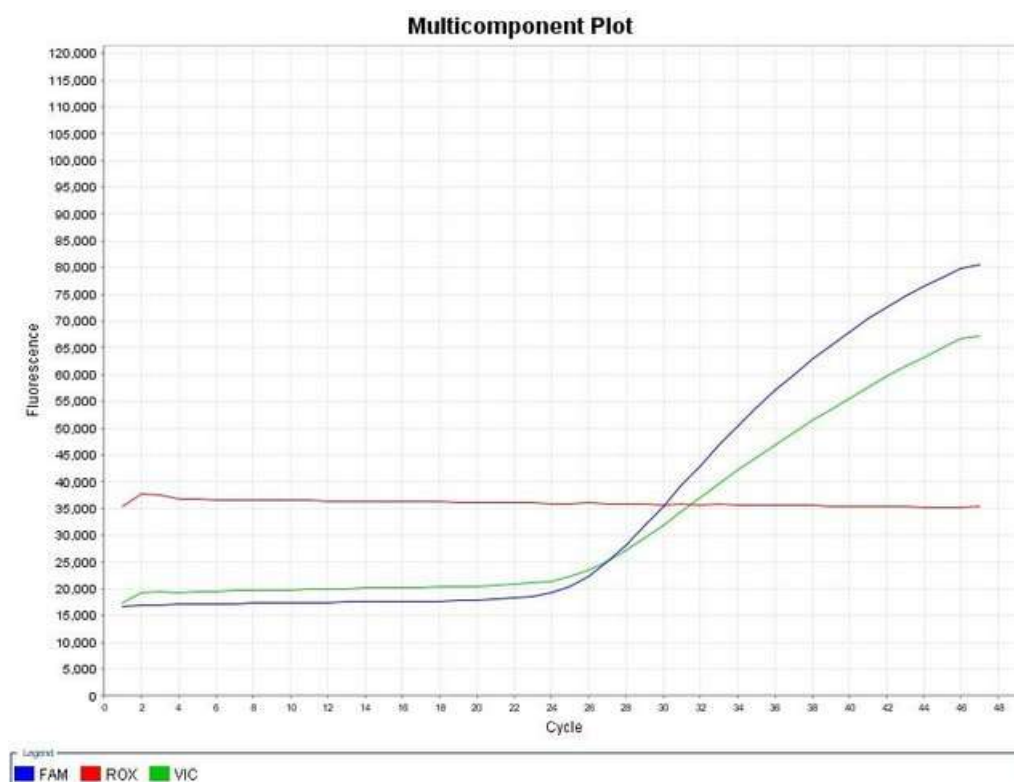


Рисунок 3 - Генотипирование ДНК методом ПЦР в реальном времени.

2.2.7. Секвенирование нового поколения

Для выявления мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов гена гладкомышечного актина *ACTA2* в данной работе использовался вариант секвенирования нового поколения – пиросеквенирование на приборе GS Junior (Roche, США).

Выявление генетических вариантов гена *ACTA2* проводилось в два этапа. На первом этапе геномную ДНК пациентов объединяли по схеме «перекрывающиеся пулы», а объединенную ДНК использовали для амплификации и последующего секвенирования целевых областей по технологии Roche 454. Способ перекрывания пулов позволяет идентифицировать полиморфные сайты и либо идентифицировать своих носителей, либо сузить список операторов до нескольких кандидатов.

На смесях образцов ДНК («пулах») были выполнены ПЦР реакции с использованием праймеров, которые амплифицировали 8 экзонов гена *ACTA2* и прилегающие к ним интроны (рис 4).

Для каждой пары праймеров была характерна следующая структура (в направлении 5'-3'). Прямой праймер: 1) адаптерная последовательность А – ССАТСТСАТСССТГCGTGTCTCCGAC; 2) ключевая последовательность TCAG; 3) мультиплексный идентификатор (MID), различный для групп «аневризма» и «контроль»; 4) ген-специфичный участок. Обратный праймер: 1) адаптерная последовательность В – ССТАТССССТGTGTGCCTTGGCAGTC; ключевая последовательность TCAG; 3) ген-специфичный фрагмент. Каждому экзону были созданы пары праймеров, амплифицировавших участки как в прямом, так и в обратном направлении, так как при использовании набора Lib-L, использованного для секвенирования в данной работе, возможно проведение пиросеквенирования только с одного конца. Это дало возможность получить перекрывающиеся прочтения для каждого экзона, что увеличило точность выявления однонуклеотидных замен. В совокупности для каждого экзона было создано 6 праймеров. Последовательности ген-специфичных праймеров представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Праймеры для амплификации экзонов гена *ACTA2*

ACTA2_Ex02F	GCTCACGAGAACACATGATATGCC
ACTA2_Ex02R	GGCAGACTTTGTATCTGATAGATGCC
ACTA2_Ex03F	GCAGAATTTTGCTTAAGAGCATAGTGG
ACTA2_Ex03R	TAAAAGTACAGTTGAGCAATGTGAGCC
ACTA2_Ex04F	ATAAAACCATGGACACATGCATGAG
ACTA2_Ex04R	GATGCAAGTACTTTCAAGCTGTTCC
ACTA2_Ex05F	CACSTTCATTTCTCCTTTTAACGTG
ACTA2_Ex05R	GCATGTGATAGGAGAGGTGAGG
ACTA2_Ex06F	TCTTCCCCGAGCCCTGTC

ACTA2_Ex06R	GGGTGTCTATAACTGTTCTCCTCAAG
ACTA2_Ex07F	CCTGGTGGCCCTACTACGTC
ACTA2_Ex07R	CATCATACACCATGAATGCTTTGGG
ACTA2_Ex08F	TTGTCTCTCAGACAGGTGGTTCC
ACTA2_Ex08R	ACTGAAAGTAGCTGACAGACAAGG
ACTA2_Ex09F	GGTCCTGCCAAGAACATGACAC
ACTA2_Ex09R	CAGAACCGAAGTGCAGCTCC

Примечание: Ex – экзон, F – прямой праймер, R – обратный праймер.

При амплификации экзонов гена *ACTA2* использовалось 4 варианта комбинации праймеров (рисунок 4). К праймерам, имеющим адаптерную часть А, присоединены идентификаторы (MID). Указанные праймеры применялись для амплификации на смеси ДНК из группы АВОА или контрольной группы. Обратный праймер, имеющий адаптерную часть В, был одинаковым для всех групп. Ген-специфичные фрагменты праймеров присоединялись к адаптерным частям А и В в прямом или обратном направлении.

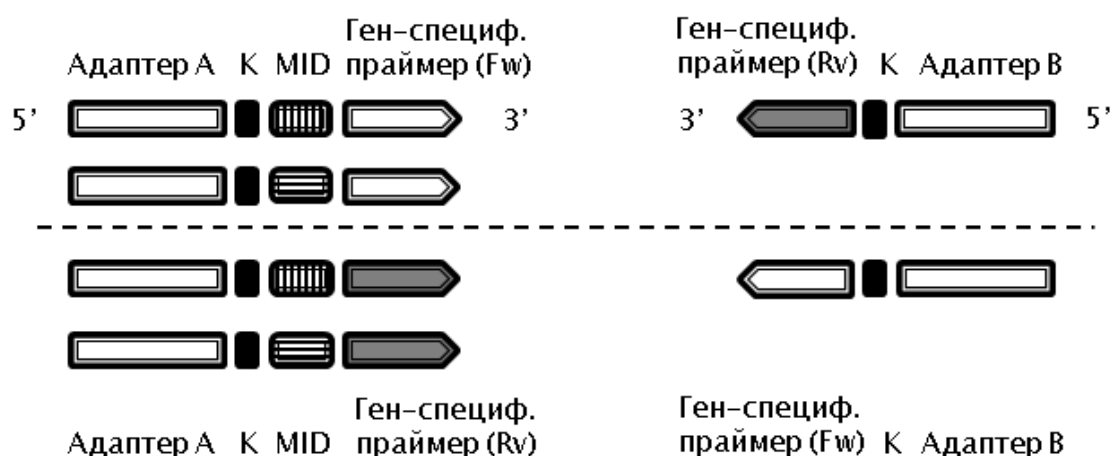


Рисунок 4 - Структура праймеров, использованных в работе.

ПЦР проводилась на приборе Bio-Rad C1000 (Bio-Rad, США) с применением следующей программы: 95 С – 5 минут; 35 циклов (95 С – 30 секунд, 60 С – 30 секунд, 72 С – 45 секунд); 72 С – 5 минут. Для амплификации

применялись реактивы Encyclo Plus PCR kit (Евроген, Россия). Для каждой реакции (50 мкл) брали 1 мкл смеси ДНК (с концентрацией 50 нг/мкл), 5 мкл реакционного буфера, 1 мкл смеси нуклеотидов, 0,5 мкМ каждого праймера, и 1 мкл смеси полимераз Encyclo.

Аmplифицированные участки были визуализированы после электрофореза в 1%-ном агарозном геле в буфере TAE и сфотографированы с помощью системы документирования гелей GelDoc XR+ (Bio-Rad, США). Их концентрация определялась путем сравнения с маркером молекулярного веса «100+ bp DNA Ladder» (Евроген, Россия) в программе TotalLab (TotalLab, Великобритания). Участки, соответствующие каждому экзону в прямом и обратном направлениях, а также содержащие идентификаторы, смешивались в эквимольном количестве и очищены экстракцией из геля с абсорбцией на порошковом диоксиде кремния («Silica») (2 раза). Содержание фрагментов после их очистки оценивали с помощью флуориметра Qubit (Life Technologies, США). Далее выполнялась эмульсионная ПЦР по протоколу Lib-L и полученные библиотеки секвенировали на GS Junior (Roche, Швейцария) по протоколу производителя.

Далее из «сырых данных», полученных в результате секвенирования, были удалены технические последовательности и последовательности ненадлежащего качества при помощи программного обеспечения, поставляемого с прибором GS Junior. После этого было проведено разделение «очищенных» последовательностей по экспериментальным группам с помощью скрипта Barcode Splitter из пакета FASTX-Toolkit версия 0.0.13 (http://hannonlab.cshl.edu/fastx_toolkit/)

На завершающем этапе было проведено сравнение полученных последовательностей с базой данных NCBI, *Homo sapiens* chromosome 10, GRCh38 Primary Assembly, NC_000010.11: 88935074..88991390.

2.3. Статистические методы обработки полученных данных

Статистический анализ данных проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для параметров, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости принят на уровне $p < 0,05$. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали с помощью непараметрического критерия Спирмена. Для анализа номинальных данных применялись различные варианты критерия хи-квадрат и критерия Фишера. Для оценки независимого влияния на количественные показатели качественных факторов применялась процедура однофакторного дисперсионного анализа, для показателей с ненормальным распределением — непараметрические критерии: Краскела–Уоллиса и Мана Уитни. Для оценки отношения шансов (ОШ) были использованы многофакторные модели бинарной логистической регрессии с построением 95% - доверительных интервалов (ДИ). Для характеристики ассоциаций между показателями жесткости сосудистой стенки и клиническими параметрами был использован линейный множественный регрессионный анализ.

ГЛАВА 3. Результаты

3.1. Клиническая картина пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты

Всего в исследование вошло 335 пациентов с АВОА. Основная группа условно была разделена на две подгруппы: больные БАК и с ТАК (соотношение 1:1,2 соответственно). Во исследуемых подгруппах и контрольной группе преобладали мужчины, однако в подгруппе с БАК соотношение было выше (3,3:1 у БАК по сравнению с 2,3:1 у ТАК и 1,2:1 в контроле). Больные с АВОА и ТАК были старше лиц с БАК. Средний возраст составлял $57,9 \pm 0,7$ и $52,3 \pm 0,9$ лет, соответственно (таблица 1).

Максимальный диаметр аорты оказался значимо больше у лиц с ТАК по сравнению с пациентами, имеющими БАК (55 ± 1 мм против 52 ± 1 мм соответственно; $p = 0,01$). Диссекция восходящего отдела аорты встречалась у 15% пациентов.

Сочетание АВОА с дефектом межпредсердной перегородки выявлено у 1% больных, с открытым артериальным протоком – у 0,5%, дефект межжелудочковой перегородки – в 0,25% случаев. У 1% пациентов с АВОА, имеющих БАК, выявлена коарктация аорты.

Наличие тяжелого аортального стеноза имело место у 21% больных, в основном у больных с БАК (соотношение БАК и ТАК = 7:1) ($\chi^2 = 63$; $p < 0,001$).

Ведущими клиническими симптомами АВОА были одышка (57%), боли в груди (49%), сердцебиения (43%), осиплость голоса (6,5%), синкопальные (5%) и пресинкопальные состояния (11%), в одинаковой степени представленные среди лиц с диссекцией и пациентов с неосложненной АВОА, а также нарушение глотания (3% случаев).

Из сопутствующей патологии 3% больных ранее переносили острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). У 8% в анамнезе имело место

указание на транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (сопоставимо в группах с диссекцией и неосложненной АВОА). ИБС встречалась у 26% пациентов; в ряде случаев одномоментно выполнялась реваскуляризация миокарда – АКШ у 9%, ангиопластика со стентированием у 7% больных Сахарный диабет имелся у 9,5% больных, атеросклероз артерий нижних конечностей – у 3%.

Профессиональным спортом в определенный период жизни занимались 7% лиц с АВОА, тяжелой атлетикой – 3%, при этом во всех случаях имела место неосложненная аневризма.

Среднее время от выявления АВОА до операции составило $3,2 \pm 0,4$ лет (от 0 до 28 лет максимально), а при наличии расслоения – в 2 раза меньше – $1,6 \pm 0,4$ (0 до 12 лет), $p = 0,03$.

3.2. Результаты эхокардиографии

По данным дооперационной трансторакальной эхокардиографии с поправкой на пол и возраст по сравнению с контрольной группой у пациентов с АВОА наблюдалось расширение левого желудочка: увеличение конечно-систолического размера левого желудочка (КСР), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР) и конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО). Результаты эхокардиографии представлены в таблице 3. Также отмечалась гипертрофия левого желудочка, значительно более выраженная у пациентов с БАК. Различия в ремоделировании миокарда были связаны с отличиями в распределении патологии АК — у пациентов с БАК чаще встречался аортальный стеноз ($\chi^2 = 91$, $p < 0,001$), а у лиц с ТАК — аортальная недостаточность ($\chi^2 = 7$, $p = 0,007$).

У больных с ТАК в сравнении с лицами, имеющими БАК, диаметр синусов Васильевых, синотубулярного отдела восходящей аорты и диаметр легочной артерии были выше ($p < 0,001$ и $p = 0,002$). Не установлено различий между подгруппами БАК и ТАК в диаметре аорты на уровне фиброзного кольца аортального клапана и диаметре восходящего отдела аорты дистальнее синотубулярного соединения.

Таблица 3 - Результаты эхокардиографического исследования у пациентов с неосложненной аневризмой восходящего отдела аорты.

Показатель	БАК n=125	ТАК n=172	Группа сравнения n=116
КДР, мм	59 ± 1***	58 ± 1***	51 ± 1
КСР, мм	37 ± 1***	38 ± 1***	33 ± 1
КДО, мм	180 ± 8***	188 ± 7***	115 ± 5
КСО, мм	71 ± 5***	80 ± 5***	39 ± 3
МЖП, мм	13,7 ± 0,3***†††	12,2 ± 0,2***	10,8 ± 0,2
ЗС, мм	12,6 ± 0,2 *** †††	11,7 ± 0,1***	10,4 ± 0,2
ФВ, %	62 ± 1**	60 ± 1***	67 ± 1
Максим. градиент на АК, мм рт.ст.	48 ± 4*** †††	13 ± 1	12 ± 3
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	43 ± 3 **†††	19 ± 5**	-
АН 3-4 степени, %	30% ***	39%***	5%
Диаметр легочной артерии, мм	24,4 ± 0,4 ***	26,2 ± 0,3 *** ††	20,2 ± 0,3
Рла, мм рт.ст.	39 ± 1†	35 ± 1	27 ± 0
На уровне синусов Вальсальвы, мм	43,0 ± 0,6***	47,4 ± 0,7*** †††	33,1 ± 0,3
На уровне фиброзного кольца АК	26,4 ± 0,4	27,2 ± 0,6	25,2 ± 1,7
В восходящем отделе	51,2 ± 0,9	52,2 ± 0,9	33,6 ± 0,5

Примечание: АК – аортальный клапан, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО -

конечно-систолический объем левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка левого желудочка, ФВ – фракция выброса левого желудочка, АН – аортальная недостаточность, Р ла – давление в легочной артерии. Данные представлены в виде «средняя \pm стандартная ошибка средней»). Достоверность различий по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$. Значимость различий между подгруппами БАК и ТАК: † - $p < 0,05$, †† - $p < 0,01$, ††† - $p < 0,001$

3.3. Результаты компьютерной томографии

Согласно результатам компьютерной томографии грудного и брюшного отдела аорты с поправкой на площадь поверхности тела у пациентов с неосложненной АВОА, максимальный диаметр аорты (непосредственно размер аневризмы) был выше у пациентов с ТАК, что отражает отличия в отборе на оперативные вмешательства для пациентов с БАК и ТАК (таблица 4.). У пациентов с неосложненной АВОА и ТАК аорта была шире на уровне синусов Вальсальвы, в нисходящем и брюшном отделах. Наибольшая разница между группами отмечалась в диаметре нисходящей и брюшной аорты ($p < 0,001$).

Таблица 4 - Результаты МСКТ аортографии у пациентов с неосложненной аневризмой восходящего отдела аорты.

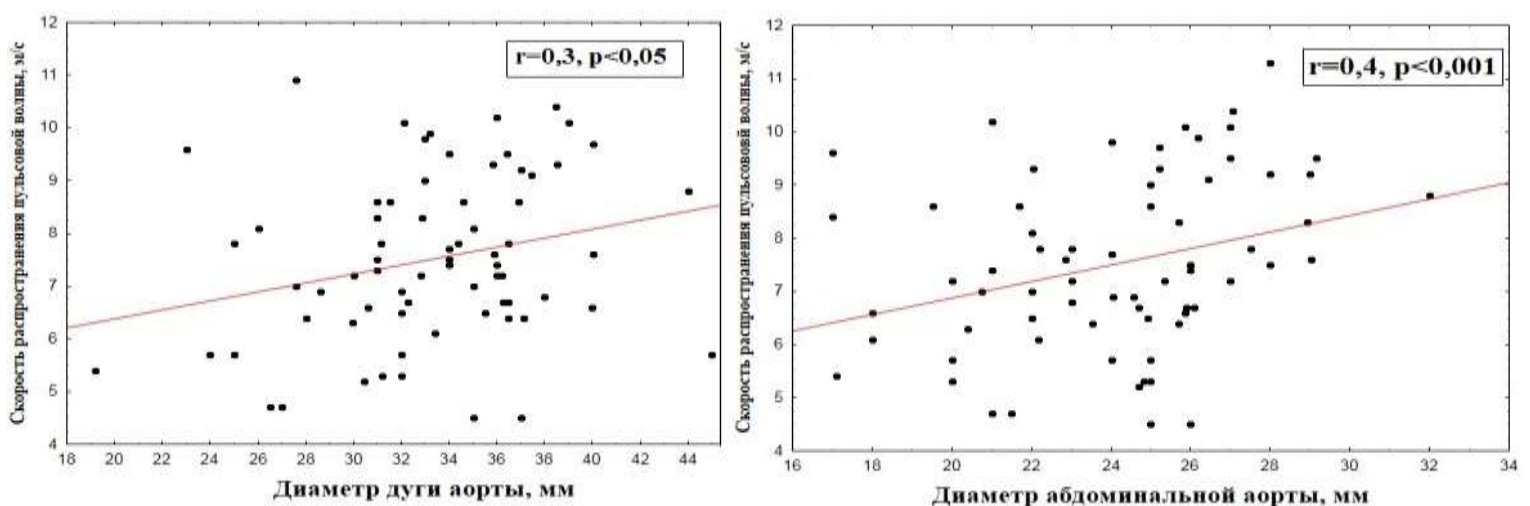
Показатель	БАК n=83	ТАК n=105
Максимальный диаметр аорты, мм	52,2 \pm 0,7	55,2 \pm 0,9**
Диаметр аорты		
На уровне синусов Вальсальвы, мм	45,0 \pm 0,9	48,7 \pm 0,9*
В восходящем отделе, мм	50,7 \pm 1,1	49,3 \pm 0,9

На уровне дуги аорты, мм	$33,7 \pm 0,8$	$34,4 \pm 0,5$
В нисходящем отделе, мм	$27,9 \pm 0,9$	$31,3 \pm 0,7^{***}$
В брюшном отделе, мм	$23,5 \pm 0,4$	$26,8 \pm 0,7^{***}$

Данные представлены в виде «средняя \pm стандартная ошибка средней». Значимость различий между подгруппами БАК и ТАК: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

3.4. Результаты аппланационной тонометрии

По данным аппланационной тонометрии, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) была выше у пациентов с АВОА и ТАК, у которых в 13% случаев СРПВ превышала 10 м/с (Таблица 5). Рост СРПВ прямо коррелировал с диаметром аорты на уровне дуги ($r = 0,3$, $p = 0,006$) и в абдоминальном отделе ($r = 0,4$, $p < 0,001$) (рисунок 5). Также была выявлена прямая корреляция между СРПВ и содержанием ММП 2 и 9 в сыворотке крови у пациентов с АВОА ($r = 0,7$; $p = 0,04$ и $r = 0,8$; $p = 0,02$, соответственно). Кроме того, была выявлена ассоциация СРПВ с концентрацией ММП 1 в ткани аорты у больных с ТАК ($r = 0,9$, $p = 0,05$).



а)

б)

Рисунок 5 - Зависимость скорости распространения пульсовой волны от диаметра дуги аорты (а) и диаметра абдоминальной аорты (б)

Таблица 5 - Результаты апплантационной тонометрии у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты

Показатель	БАК n=27	ТАК n=78	Группа сравнения n=46
Центральное САД, мм рт.ст.	130 ± 6	133 ± 2	133 ± 4
Центральное ДАД, мм рт.ст.	79 ± 3	79 ± 2	75 ± 2
Центральное ПД, мм рт.ст.	55 ± 6	55 ± 2	58 ± 3
Давление аугментации, мм рт.ст.	14 ± 1	13 ± 1	13 ± 1
СРПВ, м/с	6,6 ± 0,3*	7,8 ± 0,2††	7,7 ± 0,3
СРПВ>10м/с, n (%)	0	9 (13%)	7 (15%)

Примечание: ПД - пульсовое давление, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, СРПВ - скорость распространения пульсовой волны. Данные представлены в виде «среднее ± стандартная ошибка среднего». Значимость различий между БАК и контрольной группой: * - $p < 0,05$, между БАК и ТАК: ††- $p < 0,005$.

Основными параметрами, которые оказывали влияние на СРПВ, были артериальная гипертензия и возраст (Табл.6)

Таблица 6 - Коэффициенты регрессии, полученные с помощью процедуры пошаговой регрессии для СРПВ ($p < 0,0001$; $R = 0,25$; $Adj R^2 = 0,21$, $F=7,3$)

Показатель	β	Ст. ошибка β	P
Мужской пол	0,15	0,3	0,7
Возраст	0,06	0,02	0,0008

Индекс массы тела	0,02	0,03	0,5
Курение	-0,0009	0,3	0,9
Артериальная гипертензия	1,13	0,4	0,005
Сахарный диабет	0,8	0,4	0,03

3.5. Характеристика группы хирургического лечения

В группу хирургического лечения вошло 66 человек с АВОА, у которых был взят интраоперационный материал аорты. Клиническая характеристика группы хирургического лечения представлена в таблице 7. Средний возраст больных, отобранных для оперативного лечения, был сопоставим в двух подгруппах и составил 57 ± 1 лет для пациентов с БАК и 58 ± 2 лет для ТАК. В обеих подгруппах преобладали мужчины в соотношениях 2,2:1 и 2,5:1 для БАК и ТАК, соответственно. В 16% случаях, помимо протезирования аорты, проводилось коронарное шунтирование. Максимальный диаметр восходящей аорты на момент оперативного вмешательства составил 54 ± 1 мм у лиц с БАК и 64 ± 3 мм при ТАК. Среднее время от выявления патологии до операции составило $1,9 \pm 0,4$ года.

Подобно общей популяции больных с АВОА, в группе хирургического лечения пациенты с БАК и ТАК отличались по распределению клапанной патологии АК. У больных с БАК максимальный градиент на АК был выше ($p < 0,05$). Общее число пациентов с аортальной недостаточностью (АН) не различалось между группами, но среди пациентов с ТАК АН умеренной и тяжелой степени встречалась чаще ($\chi^2 = 16, p < 0,001$).

Таблица 7 - Клиническая характеристика группы хирургического лечения.

Показатель	БАК n=38	ТАК n=28
Возраст, лет	57 ± 1	58 ± 2
Мужчины/женщины, n%	2,2:1	2,5:1
ИМТ, кг/м ²	29,3 ± 0,9	27,0 ± 0,9
Курение	14 (37%)	5 (18%)
САД офисное, мм рт.ст.	124 ± 2	177 ± 7
ДАД офисное, мм рт.ст.	92 ± 3	91 ± 4
АГ, n (%)	31 (82%)	22 (79%)
Диаметр синусов Вальсальвы, мм	45 ± 2	52 ± 3*
Максимальный диаметр аорты, мм	54 ± 1	64 ± 3
Диаметр восходящей аорты, мм	51 ± 1	53 ± 4
Диаметр дуги аорты, мм	36 ± 2	35 ± 2
Диаметр нисходящей грудной аорты, мм	29 ± 1	33 ± 2
Диаметр абдоминальной аорты, мм	24 ± 1	27 ± 2
Индекс диаметра аорты	27 ± 1	33 ± 2*
Р макс, мм рт.ст.	53 ± 7*	23 ± 5
Р сред, мм рт.ст.	46 ± 5	30 ± 11
АН 3-4 степени	27%	76%*

Примечание: АН – аортальная недостаточность, Р макс – максимальный градиент давления на аортальном клапане, Р сред – средний градиент давления на аортальном клапане. Данные представлены в виде «средняя ± стандартная ошибка средней». Достоверность различий между БАК и ТАК: * - $p < 0,05$.

3.6. Уровни матричных металлопротеиназ в тканях аорты

У всех больных с АВОА было отмечено повышение концентрации как общей, так и латентной ММП 2 в стенке аорты, наиболее значимое у лиц с БАК, а также увеличение концентрации латентной ММП 9 (Таблица 8).

Таблица 8 - Профиль матричных металлопротеиназ в тканях аорты в подгруппах.

	БАК n=38	ТАК n=28	Контроль n=15
ММП2 общ., у.е.	1903 (1460-2741) ***	1766 (997-3134) *	489 (389-1233)
ММП2 акт., у.е.	393 (299-825)	350 (197-635)	272 (187-413)
ММП2 лат., у.е.	1315 (969-1708) ***	1282 (295-1776) *	252 (121-472)
ММП9 общ., у.е.	786 (579-1515)	752 (495-1057)	838 (303-1378)
ММП9 акт., у.е.	534 (351-876)	307 (189-624)	359 (182-845)
ММП9 лат., у.е.	352 (203-755) *	387 (196-648)	207 (106-481)

Примечание: ММП – матричные металлопротеиназы (акт.-активная, общ.-общая, лат.-латентная) в условных единицах измерения. Данные представлены как Ме и квартили Q25; Q75. Достоверность различий по сравнению с контролем: *- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$.

У лиц с АВОА на фоне БАК отмечалось повышение концентрации и активности ММП 9 и ММП 1 (Рисунок 6).

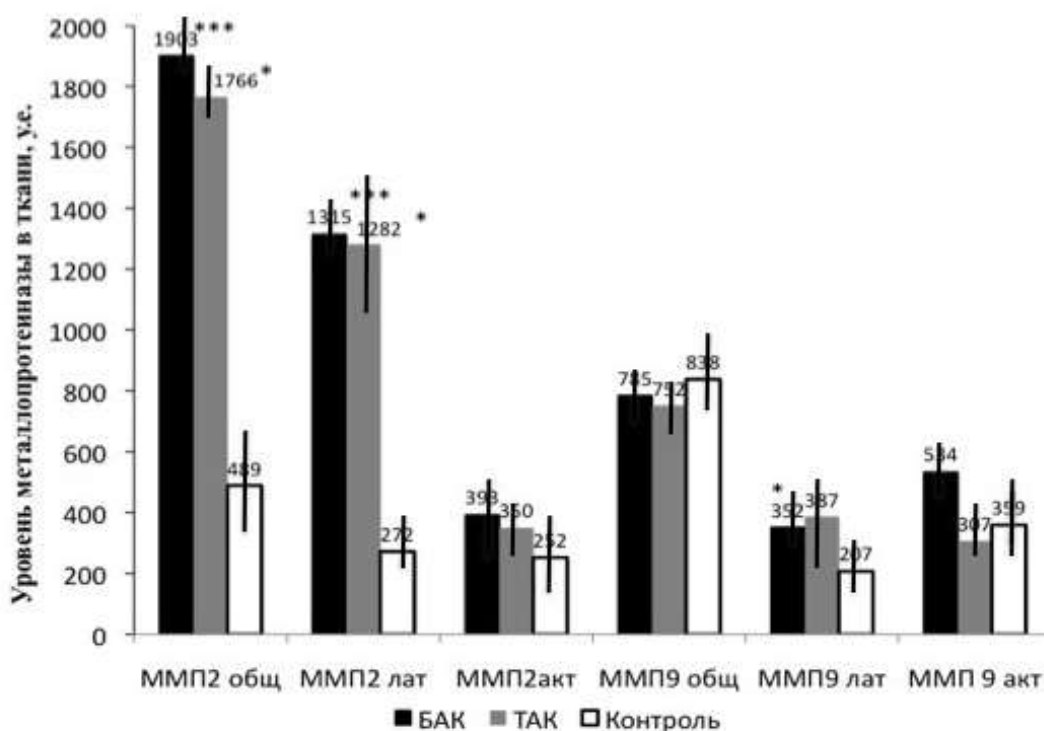


Рисунок 6 - Уровень матричных металлопротеиназ в ткани аорты в подгруппах.

При сопоставлении подгрупп АВОА у пациентов с БАК и ТАК не было выявлено различий в профиле ММП в ткани аорты. Однако, при исключении из анализа группы со значимыми (более 70%) стенозами коронарных артерий, появились отличия между БАК и ТАК в уровне активной ММП 9: 352 (351-897) у.е. против 208 (108-540) у.е. ($p = 0,03$) и ММП 1 активной 31 (24-68) у.е. против 0 у.е. ($p = 0,03$) (Рисунок 7).

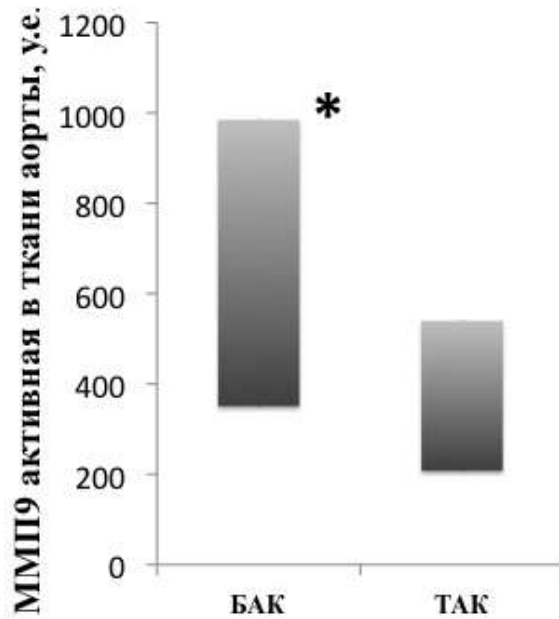


Рисунок 7 - Уровень активной матричной металлопротеиназы 9 типа в ткани аорты в подгруппах АВОА без атеросклероза коронарных артерий.

* Достоверность различий $p = 0,03$.

Также обращала на себя внимание разница в уровнях ММП 9 активной в ткани аорты в зависимости от наличия значимого атеросклероза коронарных артерий в группе ТАК (Рисунок 8)

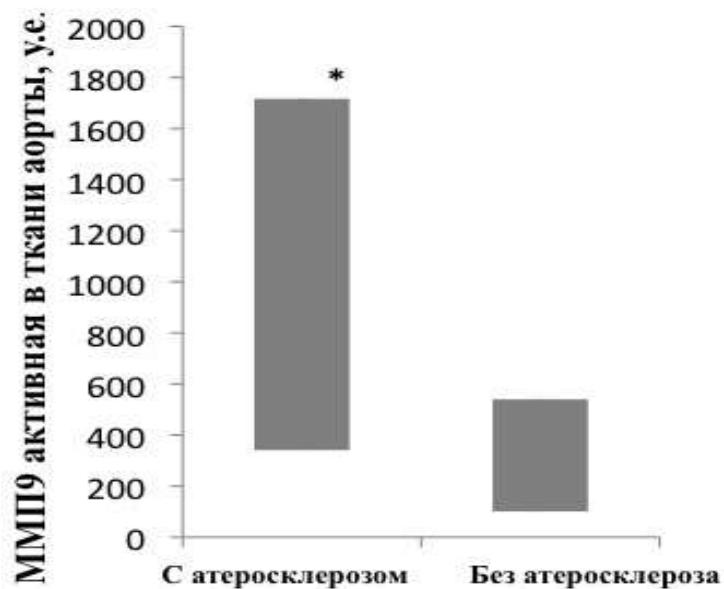


Рисунок 8 - Уровень ММП9 активной в ткани аорты у больных с ТАК в зависимости от наличия атеросклероза коронарных артерий.

*Достоверность различий $p = 0,02$.

Отмечена корреляция между концентрацией ММП 9 латентной в крови и ММП 9 активной в ткани аорты ($r = 0,5$, $p = 0,02$), а также ММП 9 латентной в крови и ММП 1 активной в ткани аорты ($r = 0,7$, $p = 0,04$) (Рис.9)

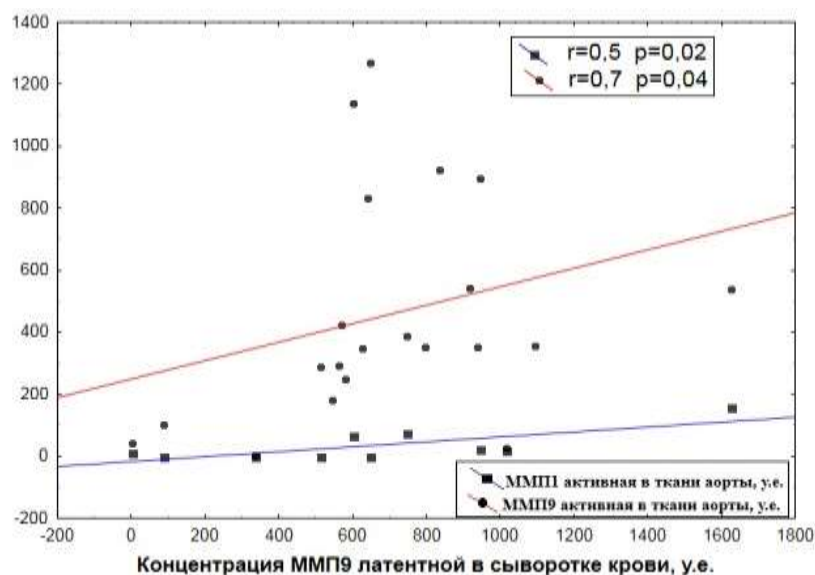


Рисунок 9 - Корреляционная связь между содержанием матричной металлопротеиназы 9 типа в сыворотке крови и активной формы матричных металлопротеиназ 1 и 9 типов в ткани аорты.

3.7. Анализ полиморфизмов генов матричных металлопротеиназ

Независимо от морфологии аортального клапана, выявлена ассоциация генотипа АА гена *MMP9* (rs11697325) с развитием АВОА. При этом генотип АА достоверно чаще встречался у больных с АВОА в сравнении с группой контроля (Табл.9). Лица с генотипом АА имели значительно более высокий риск развития АВОА (ОШ 2,9 ДИ 95% 1,57-5,62).

Максимальный диаметр восходящей аорты также отличался у лиц с различным генотипом rs11697325 гена *MMP9*. Среди пациентов с АВОА наибольший диаметр имели лица с генотипом АА (54 ± 3 мм) ($p = 0,04$) rs11697325 (Рис.10). Носители генотипов АG и GG имели меньший диаметр аорты (50 ± 1 мм и 48 ± 1 мм соответственно). У лиц с АВОА и ТАК при генотипе АА определялся наиболее высокий уровень активной ММП 9 в тканях

аорты ($p = 0,04$).

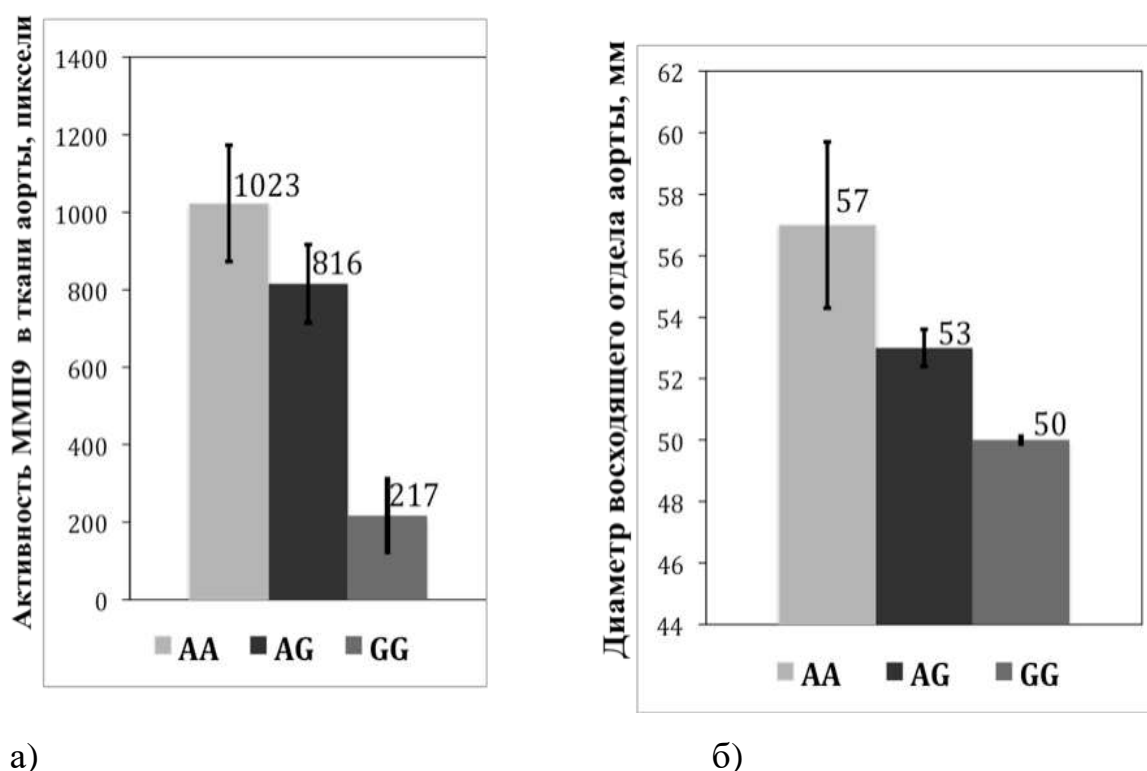


Рисунок 10 - Активность матричной металлопротеиназы 9 типа в ткани аорты ($p=0,04$) (а) и диаметр восходящей аорты ($p=0,04$) б) у пациентов с АВОА в зависимости от генотипа полиморфизма гена *MMP9* rs11697325.

Генотип *CC* rs2285053 *MMP2* чаще выявлялся в группе пациентов с АВОА (Табл.9).

Имелись различия и в распределении генотипов полиморфных вариантов гена *MMP13* rs2252070 . В сравнении с контролем в группе больных с АВОА достоверно чаще встречались носители аллеля А (Табл.9).

Проанализирована подгруппа пациентов, имеющих одновременно два полиморфных варианта генов *MMP* с повышенным риском АВОА –генотип *AA* rs11697325 *MMP9* и генотип *CC* rs2285053 *MMP2*. Максимальный диаметр аорты у лиц с сочетанием полиморфных вариантов не отличался от такового у носителей одного генетического варианта (58 ± 14 мм против 54 ± 17 мм соответственно, $p=0,5$).

Распределение генотипов других SNP *MMP13* (rs675392), *MMP9* (rs 2274755, rs 17577) и *MMP1* (rs514921) в группе больных с АВОА и контрольной группе не имело значимых различий (Табл. 9).

Таблица 9 - Распределение полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ.

Ген	SNP	Генотипы	Группа n=309	Контроль n=321	χ^2	ОШ (ДИ)	p
MMP9	rs11697325	AA	37 (12%)	14 (4%)	12	2,9 (1,57-5,62)	<0,001
		AG	218 (71%)	262 (82%)			
		GG	54 (17%)	45 (14%)			
	rs17577	AA	8 (3%)	5 (2%)	2,0	0,6 (0,19-1,8)	0,4
		AG	94 (30%)	116 (36%)			
		GG	207 (67%)	200 (62%)			
	rs2274755	GG	201 (65%)	211 (66%)	0,03	1 (0,7-1,3)	0,8
		GT	99 (32%)	104 (32%)			
		TT	9 (3%)	6 (2%)			
MMP2	rs2285053	CC	263 (85%)	245 (76%)	7,8	1,8 (1,2-2,7)	0,005
		CT	44 (14%)	74 (23%)			
		TT	2 (1%)	2 (1%)			
MMP1	rs514921	AA	176(57%)	179 (56%)	0,07	1 (0,8-1,4)	0,8
		AG	120 (39%)	125 (39%)			
		GG	14 (4%)	17 (5%)			

MMP1 3	rs2252070	AA	34 (11%)	49 (15%)	*2,9	*1,3 (0,9-1,8)	0,02
		AG	143 (46%)	113 (35%)			
		GG	132 (43%)	159 (50%)			
	rs 675 392	CC	88 (28%)	115 (36%)	3,8	0,7 (0,5-1,0)	0,06
		CG	153 (50%)	149 (46%)			
		GG	68 (22%)	57 (18%)			

*расчеты для аллеля А rs2252070 гена *MMP13*

3.8. Характеристика пациентов с расслоением восходящего отдела аорты

3.8.1. Сравнение групп с расслоением восходящей аорты и неосложненной аневризмой восходящего отдела аорты

Клиническая характеристика групп с ДВОА и неосложненной АВОА представлена в таблице 10.

Согласно данным морфологического исследования, у большинства пациентов с диссекцией обнаруживался неизмененный ТАК. БАК встречался лишь у 5 (10%) больных с ДВОА. В группе же с неосложненной АВОА больные с БАК составили около 50%. Такие отличия в количестве больных с БАК в группах с диссекцией и без нее могут отчасти объясняться более частой патологией аортального клапана при БАК, требующей одномоментного вмешательства на аорте, а также более жесткими показаниями к операции при расширении восходящей аорты на фоне БАК согласно существующим рекомендациям. Таким образом, пациенты с БАК чаще подвергаются плановым хирургическим вмешательствам.

Таблица 10 - Клинические характеристики пациентов и уровни матриксных металлопротеиназ в тканях аорты лиц с неосложненной аневризмой восходящей аорты и расслоением восходящей аорты.

Показатель	Пациенты с ДВОА М ± m n=50	Пациенты с неосложненной АВОА М ± m n=285
Средний возраст, лет	56 ± 1	54 ± 2
Мужчины, n (%)	36 (72%)	210 (74%)
ИМТ, кг/м ²	27,6 ± 0,6	28,2 ± 0,3
Курение, n (%)	21 (42%)	125 (44%)
Сахарный диабет, n (%)	1 (2%)	34 (12%) *
Максимальное САД, мм.рт.ст.	176 ± 6	168 ± 2
Максимальное ДАД, мм.рт.ст.	97 ± 3	94 ± 1
Офисное САД, мм.рт.ст.	128 ± 2	127 ± 1
Офисное ДАД, мм.рт.ст.	77 ± 2	78 ± 1
Максимальный диаметр аорты, мм	59,2 ± 1,5 *	53,7 ± 0,6
Индекс диаметра аорты, мм/м ²	30,4 ± 0,9	26,9 ± 0,4
Максим. градиент на АК, мм рт.ст.	11 ± 1	31 ± 2*
АН 3-4 степени, %	55%*	35%
БАК, %	16%	50 %*
СРБ, мг/мл	48,2 ± 14,9*	4,9 ± 0,9
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,6 ± 0,7	14,0 ± 0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 0,2	5,5 ± 0,1

Общий холестерин, ммоль/л	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,1
ЛПНП, ммоль/л	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,1
	n=6 Me (Q25-Q75)	n=70 Me (Q25-Q75)
ММП 2 общ. в сыворотке, усл.ед.	2307(1616-3612)	1869 (1312-2751)
ММП2 акт. в сыворотке, усл.ед.	498 (257-808)	385 (228-643)
ММП2 лат. в сыворотке , усл.ед.	1122 (808-2005)	1299(654-1749)
ММП9 общ. в сыворотке, усл.ед.	1517 (490-3766)***	783 (515-1416)
ММП9 акт. в сыворотке, усл.ед.	621(341-2249)**	443 (247-833)
ММП9 лат. в сыворотке, усл.ед.	708 (175-1517)**	360 (196-701)

Примечание: АК – аортальный клапан, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ-аспартатаминотрансфераза, АН – аортальная недостаточность, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СРБ-С-реактивный белок, ММП – матриксные металлопротеиназы (акт.-активная, общ.-общая, лат.-латентная) в условных единицах измерения (усл.ед.).

Данные представлены в виде «средняя ± ошибка средней», Медиана и квартили (для металлопротеиназ). Достоверность различий ДВОА по сравнению с неосложненной аневризмой: *- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$.

При сопоставлении характеристик отдельных подгрупп (БАК и ТАК) было выявлено, что больные с ДВОА на фоне БАК были моложе пациентов с диссекцией на фоне ТАК – 43 ± 4 года против 55 ± 2 лет ($p < 0,001$). Имелась тенденция к более выраженному расширению аорты у больных с ДВОА и БАК по сравнению с группой с ТАК (65 ± 4 мм и 58 ± 1 мм, $p = 0,09$).

Оценка диаметра аорты на фоне расслоения является спорной в случаях, когда отсутствует информация о размерах аорты до ее диссекции, которая сама по себе увеличивает диаметр. Также стоит учитывать, что расслоению аорты не всегда предшествует ее расширение. Несмотря на это, можно предположить, что в нашем исследовании у всех пациентов с БАК расслоение произошло на фоне предшествующей аневризмы, что подтверждается выраженным ее расширением во всех случаях, которое не может быть объяснено лишь диссекцией.

В подгруппе БАК имелись и наиболее значимые отличия в максимальном диаметре аорты в группах с диссекцией и без нее (65 ± 4 мм против 52 ± 1 мм, $p < 0,001$). В данном случае отличия у БАК с расслоением и без него отражают известную корреляцию между диаметром аорты и риском ее расслоения.

У пациентов с АВОА и ТАК, напротив, максимальный размер восходящей аорты при расслоении и без него были сопоставимы (58 ± 2 мм против 55 ± 1 мм), что подтверждает статистику частого расслоения аорты нормального либо пограничного диаметра.

Также в группе ДВОА было отмечено повышение всех форм сывороточной ММП 9.

3.8.2. Сравнение групп с хроническим и острым расслоением восходящей аорты

При сравнении больных с острым и хроническим расслоением (условное разделение в зависимости от анамнеза, клинической картины и признаков организации по КТ), выявлено увеличение частоты курения в группе с хроническим расслоением аорты, что может быть причиной связанной с ним эндотелиальной дисфункции, приводящей к постепенному расширению аорты с формированием предшествующей расслоению аневризмы (Таблица 11).

Из биохимических показателей имелись достоверные отличия в уровнях СРБ и АСТ, что позволяет рассматривать их как неспецифические, но достаточно чувствительные маркеры острого расслоения аорты. Примечательно,

что данные биомаркеры практически не повышены у лиц с хронической диссекцией.

Таблица 11 - Сравнительная характеристика больных с острым и хроническим расслоением восходящей аорты.

Показатель	Пациенты с хроническим расслоением восходящей аорты M ± m n = 38	Пациенты с острой диссекцией восходящей аорты M ± m n = 12
Средний возраст, лет	53 ± 2	55 ± 3
ИМТ, кг/м ²	27,5 ± 0,7	27,9 ± 0,8
Мужчины, n (%)	26 (68%)	10 (83%)
Курение, n (%)	18 (51%)	2 (18%) *
Максим. градиент на АК, мм рт.ст.	11 ± 1	10 ± 1
КДР ЛЖ, мм	59 ± 2	57 ± 3
КСР ЛЖ, мм	39 ± 1	36 ± 3
КДО, мл	186 ± 12	167 ± 14
КСО, мл	74 ± 7	62 ± 10
МЖП, мм	12,7 ± 0,3	11,8 ± 0,7
ЗС, мм	11,6 ± 0,3	10,9 ± 0,6
Восходящий отдел на уровне синусов Вальсальвы, мм	50 ± 2	50 ± 6
Восходящий отдел на уровне БЛА, мм	55 ± 3	50 ± 4
Диаметр дуги аорты, мм	40 ± 2	37 ± 2
Нисходящий отдел грудной аорты, мм	34 ± 2	33 ± 4

Брюшная аорта, мм	29 ± 2	26 ± 1
АЛТ, ммоль/л	20 ± 2	29 ± 8
АСТ, ммоль/д	19 ± 5	56 ± 31*
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,2	6,0 ± 0,4
Креатинин, ммоль/л	89 ± 5	99 ± 6
СРБ, мг/мл	18 ± 7	124 ± 41***
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АК – аортальный клапан, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка левого желудочка, КТ – компьютерная томография, БЛА – бифуркация легочной артерии, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок. Данные представлены в виде «средняя ± ошибка средней».

Достоверность различий хронической диссекции по сравнению с острой: *- $p < 0,05$, ***- $p < 0,001$.

Достоверность различия числа курящих между пациентами с острой диссекцией и группой больных с хроническим расслоением: $\chi^2 = 3,8$, $p = 0,05$.

3.9. Секвенирование гена гладкомышечного актина ACTA2

Генетическое исследование выполнено у 280 пациентов с АВОА и 51 человека контрольной группы. В процессе секвенирования определялась нуклеотидная последовательность кодирующих экзонов гена ACTA2 (со 2 по 9) с прилегающими участками интронов. В общей сложности выявлено 15 миссенс-вариантов в некодирующих областях. Из них 9 были описаны ранее и 6 выявлены впервые (Таблица 12)

Согласно современной классификации ACMG существуют следующие

генетические варианты – патогенные, вероятно патогенные, варианты неопределенного значения, вероятно доброкачественные и доброкачественные. Для оценки патогенности генетических вариантов используют критерии доброкачественности и критерии патогенности. Генетические варианты классифицируют в зависимости от их комбинации. Если критерии противоречат друг другу или в случае, когда вариант не попадает под критерии, его относят к вариантам неопределенного значения. Таковыми являлись все генетические варианты гена *ACTA2*, обнаруженные в данной работе.

Среди уже известных вариантов три генетических варианта имели связи с различной соматической патологией по данным масштабных полногеномных исследований (Genome-Wide Association Studies GWAS).

В результате секвенирования в когорте АВОА выявлены два редких интронных полиморфизма (SNPs) в 5^м интроне (rs770477750 и rs758115186, общая встречаемость минорного аллеля < 0,0001 в обоих случаях по данным Gnomad. По классификации ACMG оба варианта относятся к вариантами неопределенного значения.

Одним из носителей данного генетического варианта был 63-летний мужчина с неосложненной АВОА и нормальным ТАК. Во втором случае данный генетический вариант был выявлен у мужчины 60 лет с диссекцией аорты и нормальным БАК. У пациента имело место сочетание вышеупомянутого полиморфизма с еще одним редким интронным вариантом – rs41284108.

Особого внимания заслуживает генетический вариант rs3781212 (вариант неопределенного значения по ACMG). Этот редкий интронный вариант был обнаружен у двух пациентов с необычной клинической картиной. Оба пациента имели нормальный ТАК. В обоих случаях имела место значительная извитость артериального русла – в одном случае брюшной аорты, в другом – извитость сосудов шеи. Один из пациентов 36 лет, наряду с патологической извитостью, имел сочетание аневризмы восходящей аорты с дефектом межпредсердной перегородки.

Пациент 1

Мужчина 59 лет с хронической ДВОА на фоне нормального ТАК (максимальный диаметр восходящей аорты 67 мм), которая сочеталась с митральной регургитацией 3 степени за счет пролапса митрального клапана, а также патологической извитостью артерий шеи. Из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний имели место артериальная гипертензия, ИБС и дислипидемия. АВОА выявлена до развития диссекции. Пациенту выполнено надкоронарное протезирование аорты в сочетании с аорто-коронарным шунтированием.

Пациент 2

Мужчина 36 лет без факторов риска сердечно сосудистой системы, с неосложненной АВОА (максимальный диаметр восходящей аорты – 60 мм) и нормальным ТАК. Патологии аорты сопутствовали дефект межпредсердной перегородки диаметром 3 мм ($Qr/Qs = 1,2$) и патологическая извитость брюшной аорты с формированием перегиба последней до 90 градусов.

У 1 пациентов с АВОА и 3 лиц из группы контроля обнаружено сочетание двух интронных полиморфизмов гена *ACTA2* – с.369+30G>C (rs 12242191) и с.369+89G>A (rs 41284112).

Распределение частот аллелей и генотипов всех представленных SNPs не различалось между основной группой и группой контроля (таблица 12).

Таблица 12 - Однонуклеотидные полиморфизмы, обнаруженные в гене *ACTA2*.

Позиция в гене <i>ACTA2</i>		Локализация	Замена	MAF				Наименование
mRNA	Хромосома			АВОА	Контроль	Global MAF NCBI *	GnomAd**	
47366	88944025	Intron3	A > G	0,03	0,03	-		-
47689	88948702	Intron3	T > C	0,002	-	0,03	0,004	rs17114283
47683	88943708	Intron4	G > A	0,01	0,04	0,04	0,02	rs41284112

49503	88941888	Intron4	T > C	0,09	0,06	0,2	0,07	rs714887
49671	88941720	Intron5	G > A	0,03	0,002	0,008	0,01	rs79127111
52440	88943951	Intron4	G > A	0,002	-	-		-
52624	88943767	Intron5	G > C	0,01	0,03	-	0,02	rs12242191
52669	88943722	Intron5	G > A	0,002	-	0,00009	0,000	rs758115186
52732	88943659	Intron5	T > A	0,002	-	0,04	0,000	rs770477750
54905	88941486	Intron6	G > A	0,002		0.00004	0,002	rs41284108
56984	88939407	Intron8	A > G	0,004		-		-
57002	88939389	Intron8	C > G	0,004		-		-
57094	88939297	Intron8	G > A	0,004		-		-
58534	88937857	Intron9	T > C	0,004		-		-
60905	88935486	Intron9	C > T	0,004	0,01	0,08	0,02	rs3781212

*NCBI база данных SNP

**База данных SNP Gnomad

MAF - частота встречаемости минорного аллеля (minor allele frequency)

ГЛАВА 4. Обсуждение результатов

В настоящем исследовании охарактеризована большая выборка пациентов с АВОА. В качестве группы сравнения выбраны пациенты без патологии аорты, но имеющие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Подобно данным других крупных регистров АВОА, среди наших пациентов с аортопатией преобладали мужчины [9]. Взаимоотношения пола и АВОА неоднозначны. С одной стороны, по статистическим данным, расширение аорты значительно чаще встречается у мужчин [11]. С другой стороны, недавние исследования говорят о том, что в противовес большинству заболеваний сердечно-сосудистой системы при АВОА женский пол является неблагоприятным фактором риска развития осложнений [43, 44, 45]. Davies R.R. с соавторами в своей работе обнаружили значительно большую частоту развития расслоений аорты у женщин, даже с поправкой на разницу в площади поверхности тела [43]. По результатам К. Cheung с соавторами прирост диаметра восходящей аорты у женщин с АВОА почти в два раза превышает этот же показатель у мужчин: до 1.2 мм/год против 0.6 мм/год, соответственно [44]. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, не подтверждают этот тезис. Тем не менее, для достоверной оценки влияния пола на исход заболевания необходимо длительное проспективное наблюдение.

При разделении группы АВОА на подгруппы (БАК и ТАК) оказалось, что лица с БАК были моложе, что объясняется более жесткими критериями для оперативного вмешательства у данной категории больных, а также предположительно бóльшим вкладом генетического фактора в развитие аневризмы при БАК.

Распределение остальных “традиционных” факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний между группами также имело некоторые особенности. В частности, лица с БАК имели более низкое «офисное» систолическое и диастолическое давление, а также уровень глюкозы в крови натощак, как следствие более молодого возраста.

По сравнению с аневризмой брюшной аорты, ведущим патогенетическим звеном которой в подавляющем большинстве случаев является атеросклероз, роль последнего в развитии АВОА в настоящее время активно оспаривается [37, 38]. На этом фоне вполне закономерным оказывается отсутствие связи АВОА со многими «традиционными» факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, известно, что факт курения оказывает резко негативное воздействие на брюшной отдел аорты. Вероятность формирования аневризмы брюшной аорты у курящих выше минимум в 3 раза с сравнением с некурящими, в то же время для АВОА данной ассоциации не обнаружено [40]. В настоящем исследовании также не установлено значимых различий в числе курящих между АВОА и группой контроля. Сахарный диабет не только не увеличивает, а по некоторым данным даже несколько снижает вероятность расширения восходящей аорты [41,42].

По данным В.Р. Frischhertz, дислипидемия имеет отрицательную корреляцию с риском возникновения ДВОА [42]. В настоящем исследовании не выявлено отличий в уровнях холестерина между лицами с неосложненной АВОА и пациентами с ДВОА. В то же время у пациентов с АВОА в обеих подгруппах концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП были ниже, чем в группе контроля. Однако, нельзя исключить влияние терапии статинами на показатели липидограммы у пациентов АВОА.

Из врожденных пороков сердца отмечено сочетание АВОА с дефектом межпредсердной перегородки, коарктацией аорты, открытым артериальным протоком, а также дефектом межжелудочковой перегородки. Возможными причинами одномоментного существования нескольких вариантов патологии сердечно-сосудистой системы могут быть спорадические мутации, приводящие к нарушению эмбриогенеза.

Проведено сопоставление групп АВОА и ДВОА. Отмечено, что, как и в случае неосложненной АВОА, больные с ДВОА на фоне БАК были моложе пациентов с диссекцией и ТАК. В обеих группах преобладали мужчины. Однако распределение причин развития аортопатии было неодинаковым. В группе

неосложненной АВОА 50% больных имели БАК, в то же время среди пациентов с ДВОА БАК встречался лишь у 5%. Также в отличие от АВОА, в группе ДВОА у пациентов БАК было выявлено более выраженное расширение аорты.

Оценка диаметра аорты на фоне расслоения является спорной в случаях, когда отсутствует информация о размерах аорты до ее диссекции, которая сама по себе увеличивает диаметр. По данным международного регистра диссекции IRAD, только 16% пациентов с ДВОА знали о существовании АВОА [13]. Также стоит учитывать, что расслоению аорты не всегда предшествует ее расширение. Несмотря на это, можно предположить, что в нашем исследовании у всех пациентов с БАК расслоение произошло на фоне предшествующей аневризмы, что подтверждается выраженным ее расширением во всех случаях, которое не может быть объяснено лишь диссекцией. Именно при БАК имелись и наиболее значимые отличия в диаметре аорты в группах с диссекцией и без нее. В данном случае отличия у БАК с расслоением и без него отражают известную корреляцию между диаметром аорты и риском ее расслоения. У пациентов с АВОА и ТАК, напротив, максимальные размеры восходящей аорты при расслоении и без него были сопоставимы, что подтверждает статистику частого расслоения аорты нормального либо пограничного диаметра. По данным IRAD, лишь у 20% пациентов с ДВОА максимальный диаметр аорты был больше 5,5 см, а у 18% составил <3,5 см [13]. Таким образом, данные нашего исследования подтверждают гипотезу о более значимом вкладе диаметра восходящей аорты в общий риск ее расслоения на фоне соединительнотканной дисплазии или БАК, тогда как развитие расслоения у лиц с нормальным ТАК больше зависит от уровня артериального давления и повреждения интимы [13]. Нами были отмечены различия в характеристиках острого и хронического расслоения, в том числе по числу курящих в подгруппах – в группе с хроническим расслоением аорты курящих было существенно больше. Курение может быть причиной эндотелиальной дисфункции, приводящей к постепенному расширению аорты с формированием предшествующей аневризмы и далее расслоения ее стенки.

Повышение уровней СРБ и АСТ имело место только у пациентов с острой ДВОА, что позволяет рассматривать их в качестве неспецифических маркеров острого расслоения.

При оценке параметров эхокардиографии продемонстрированы различия в распределении тяжелого аортального стеноза между подгруппами БАК и ТАК. В большинстве случаев пациенты с тяжелым аортальным стенозом имели БАК. В единичных случаях АВОА со стенозом ТАК количество створок клапана не было подтверждено гистологически. Вышеописанное опровергает теорию «постстенотического расширения аорты» и согласуется с исследованием К. Linhartová с соавторами. Из-за отсутствия связи между тяжестью стеноза АК и выраженностью расширения аорты, а также существования изолированных форм патологии аорты и АК при БАК, данные состояния рассматриваются как отдельные фенотипы БАК с возможностью их сочетания [105]. В работе F. Robicsek с соавторами с помощью построения трехмерных моделей АВОА при БАК изучалась роль гемодинамического фактора в развитии патологии аорты. Получены данные о воздействии на стенку аорты турбулентного потока крови вследствие асимметричного раскрытия клапана при БАК. Подчеркивалось значение строения и типа сращения створок АК, тогда как градиент на АК значение не имел [77]. В ряде иностранных работ описана связь между асимметричным током крови через АК при БАК, касательным напряжением сдвига стенки аорты в восходящем отделе и ее дилатацией [77].

В представленной работе выявлено повышение уровня ММП 2 и 9 типов в стенке аорты у пациентов обеих групп, более выраженное у лиц с БАК. Данные результаты согласуются с находками, сделанными в рамках крупного метаанализа, в котором описано повышение уровня ММП 2 типа в обеих когортах, но более значимо – у пациентов с БАК [21]. В нашем исследовании, также как и у P. W. Fedak соавторами, имела место ассоциация уровня ММП 2 активной и максимального диаметра аорты у лиц с БАК [2, 96, 97].

На сегодняшний день большое количество работ подтверждают роль ММП в развитии аневризм различных отделов: восходящей и нисходящей грудной

аорты, брюшного отдела аорты, интракраниальных артерий и ключевое значение ММП в патогенезе ДВОА [21, 94].

Иначе обстоит дело с атеросклерозом. Доказано участие обеих желатиназ (ММП2 и ММП9) в патогенезе атеросклероза [106]. Однако предполагается, что ММП2 участвует в формировании бляшки, но в дальнейшем способствует ее стабилизации [107, 108]. Напротив, ММП9 участвует как в формировании бляшек, так и в прогрессировании атеросклероза и развитии острых осложнений [106]. Ранее в исследовании S. Blankenberg было показано повышение уровня ММП9 в сыворотке больных с коронарным атеросклерозом, что и продемонстрировано в настоящей работе [109]. Нами была выявлена корреляция между концентрацией ММП9 латентной в сыворотке крови и ММП9 активной в ткани аорты больных с АВОА, а также ММП9 латентной в крови и ММП1 активной в ткани аорты. В отличие от ММП9, не обнаружена прямая корреляция уровня ММП2 в ткани аорты с уровнем ММП2 в сыворотке, что согласуется с результатами A. Tscheuschler [110].

В нашем исследовании значимые отличия между группами БАК и ТАК по уровню ММП9 выявлены только после исключения из анализа лиц со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий за счет повышения ММП9 в данной когорте, что согласуется с современным представлением о роли ММП9 в формировании атеросклероза [106].

Несмотря на участие в формировании АВОА и атеросклероза одних и тех же ММП, связь данных процессов на сегодняшний день очень спорна. Результаты, полученные на нокаутных моделях экспериментальных животных с выключением тканевых ингибиторов протеиназ, указывают на огромное значение ММП в развитии аортопатии и парадоксальный антиатерогенный эффект [111]. В работе Chau K. с коллегами изучалась частота ИБС и инфарктов среди пациентов с АВОА. В результате оказалось, что у лиц с АВОА стенозирующий атеросклероз коронарных артерий встречался реже, что не исключает «защитную» роль ММП [37]. Несмотря на большое количество данных, подтверждающих связь ММП и АВОА, место ММП в механизмах

развития АВОА пока полностью не определено. Можно ли считать увеличение ММП в качестве вторичного процесса, отражающего дегенеративные изменения в сосудистой стенке, или оно является ведущим и пусковым механизмом патогенеза АВОА, пока не вполне ясно.

Двум основным металлопротеиназам – ММП2 и ММП9, отводится ведущая роль в развитии диссекции аорты [94]. G.J. Koullias с соавторами также продемонстрировали повышение экспрессии ММП2 и ММП9 в тканях аорты при ДВОА [112]. В данном исследовании отмечается локальное увеличение экспрессии ММП в ткани аорты [112]. Однако, несмотря на значительное число исследований ММП в тканях, роль сывороточных ММП в качестве биомаркера до сих пор не определена ввиду малого числа исследований. В настоящей работе продемонстрировано повышение уровня всех форм ММП9 в сыворотке крови пациентов с ДВОА по сравнению с группой неосложненной АВОА, что подтверждает ранее опубликованные исследования [113, 114].

Также, по данным литературы, у пациентов с АВОА может изменяться не количество, а строение белков ЭЦМ. В частности, речь идет о неправильном «сшивании» коллагена и аномальном фибриллин-1 [85]. В соответствии с результатами S.W. Rabkin с соавторами, фибриллин-1, эластин и коллаген непосредственно и через тканевые ингибиторы (ТИМП) регулируют активность ММП [21]. Например, фибриллин-1 делает ММП более стабильными, а в условиях его недостаточности у лиц с синдромом Марфана, а также БАК наблюдается изменение баланса ММП [21]

Получается, что белки ЭЦМ не только осуществляют структурную функцию, но и активно регулируют многие процессы, проходящие в стенке аорты. Поддержание гомеостаза стенки аорты очень зависит от компонентов матрикса и взаимодействия ЭЦМ с ГМК. Белки ЭЦМ через рецепторы на поверхностном аппарате ГМК передают сигналы, влияющие на сократительную функцию, пролиферативную активность, миграцию и смену фенотипа ГМК. В это же время ГМК отвечают за продукцию большого количества белков ЭЦМ. В ответ на механический стресс (к примеру, при повышении артериального

давления, или высоком изначально касательном напряжении сосудистой стенки у лиц с БАК) ГМК меняют активность продукции компонентов ЭЦМ и протеолитических ферментов, способствующих их деградации. Данный механизм назван механотрансдукцией. У лиц с БАК смена фенотипа гладкомышечных клеток с сократительного на синтетический осуществляется в более короткие сроки, что, вероятнее всего, связано с генетической предрасположенностью и напряжением сдвига стенки аорты [21]. Нарушение баланса во взаимодействиях ЭЦМ и ГМК приводит к потере тканевого гомеостаза в стенке аорты, что сопровождается нарушением упорядоченности ГМК, изменением их фенотипа и фрагментацией компонентов ЭЦМ под воздействием протеолитических ферментов [93].

На жесткость сосудистой стенки в первую очередь влияет соотношение коллагена и эластина. Изменение их содержания и/или структуры отражается на биомеханических свойствах сосудистой стенки [115]. Однако, сам механический стресс вызывает еще большее нарушение структуры ЭЦМ. Именно таким образом замыкается порочный круг патогенеза АВОА. В исследовании J.S. Ikonomidis продемонстрированы отличия в профиле ММП в ткани аорты пациентов с БАК в зависимости типа конфигурации БАК [115]. Однако результаты данной работы не могут дать ответ на вопрос о причинах такой взаимосвязи – первичная наследственная предрасположенность приводит к определенному типу сращения и типовым нарушениям баланса ММП, или особенности гемодинамики с формированием патологического потока крови в восходящем отделе и дуге аорты при БАК с характерным неравномерным ростом напряжения сдвига стенки аорты приводят к специфическому повышению ММП.

На сегодняшний день результатом изучения гемодинамики в аорте на фоне ее расширения стало выявление высокой значимости таких параметров, как жесткость сосудистой стенки, пиковое напряжение, напряжение сдвига стенки и кривизна восходящей аорты [116, 117, 118, 119, 120, 121, 122].

В то же время нами не было выявлено повышения основного параметра,

характеризующего жесткость сосудистой стенки в группе АВОА – СРПВ. Схожие результаты были получены в исследовании и в исследовании Rabkin S. W. с соавторами [123].

Жесткость сосудистой стенки зависит от большого количества параметров. Одним из наиболее важных параметров, влияющих на этот показатель, является возраст. По данным различных исследований, возрастные изменения в аорте нивелируют особенности параметров жесткости СРПВ больных АВОА. В работе A. de Wit показано повышение СРПВ у пациентов с синдромом Марфана до 40 лет по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой и отсутствие отличий для группы с синдромом Марфана старше 40 лет [124].

Похожая картина получена и при изучении больных с БАК – в исследовании молодых пациентов было показано повышение СРПВ в сравнении с сопоставимым контролем [125], а в работе, включавшей больных средней возрастной категории, СРПВ не отличалась от группы контроля [126].

В работе Rabkin S.W. с соавторами в отсутствие повышения обычной СРПВ у лиц с АВОА была обнаружена связь дилатации аорты с «проксимальными» вариантами СРПВ, в частности, кардио-феморальным, что может быть связано с отличиями в жесткости сосудистой стенки на разных участках.

В нашей работе СРПВ больше нормы (> 10 м/с) выявлялась только у лиц с ТАК. Увеличение СРПВ было ассоциировано с диаметром аорты на уровне дуги и в абдоминальном отделе, тогда как для диаметра восходящего отдела такой связи отмечено не было. В работе I. Durmus отмечалось значительное повышение СРПВ при аневризме брюшной аорты; среднее значение СРПВ составляла 14 м/с [127]. Нами была обнаружена корреляция СРПВ с концентрацией ММП2 и ММП9 в сыворотке крови пациентов с АВОА, а также ассоциация СРПВ с ММП1 в тканях аорты у больных с АВОА и ТАК. В исследовании M. Yasmin также продемонстрировано повышение ММП9 в сыворотке крови при увеличении СРПВ у здоровых лиц [128]. В совокупности, данные изменения говорят о том, что в нашей когорте пациентов с АВОА

среднего возраста СРПВ отражает в основном возрастные и атеросклеротические изменения в стенке аорты.

Несмотря на немалое количество работ и математических моделей, подтверждающих биомеханическую теорию, имеется множество фактов, говорящих о том, что биомеханические факторы изолированно не могут привести к развитию дилатации восходящей аорты [77, 129]. Согласно результатам, полученным на моделях экспериментальных животных, снижение растяжимости стенки аорты у больных с АВОА не отражает скорость формирования дилатации и на сегодняшний день не может применяться для оценки прогноза. Также интересные выводы были сделаны о значительно большем влиянии артериальной гипертензии на предварительно расширенную аорту, чем на аорту нормального диаметра [129]. К дополнительным аргументам в пользу того, что только искажение гемодинамики не может быть первопричиной АВОА, является выявление кистозного медианекроза аорты у детей с БАК в возрасте двух недель [92], когда механический стресс еще не может обусловить подобные изменения, а также формирование дилатации аорты после протезирования клапана при БАК [63].

По данным генетического обследования пациентов с АВОА в данной работе обнаружена ассоциация генотипа АА полиморфного варианта rs 11697325 гена *MMP9* с АВОА. Продемонстрирована связь генотипа АА с формированием АВОА. У пациентов с генотипом АА имела место и более значимая дилатация аорты и повышение уровня ММП9 в стенке аорты. Вышеописанный полиморфизм находится в некодирующем 5' концевом участке гена *MMP9*. Замена нуклеотида в данной области может оказывать влияние на активность инициации транскрипции. Важно, что генотип АА, ассоциированный с АВОА в настоящем исследовании, является основным (мажорным) генотипом. Таким образом, можно говорить о протективном значении полиморфизма -8202 А/Г и его минорного генотипа GG. Противоположные результаты получены в работе А. LeMaire с соавторами, в ходе которой получена связь минорного генотипа GG этого же полиморфизма и АВОА/ДВОА [23]. Данные различия

могут быть обусловлены несколькими причинами. В первую очередь, работа A. LeMaire отличалась меньшей выборкой (88 больных АВОА и 111 лиц контрольной группы). Во-вторых, у большей части пациентов была ДВОА (порядка 66 человек) с отсутствием информации о наличии АВОА до расслоения. Похожие результаты с другим полиморфизмом *MMP9* получены в работе M. Yasmin [128]. Автором продемонстрировано повышение ММП9 в сыворотке крови и увеличение СРПВ у здоровых лиц с полиморфизмами 1562 С>Т и R279Q *MMP9*.

Весьма интересной представляется выявленная впервые ассоциация полиморфизма гена *MMP2* -735 С/Т (rs2285053) с АВОА. Указанный полиморфизм расположен в промоторном регионе гена. Предполагается, что замена цитозина на тимин в нем может оказывать влияние на активность транскрипции, что теоретически приводит к повышению уровня ММП2 у носителей основного аллеля [130].

К настоящему моменту значение генетических факторов в нарушении баланса ММП/ТИМП хорошо изучено у лиц с аневризмой брюшной аорты [22], в то же время, в случае с АВОА подобные работы немногочисленны [24, 25]. Японскими исследователями была проанализирована связь полиморфизмов 95 генов с прогнозом заболевания у лиц с АВОА, поступивших в клиники сердечно-сосудистой хирургии по экстренным показаниям, то есть большую часть изучаемой группы представляли больные с ДВОА. Из выбранных генов только *MMP-1* (rs 514921) относился к генам ММП. Именно он имел прогностическую роль, оказывая влияние на шанс выживания и риск наступления осложнений [24]. В другой работе также была продемонстрирована роль однонуклеотидного полиморфизма гена *MMP-1* в развитии АВОА [25].

В соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской ассоциации кардиологов (ACC/AHA) по диагностике и лечению патологии аорты [11, 12] на сегодняшний день персонализированный подход с выявлением генетических мутаций у пациентов с АВОА должен быть частью высокотехнологичной помощи. Использование

генетического тестирования позволяет уточнять риски развития диссекции и разрыва аорты. Это особенно важно в случае мутаций, ассоциированных с ранними осложнениями при диаметре АВОА менее 5 см, т.к. при таком расширении плановое вмешательство на восходящей аорте не показано.

По результатам ряда исследований очевидно, что urgentные операции на АВОА значительно превосходят плановые по количеству осложнений [7]. Именно поэтому столь важной представляется индивидуальная стратификация рисков формирования ДВОА, ее расслоения и разрыва. Выявление специфических мутаций у пациентов также позволяет осуществлять прицельное генетическое обследование родственников первой линии, т.к. в 20 % случаев АВОА является семейной. Несмотря на активные исследования в области генетики АВОА, даже для семейных форм мутации обнаружены лишь в 1 из 5 случаев [14, 131].

Мутации в гене гладкомышечного актина *ACTA2* объясняют 16% всех «семейных» форм АВОА [16, 58, 60], оставаясь на сегодняшний день наиболее частой генетической причиной в этой группе. По современным рекомендациям в случае семейных несиндромных АВОА и ДВОА всем пациентам рекомендовано как минимум исследование гена *ACTA2* [11, 12]. Во многих исследованиях было показано, что различные мутации гена *ACTA2* дают большое количество разнообразных фенотипов с разным соотношением генотип-фенотип и неодинаковыми последствиями [132]. Кроме семейной несиндромной АВОА, в настоящий момент известно множество других заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *ACTA2*: открытый артериальный проток, ранний атеросклероз коронарных артерий и ранние инсульты, болезнь Моя-Моя, идиопатическая легочная гипертензия и их комбинации [54, 55]. Однако, на сегодняшний день информации о встречаемости мутаций гена *ACTA2* у лиц с несемейной АВОА мало; можно ориентироваться на несколько исследований, выводы которых противоречивы.

В исследовании Ке Т. одна новая мутация в гене *ACTA2* была обнаружена в популяции 142 спорадических АВОА [133]. Morisaki Н. с соавторами выявили

одну новую мутацию среди 26 несемейных АВОА [15]. Согласно другим исследованиям (Disabella E. с соавторами [60] и Renard M. с соавторами [16]), мутации в гене *ACTA2* у лиц с несемейной АВОА также не были обнаружены. В группе из 441 АВОА с БАК не выявлено ни одной значимой замены в гене *ACTA2* [134]. Мутации данного гена часто указываются как одна из причин развития БАК. Однако, большинство авторов ссылается на работу Guo D. С. с коллегами, включавшее 10% лиц с БАК [58]. Другие исследования, наоборот, опровергли подобную связь [134, 135]. Настоящее исследование в дополнение к предыдущим подтверждает отсутствие связи спорадической АВОА с мутациями в гене *ACTA2* вне зависимости от наличия БАК.

В нашем исследовании у 2 пациентов и 2 лиц из группы контроля выявлен полиморфизм rs 3781212 (вариант неопределенного значения по классификации ACMG), который в соответствии с базами данных ассоциирован с АВОА [136]. На сегодняшний день нет достоверной информации о влиянии данной замены на структуру белка. Однако, подчеркивается похожая клиническая картина в обоих случаях в группе больных – АВОА с ТАК, диаметром аневризмы > 60мм и выраженной патологической извитостью артериального русла. В контрольной группе подобных симптомов не отмечалось.

В дополнение, одним из носителей данного полиморфизма оказался молодой мужчина 36 лет, который, наряду с АВОА большого диаметра и извитостью артерий, имел дефект межпредсердной перегородки. У другого пациента имела место митральная регургитация 3 степени на фоне пролапса митрального клапана. В совокупности, полученные данные не говорят о прямой связи между описываемым полиморфизмом гена *ACTA2* и АВОА, но могут указывать на дополнительный эффект данного генетического варианта при формировании определенного фенотипа АВОА. Это предположение подтверждается выявлением данного полиморфизма у лиц контрольной группы.

Кроме этого, два других редких интронных варианта гена *ACTA2* были выявлены у пациентов с АВОА: rs758115186 и rs770477750. Эти полиморфизмы не определялись в контрольной группе. Однако, в настоящий момент нет

информации о влиянии вышеуказанных замен на синтез белка, так же как и отсутствует информация об их клиническом значении.

Выводы

1. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и аневризмой восходящего отдела аорты не отличаются от пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без расширения аорты по традиционным факторам риска, за исключением преобладания лиц мужского пола.

2. Повышение скорости распространения пульсовой волны ассоциировано с возрастом и наличием традиционных факторов риска, а также с дилатацией нисходящего грудного и брюшного отделов аорты.

3. У больных с расслоением восходящего отдела аорты имеется повышение уровней всех форм матриксной металлопротеиназы 9 типа в сыворотке крови по сравнению с неосложненной аневризмой восходящего отдела аорты.

4. У пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты выявлено повышение уровня общей и латентной матриксной металлопротеиназы 2, а также латентной матриксной металлопротеиназы 9 в стенке восходящей аорты. При исключении влияния атеросклероза активность матриксной металлопротеиназы 1 и 9 типа в ткани аорты выше у больных с бicuspidальным аортальным клапаном, что может быть одним из механизмов более раннего развития аневризмы восходящего отдела аорты у этой категории пациентов.

5. Лица с генотипом АА гена *MMP9* (rs11697325), генотипом СС гена *MMP2* (rs2285053), а также носители А аллеля rs2252070 гена *MMP13* имеют повышенный риск развития аневризмы восходящего отдела аорты. Генотип АА гена *MMP9* (rs11697325) ассоциирован с наибольшим диаметром восходящей аорты и повышенной концентрацией матриксной металлопротеиназы 9 в стенке аорты. Сочетание неблагоприятных генотипов не оказывает дополнительного влияния на выраженность дилатации аорты.

6. Мутации гена *ACTA2* не являются основной генетической причиной несемейной формы аневризмы восходящего отдела аорты в популяции Северо-Западного региона России.

Практические рекомендации

1. Пациентам с несемейной аневризмой восходящего отдела аорты проводить секвенирование гена *ACTA2* при рутинном генетическом скрининге не целесообразно.

2. Определение генотипов полиморфных вариантов *MMP2*, *MMP9* и *MMP13* может быть использовано для выявления групп высокого риска развития аневризмы восходящего отдела аорты. Получение информации о вышеуказанных полиморфизмах может быть дополнительным аргументом при решении вопроса об операции у лиц с пограничным расширением аорты.

3. Метод пиросеквенирования с использованием «пулирования» позволяет быстро и точно определять наличие полиморфизмов в исследуемых генах.

Список сокращений

АВОА – аневризма восходящего отдела аорты

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БАБ – бета адреноблокаторы

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БАК – бикуспидальный аортальный клапан

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИМТ – индекс массы тела

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

КА – коэффициент атерогенности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ММП – матриксные металлопротеиназы

ОХС – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СРБ – С-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

ТГ – триглицериды

ТИМП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

ХС-ЛПНП липопротеиды низкой плотности

ХС-ЛПВП липопротеиды высокой плотности

у.е. – условные единицы

НОМА IR индекс инсулинорезистентности

SNP – single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)

Список литературы

1. Покровский, А.В. Москва 1979, Заболевания аорты и ее ветвей / А.В. Покровский – М.:Медицина, 1979. – 326 с.
2. Иртюга, О.Б. Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии / О.Б. Иртюга, Н.Д. Гаврилюк, И.В. Воронкина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 99.- № 1. – С. 14-18.
3. Landenhed, M. Risk Profiles for Aortic Dissection and Ruptured or Surgically Treated Aneurysms: A Prospective Cohort Study / M. Landenhed, G. Engström, A. Gottsäter et al. // J Am Heart Assoc. – 2015. – Vol. 21. – P. 1-10.
4. WISQARS leading causes of death reports / Centers for Disease Control, Prevention (CDC). National Center for Injury Prevention and Control. [электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: <https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D76;jsessionid=B3EF7ADDF2AD89633D8B7165153BC573>.
5. Chau, K. H. Natural history of thoracic aortic aneurysms: size matters, plus moving beyond size / K. H. Chau, J. A. Elefteriades // Prog Cardiovasc Dis. – 2013. – Vol. 56. – № 1. – P. 74-80.
6. Ehrlich, M. P. Results of immediate surgical treatment of all acute type A dissections / M. P. Ehrlich, M. A. Ergin, J. N. McCullough et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – № 19 (Suppl III). – P. 248-52.
7. Williams, J. B. Contemporary Results for Proximal Aortic Replacement in North America / J.B. Williams, E.D. Peterson, Y. Zhao et al. // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – P. 1156-1162.
8. Varrica, A. Bentall operation in 375 patients: long-term results and predictors of death / A. Varrica, A. Satriano, C. de Vincentiis et al. // J Heart Valve Dis. – 2014. – Vol. 23. – P. 127-134.
9. Elefteriades, J. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook / J. Elefteriades // Yale J Biol Med. – 2008. – Vol. 81. – № 41. – P. 175-86.
10. Parsche, P. Diagnosis of aneurysms of the aorta and its large branches. A clinical

pathoanatomical study / P. Parsche, P. Schmid, H. Hofler et al. // Munch. Med. Wochenschr. – 1980. – Vol. 122. – № 46. – P. 1641-1644.

11. Hiratzka, L. F. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease / L. F. Hiratzka, G. L. Bakris, J.A. Beckman et al. // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 127-29.

12. Erbel, R. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases / R.Erbel, V. Aboyans, C. Boileau et al. // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35. – P. 2873-2926.

13. A. Evangelista. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection / A. Evangelista, G. Maldonado, D. Grusso //Glob Cardiol Sci Pract. – 2016. – Vol. 2016, № 1. – e201608.

14. Pomianowski, P. The genetics and genomics of thoracic aortic disease / P. Pomianowski, J. A. Elefteriades // Ann Cardiothorac Surg. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 271-279.

15. Morisaki, H. Mutation of ACTA2 gene as an important cause of familial and nonfamilial nonsyndromic thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD) / H. Morisaki, K. Akutsu, H. Ogino et al. // Hum Mutat. – 2009. – Vol. 30, № 10. – P. 1406-11.

16. Renard, M. Novel MYH11 and ACTA2 mutations reveal a role for enhanced TGF β signaling in FTAAD / M. Renard, B. Callewaert, M. Baetens et al. // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 165, № 2. – P. 314-21.

17. Regalado, E. S. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With ACTA2 Mutations / E. S. Regalado, D. C. Guo, S. Prakash et al. // Circ. Cardiovascular genetics. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 457-64.

18. Jackson, V. Matrix metalloproteinase 14 and 19 expression is associated with thoracic aortic aneurysms / V. Jackson, T. Olsson, S. Kurtovic // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2012. – Vol.144. – P. 459-466.

19. Tamarina, N. A. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta / N. A. Tamarina, W. D. McMillan, V. P. Shively et al. // Surgery. – 1997. – Vol. 122. – P. 264-271

20. Wilton, E. Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve / E. Wilton, M. Bland, M. Thompson et al. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 7. – P. 37-41.
21. Rabkin, S.W. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm - comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis / S.W. Rabkin // *Vasa.* – 2014. – Vol. 43, № 6. – P. 433-42.
22. Duellman, T. Matrix metalloproteinase-9 genotype as a potential genetic marker for abdominal aortic aneurysm / T. Duellman, C. L. Warren, P. Peissig // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2013. – Vol. 5. – P. 529-37.
23. Chen, L. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase 9 gene (–8202A/G) is associated with thoracic aortic aneurysms and thoracic aortic dissection / L. Chen, X. Wang, S. Carter et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2006. – Vol. 5. – P. 1045–1052.
24. Kato, K. Association of a matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism with long-term outcome of thoracic aortic aneurysm / K. Kato, Y. Tokuda, N. Inagaki et al. // *International journal of molecular medicine.* – 2012. – Vol. 3. – P. 125-32.
25. Martín, M. Low transcriptional activity haplotype of matrix metalloproteinase 1 is less frequent in bicuspid aortic valve patients / M. Martín, I. A. Pichel, J. P. Flórez Muñoz et al. // *Gene.* – 2013. – Vol. 524, №2. – P. 304-8.
26. Saracini, C. Polymorphisms of genes involved in extracellular matrix remodeling and abdominal aortic aneurysm / C. Saracini, P. Bolli, Sticchi E // *J Vasc Surg.* – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 171-179.
27. Martín, M. Bicuspid aortic valve syndrome: a multidisciplinary approach for a complex entity / M. Martín, R. Lorca, J. Rozado // *J Thorac Dis.* – 2017. – Vol. 9(Suppl 6). – P. 454-464.
28. WF. Barker Clio: the arteries RG Landers, Austin (TX) (1992), pp. 2–502
29. Pfaltzgraff, E. Embryonic domains of the aorta derived from diverse origins exhibit distinct properties that converge into a common phenotype in the adult / E. Pfaltzgraff, E. Shelton, C. Galindo. et al. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2014. – Vol. 69. – P.

88-96.

30. Milewicz, D.M. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction / D. M. Milewicz, D. C. Guo, V. Tran-Fadulu et al. //

Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2008. – Vol. 9. – P. 283-302.

31. Tang, Y. Notch and transforming growth factor-beta (TGFbeta) signaling pathways cooperatively regulate vascular smooth muscle cell differentiation / Y. Tang, S. Urs, J. Boucher, et al. // *J Biol Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 23. – P. 17556-63.

32. Jones, J. A. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis / J. A. Jones, F. G. Spinale, J. S. Ikonomidis // *J Vasc Res.* – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 119-37.

33. Boyum, J. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves / J. Boyum, E. K. Fellingner, J. D. Schmoker et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 127, № 3. – P. 686-689.

34. Jones, J. A. Differential protein kinase C isoform abundance in ascending aortic aneurysms from patients with bicuspid versus tricuspid aortic valves / J. A. Jones, R. E. Stroud, B. S. Kaplan // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116(11 Suppl). – P. I144-9.

35. Lee, T. C. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase / T. C. Lee, Y. D. Zhao, D. W. Courtman et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 20. – P. 2345-8.

36. Fernández, B. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities / B. Fernández, A. C. Durán, T. Fernández-Gallego et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 24. – P. 2312-8.

37. Chau, K. Ascending thoracic aortic aneurysms protect against myocardial infarctions / K. Chau, J. A. Elefteriades // *Int J Angiol.* – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 177-82.

38. Agmon, Y. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. / Y. Agmon, B. K. Khandheria, I. Meissner // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, №

6. – P. 1076-83.

39. Khatibzadeh, M. Aortic atherosclerotic plaques as a source of systemic embolism / M. Khatibzadeh, R. Mitusch, U. Stierle et al. // J Am Coll Cardiol. – 1996. – Vol. 27, № 3. – P. 664-9.

40. Brady, A. R. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance / A. R. Brady, S. G. Thompso, F. G. Fowkes et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 1. – P. 16-21.

41. Prakash, S. K. Diabetes and reduced risk for thoracic aortic aneurysms and dissections: a nationwide case-control study / S. K Prakash, C. Pedroza, Y. A. Khalil et al. // J Am Heart Assoc.- 2012. – Vol.1, №2. – P. pii: jah3-e000323.

42. Frischhertz, B. P. Thoracic aortic dissection and rupture in conotruncal cardiac defects: a population-based study / B. P. Frischhertz, P. Shamszad, C. Pedroza et al. // Int J Cardiol. – 2015. – Vol. 184. – P. 521–527.

43. Davies, R. R. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size / R. R. Davies, L. J. Goldstein, M. A. Coady et al. // Ann Thorac Surg. – 2002. – Vol.73, №1. – P. 17-27.

44. Cheung, K. Thoracic aortic aneurysm growth: role of sex and aneurysm etiology / K. Cheung, M. Boodhwani, K. Chan et al. // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol.6, №2. – P. :e003792

45. Liang, N. L. Effects of gender differences on short-term outcomes in patients with type B Aortic Dissection / N. L. Liang, E. A. Genovese, G. E. Al-Khoury // Ann Vasc Surg. – 2017 – Vol. 38. – P.78-83.

46. Davies, R. R. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms / R. R. Davies, A. Gallo, M. A. Coady et al. // Ann Thorac Surg. – 2006. – Vol.81, №1. – P.169–77.

47. Rabkin, S.W. Aortic wall stress in hypertension and ascending thoracic aortic aneurysms: implications for antihypertensive therapy / S.W. Rabkin, M. T. Janusz // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2013. – Vol.20, №4. – P. 265-71.

48. Iakoubova, O. A. Elefteriades JA et al. Genetic Variants in FBN-1 and Risk for Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection / O. A. Iakoubova, C. Tong, C. Rowland et

al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 4. – P. 438-512.

49. LeMaire, S. A. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thoracic aortic aneurysms and aortic dissections spanning FBN1 at 15q21.1. / S. A. LeMaire, M. L. McDonald, D. C. Guo et al. // Nat Genet. – 2011. – Vol. 43, № 10. – P. 996-1000.

50. Kontusaari, S. Inheritance of an RNA splicing mutation (G+ 1 IVS20) in the type III procollagen gene (COL3A1) in a family having aortic aneurysms and easy bruising: phenotypic overlap between familial arterial aneurysms and Ehlers-Danlos syndrome type IV / S. Kontusaari, G. Tromp, H. Kuivaniemi et al. // Am J Hum Genet. – 1990. – Vol. 47, № 1. – P. 112-20.

51. Milewicz, D. M. Thoracic Aortic Aneurysms and Aortic Dissections / D. M. Milewicz, E. Regalado // GeneReviews(R). Seattle. [электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/>

52. Gourlay, C. W. The actin cytoskeleton: a key regulator of apoptosis and ageing? // C. W. Gourlay, K. R. Ayscough. Nat Rev Mol Cell Biol. – 2005. – Vol. 6, № 7. – P. 583-9.

53. Bergeron, S. E. Allele-specific effects of thoracic aortic aneurysm and dissection α -smooth muscle actin mutations on actin function / S. E. Bergeron, E. W. Wedemeyer, R. Lee et al. // J Biol Chem. – 2011. – Vol. 286, № 13. – P. 11356-69.

54. Рыжкова, О.П. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) / О. П. Рыжкова, Кардымон О. Л., Прохорчук Е. Б. и др. // Медицинская генетика. 2019 Т2, №18. - С.3-23.

55. Guo, D.C. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease / D. C. Guo, C. L. Papke, V. Tran-Fadulu et al. // Am J Hum Genet. – 2009. – Vol. 84, № 5. – P. 617-27.

56. Milewicz, D. M. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction / D. M. Milewicz, J. R. Ostergaard, L. Мю Ala-Kokko // m J Med Genet A. – 2010. – Vol. 152A, № 10. – P. 2437-43.

57. Yetman, A. T. Progressive Aortic Dilation Associated With ACTA2 Mutations Presenting in Infancy / A. T. Yetman, L. J. Starr, S. B. Bleyl // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136, № 1. – P. e262-6.
58. Guo, D. C. Mutations in smooth muscle α -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. D. C. Guo, H. Pannu, V Tran-Fadulu et al. // *Nat Genet*. – 2007. – Vol. 39, № 12. – P. 1488-93.
59. Regalado, E. S. Acute aortic dissections with pregnancy in women with ACTA2 mutations / E. S. Regalado, D. C. Guo, A. L. Estrera et al. // *Am J Med Genet A*. – 2013. – Vol. 164A, № 1. – P. 106-12.
60. Disabella, E. Risk of dissection in thoracic aneurysms associated with mutations of smooth muscle α -actin 2 (ACTA2) / E. Disabella, M. Grasso, F.I. Gambarin et al. // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 4. – P. 321-6.
61. Lerner-Ellis, J. P. The spectrum of FBN1, TGF β R1, TGF β R2 and ACTA2 variants in 594 individuals with suspected Marfan Syndrome, Loeys-Dietz Syndrome or Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (TAAD) / J. P. Lerner-Ellis, S. H. Aldubayan, A. L. Hernandez et al. // *Mol Genet Metab*. – 2014. – Vol. 112, № 2. – P. 171-6.
62. Wauchope, G. The clinical importance of variations in the number of cusps forming the aortic and pulmonary valves / G. Wauchope // *Q J Med*. – 1928. – Vol. 21. – P. 383-399.
63. Braverman, A. C. The bicuspid aortic valve / A. C. Braverman, H. Guven, M. A. Beardslee // *Curr Probl Cardiol*. – 2005. – Vol. 30. – P. 470-522.
64. Friedman, T. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity / Friedman, T., Mani A., Elefteriades J. A. // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2008. – Vol. 6. – P. 235-248.
65. Hoffman, J.I. The incidence of congenital heart disease / J.I. Hoffman, S. Kaplan. // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol. 39, № 12. – P. 1890-1900.
66. Sorrell, V.L. A new disease: bicuspid aortic valve aortopathy syndrome / V. L. Sorrell, E. Panczyk, J. S. Alpert. // *Am J Med*. – 2012. – Vol. 125, № 4. – P. 322-323
67. Yetman, A. T. The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects / A. T.

- Yetman, T. Graham // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 6. – P. 461-467.
68. Cecconi, M. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction / M. Cecconi, M. Manfrin, A. Moraca et al. // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 292-294.
69. Nkomo, V. T. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study / V. T. Nkomo, M. Enriquez-Sarano, N. M. Ammash et al. // *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 351-356.
70. Lewin, M.B. The bicuspid aortic valve adverse outcomes from infancy to old age / M. B. Lewin, C. M. Otto // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 832-834.
71. Clementi, M. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance / Clementi M., Notari L., Borghi A. et al. // *Am J Med Genet.* – 1996. – Vol. 62. – P. 336 –338.
72. Cripe, L. Bicuspid aortic valve is heritable / L. Cripe, G. Andelfinger, L. J. Martin et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 1. – P. 138-143.
73. Cozijnsen, L. Yield of family screening in patients with isolated bicuspid aortic valve in a general hospital / L. Cozijnsen, H. Zaag-Loonen H, Braam R. // *Int J Cardiol.* – 2018. –Vol. 255. – P. 55-58.
74. Hinton, R. B. Bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm: three patient populations, two disease phenotypes, and one shared genotype / R. B. Hinton // *Cardiol Res Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 926-975.
75. Loscalzo, M. L. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: A prospective analysis of natural history and inheritance / M. L. Loscalzo, D. L. Goh, B. Loeys // *Am J Med Genet A.* – 2007. – Vol. 143A: – P. 1960-1967.
76. Verstraeten, A., Jolien W Roos-Hesselink, Bart Loeys Bicuspid aortic valve. December 2016. In book *Clinical Cardiogenetics.*
77. Robicsek, F. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? F. Robicsek, M. J. Thubrikar, J. W. Cook et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 77. – P. 177–185.
78. Braverman, A. C. The bicuspid aortic valve / A. C. Braverman, H. Guven, M. A. Beardslee et al. // *Curr Probl Cardiol.* – 2005. – Vol. 30. – P. 470-522.

79. Rosenbloom, J. Extracellular matrix 4: the elastic fiber / J. Rosenbloom, W. R. Abrams, R. Mecham // *FASEB J.* – 1993. – Vol. 7, № 13. – P. 1208-18.
80. Arribas, S. M. Elastic fibres and vascular structure in hypertension / S. M Arribas, A. Hinek, M. C González // *Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 111, № 3 – P. 771-91.
81. Greenwald, S. E. Ageing of the conduit arteries / S. E. Greenwald // *J Pathol.* – 2007. – Vol. 211, № 2. – P. 157-72.
82. Leme, M.P.. Molecular evaluation of the great vessels of patients with bicuspid aortic valve disease / M.P. Leme, T.E. David, J. Butany et al. // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* – 2003. – Vol. 18, № 2 – P.148-56.
83. Mochizuki, S. Signaling pathways transduced through the elastin receptor facilitate proliferation of arterial smooth muscle cells / S. Mochizuki, B. Brassart, A. Hinek // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 47 – P. 44854-63.
84. Rowe, D.W. Decreased lysyl oxidase activity in the aneurysm-prone, mottled mouse / D. W. Rowe, E. B. McGoodwin, G. R. Martin et al. // *J Biol Chem.* – 1977. – Vol. 252, № 3. – P. 939-42.
85. Wagsater, D. Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve / D. Wagsater, V. Paloschi, R. Hanemaaijer et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, № 1 – P. e000034.
86. Streeten, B.W. The zonules and the elastic microfibrillar system in the ciliary body / B. W. Streeten and P. A. Licari // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1983. – Vol. 24, № 6. – P. 667-81.
87. Sakai, L.Y. Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils / L. Y. Sakai, D. R. Keene, R. W. Glanville et al. // *J Biol Chem.* – 1991.- Vol.266, №22.- P.14763-70.
88. Cleary, E. G. Elastin-associated microfibrils and microfibrillar proteins / E. G. Cleary, M. A. Gibson // *Int Rev Connect Tissue Res.* – 1983.- – Vol. 10. – P. 97-209.
89. De Sá, M. P. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure / M. P. De Sá, Y. Moshkovitz, J. Butany et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1999. – Vol. 118. – P. 588-96.

90. De Sa, M. P. Molecular evaluation of the great vessels of patients with bicuspid aortic valve disease / M. PAES Leme, T. E. David, J. Butany et al. // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 148-56.
91. Yettra, M.,. Aneurysmal dilatation of the aorta associated with cystic medial necrosis. M. Yettra, I. Lasky // *Am Heart J.* – 1947. – № 4. – P. 516-22.
92. De Sa, M. P. The aorta, the elastic tissue and cystic medial necrosis / M. P. De Sa // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. III-V.
93. El-Hamamsy, I. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms / I. El-Hamamsy, M. H. Yacoub // *Nat Rev Cardiol.* – 2009. – Vol. 6, № 12. – P. 771-86.
94. Ishii, T. Collagen and elastin degradation by matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in aortic dissection / T. Ishii, N. Asuwa // *Hum Pathol.* – 2000. – Vol. 31, № 6. – P. 640–646.
95. Wilton, E. Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve / E. Wilton, Bland M., Thompson M. et al. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 37-40.
96. LeMaire, S. A. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves / S. A. LeMaire, Wang X, J. A. Wilks et al. // *J Surg Res.* – 2005. – Vol. 123, № 1. – P. 40-8.
97. Fedak, P. W. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation / P. W. Fedak, M. P. de Sa, S. Verma et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003. – Vol. 126, № 3. – P. 797-806.
98. Wang, C. Angiotensin II induces an increase in matrix metalloproteinase 2 expression in aortic smooth muscle cells of ascending thoracic aortic aneurysms through JNK, ERK1/2, and p38 MAPK activation/ C. Wang, Q. Chang, X. Sun et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2015. – Vol. 66, № 3.- – P. 285–293.
99. Corte, A. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: Focus on cell-matrix signaling / A. Corte, C. Quarto, C. Bancone et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 135, № 1. – P. 8-18.

100. Lang, R. M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging/ R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1-39.
101. Evangelista, A. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice / A. Evangelista, F. A. Flachskampf, R. Erbel // *European Journal of Echocardiography.* – 2010 – Vol. 11. – P. 645–658.
102. Lancellotti P. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease) / P. Lancellotti, C. Tribouilloy, A. Hagendorff et al. // *European Journal of Echocardiography.* – 2010. – Vol. 11. – P. 223–244
103. Baumgartner, H. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo et al. // *European Journal of Echocardiography.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1–25.
104. Van Bortel, L. M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie et al. // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 445-8.
105. Linhartová, K. Aortic stenosis severity is not a risk factor for poststenotic dilatation of the ascending aorta / K. Linhartová, V. Beránek, F. Sefrna et al. // *Circ J.* – 2007. – Vol.1. – P. 84-8.
106. Johnson J. L. .Metalloproteinases in atherosclerosis / J. L. Johnson // *European journal of pharmacology.* – 2017. – Vol.816. – P. 93-106.
107. Choudhary, S. Quantitation and localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid endarterectomy tissues / S. Choudhary, C. L. Higgins, I. Y. Chen et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc.Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 2351–2358.
108. Sluijter, J.P.G. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions - A study in

human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms / J. P. G. Sluijter, W. P. C. Pulskens, A. H. Schoneveld et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, № 1. – 235–239.

109. Blankenberg, S. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H. J. Rupprecht, O. Poirier et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1579–1585.

110. Tscheuschler, A. MMP-2 isoforms in aortic tissue and serum of patients with ascending aortic aneurysms and aortic root aneurysms/ A. Tscheuschler, P. Meffert, F. Beyersdorf, et al. // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11: e0164308.

111. Silence, J. Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene / J. Silence, D. Collen, H.R. Lijnen // *Circ Res*. – 2002. – Vol. 90, № 8. – P. 897-903.

112. Koullias, G. J. Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissections / G. J. Koullias, P. Ravichandran, D. P. Korkolis et al. // *Ann Thorac Surg*. – 2004. – Vol 78 – P. 2106–11.

113. Sangiorgi, G. Plasma levels of metalloproteinases-9 and -2 in the acute and subacute phases of type A and type B aortic dissection / G. Sangiorgi, S. Trimarchi, A. Mauriello et al. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2006. – Vol. 7. – P. 307–15.

114. Karapanagiotidis, G. T. Serum levels of matrix metalloproteinases -1,-2,-3 and -9 in thoracic aortic diseases and acute myocardial ischemia / G. T. Karapanagiotidis, P. Antonitsis, N. Charokopos et al. // *J Cardiothorac Surg*. – 2009. – Vol. 4. – P. 59.

115. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27, № 21. – P. 2588–605.

115. Ikonomidis, J. S. Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cusp fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors / J. S. Ikonomidis, J. M. Ruddy, S. M. Benton Jr. et al. // *Ann Thorac Surg*. – 2012. – Vol. 2 . – P. 457-63.

116. Poullis, M. P. Ascending aortic curvature as an independent risk factor for type A

dissection, and ascending aortic aneurysm formation: a mathematical model / M. P. Poullis, R. Warwick, A. Oo et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 33, № 6. – P. 995-1001.

117. Alberta, H. B. .Differences in aortic arch radius of curvature, neck size, and taper in patients with traumatic and aortic disease / H. B. Alberta, J. L. Secor, T. C. Smits et al. // *J Surg Res.* – 2013. – Vol. 184, № 1. – P. 613-8.

118. Paini, A. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies / A. Paini , P. Boutouyrie, D. Calvet et al. // *Hypertension.* – 2006/ – Vol. 47, № 3. – P. 371-6.

119. Krishnan, K. Ascending thoracic aortic aneurysm wall stress analysis using patient-specific finite element modeling of in vivo magnetic resonance imaging / K. Krishnan, L. Ge , H. Haraldsson et al. – *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 471-80.

120. Beller, C. J. Aortic root motion remodeling after aortic valve replacement - implications for late aortic dissection / C. J. Beller, M. R. Labrosse, S.Hagl et al. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 407-11.

121. Shang, E. K. Impact of wall thickness and saccular geometry on the computational wall stress of descending thoracic aortic aneurysms / E. K. Shang, D. P. Nathan, S. R. Sprinkle et al. // *Circulation.* – 2013. – P. S157-62.

122. Bürk, J. Evaluation of 3D blood flow patterns and wall shear stress in the normal and dilated thoracic aorta using flow-sensitive 4D CMR / J. Bürk, P. Blanke, Z. Stankovic et al. // *J Cardiovasc Magn Reson.* – 2012. – Vol.14 – P. 84.

123. Rabkin S. W. Pulse wave velocity involving proximal portions of the aorta correlates with the degree of aortic dilatation at the sinuses of valsalva in ascending thoracic aortic aneurysms / S. W. Rabkin, K. K. Chan, B. // *Chow Ann Vasc Dis.* – 2014. –Vol. 7, № 4. – P. 404-9.

124. de Wit, A. Aortic stiffness in heritable aortopathies: relationship to aneurysm growth rate/ A. de Wit, K. Vis, R. W. Jeremy // *Heart Lung Circ.* – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 3-11.

125. Nistri, S. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome / S. Nistri, J. Grande-Allen, M. Noale et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 472-9.

126. Warner, P.J. Augmentation index and aortic stiffness in bicuspid aortic valve patients with non-dilated proximal aortas. / P. J. Warner, A. Al-Quthami, E. L. Brooks et al. *BMC Cardiovasc Disord.* – 2013. – Vol. 13. – P. 19.
127. Durmus I, Kazaz Z, Altun G, Cansu A. Augmentation index and aortic pulse wave velocity in patients with abdominal aortic aneurysms. // *Int J Clin Exp Med.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 421-5.
128. Yasmin, M. Variation in the Human Matrix Metalloproteinase-9 Gene Is Associated With Arterial Stiffness in Healthy Individuals / Yasmin, M. M. Carmel, M. Kevin et al. // *Wilkinson Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1799-1805.
129. Bellini, C. Comparison of 10 murine models reveals a distinct biomechanical phenotype in thoracic aortic aneurysms / C. Bellini, M. R. Bersi, A. W. Caulk et al. *J. R. Soc. Interface* 2017.-Vol.130, №.14. – pii: 20161036.
130. Price, S. J. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation / S. J. Price, D. R. Greaves, H. Watkins // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 5. – P. 7549-58.
131. Proost, D. Performant mutation identification using targeted next generation sequencing of fourteen thoracic aortic aneurysm genes. / D. Proost, G. Vandeweyer, J. A. Meester et al. // *Hum Mutat* – 2015 – Vol. 36, № 8 –P. 808-14.
132. Milewicz, D. Precision medical and surgical management for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections based on the causative mutant gene. / D. Milewicz, E. Hostetler, S. Wallace et al. // *J Cardiovasc Surg (Torino)* – 2016. – Vol. 57, № 2 – P. 172-7.
133. Ke, T. Alpha-actin-2 mutations in Chinese patients with a non-syndromatic thoracic aortic aneurysm. / T. Ke, M. Han, M. Zhao et al. // *BMC Med Genet.* – 2016. – Vol. 17, № 1 – P. 45.
134. Gillis E. Candidate Gene Resequencing in a Large Bicuspid Aortic Valve-Associated Thoracic Aortic Aneurysm Cohort: SMAD6 as an Important Contributor / Gillis E, Kumar AA, Luyckx I, et al. // *Frontiers in Physiology.* – 2017. – Vol. 8 – P. 400.

135. Tortora, G. Search for genetic factors in bicuspid aortic valve disease: ACTA2 mutations do not play a major role/ G. Tortora, A. Wischmeijer, P. Berretta, et al. // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2017. – Vol. 25, № 5 – P. 813-817.
136. Reported ACTA2 gene alleles from OMIM [электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: <http://marrvel.org/search/gene/ACTA2>