

АО «Медицинский Университет Астана»

УДК: 616.135-089-052:616.126.52

МПК: А61В17/00А61В5/0402

Диколаев Владимир Диколаевич

**Хирургическое лечение заболеваний грудного отдела аорты у пациентов с
двустворчатым аортальным клапаном**

6М110100-Медицина

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., профессор Туганбеков Т.У.

Официальный оппонент: к.м.н., Марасулов Ш.И.

Астана 2017

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	5
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	6
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
СПИСОК РИСУНКОВ И ТАБЛИЦ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	10
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 История развития учения о ДАК.....	15
1.2 Распространенность ДАК.....	15
1.3 Аортопатия ассоциированная с ДАК.....	16
1.4 Особенности эмбриологии, анатомического строения, схемы классификации ДАК в сочетании с дилатацией аорты.....	17
1.4.1 Эмбриология ДАК.....	17
1.4.2 Анатомия ДАК, варианты строения и патологические признаки.....	17
1.4.3 Классификация двустворчатого аортального клапана.....	18
1.4.4 Схемы классификации дилатации аорты при двустворчатом аортальном клапане.....	20
1.5 Особенности патофизиология аортопатии при ДАК.....	22
1.5.1 Анатомические границы заболеваний ДАК.....	22
1.5.2 Генетика аортопатии.....	23
1.5.3 Дегенерация в меди.....	25
1.5.4 Повышенная активность металлопротеиназ.....	26
1.5.5 Гемодинамический фактор при развитии аортопатии.....	28
1.6 Особенности дилатация аорты в сочетании с ДАК.....	29
1.6.1 Дилатация восходящего отдела аорты у пациентов с ДАК.....	29
1.6.2 Естественное течение дилатации ВОА в сочетании с ДАК.....	30
1.6.3 Расслоение аорты и разрыв.....	31
1.7 ДАК и ассоциированные врожденные пороки сердца.....	32
1.7.1 Коарктация аорты.....	32
1.7.2 Открытый артериальный проток.....	32
1.7.3 Надклапанный стеноз аорты/синдром Вильямса.....	33
1.7.4 Дефект межжелудочковой перегородки.....	33

1.8	Клиническая картина, методы инструментальной диагностики аортопатии в сочетании с ДАК.....	33
1.8.1	Физикальное исследование.....	33
1.8.2	Рентгенография грудной клетки.....	34
1.8.3	Эхокардиография.....	34
1.8.4	Компьютерная, магнитно-резонансная томография.....	36
1.9	Хирургическое лечение заболеваний грудного отдела аорты в сочетании с ДАК.....	36
1.9.1	Методы хирургического лечения патологии ДАК.....	36
1.9.2	Методы хирургического лечения патологии корня аорты и кольца АК.....	39
1.9.3	Методы хирургического лечения аневризмы восходящего отдела аорты.....	40
1.9.4	Показания к хирургическому лечению аневризмы восходящего отдела аорты в сочетании с ДАК на современном этапе.....	41
1.9.5	Границы резекции аорты.....	43
2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	45
2.1	Состав групп наблюдения.....	45
2.2	Методы исследования.....	46
2.2.1	Трансторакальная ЭхоКГ.....	47
2.2.2	Рентгенография органов грудной клетки.....	51
2.2.3	Электрокардиографическое исследование.....	51
2.2.4	Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием.....	52
2.3	Методы хирургического лечения.....	52
2.3.1	Операция супракоронарного протезирования восходящего отдела аорты с отдельным протезированием, пластикой аортального клапана.....	53
2.3.2	Операция протезирования корня аорты с использованием клапаносодержащего кондуита (операция Бенталла де Бона).....	55
2.3.3	Клапаносохраняющая операция Дэвида с протезированием корня аорты.....	57
2.3.5	Сопутствующие вмешательства.....	63
2.4	Гистологический, гистохимические методы.....	64
2.5	Статистический метод.....	64
3.	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
3.1	Сравнительный анализ выбора метода хирургического лечения у больных с ДАК и ТАК.....	65
3.2	Анализ эффективности методов хирургического лечения.....	69
3.3	Сравнительный анализ эффективности клапаносохраняющей операции (операция Дэвид).....	72

3.4 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения.....	75
3.5 Результат гистологического, гистохимических методов исследования.....	80
3.5.1 Результат гистологического, гистохимических методов для группы с ДАК в сравнении с ТАК.	80
4. Обсуждение и оценка собственных результатов исследования.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	86
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	88

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – МЗ РК) №815 от 20.11.12 «Об утверждении Перечня технологий высокоспециализированной медицинской помощи по профилям». Приложение к приказу МЗ РК от «20» ноября 2012 года №815. Перечень технологии высокоспециализированной медицинской помощи

ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производстве. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Аневризма аорты-(лат. *aneurysma aortae*) - расширение участка аорты, обусловленное патологическим изменением соединительнотканых структур её стенок вследствие атеросклеротического процесса, воспалительного поражения, врожденной неполноценности или механических повреждений аортальной стенки.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АВОА- аневризма восходящего отдела аорты
- АК - аортальный клапан
- АКШ - аортокоронарное шунтирование
- ВОА- восходящий отдел аорты
- ГМК - гладкомышечные клетки
- ДАК - двустворчатый аортальный клапан
- ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки
- ДМПП - дефект межпредсердной перегородки
- ИБС- ишемическая болезнь сердца
- ИМТ - индекс массы тела
- КТ - компьютерная томография
- КО- коарктация аорты
- ЛЖ- левый желудочек
- МПТ- металлопротеиназы
- МРТ- магнитно-резонансная томография
- МСКТ- мультиспиральная компьютерная томография
- ТАК- трехстворчатый аортальный клапан
- ТИМТ - тканевые ингибиторы металлопротеиназ
- ФП-фибрилляция предсердий
- ХСН - хроническая сердечная недостаточность
- ЭКГ - электрокардиография
- ЭхоКГ - эхокардиография
- ЭЦМ-экстрацеллюлярный матрикс

СПИСОК РИСУНКОВ И ТАБЛИЦ

Рисунок 1- Двустворчатый аортальный клапан.....	18
Рисунок 2 - Схематическое изображение классификации Siever, Scmidtke с трехмерными снимками ЭхоКГ ДАК.....	20
Рисунок 3 - Схематическое изображение классификации возможных типов размеров аорты при ДАК.....	22
Рисунок 4 - Схематическое изображение анатомических границ патологии, сочетанных с ДАК.....	23
Рисунок 5 - Схематическое изображение среднего слоя восходящего отдела аорты.....	28
Рисунок 6 - Схематическое изображение патологического потока через ДАК.....	29
Рисунок 7 - Парастернальная позиция ЭхоКГ датчика с изображением ДАК по короткой оси.....	35
Рисунок 8-Иллюстрация метода пластикиДАК.....	37
Рисунок 9-Иллюстрация метода пластикиДАК.....	38
Рисунок 10- Иллюстрация метода пластикиДАК.....	38
Рисунок 11 - Классификация недостаточности АК, основанная на механизме развития и вида реконструкции корня аорты, АК.....	39
Рисунок 12 Показатель размера синусов Вальсальвы в группе наблюдения с ДАК.....	49
Рисунок 13 Показатель размера восходящего отдела аорты в группе наблюдения с ДАК.....	49
Рисунок 14 Показатель размера синусов Вальсальвы в группе наблюдения с ТАК.....	50
Рисунок 15 Показатель размера восходящего отдела аорты в группе наблюдения с ТАК.....	51
Рисунок 16 Доля видов оперативных вмешательств в группе наблюдения с ДАК.....	53
Рисунок 17 Доля видов оперативных вмешательств в группе наблюдения с ТАК.....	53
Рисунок 18 - Этап формирования проксимального анастомоза.....	54
Рисунок 19 - Этап формирования дистального анастомоза.....	55
Рисунок 20 - Схематическое изображение окончательного вида.....	55
Рисунок 21- Схематическое изображение операции Бенталла де Бона.....	56
Рисунок 22 - Этап формирования проксимального анастомоза клапаносодержащего кондуита с корнем аорты.....	57
Рисунок 23 - Этап формирования анастомоза устьев коронарных артерий с протезом аорт.....	57
Рисунок 24 - Схематическое изображение операции Дэвида.....	59
Рисунок 25 - Этап накладывания п-образных швов через фиброзное кольцо аортального клапана.....	59
Рисунок 26 - Этап имплантации синтетического протеза.....	60
Рисунок 27 - Вид створок аортального клапана после имплантации протеза.....	60
Рисунок 28 - Схематическое изображение операции Борста "Хобот слона".....	61
Рисунок 29 - Этап формирования анастомоза протеза с нисходящим отделом грудной аорты.....	62
Рисунок 30 - Этап формирования анастомоза брахиоцефальных сосудов на площадке с протезом...	62
Рисунок 31 - Доля сопутствующих вмешательств в группе наблюдения с ДАК.....	63
Рисунок 32 Доля сопутствующих вмешательств в группе наблюдения с ТАК.....	63
Рисунок 33 - Категориальная гистограмма по показателю "Размер синусов Вальсальвы" и разреза кода операции - вида вмешательства.....	65
Рисунок 34 -Категориальная гистограмма по показателю "Размер восходящего отдела аорты" в разрезе кода операции - вида вмешательства.....	66
Рисунок 35 - Категориальная гистограмма по показателю " Размер синусов Вальсальвы" в разрезе кода операции- вида вмешательства.....	68

Рисунок 36 - Категориальная гистограмма по показателю " размер восходящего отдела аорты" в разрезе кода операции - вида вмешательства.....	68
Рисунок 37 - График соответствия (зависимости) послеоперационных осложнений и исходов операции по результатам факторного анализа.....	71
Рисунок 38 - График соответствия (зависимости) послеоперационных осложнений и исходов операций по результатам факторного анализа.....	72
Рисунок 39 - Диаграмма размахов для средних по показателю ФВ ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК.....	74
Рисунок 40 - Диаграмма размахов для средних по показателю конечно-диастолического объема ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК.....	74
Рисунок 41 - Диаграмма размахов для средних по показателю конечно-диастолического размера ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК.....	75
Рисунок 42 - Диаграмма размахов для средних по показателю степени недостаточности на аортальном клапане для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК.....	75
Рисунок 43 - Характеристики послеоперационных осложнений в группе наблюдения с ДАК.....	76
Рисунок 44 - Характеристики послеоперационных осложнений в группе наблюдения с ТАК.....	77
Рисунок 45 - Диаграмма размахов для средних послеоперационных осложнений и исходов в разрезе видов операции для группы наблюдения с ДАК.....	78
Рисунок 46 - Диаграмма размахов для средних послеоперационных осложнений и исходов в разрезе видов операции для группы наблюдения с ТАК.....	78
Таблица 1 -Мутации генов и фенотипические признаки патологии сердечно-сосудистой системы.....	23
Таблица 2 - Современные с показаниями к хирургическому лечению аневризм грудного отдела аорты в сочетании с двустворчатым аортальным клапаном.....	41
Таблица 3 - "Белые пятна" в хирургии аортопатии и двустворчатого аортального клапана.....	42
Таблица 4 - Антропометрические характеристики групп пациентов.....	45
Таблица 5 - Исходные клинические данные пациентов.....	45
Таблица 6 - ЭхоКГ параметры групп наблюдения до оперативного вмешательства.....	47
Таблица 7 - Частота ФП, блокад ножек пучка Гиса по данным ЭКГ в дооперационном периоде у наблюдаемых групп пациентов.....	51
Таблица 8 - Сопутствующие вмешательства.....	63
Таблица 9 - Таблица расшифровки кодов операции - видов вмешательства.....	65
Таблица 10 - Таблица критериев согласия для показателя "Размер синусов Вальсальвы" в выборке в разрезе кодов операции.....	66
Таблица 11 - Таблица критериев согласия для показателя "Размер восходящего отдела аорты" в выборке в разрезе кодов операции.....	66
Таблица 12 Таблица критериев согласия для показателя " Размер синусов Вальсальвы" в выборке в разрезе кодов операций.....	68
Таблица 13 - Таблица критериев согласия для показателя "Размер восходящего отдела аорты" в выборке в разрезе кодов операции.....	68
Таблица 14 - Результаты однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения и "Исход" в разрезе фактора "Операции" - многомерные критерии статистической зависимости.....	70
Таблица 15 - Результаты однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и " Исход" в разрезе фактора "Операции"- более расширенные результаты.....	70
Таблица 16 - SS модели и остатков однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и " Исход" в разрезе фактора "Операции".....	70

Таблица 17 - Результаты однофакторного анализа показателей " Послеоперационные осложнения" и "Исход" в разрезе фактора "Операции" - многомерные критерии статистической значимости.....	71
Таблица 18 - Результаты однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и "Исход" в разрезе фактора "Операции" - более расширенные результаты.....	71
Таблица 19 - SS модели и остатков однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и " Исход" в разрезе фактора "Операции".....	71
Таблица 20 Результаты статистической обработки данных для пациентов с ДАК, которым проведено оперативное вмешательство по методу "Дэвид".....	73
Таблица 21 - Результаты статистической обработки для пациентов с ТАК, которым проведено оперативное вмешательство по методу "Дэвид".....	73
Таблица 22- Результаты статистической обработки данных непосредственных результатов.....	75
Таблица 23 - Характеристика причин летальности.....	77
Таблица 24 - Таблица результатов межгруппового сравнения показателя "Послеоперационные осложнения" в группах "Трехстворчатый АК" и "Двустворчатый АК" в разрезе кодов операций ранговым дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса.....	79
Таблица 25 - Таблица результатов межгруппового сравнения показателя "Исход" в группах "Трехстворчатый АК" и "Двустворчатый АК" в разрезе кодов операций ранговым дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса.....	79

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Двустворчатый аортальный клапан - наиболее часто встречающийся врожденный порок сердца. По данным литературных источников частота встречаемости двустворчатого аортального клапана в общей популяции - 2% (в 2-3 раза чаще у мужчин)[1]. В последние десятилетия структура клапанной болезни существенно изменилась. Снижение частоты ревматизма привело к значительному возрастанию роли врожденных аномалий и в первую очередь двустворчатого аортального клапана. Немалая доля людей с этим пороком доживает до старости без каких-либо серьезных проблем со стороны аортального клапана, однако в ряде случаев вследствие различных процессов формируется гемодинамически значимый порок этого клапана. Пациенты с таким пороком имеют определенные клинические проявления, нарушения кровотока в области аортального клапана относительно легко диагностируются и, как правило, больные вовремя направляются на хирургическое лечение. По данным мировой статистики частота осложненных форм течения двустворчатого аортального клапана варьирует в пределах от 35-40% до 75% [2,3].

Другим состоянием, ассоциированным с наличием двустворчатого аортального клапана, является расширение восходящего отдела аорты. В настоящее время дилатация аорты с последующим разрывом или расслоением представляет одну из главных проблем в кардиохирургии [4].

Исследованиями было доказано, что размер аорты продолжает расти после протезирования двустворчатого аортального клапана [5]. В связи с этим в данной группе пациентов наиболее часто наблюдаются случаи повторных оперативных вмешательств по причине развития аневризмы, а в отдаленном периоде риск возникновения расслоения и внезапной смерти [6,7]. Современными исследованиями по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии с контрастированием магистральных сосудов был выявлен диффузный характер аортопатии, который распространяется от корня до дуги грудной аорты [8,9]. В настоящее время существуют дебаты относительно, является ли данное патологическое состояние следствием изменений во внутренней структуре стенки аорты либо существенную роль играет гемодинамический фактор [10].

За прошедшее время с целью хирургического лечения пациентов с двустворчатым аортальным клапаном в сочетании с аневризмой аорты было предложено множество методик. В основе данных методик преобладает протезирование восходящего отдела грудной аорты синтетическим протезом. Некоторые исследователи предлагают радикальный подход в определении границ резекции, мотивируя это тем, что в отдаленном периоде после оперативного вмешательства существует риск возникновения дилатации и расслоения в оставшейся дистальной части и в корне аорты[11,12,13].

Таким образом, несмотря на наличие множества научных работ посвященной теме хирургического лечения пациентов с двустворчатым аортальным клапаном в сочетании с заболеваниями грудной аорты, остается актуальной проблема неопределенности и субъективизма выбора хирургического метода лечения, определения границ резекции и показаний к оперативному лечению. Это обстоятельство обусловило выполнение данного исследования, целью которого явилось изучение эффективности проведенных вмешательств на основе ретроспективного анализа более чем двухсот случаев хирургического лечения патологии грудного отдела аорты.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ различных хирургических методов лечения при патологии грудного отдела аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный ретроспективный анализ частоты применения четырех хирургических вмешательств (операция Бенталла де Бона, супракоронарное протезирование аорты, операция Дэвида, операция Борста) при патологии грудной аорты (аневризма, дилатация, расслоение) в сочетании с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном. На основании проведенного количественного анализа послеоперационных осложнений, летальности, данных эхокардиографии и гистологических исследований выявить наиболее эффективные методы.
2. Провести сравнительный анализ результативности клапаносохраняющих операций у больных с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном.
3. Выявить влияние количественных параметров (размеров корня аорты и восходящего отдела) на выбор оперативного вмешательства и границ резекции аорты.

Объект и предмет исследования

В работе были проанализированы истории болезней двух групп наблюдения (212 пациентов) с патологией грудного отдела аорты, оперированные в кардиохирургическом отделении АО ННМЦ в период с 2013-2015 гг., которым были применены 4 оперативных методики: операция Бенталла де Бона, супракоронарное протезирование аорты, операция Дэвида, операция Борста. Первая группа наблюдения – 101 пациент с двустворчатым аортальным клапаном в сочетании с патологией грудного отдела аорты (аневризма, дилатация, расслоение). Вторая группа наблюдения - 111 пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном в сочетании с патологией грудного отдела аорты (аневризма, дилатация, расслоение).

Методы исследования:

1. Клинический – анализ клинических данных.
2. Инструментальные – ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография (ангиорежим), рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, электрокардиограмма.
3. Гистологический, гистохимический метод.
4. Статистический метод.

Научная новизна

В работе обобщен отечественный опыт и произведен сравнительный анализ хирургических методов лечения патологий грудного отдела аорты пациентов с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном.

Практическая значимость

Получены доказанные клинические, инструментальные, морфологические и статистические данные об эффективности различных хирургических методов в лечении пациентов с патологиями грудной аорты в сочетании с двустворчатым, трехстворчатым аортальным клапаном. На основании чего даны практические рекомендации отделениям кардиохирургического профиля в Казахстане.

Результат исследования

1. Выявлено, что наиболее часто используемая методика хирургического лечения у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном в сочетании с патологией грудной аорты является операция Бенталла де Бона (79,2% в количестве случаев из 101 пациентов), в то время как у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном - супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты (45,9% в количестве случаев из 111 пациентов). При этом операция Бенталла де Бона у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном связана с меньшим риском возникновения послеоперационных осложнений в сравнении с группой с трехстворчатым аортальным клапаном (17,5% vs 39,5%, $p=0,009$).
2. Оперативное лечение по методу Дэвид в группе наблюдения с сохранением ДАК достоверно уменьшает недостаточность на аортальном клапане (степень недостаточности на АК до и после операции - $2,29 \pm 1,25$ и $0,86 \pm 1,07$ соответственно, $p=0,035$).
3. По данным проведенного исследования показатели размеров синуса Вальсальвы и восходящего отдела аорты не являются определяющими факторами в решении вопроса о границах резекции грудного отдела аорты и выбора метода операции (в 61,4% случаев использовалась методика Бенталла де Бона в группе наблюдения с ДАК).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оперативное лечение патологии грудного отдела аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном (преимущественно со стенозом) по методу Бенталла де Бона является наиболее приемлемым, так как позволяет максимально радикально устранить проявления аортопатии, подтвержденной гистологическими, гистохимическими исследованиями, и в связи с этим является наиболее эффективным.
2. Операция Дэвида показана пациентам с патологией грудного отдела аорты в сочетании с двустворчатым аортальным клапаном (преимущественно с недостаточностью), так как данное вмешательство устраняет гемодинамические последствия недостаточности на АК, не вызывая снижения ФВ, увеличения КДО ЛЖи устраняя регургитацию на аортальном клапане.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 96 страницах текста и состоит из введения, основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 154 работы: 1 отечественного 153 работы зарубежных авторов. Материалы содержат 25 таблиц и 46 рисунков.

Апробация диссертации

Результаты исследования изложены:

1. на Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых АО «Медицинский университет Астана» 14-15 апреля 2016 г.
2. на Международном симпозиуме AATS Aortic Symposium New York, NY, USA 12-13 май 2016 г.
3. Международном мастер - классе «New approaches of the surgical repair of cardiac valve diseases» г. Астана 24-25 ноября 2016 г.
4. на XII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов г. Москва 27-30 ноября 2016 г.

Публикации

1. Случай хирургического лечения расслаивающей аневризмы аорты I тип по Де Бейки. Сейдалин А.О., Арипов М., Альбазаров А.Б., Смоленский А.В., Диколаев В.Д., Сарсенгалиев Т.И. Клиническая медицина Казахстана 2015 г.; 3 (37): 52-56
2. Особенности гистологического строения стенки аорты у пациентов с аневризмой грудной аорты в сочетании с двустворчатым аортальным клапаном. Диколаев В.Д., Айталиев С.Е., Пернеханов С.У. Международная научно-практическая конференция молодых ученых, 14-15 апреля 2016 г., стр. 57-58, Астана.

3. Our experience of surgical treatment of the thoracoabdominal aneurysm with the use of hybrid approach. A. Seidalin, M.Aripov, R.Sagnayev, A. Albazarov, V. Dikolayev. AATS, Aortic symposium, Abstract №33, 12-13 May 2016, New York, NY, USA.
4. Хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном по методике Дэвид. Сейдалин А.О., Альбазаров А.Б., Нуракаева С.С., Туганбеков Т.У., Диколаев В.Д., Айталиев С.Е. Бюллетень к XII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, том 17, №6, тезис №227, ноябрь-декабрь 2016г., Москва.
5. Особенности патофизиологии аортопатии у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном. Сейдалин А.О., Туганбеков Т.У., Диколаев В.Д., Айталиев С.Е. Клиническая медицина Казахстана 2016; №3 (41): 14-20

Доклады

1. Принимал участие в Международном мастер классе «New approaches of the surgical repair of cardiac valve diseases» г. Астана 24-25 ноября 2016 года.
2. Принял участие и выступил с докладом в XII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов г. Москва 27-30 ноября 2016г. на тему «Хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном по методике Дэвид».

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Двустворчатый аортальный клапан(ДАК) один самых распространенных врожденных пороков сердца, затрагивающий примерно 1-2% популяции населения [14]. ДАК может сочетаться со значительной дисфункцией аортального клапана (АК), что может проявляться в формировании стеноза или недостаточности, а также иметь повышенную предрасположенность к развитию инфекционного эндокардита. Дополнительно ДАК также может сочетаться с патологией стенки аорты, которая включает коарктацию, расслоение, дилатацию аорты с последующем формированием аневризмы[15]. У многих пациентов с ДАК могут развиваться осложнения в течение жизни, что требует продолжительного наблюдения и соответствующего хирургического вмешательства.

1.1 История развития учения о ДАК

Самое раннее описание ДАК было сделано 400 лет назад Леонардо да Винчи, сделавший набросок ДАК.

В 1844 г. Paget обратил внимание, что ДАК имеет склонность к развитию заболеваний, а в 1845 г. Reasock отметил тенденцию ДАК на начальном этапе к развитию обструктивных поражений с дальнейшим формированием недостаточности[16]. Клиническое значение ДАК также было отмечено Osler в 1886 г., когда он описал 18 случаев ДАК с развитием инфекционного эндокардита[17]. В 1950 г. исследователи выявили, что склонность к развитию изолированного стеноза АК с кальцификацией свойственно более ДАК нежели является результатом ревматической болезни сердца [18-20]. Результаты вскрытий, проведенных Wauchore показали, что ДАК является самым распространенным врожденным пороком сердца [17]. В 1927 г. Abbot описал случай сочетания расслоения аорты с ДАК и впервые высказал мнение, что ДАК имеет связь с развитием заболеваний аорты [21]. Клиникопатологическое значение аортального клапана было подчеркнуто работами Larson и Edwards, которые отметили восьмикратное увеличение риска возникновения расслоения аорты [22].

Развитие инструментальных методов исследования сердца, в частности эхокардиографии (ЭхоКГ) увеличили выявляемость ДАК в общей популяции населения, а также достижения в исследованиях генетики человека начали выявлять причинные факторы в развитии заболеваний аорты в сочетании с ДАК.

1.2 Распространенность ДАК

До развития неинвазивных методов исследования, информацию о распространенности ДАК в популяции населения предоставляли патологоанатомические вскрытия.

В одних из ранних исследований, Osler обнаружил 7 случаев ДАК при проведении 800 патологоанатомических вскрытий, что составляет 1,3% [23]. Lewis и Grant отметили, что из серии 215 патологоанатомических вскрытий, ДАК составляет 1,39% [24]. В ретроспективном исследовании вскрытий из 85 подтвержденных случаев ДАК, 13 были не ассоциированы со значительными изменениями со стороны АК и структурными изменениями со стороны сердца, что давало предположение о 0,9% асимптомных случаев ДАК в популяции населения США. В одном из самых больших патологоанатомических исследований, которое включало 21417 вскрытий, было обнаружено 293 случая с ДАК, что составляет 1,37% случаев ДАК в популяции [25].

Развитие ЭхоКГ повысило в значительной степени понимание распространенности ДАК в общей популяции населения. ЭхоКГ скрининг 817 асимптомных детей выявил 4 ребенка с ДАК, из них 3 были мужского пола [26]. Данное соотношение по полу было соизмеримо с ранее опубликованными работами. Вышеуказанные результаты являются первыми проспективными исследованиями распространенности ДАК в невыборочной популяции населения.

1.3 Аортопатия ассоциированная с ДАК

Нормальная стенка аорты состоит из трех слоев: внутреннего слоя интимы, состоящий из эндотелиальных клеток; утолщенный средний слой меди, состоящий из гладкомышечных клеток, погруженных в экстрацеллюлярный матрикс, а также примерно 50 пластинок эластических и коллагеновых волокон, отвечающих за эластичность и силу растяжения аорты; плотный адвентициальный слой, состоящий из коллагеновых волокон, которые окутывают всю аорту [27].

Аневризма аорты характеризуется увеличением размера аорты выше установленного порога относительно возраста, пола и индекса массы тела. Среднегодовой прирост размера аневризмы восходящего отдела аорты составляет примерно от 0,1 до 1,0 см в год [28]. Результаты исследований различны в отношении распространенности аневризмы восходящего отдела аорты в сочетании с ДАК. ДАК и синдром Марфана несут жизнеугрожающие осложнения такие как разрыв и расслоение, однако распространенность синдрома Марфана все еще остается достаточно низкой (0,01-0,02%) в сравнении с ДАК (0,5-1%) [29]. Как результат этого частота встречаемости случаев аневризмы аорты в популяции среди пациентов с ДАК выше в сравнении с пациентами с синдромом Марфана [30]. Важно иметь в виду, что пациенты с большими размерами аорт имеют существенный риск смертности в течение 5 лет, особенно когда диаметр аорты достигает 6 см [31]. В связи с этим оперативное вмешательство показано при достижении размера аневризмы аорты более 5 см или когда имеется быстрое прогрессирование дилатации аорты более 0,5 см в год [28]. Однако другие критерии, основанные на симптомах, семейном анамнезе, наличия расслоения должны быть учтены при решении вопроса о вмешательстве.

1.4 Особенности эмбриологии, анатомического строения, схемы классификации ДАК в сочетании с дилатацией аорты

1.4.1 Эмбриология ДАК

Полулунные клапаны берут начало развития от мезехимальных наростов, так называемых сердечных подушек, которые находятся вдоль выходного тракта желудочка сердечной трубки. Несколько исследователей пролили свет на процесс развития ДАК. Sans-Comai и коллеги смогли изучить путем инбридинга эмбриологию развития ДАК у сирийских хомячков, которые имели высокую частоту ДАК [32]. Гистологические исследования эмбрионов выявили, что сращение правой и левой подушек клапана является ключевым фактором в формировании ДАК [32]. Их исследования предполагают, что ДАК не является следствием неправильного развития конотрункуса, конотрункусной мальсептации либо агенезии клапанных подушек.

Точный механизм, вызывающий развитие ДАК остается неясным. Как вероятную причину некоторые исследователи указывают на аномалию клеток полученных из нервного гребня [33,34]. Сторонники данной теории указывают на сочетание ДАК с врожденными пороками дуги аорты и другими системами, берущих развитие из нервного гребня [35,36]. В дополнении, отмечено, что у эмбрионов перепелинно-куриных химер клетки из сердечного нервного гребня мигрируют в зачатки аортального и легочного клапанов, что дает предположение об их роли в развитии полулунных клапанов [37,38]. По мнению N. Grewal и др. патологические клетки нервной трубки преимущественно связаны с формированием ДАК I типа, а дефекты во вторичной зоне сердца за развитие ДАК II типа [39]. Другие исследователи предполагают, что патология экстрацеллюлярного матрикса может привести к нарушению в вальвулогенезе, при этом отдавая большое значение роли белкам матрикса, которые участвуют в прямой клеточной дифференцировке и формировании створок [40,41]. Lee и коллеги отметили, что недостаток в эндотелиальной синтетазы оксида азота у мышей может приводить к формированию ДАК, тем самым предполагая, что патология данного белка может быть причиной нарушения механизма вальвулогенеза у млекопитающих [42].

1.4.2 Анатомия ДАК, варианты строения и патологические признаки

Анатомия ДАК обычно включает створки неравномерных размеров (вследствие сращения двух створок, приводящее к образованию большой по размеру створки), присутствие центрального рафе (обычно в центре большей по размеру створки) и гладкие поверхности краев створок (рисунок 1). Рафе или фиброзный гребень является местом врожденного сращения двух компонентов створок и является явным признаком у большинства пациентов с ДАК [43]. Гистологическое исследование показало, что рафе не содержит ткань клапана [44].

Часто правая и левая коронарные створки больше по размеру, сращены и ориентированы вправо и влево, а истинные комиссуры расположены в передней и задней позиции[45]. Более того, результаты патологоанатомических исследований показали, что коронарные артерии часто отходят от той области, где находится створка с рафе[46]. Часто в случае с ДАК ствол левой коронарной артерии короткий и имеет место левый тип коронарного кровотока[47,48].



Рисунок 1- Двустворчатый аортальный клапан

Отложение кальция и развитие фиброза ДАК увеличивается с возрастом и преимущественно определяется рафе и основанием створок [16,49]. Процесс кальцификации ДАК по клеточному и молекулярному механизму схож с механизмом кальцификации трикуспидального аортального клапана (ТАК), однако этот процесс происходит более ускоренно[50].

1.4.3 Классификация двустворчатого аортального клапана

В настоящее время наиболее часто в практической деятельности используется классификация разработанная Hans-H.Sievers, ClaudiaSchmidtke[51].

Классификация основана на трех признаках: количество рафе, пространственное расположение створок или рафе, функциональный статус клапана (рисунок 2). В соответствии с этими признаками ДАК был классифицирован в три категории. Главная категория представляет количество рафе, кодируя ДАК в три группы: тип 0 – клапан без рафе, тип 1- клапан с одной рафе, тип 2 – клапан с двумя рафе.

Первая субкатегория характеризуется пространственным расположением свободных краев створок при ДАК 0 типа и рафе при 1,2 типе. Для тип 0 ориентация створок может быть либо передне-задней либо латеральной. Для 1,2 типа ориентация рафе по отношению к синусам Вальсальвы определяет субкатегорию. Например ДАК 1 типа, L/R позиции характеризуется наличием 1 рафе, которая пространственно расположена между правым и левым синусом Вальсальвы. Вторая субкатегория определяется функциональным статусом клапана: преимущественно недостаточность (I), преимущественно стеноз (S),

Рисунок 1- Двустворчатый аортальный клапан.....	18
Рисунок 2 - Схематическое изображение классификации Siever, Scmidtke с трехмерными снимками ЭхоКГ ДАК.....	20
Рисунок 3 - Схематическое изображение классификации возможных типов размеров аорты при ДАК.....	22
Рисунок 4 - Схематическое изображение анатомических границ патологии, сочетанных с ДАК.....	23
Рисунок 5 - Схематическое изображение среднего слоя восходящего отдела аорты.....	28
Рисунок 6 - Схематическое изображение патологического потока через ДАК.....	29
Рисунок 7 - Парастернальная позиция ЭхоКГ датчика с изображением ДАК по короткой оси.....	35
Рисунок 8-Иллюстрация метода пластики ДАК.....	37
Рисунок 9-Иллюстрация метода пластики ДАК.....	38
Рисунок 10- Иллюстрация метода пластики ДАК.....	38
Рисунок 11 - Классификация недостаточности АК, основанная на механизме развития и вида реконструкции корня аорты, АК.....	39
Рисунок 12 Показатель размера синусов Вальсальвы в группе наблюдения с ДАК.....	49
Рисунок 13 Показатель размера восходящего отдела аорты в группе наблюдения с ДАК.....	49
Рисунок 14 Показатель размера синусов Вальсальвы в группе наблюдения с ТАК.....	50
Рисунок 15 Показатель размера восходящего отдела аорты в группе наблюдения с ТАК.....	51
Рисунок 16 Доля видов оперативных вмешательств в группе наблюдения с ДАК.....	53
Рисунок 17 Доля видов оперативных вмешательств в группе наблюдения с ТАК.....	53
Рисунок 18 - Этап формирования проксимального анастомоза.....	54
Рисунок 19 - Этап формирования дистального анастомоза.....	55
Рисунок 20 - Схематическое изображение окончательного вида.....	55
Рисунок 21- Схематическое изображение операции Бенталла де Бона.....	56
Рисунок 22 - Этап формирования проксимального анастомоза клапаносодержащего кондуита с корнем аорты.....	57
Рисунок 23 - Этап формирования анастомоза устьев коронарных артерий с протезом аорт.....	57
Рисунок 24 - Схематическое изображение операции Дэвида.....	59
Рисунок 25 - Этап накладывания п-образных швов через фиброзное кольцо аортального клапана.....	59
Рисунок 26 - Этап имплантации синтетического протеза.....	60
Рисунок 27 - Вид створок аортального клапана после имплантации протеза.....	60
Рисунок 28 - Схематическое изображение операции Борста "Хобот слона".....	61
Рисунок 29 - Этап формирования анастомоза протеза с нисходящим отделом грудной аорты.....	62
Рисунок 30 - Этап формирования анастомоза брахиоцефальных сосудов на площадке с протезом....	62
Рисунок 31 - Доля сопутствующих вмешательств в группе наблюдения с ДАК.....	63
Рисунок 32 Доля сопутствующих вмешательств в группе наблюдения с ТАК.....	63
Рисунок 33 - Категориальная гистограмма по показателю "Размер синусов Вальсальвы" и разреза кода операции - вида вмешательства.....	65
Рисунок 34 -Категориальная гистограмма по показателю "Размер восходящего отдела аорты" в разрезе кода операции - вида вмешательства.....	66
Рисунок 35 - Категориальная гистограмма по показателю " Размер синусов Вальсальвы" в разрезе кода операции- вида вмешательства.....	68
Рисунок 36 - Категориальная гистограмма по показателю " размер восходящего отдела аорты" в разрезе кода операции - вида вмешательства.....	68
Рисунок 37 - График соответствия (зависимости) послеоперационных осложнений и исходов операции по результатам факторного анализа.....	71

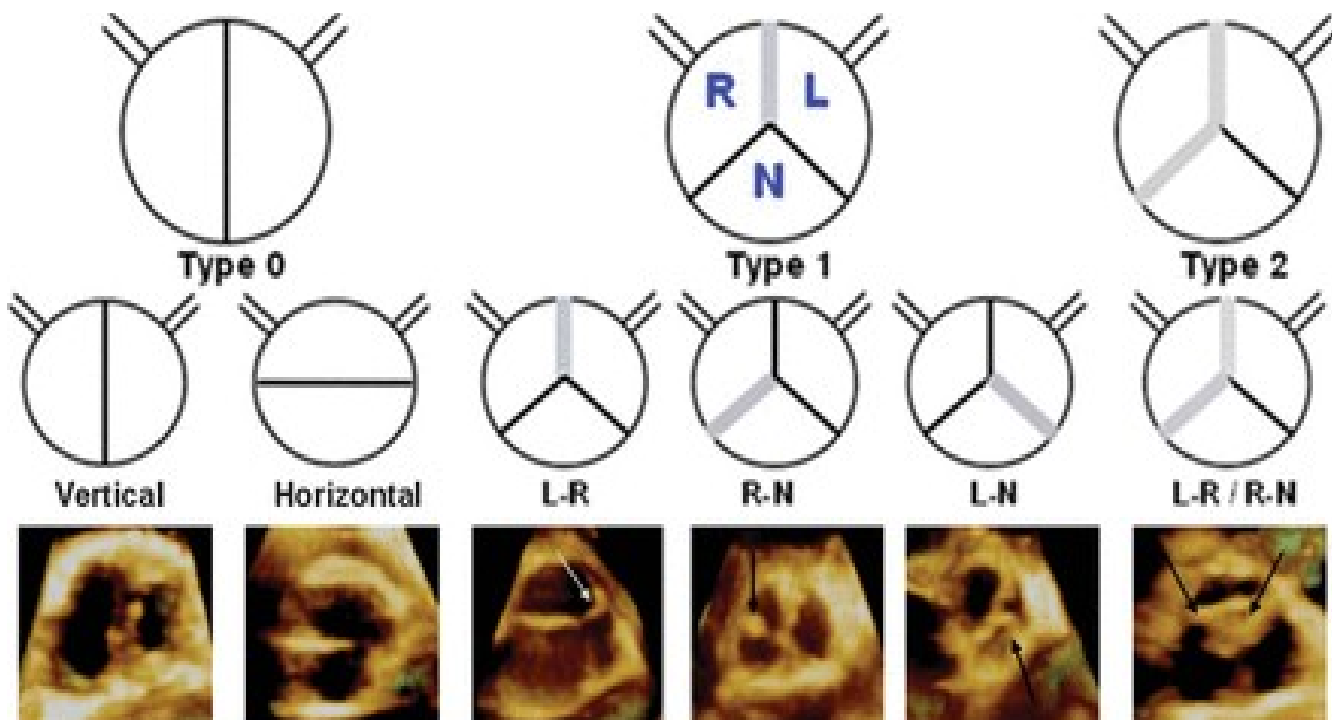


Рисунок 38 - График соответствия (зависимости) послеоперационных осложнений и исходов операций по результатам факторного анализа.....72

Рисунок 39 - Диаграмма размахов для средних по показателю ФВ ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК.....74

Рисунок 40 - Диаграмма размахов для средних по показателю конечно-диастолического объема ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК.....74

Рисунок 41 - Диаграмма размахов для средних по показателю конечно-диастолического размера ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК.....75

Рисунок 42 - Диаграмма размахов для средних по показателю степени недостаточности на аортальном клапане для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК.....75

Рисунок 43 - Характеристики послеоперационных осложнений в группе наблюдения с ДАК.....76

Рисунок 44 - Характеристики послеоперационных осложнений в группе наблюдения с ТАК.....77

Рисунок 45 - Диаграмма размахов для средних послеоперационных осложнений и исходов в разрезе видов операции для группы наблюдения с ДАК.....78

Рисунок 46 - Диаграмма размахов для средних послеоперационных осложнений и исходов в разрезе видов операции для группы наблюдения с ТАК.....78

Рисунок 2 - Схематическое изображение классификации Siever, Schmidtke с трехмерными снимками ЭхоКГ ДАК

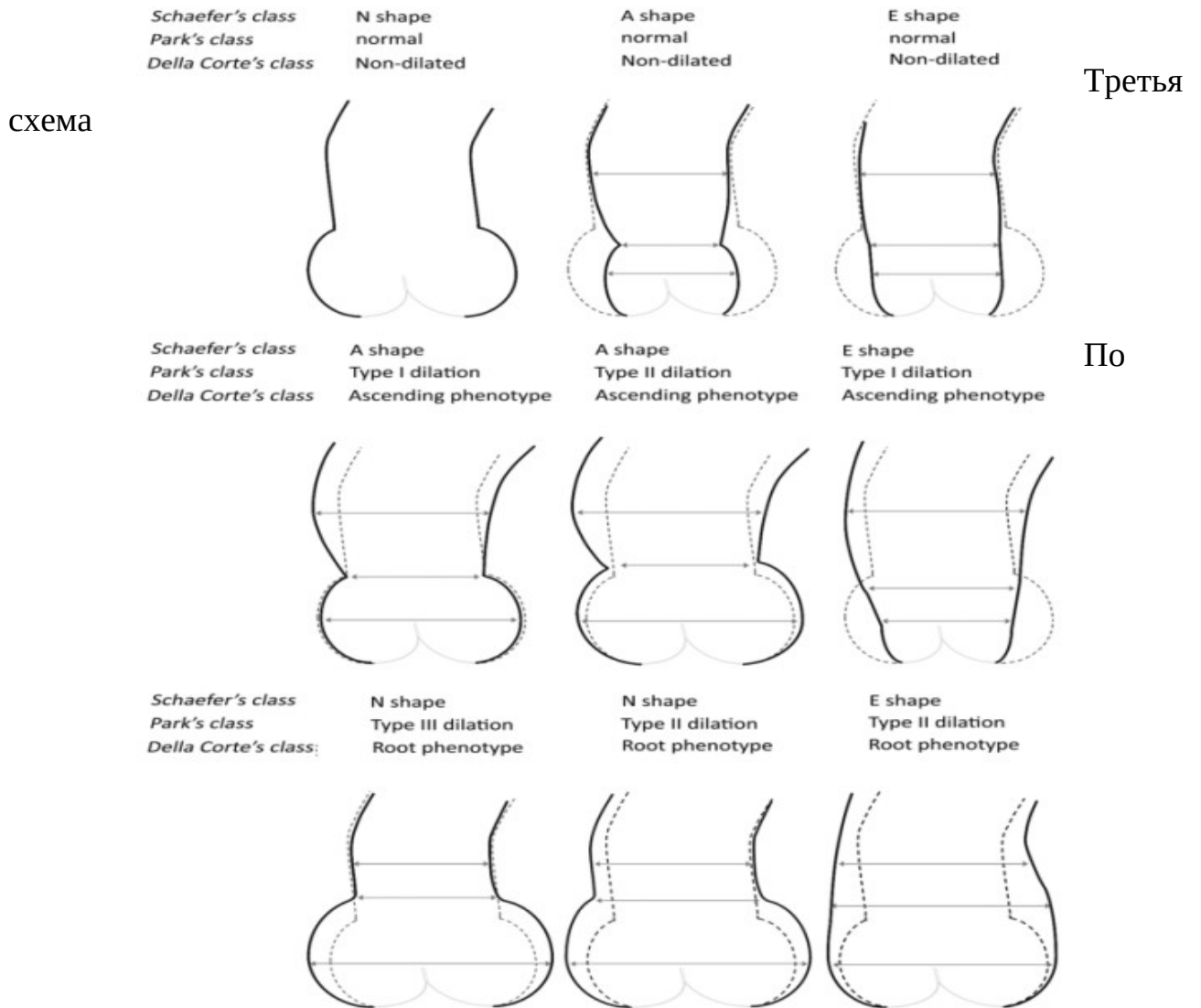
сбалансированный стеноз и недостаточность (V), отсутствие стеноза и недостаточности (N₀).

1.4.4 Схемы классификации дилатации аорты при двустворчатом аортальном клапане

В настоящее время предложены три схемы классификации (рисунок 3). Согласно классификации DellaCorte были выделены два типа дилатации аорты: «фенотип дилатации корня аорты», «фенотип дилатации восходящей части аорты». Данные фенотипы были выделены согласно тому, какой отдел аорты

вовлечен в процесс дилатации. Аорта определяется как дилатированная, если ее диаметр превышает нормальный диаметр аорты в 1,15 раза с учетом возраста и площади поверхности тела пациента.

Вторая схема классификации, предложенная Schaefer, определяет всего лишь форму аорты с учетом соотношений размеров различных частей аорты. Форма N определяется соотношением размеров отделов аорты: восходящий отдел аорты <синусы Вальсальвы> синотубулярное соединение. Форма A:



Пунктирной линией изображен нормальный размер аорты. Стрелками показано соотношение между размерами трех отделов аорты: на уровне синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения, восходящего отдела аорты.

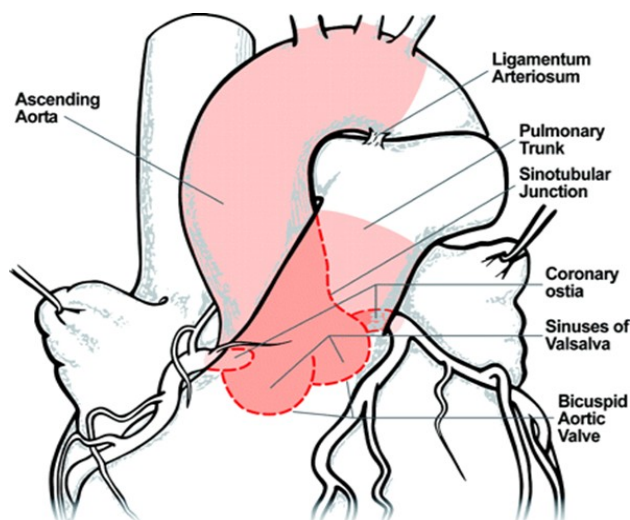
Рисунок 3 - Схематическое изображение классификации возможных типов размеров аорты при ДАК.

1.5 Особенности патофизиология аортопатии при ДАК

В большинстве случаев этиология аневризм восходящего отдела аорты (АВОА) остается неизвестной и часто определяется как идиопатическая [52]. В отличие от аневризм нисходящего отдела аорты, АВОА не всегда является результатом атеросклероза [53,54]. АВОА является клиническим компонентом среди наследственных заболеваний, таких как синдром Марфана, Элерса-Данлоса. ДАК также является наследственным заболеванием с повышенным риском возникновения АВОА.

1.5.1 Анатомические границы заболеваний ДАК

Развитие ДАК это часть большого спектра структурных патологий развития, включающие магистральные сосуды. АК и восходящий отдел аорты (ВОА) имеют общее развитие: оба развиваются из клеток нервного гребня [55]. Гладкомышечные клетки, которые подвергаются апоптозу в среднем слое ВОА также имеют происхождения из нервного гребня [56]. Ствол легочной артерии проявляет сходные с ВОА в сочетании с ДАК гистопатологические изменения [57,58]. Сильная связь между ДАК и коарктацией аорты (КА) в сочетании или без синдромом Тернера может указывать на то, что заболевания, связанные с ДАК распространяются до артериальной связки, включая ВОА с дугой (рис. 4) [59,60].



(розовым цветом отмечены структуры, подверженных патологии)

Рисунок 4 - Схематическое изображение анатомических границ патологии, сочетанных с ДАК

1.5.2 Генетика аортопатии

Несколько исследований, имеющих отношение к наследственности ДАК, выявили большой охват заболеваемости в семьях пациентов. Glick и Roberts отметили, что 17 пациентов (24%) из 171 членов семей, с 2-мя и более членами из одной семьи страдали стенозом АК, имеющими морфологию ДАК[61]. Huntington и др. используя ЭхоКГ скрининг 190 родственников первой линии родства пациентов с ДАК выявил 9,1% заболеваемость, предполагая, что ДАК имеет аутосомально-доминантный тип наследования с пониженной пенетрантностью[62]. Спирей др. используя метод дисперсионного анализа, обнаружил, что наследуемость ДАК составляет 89%. Исходя из этого, был сделан вывод, что ДАК является полностью генетически детерминированным признаком и мутации в различных генах ответственны за формирование порока[63]. Эпидемиологические исследования выявили, что ДАК является наследуемым признаком саутосомально-доминантным типом наследования с пониженной пенетрантностью и изменчивой экспрессивностью[64,65]. Преимущественное доминирование у мужчин (соотношение признака по полу - мужчины к женщинам 3:1), также как и сочетание ДАК с синдромом Тернера (признак 45X хромосомы) предполагает этиологию, связанную с X хромосомой[66]. В последующих исследованиях были найдены области в хромосомах 5q,13q,18q, которые имеют более сильную связь с признаком ДАК[67]. Мутации в гене NOTCH1 (9q34-35) ведут к патологии передачи информации, которые ответственны не только за формирование ДАК, но и за ускоренный процесс кальцификации створок клапана (таблица 1)[68,69]. Мутации в факторе транскрипции GATA6 были ассоциированы с врожденными пороками сердца, включая тетраду Фалло, общий артериальный ствол, дефект межпредсердной перегородки[70,71]. Ген GATA6 участвует во внутриутробном формировании выходного тракта и деление данного гена в клетках нервного гребня у мышей приводит к внутриутробной летальности, вследствие спектра патологий со стороны дуги аорты и внутрисердечных дефектов[72]. Lini другие, исследуя наследуемость в семьях ДАК, предположили связь между GATA6 и ДАК. Интересно, что локус GATA6 находится в 18qхромосоме, но в настоящее время не было обнаружено мутации в данном локусе у пациентов с ДАК.

Таблица 1 -Мутации генов и фенотипические признаки патологии сердечно-сосудистой системы

Пораженный ген	Синдром	Фенотипические признаки патологии сердечно-сосудистой системы	Мутации генов и их проявления у пациентов с ДАК
NOTCH1		ДАК, кальцификация, ДАК с формированием аневризмы аорты.	R1108X, N1505del, T596M, P179H, A1343V, P1390T
GATA6		ДМПП, Тетрада Фалло	Обнаружение ДАК у матери пациента с ДМПП
FBN1	Синдром Марфана	Пролапсмитрального клапана, аневризма аорты	Пониженное содержание FBN1
UFD1L	Синдром Ди Георга, велокардиофациальный синдром	Тетрада Фалло, ДМЖП, правостороннее расположение дуги аорты, атопическое отхождение правой подключичной артерии	Нет данных
ACTA2		Аневризма грудного отдела и расслоение	Наследование ДАК у членов семьи
NOXA1	Синдром Bosley-Salih-Alorainy, дискинетический синдром Атабаски	Тетрада Фалло, ДАК, дефект межжелудочковой перегородки	Нет данных
KCNJ2	Синдром Андерсена	ДАК, ДАК с коарктацией аорты, стеноз клапана легочной артерии	R67W

Генетики также выявили нарушения в метаболизме компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) (эластин, коллаген, протеогликаны), которые могут приводить к порокам развития со стороны сердечно-сосудистой системы. Например, мутации в FBN1 - гликопротеин ЭЦМ, функцией которого является сохранение эластичности створок клапанов, стенки аорты, путем связывания ГМК к эластическим волокнам, были обнаружены у пациентов с синдромом Марфана. Дефицит фибриллина-1 приводит к отрыву ГМК от эластина и коллагена, индуцируя апоптоз и потерю структурной целостности матрикса[73-75]. Более того, низкое содержание FBN1 в стенке аорты было обнаружено также у пациентов с ДАК[76]. В 2-х исследованиях препаратов стенки аорты было показано снижение содержания фибриллина-1 у пациентов с ДАК в сравнении с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном (ТАК). Хотя пациенты с ДАК имеют схожие с синдромом Марфана

гистопатологические находки, мутации в гене FBN1, кодирующем фибриллин-1 не найдено[77].

Другой вероятной причиной формирования ДАК может быть патология гена UFD1L в 22 хромосоме, приводящая к нарушению регуляции метаболизма убиквитина. ДАК сочетается с такими генетическими заболеваниями как синдром ДиГеорга, велокардиофациальный синдром, которые развиваются в результате делеции в хромосоме 22q11.2[78].

Мутации в гене АСТА2 (хромосома10q), который кодирует α -актин ГМК, ассоциированы с формированием аневризм грудного отдела аорты и ДАК. Патоморфологический анализ ткани аорты у пациентов с мутацией в гене АСТА2 показал накопление протеогликанов, фрагментацию и потерю эластических волокон, снижение количества гладкомышечных клеток (ГМК) в сочетании с дегенерацией стенки аорты[79]. Однако в настоящий момент остается неясной роль влияния мутации гена АСТА2 в формирование ДАК.

Существуют другие мутации генов, которые связаны с синдромами патологии аортального клапана. В качестве примера можно привести гомозиготную мутацию в гене НОХА1, которая ассоциирована с синдромами Bosley-Salih-Alorainy, дискинетическим синдромом Атабаски[80]. Интересен факт, что тяжелые пороки развития сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло, ДАК, дефект межжелудочковой перегородки и др.) встречаются в сочетании с данным синдромом. Среди всех пороков развития в этих синдромах ДАК встречался в 24% случаев. В настоящее время нет информации о мутации в гене НОХА1 у пациентов с ДАК.

Таким же образом гетерозиготная миссенс мутация в гене KCNJ2 связана с развитием синдрома Андерсена[81]. Эта редкая патология характеризуется пролонгированным QTинтервалом, с желудочковыми аритмиями, преходящими параличами, дисморфизмом лица, сколиозом и другими признаками. Также имеются патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: ДАК, ДАК с коарктацией аорты или стенозом клапана легочной артерии. Однако в настоящее время отсутствуют данные о влиянии данного гена на формирование ДАК.

Исследования на крысах показали, что отсутствие гена, кодирующего синтетазу оксида азота, приводит к формированию ДАК[82]. По мнению Salah A. Mohamed и др. дисрегуляция эндотелиальной синтетазы оксида азота приводит к дисрегуляции метаболизма оксида азота в определенных областях аорты, которая в свою очередь приводит к апоптозу ГМК посредством фермента HTRA2/Omi[83]. У людей с ДАК синтаза оксида азота в эндотелии менее выражена по сравнению с ТАК[84]. Во время эмбриогенеза оксид азота эндотелия играет важную роль в формировании клапанов и сосудов сердца.

1.5.3 Дегенерация в меди

Gsell в 1928 г. ввел термин медианекроз и в последующем Erdheimопределил 3 главных признака кистозного медианекроза: потеря ГМК невоспалительного характера, фрагментация эластических волокон, увеличение содержания базофильного вещества в истощенных клетках зонах меди

восходящего отдела аорты [64,85,86]. Базофильное вещество матрикса состоит из протеогликанов посредством, которого клетки нервного гребня мигрируют во время эмбриогенеза [87]. Термин кистозный медианекроз – некорректный термин. Кисты на самом деле это некистозные образования меди, а некроз практически не встречается [88]. Общая толщина меди ВOA у пациентов с ДАК в сравнении с ТАК одинакова, однако расстояние между эластическими мембранами у пациентов с ДАК было намного больше и мембраны сами были тоньше и более фрагментированы [89]. Недавние результаты исследования в отношении потери и фрагментации эластических волокон противоречивы [90]. Как описывал Erdheim несколько исследований ДАК выявили потерю ГМК невоспалительного характера; у пациентов с синдромом Марфана примерно такую же степень апоптоза ГМК; сохранную плотность ГМК у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты идиопатического генеза [91]. Даже в недилатированных аортах у пациентов с ДАК имеется высокий риск возникновения апоптоза ГМК, особенно на конвексимальной поверхности. Учитывая вышеуказанное можно предположить, что патология аорты у пациентов с ДАК возникает до формирования дилатации [92]. Конвексимальная область аорты особенно подвержена дегенерации меди, что подтверждается уменьшением коллагена, фрагментацией эластических волокон, снижением количества ГМК [93]. Повышенное содержание в аортах у пациентов с ДАК ВcL-2 медиатора апоптоза вероятно играет роль в процессе саморазрушения ГМК [92].

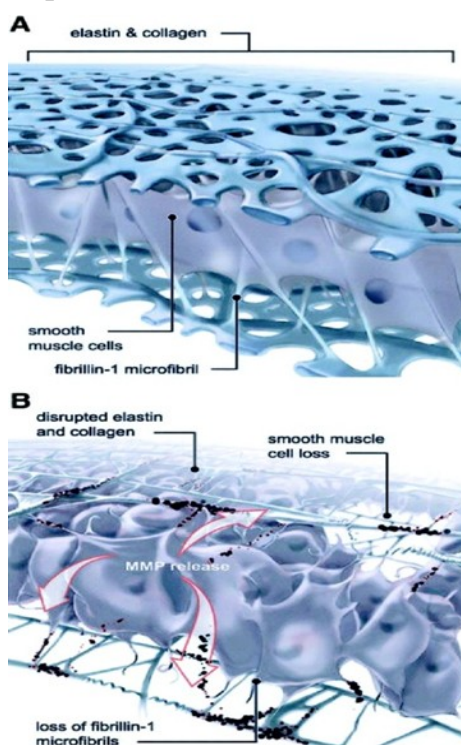
ГМК ответственны за процесс ремоделирования меди аорты. Они продуцируют белки экстрацеллюлярного матрикса меди аорты; включающие коллаген, эластин, ламинин, протеогликан, фибриллин, фибронектин и тенасцин [94,95]. Патология транспорта белков, продуцируемые ГМК вероятно является причиной структурных изменений в аорте у пациентов с синдромом Марфана и с ДАК [94]. В одном из исследований было показано накопление в ГМК фибриллина, фибронектина, тенасцина; сниженное содержание в экстрацеллюлярном матриксе белков и деградацию эластических мембран [94]. Дефект в транспорте белков может иметь двойную роль в патогенезе, приводящему с одной стороны к недостатку содержания белков в экстрацеллюлярном матриксе и с другой к апоптозу ГМК. Данный механизм может связать воедино все гистопатологические находки дегенерации меди в аортах у пациентов с ДАК.

1.5.4 Повышенная активность металлопротеиназ

Тканевой материал аневризмы восходящего отдела аорты взятый у пациентов с ДАК имел повышенную активность и выраженность протеолитических ферментов (металлопротеиназ) в сравнении с тканевым материалом пациентов с ТАК (рисунок 5) [76,96]. Металлопротеиназы (МПП) - это группа ферментов, которые ответственны за сохранение гомеостаза соединительной ткани. В восходящем отделе аорты были найдены ферменты: желатиназы (желатиназа А (МПП-2)), (желатиназа В (МПП-9)), которые обладают функцией дегградации IY типа волокон коллагена и частично эластина

[97]. МПТ-2, МПТ-9 синтезируются группой клеток, включая ГМК, в ответ на гемодинамические изменения и различный статус заболевания [98]. Их активность четко регулируется различными факторами. Тканевые ингибиторы металлоротеиназ (ТИМП), из которых ТИМП-1 является наиболее распространенным в аорте, синтезируется ГМК и фибробластами. ТИМП действуют путем формирования прочных связей с МПТ [97,98]. Протеинкиназа 1 также является регулятором МПТ, что было продемонстрировано различной выраженностью изоформ данного фермента в аневризмах ВОА у пациентов с ДАК в сравнении с ТАК и контрольной группой без аневризмы аорты [99].

Тканевой материал аневризм аорты в сочетании с ДАК показал повышенное содержание МПТ-2 и соотношение МПТ-2/ТИМП-1, тогда как у аневризм аорты в сочетании с ТАК выявилось повышенное содержание МПТ-13(коллагеназа) и сниженное содержание ТИМП-2 [100]. Simon W. Rabkin в мета-анализе, проведенных ранее исследований также резюмировал, что в группе пациентов с аневризмой грудной аорты в сочетании с ДАК имеется повышенное содержание МПТ-2 и сниженное ТИМП-1 в сравнении с другими группами [101]. Исследование материала у пациентов с синдромом Марфана выявило повышенное содержание МПТ-12 (эластаза), ТИМП-2 и в свою очередь сниженное содержание МПТ-1, ТИМП-3[102]. Сравнительный анализ исследований в отношении анализа содержания МПТ и ТИМП показал противоречивые результаты, вероятно вследствие малой выборки и различных зон аорты, из которых было проведено исследование. Анализ выраженности и активности МПТ и ТИМП у пациентов с ДАК, синдромом Марфана, аневризмы аорты идиопатического генеза показал, что имеется различный патофизиологический процесс в основе механизма данных состояний.



В норме при ТАК микрофибриллы фибриллина-1 скрепляют ГМК с эластиновыми и коллагеновыми компонентами матрикса (А). У пациентов с ДАК дефицит фибриллина-1 приводит к потере ГМК, выработке МПТ, апоптозу ГМК, в результате чего нарушается структура и эластичность меди аорты (В)

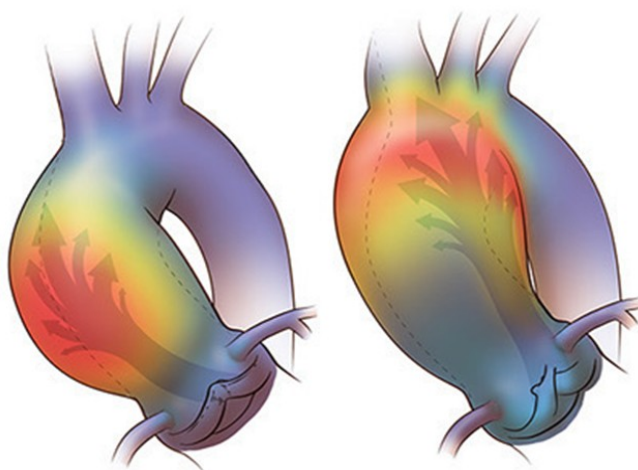
Рисунок 5 - Схематическое изображение среднего слоя восходящего отдела аорты.

1.5.5 Гемодинамический фактор при развитии аортопатии.

Повышенная растяжимость и касательное давление играют роль в патогенезе аортопатии при ДАК (рис.6). Растяжение давлением или растяжение стенки оказывается перпендикулярно к стенке аорты и одинаково распространяется вдоль окружности. Согласно закону Лапласа растяжение давлением увеличивается в корреляции с увеличением радиуса аорты. Касательное давление, которое является результатом действия компонентов крови, оказывает воздействие параллельно стенок аорты путем трения на эндотелиальную поверхность, что в свою очередь вызывает каскад механизмов, результатом которых являются увеличение содержания МПТ, дегградация матрикса, апоптоз ГМК[103]. Касательное давление действует локально и турбулентный поток через ДАК вызывает давление на конвексимальную поверхность стенки восходящего отдела аорты [104].

ДАК с недостаточностью имеют больший ударный объем, приводящий к повышению давления растяжением на стенку восходящего отдела аорты. Тяжесть недостаточности АК коррелирует со степенью дилатации корня аорты [105,106]. Здесь может наблюдаться бимодальный эффект, который заключается в том, что увеличение корня аорты ведет к плохой коаптации створок аорты, что в свою очередь приводит к увеличению недостаточности. ДАК со стенозом вызывает образование высокоскоростного потока, который оказывает высокое давление на антелатеральную зону восходящего отдела аорты [107]. Доказательства зависимости степени дилатации корня аорты от степени стеноза АК в настоящее время противоречивы [106,108,109].

По мнению Girdauskas и других в настоящий момент теория гемодинамическая занимает одно из главных мест в резюмировании патогенеза аортопатии при ДАК. S.Pastai и другие в своем исследовании, что пациенты с



мнению Е. других в настоящий гемодинамическая аортопатии при ДАК из главных мест в [110]. S.Pastai другие в своем что пациенты с

Рисунок 6 - Схематическое изображение патологического потока через ДАК

1.6 Особенности дилатация аорты в сочетании с ДАК

1.6.1 Дилатация восходящего отдела аорты у пациентов с ДАК

В последние 3 десятилетия значительно увеличилась общая выявляемость дилатации аорты в общей популяции населения, отчасти в виду старения населения и использования в практике таких методов исследования, как компьютерная томография (КТ) и ЭхоКГ [113,114].

За нормальный диаметр ВОАв в практике использования таких методов исследования, как компьютерная томография (КТ) и ЭхоКГ принято считать размер от 20 до 37 мм [115]. Пожилой возраст, мужской пол, повышенный индекс площади поверхности тела коррелирует с увеличенным диаметром аорты[116]. Артериальное давление также оказывает эффект на размер аорты[116]. В настоящее время неясным остается вопрос о пороговом значении размера аорты, по которому можно ее определить, как аневризму. Общество сосудистых хирургов определяет аневризму как увеличение размера сосуда в 1,5 раза от нормального размера. Однако, если верхняя граница нормального размера аорты составляет 37 мм, то соответственно для данного порога аневризмой будет считаться размер аорты более 5,5 см. Возможно нижняя граница порога размера аорты 3,0 см будет более соответствовать размеру аневризмы, которая составляет примерно 4,5 см. Дилатацией аорты, считается диаметр в 1,1 раза больше, чем нормальный размер аорты, учитывая возраст, пол и площадь поверхности тела. Hannukselaи другиеиспользуя данные контрастных методов исследования у «нормальной» группы населения, предложил формулу для вычисления верхней границы нормы диаметра аорты с учетом возраста пациента:

$$D(\text{mm})= 31+0,16\cdot\text{возраст (годы)}.$$

Также была внедрена модификация вышеуказанной формулы в случае наличия повышенной массы тела:

$$D(\text{mm})=21+0,14\cdot\text{возраст (годы)}+(0,14\cdot\text{ИМТ}).$$

Согласно классическому пониманию определения аневризмы аорты, 50% увеличение размеры диаметра аорты определяет границу между дилатацией и аневризматическим расширением. Учитывая вышеуказанное, согласно формуле, предложенной Hannurselaiи др. были вычислены для нормального веса пороговые значения аневризмы аорты у пациентов разных возрастных групп:

~40 мм у пациента 20 лет
~45 мм у пациента 40 лет
~55 мм у пациента 60 лет
~55 мм у пациента 80 лет

Данные пороговые значения диаметра аорты не могут гарантировать возникновения осложнений аорты, особенно у пациентов с ДАК.

У пациентов с ДАК корень и восходящий отдел аорты значительно больше по размеру в сравнении с пациентами с ТАК, даже если отсутствует патология ДАК (стеноз, недостаточность) [117]. Более того у пациентов с ДАК, имеющие клапанную дисфункцию (стеноз или недостаточность) отсутствует связь со скоростью роста дилатации аорты [105]. Распространенность дилатации среди пациентов с ДАК варьируется в зависимости от отдела аорты и принятого порога дилатации для каждого исследования. Распространенность может быть от 7,5% до 59% для основания аорты, от 16% до 78% для синусов Вальсальвы, от 15% до 79% для синотубулярного соединения, от 35% до 68% для проксимальной части восходящего отдела аорты [118-120]. Дилатация аорты увеличивается с возрастом, начиная с детского возраста и продолжается в течение всей жизни. Исследование по распространенности дилатации аорты относительно возраста пациентов, показало, что дилатация аорты встречается в 56% случаях у пациентов моложе 30 лет и в 88% у пациентов старше 80 лет [108].

1.6.2 Естественное течение дилатации ВОА в сочетании с ДАК

Умеренная дилатация ВОА наиболее распространенный признак артопатии у пациентов старшего возраста с ДАК, тогда как дилатация корня аорты чаще наблюдается у мужчин молодого возраста [108]. В 2-х исследованиях была выявлена большая группа пациентов с ДАК и без дилатации аорты (от 48% до 63%) [120]. Согласно исследованиям скорость дилатации ВОА находится в пределах от 0,2 до 1,9 мм в год [121-124]. Некоторые из пациентов в этих исследованиях не показали рост, а наоборот даже уменьшение размера аорты в течении определенного периода времени. Данное наблюдение может служить примером того, что оценить скорость роста дилатации аорты является трудной задачей, вследствие ряда причин: различие в результатах контрастных методов исследования, короткий период наблюдения, неправильная выборка пациентов [125]. В случае с ДАК дилатация аорты обладает экспоненциальным ростом; т.е. чем шире аорта, тем быстрее идет дилатация [121,126,127]. Одно из исследований показало, что скорость роста дилатации у пациентов с диаметром аорты от 35 до 40 мм было 2,1 мм/ в год, в то время как у пациентов с аневризмой аорты диаметром более 60 мм,

скорость роста была 5,6 мм/год[126]. Исследования пациентов детского возраста и взрослой группы выявили значительный быстрый рост дилатации аорты в группе с ДАК в сравнении с ТАК[124,128]. Другие исследования показали, что по возрасту, пациенты в группе с ДАК были значительно моложе в сравнении с ТАК [122,124].

Исследование 542 хирургических случаев ДАК в отношении функции клапана выявило, что 75% пациентов имели стеноз, а 13% недостаточность. В сравнении с группой, где наблюдался стеноз АК; группа с недостаточностью АК имела в 10 раз больше соотношение мужчины/женщины и в 4 раза больше случаев дилатации кольца АК [129]. Передне-задняя ориентация створок аортального клапана имела большую предрасположенность к формированию недостаточности, в то время как право-левое расположение створок к развитию стеноза тяжелой степени.

1.6.3 Расслоение аорты и разрыв

Диаметр аорты является важным предиктором таких грозных осложнений как расслоение и разрыв, особенно если размер восходящего отдела аорты достигает 6 см в диаметре [127, 129,130]. Анализ базы данных 1600 пациентов с аневризмой грудного отдела аорты с диаметром более 6,0 см показал, что ежегодно случаи разрыва, расслоения и смерти от осложнений, связанных с аортой составляют 3,6%, 3,7% и 10,8%, что практически в 2 раза больше в сравнении с аневризмами аорты с диаметром от 5 до 6 см (6,5%) [130]. В среднем диаметр аорты на момент разрыва или расслоения находился в пределах от 6,0 см [127].

Размеры аневризм аорт в сочетании с ДАК на момент разрыва или расслоения были в том же диапазоне, что и аневризмы других этиологий. В одном из исследований 40 пациентов с расслаивающей аневризмой аорты в сочетании с ДАК, на момент расслоения средний диаметр аорты был $6,0 \pm 1,5$ см [131]. В другом исследовании у 220 пациентов с расслоением аорты, пациенты (n=94) с заболеваниями соединительной ткани имели диаметр аорты такой же, как у пациентов без заболеваний соединительной ткани (41,8 против 41,3, соответственно); доля расслоений у пациентов с нормальными размерами аорты либо с незначительной дилатацией была выше в группе пациентов без заболеваний соединительной ткани [132]. Данные из Международного регистра также выявили, что пациенты с малым диаметром аорты (менее 5,5 см), не страдающими синдромом Марфана или аортопатией в сочетании с ДАК имели более высокую частоту расслоений аорты [133].

Повышенный риск расслоения и разрыва аорты у пациентов молодого возраста с ДАК относительно аневризмы аорты идиопатического генеза происходит вследствие распространенности порока и повышенной скорости дилатации [122,124,134,135]. В исследовании расслаивающих аневризм аорты 9 (24%) пациентов с ДАК из 38 случаев были младше 40 лет. По данным сердечно-сосудистого регистра случаев расслаивающих аневризм аорты (США) в 11 (9%) случаях из 119 наблюдался ДАК, из них 5 пациентов были

младше 30 лет [134]. Риск расслоения аорты в течении жизни у пациентов с ДАК составляет 6,14%, что в 9 раз больше в сравнении с риском у пациентов из общей популяции [134]. Пациенты с синдромом Марфана имеют значительно больше риск возникновения в течении жизни расслоения аорты (40%) в сравнении с пациентами с ДАК. Однако в виду того, что распространенность ДАК в популяции в 100 раз больше чем синдром Марфана; частота расслоений аорты у пациентов с ДАК одинаковая или даже превышает показатели у пациентов с синдромом Марфана [130,133,136].

1.7 ДАК и ассоциированные врожденные пороки сердца

Несмотря на то, что ДАК обычно рассматривается как изолированный порок сердца; 20% и возможно 50% пациентов могут иметь ассоциированные врожденные патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Наличие ДАК повышает в значительной степени смертность в этих группах пациентов.

1.7.1 Коарктация аорты

КА может быть «простой» (изолированный порок) или «сложной» (в сочетании с внутри или экстракардиальными пороками). В большинстве случаев «сложный» вариант КА сочетается с ДАК. Частой находкой при сочетании ДАК с КА является наличие «чистого» ДАК с двумя симметричными синусами Вальсальвы [137]. Наличие КА в сочетании с ДАК значительно увеличивает риск расслоения аорты. Также у пациентов с КА в сочетании с ДАК могут формироваться стеноз, недостаточность АК и аневризма аорты [138].

Пациенты с КА в сочетании с ДАК часто в раннем возрасте подвергаются хирургическому лечению. Несмотря на это необходимо длительное наблюдение не только за результатами операции по поводу КА, но и за состоянием ДАК и ВОА, так как у 11%-14% пациентов, возможно, потребуется в последующем оперативное вмешательство [139].

1.7.2 Открытый артериальный проток

Открытый артериальный проток обычно проявляется изолированно, но может сочетаться с ДАК, особенно в детской популяции. Распространенность сочетания порока с ДАК во взрослой популяции меньше, в виду того, что диагностика и лечение открытого артериального порока было проведено в детском возрасте. Корригированный открытый артериальный проток у взрослой группы пациентов может служить основанием для проведения исследований с целью диагностики ДАК.

1.7.3 Надклапанный стеноз аорты/синдром Вильямса

Надклапанный стеноз аорты является не только изолированным поражением аорты, но также характеризуется диффузной артериопатией. Приблизительно 60% пациентов с надклапанным стенозом аорты представлены синдромом Вильямса, который проявляется «лицом эльфа», звёздчатой картиной радужки, низким ростом, артериальной гипертензией, КА и стенозом почечных артерий. В большинстве случаев (35-50%) пациентов имеют патологию аортального клапана, который часто проявляется наличием ДАК (30%). В случае наличия синдрома Вильямса, диагноз обычно ставится в детском возрасте. Взрослые пациенты с надклапанным стенозом часто клинически оцениваются в связи с наличием шума или за грудиных болей. Наличие ДАК играет значительную роль в хирургическом лечении надклапанного стеноза аортального клапана. Данные клинических исследований показывают высокую частоту повторных операции у пациентов с надклапанным стенозом аортального клапана при наличии ДАК.

1.7.4 Дефект межжелудочковой перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) один из самых часто встречаемых пороков в детском возрасте. ДМЖП может быть изолированным пороком либо в сочетании с более тяжелыми патологиями развития структур сердечно-сосудистой системы. ДАК сочетается с ДМЖП в более чем 30% случаев у взрослой группы пациентов. Перимембранозный ДМЖП часто сочетается с недостаточностью аортального клапана, в виду частичного пролапса створки аортального клапана в дефект. В некоторых случаях коррекция ДМЖП может вызвать структурную деформацию аортального клапана, приводящего к недостаточности в послеоперационном периоде. В связи с этим, диагностика перед операцией по коррекции ДМЖП на наличие ДАК является необходимым условием.

1.8 Клиническая картина, методы инструментальной диагностики аортопатии в сочетании с ДАК

1.8.1 Физикальное исследование

Большинство пациентов с ДАК асимптомны. Предварительный диагноз может быть выставлен после физикального исследования, когда аускультативно обнаруживается систолический шум или щелчок в проекции аортального клапана. У пациентов в молодом возрасте часто может определяться ранний систолический тон, сопровождаемый в последующем систолическим шумом выброса. У взрослых пациентов аускультативные находки зависят от степени стеноза и недостаточности. Функционально нормальный ДАК будет иметь систолический тон, сопровождаемый в последующем ранним систолическим шумом. Систолический тон является отражением движения створок куполообразного ДАК в систолу и часто

коррелирует с мобильностью створок [140]. Систолический тон может быть глухим в случае, если створки клапана становятся менее мобильными. В случае недостаточности ДАК результаты аускультации могут быть различными в зависимости от тяжести патологии. Систолический тон обычно присутствует в случаях аортальной недостаточности легкой и средней степени тяжести; и отсутствует в случае недостаточности тяжелой степени [140].

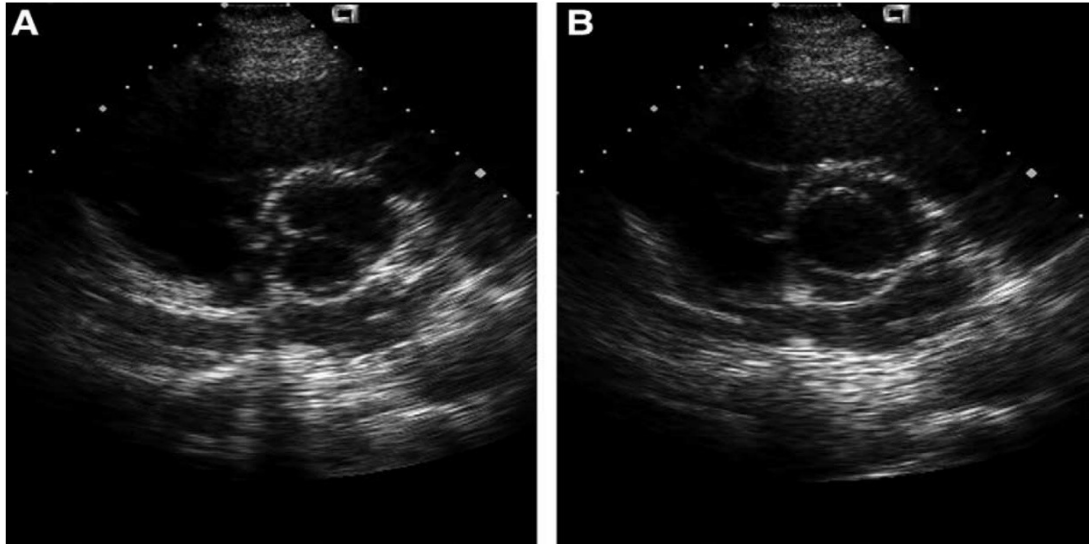
1.8.2 Рентгенография грудной клетки

Рентген снимок грудной клетки может дать информацию не только о наличии ДАК, но и другие признаки отражающие гемодинамические изменения. В случае стеноза аортального клапана легочные поля чистые и легочные артерии без патологии. Часто может определяться дилатация корня аорты, однако, данная находка не коррелирует с функциональным статусом ДАК[140]. На снимке в боковой проекции часто может быть обнаружена кальцификация аортального клапана [141]. Процесс кальцификации отражает возрастные особенности патологии и тяжесть стеноза. В большинстве случаев размер левого желудочка остается в норме до тех пор, пока не сформируется сердечная недостаточность [141]. В случае длительно наблюдаемой недостаточности аортального клапана на снимке можно определить расширенный силуэт сердца и дилатированный корень аорты.

Рентгенография органов грудной клетки может также быть полезна в диагностике других сочетанных с ДАК патологии, в особенности КА. Рентгенологическими признаками КА являются: выемка в тени нисходящей аорты на уровне её сужения, узуры нижних краёв задних отделов ребер [141].

1.8.3 Эхокардиография

Отличительными ЭхоКГ признаками ДАК являются куполообразная форма АК в фазу систолы, эксцентрическая линия смыкания створок по длинной оси в парастернальной позиции и определение по короткой оси одной линии комиссуры в фазу диастолы с признаками двух створок и двух комиссур (рисунок 7). Дополнительными ЭхоКГ признаками ДАК по короткой оси являются избыток створок АК, наличие рафе и эксцентрическая линия смыкания створок [142,143].



В фазу диастолы горизонтальная линия коаптации разделяет переднюю и заднюю части ДАК. В фазу диастолы раскрытие створок образует окружность, которая прилежит к краям корня аорты.

Рисунок 7 - Парастеральная позиция ЭхоКГ датчика с изображением ДАК по короткой оси.

Во время ЭхоКГ исследования в особенности внимание должно быть уделено оценке АК в фазу систолы и диастолы. У пациентов с асимметрией створок и заметным рафе АК в фазу диастолы может рассматриваться как трикуспидальный, однако эллиптическая форма в начале фазы систолы показывает, что рафе является не функциональной комиссурой. С возрастом створки клапанов становятся утолщенными и фиброзированными. По данным ЭхоКГ с прогрессированием процесса кальцификации возможность различить морфологию АК становится затруднительным.

Когда визуализировать створки АК становится затруднительным, форма открытия клапана является хорошим признаком в постановке диагноза. Механизм открытия створок ДАК начинается с центра и имеет криволинейную форму, в то время как ТАК имеет более правильную конфигурацию.

Достоверность диагноза повысилась с внедрением метода поперечного сечения и Допплер ЭхоКГ. С применением метода 2DЭхоКГ Brandenburgi другие отметили, что чувствительность составляет 78%, специфичность 96%, точность в постановке диагноза ДАК 93%. Несмотря на это, могут встречаться ложно-положительные, ложно-негативные результаты исследования. Вероятность ложно-негативного результата повышается в случае, если рафе создает видимость наличия третьей линии коаптации. Типичный признак открытия ДАК может быть не замечен в случае наличия недостаточности АК. Ложно-положительные результаты могут быть получены в случае, когда одна из створок ТАК и линия коаптации трудно визуализируются или в случае, когда одна из створок значительно по размеру меньше других [144].

Важным является факт того, что при исследовании ЭхоКГ по длинной оси эксцентрическое закрытие АК предполагает в большинстве случаев

наличие ДАК и это в свою очередь дает основание для более детального исследования морфологии АК по короткой оси.

Измерение размеров аорты при трансторакальном исследовании обычно проводят из парастернальной позиции по длинной оси, из которой визуализируется корень аорты и проксимальная часть ее восходящего отдела. Обычно измеряют: 1) диаметр фиброзного кольца аортального клапана (между местами прикрепления створок аортального клапана, при этом измеряют расстояние между внутренними поверхностями, при необходимости проводят цветное доплеровское исследование); 2) максимальный диаметр корня аорты в области синусов Вальсальвы; 3) синотубулярное соединение (место перехода синусов Вальсальвы в тубулярный отдел восходящей аорты); 4) диаметр восходящей аорты (диаметр по короткой оси, измеряемый перпендикулярно длинной оси аорты) с указанием расстояния от фиброзного кольца аортального клапана (при измерении трех последних показателей определяют расстояния между внутренними поверхностями указанных структур).

1.8.4 Компьютерная, магнитно-резонансная томография.

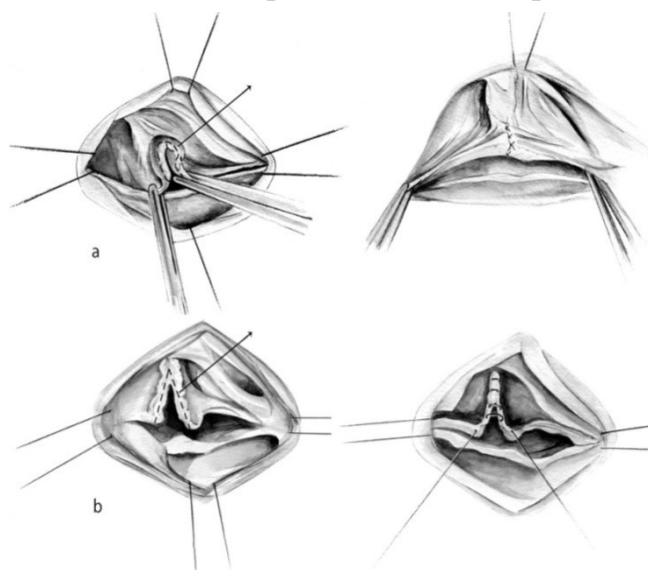
Также, как и морфология АК с помощью ЭхоКГ должны быть исследованы размеры: фиброзного кольца АК, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения и восходящий отдел аорты. Несмотря на то, что ЭхоКГ является неинвазивным, недорогим методом исследования; могут иметь место ошибки в определении точных размеров средней и дистальной части ВОА, дуги аорты, особенно если исследуемый пациент обладает большой массой тела. В случае, если ЭхоКГ исследование не может обеспечить точную информацию относительно размеров корня аорты и средней части ВОА, то необходимо проведение компьютерной томографии (КТ) либо магнитно-резонансной томографии (МРТ) [145]. Более того, если по данным ЭхоКГ размер корня аорты или ВОА превышает 4 см, необходимо с целью выявления распространенности дилатации и диагностирования КА проведение КТ либо МРТ.

1.9 Хирургическое лечение заболеваний грудного отдела аорты в сочетании с ДАК

1.9.1 Методы хирургического лечения патологии ДАК

На современном этапе показания к протезированию ДАК со стенозом хорошо освещены и являются такими же, как у заболеваний с ТАК. Учитывая молодой возраст пациентов с ДАК в сравнении с ТАК, решение о протезировании АК механическим или биологическим протезом представляет из себя нелегкую задачу. В настоящее время свобода от хирургического лечения после протезирования биологическим протезом составляет в 80% случаев 12 лет, однако для категории молодых пациентов она не превышает 15 лет. Нынешний риск послеоперационной летальности у пациентов, подвергающихся повторной операции по поводу структурной дегенерации

биологического протеза приближается к цифрам при первичной операции протезирования АК. Послеоперационная смертность после повторных операции биологическим протезированием АК также сопоставима с рисками возникновения кровотечения и тромбоемболии в отдаленном периоде в случаях с протезами. В случаях с недостаточностью протезирования, могут быть применены



клапансохраняющие методы, тем самым нивелируются осложнения, связанные с антикоагулянтной терапией. Были предложены несколько методик, включающие пликацию избыточной ткани створки, резекцию рафе с последующей реконструкцией объединенных створок, аугментация перикардом, укрепление свободного края створок, субкомиссуральная аннулопластика(рис.8,9,10)

Триангулярная резекция с последующей пластикой свободного края створки

Рисунок 8–
метода

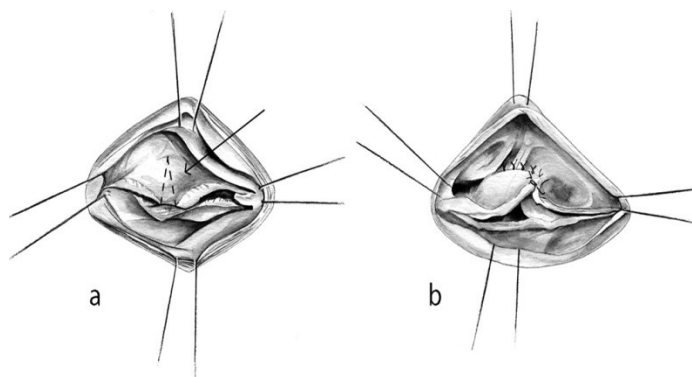


Иллюстрация
пластики ДАК

А. Сбривание свободного края частично несращенных створок АК с последующей реконструкцией узловыми швами В. Сбривание свободного края несращенных створок с последующей реконструкцией непрерывным швом

Рисунок 9–Иллюстрация метода пластикиДАК.

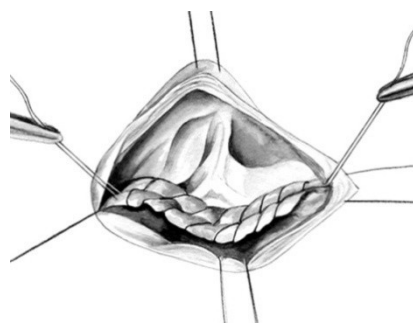
Укрепление свободного края АК

Рисунок 10–
пластикиДАК

Несколько
выполнимость данных
среднесрочные
противоречивые.

вывод, что результаты
качества ткани, включая степень фиброза и кальцификацию. Однако в настоящее время еще не было проведено исследование относительно риска и пользы раннего хирургического вмешательства на сохранных створках ДАК. Недавние исследования показывают, что анатомические признаки ДАК могут иметь сильное прогностическое влияние на сохранность результатов пластики АК. Достижения в понимании геометрии ДАК и кинематики привели к мнению, что причиной неудач в поздних результатах пластиках ДАК могут быть патологическое давление на створки АК и врожденная морфология клапана. В особенности у пациентов с размером аортотрикулярного соединения превышающего 28-30 мм наблюдается на 40% снижение показателя 10-летней свободы от оперативного вмешательства в сравнении с пациентами с малым диаметром. Данное наблюдение привело к развитию новых методик по

Иллюстрация метода



исследований показали
методик, однако
результаты остаются
Логичным должен быть
пластики зависят от

уменьшению и стабилизации фиброзного кольца АК. В 1983 году М. Yacoub предложил при операциях протезирования корня аорты сохранять АК. Несмотря на существенные преимущества, на протяжении десятилетия этот метод оставался малозамеченным, и до начала 1990-х годов имеются единичные работы, приводящие результаты данной операции. В 1992 году Т. David описал метод клапаносберегающего протезирования корня аорты, заключающийся в замещении восходящей аорты синтетическим протезом с сохранением створок. Клапаносохраняющие методики Дэвид (реимплантация), Якуб (ремоделирование) имели цель хирургического лечения патологии корня аорты, но также явились первыми видами аннулопластик АК. В последующем потребовались исследования по изучению анатомических и функциональных взаимоотношений фиброзного кольца и створок АК, что в конечном итоге привело к появлению классификации хирургического лечения недостаточности АК (рис.11).

AI Class	Type I Normal cusp motion with FAA dilatation or cusp perforation				Type II Cusp Prolapse	Type III Cusp Restriction
	1a	1b	1c	1d		
Mechanism						
Repair Techniques (Primary)	STJ remodeling <i>Ascending aortic graft</i>	Aortic Valve sparing: <i>Reimplantation or Remodeling with SCA</i>	SCA	Patch Repair <i>Autologous or bovine pericardium</i>	Prolapse Repair <i>Plication</i> <i>Triangular resection</i> <i>Free margin Resuspension</i> <i>Patch</i>	Leaflet Repair <i>Shaving</i> <i>Decalcification</i> <i>Patch</i>
(Secondary)	SCA		STJ Annuloplasty	SCA	SCA	SCA

Рисунок 11 - Классификация недостаточности АК, основанная на механизме развития и вида реконструкции корня аорты, АК

1.9.2 Методы хирургического лечения патологии корня аорты и кольца АК

Недостаточность АК вследствие дилатации одного из компонентов функционального кольца относится к I типу патологии. Они могут встречаться изолированно либо в сочетании с поражением створок АК. Тип 1a недостаточности АК возникает вследствие аневризмы супракоронарного отдела аорты, приводящего к дилатации синотубулярного соединения. Данный тип недостаточности АК обычно характеризуется центральным потоком регургитации. Реконструкция при этом типе заключается в уменьшении

размера синотубулярного соединения путем протезирования ВОА с использованием соответствующего размера синтетического протеза [146]. В случае наличия недостаточности АК тяжелой степени, необходимо с целью улучшения коаптации створок выполнить субкомиссуральную аннулопластику [147]. Аневризма корня аорты (тип 1b) часто сочетается с дилатацией обоих компонентов функционального кольца АК: дистального (синотубулярное соединение), проксимального (вентрикулоаортального соединения). К вышеуказанным изменениям также сопутствует недостаточность АК с центральным потоком регургитации, которая обычно корригируется клапаносохраняющим протезированием корня аорты. Техника реимплантации предпочтительна, так как обеспечивает лучшую стабилизацию и ремоделирование вентрикулоаортального соединения. Пациенты с недостаточностью ДАК, в сравнении со стенозом имеют больший размер кольца АК, что для успешного результата пластики требует уменьшения диаметра кольца на 4-5 мм. Пациенты, которым не произведена стабилизация кольца АК, в послеоперационном периоде имеют риск возникновения рецидива недостаточности АК [148]. Таким образом, использованием надежных техник аннулопластик АК (клапаносохраняющее протезирование корня аорты с техникой реимплантации) гарантирует удовлетворительные долгосрочные результаты операции [149].

1.9.3 Методы хирургического лечения аневризмы восходящего отдела аорты

Основными подходами к хирургическому лечению аневризм и расслоений восходящей аорты являются супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты, раздельное протезирование восходящей аорты и АК, замещение их клапаносодержащим протезом, протезирование биокондуитом и замещение восходящей аорты синтетическим протезом с сохранением створок АК. М. DeBakey внедрил в хирургию аневризм и расслоений восходящей аорты радикально новый метод — полное замещение пораженного участка аорты синтетическим протезом от уровня синотубулярного соединения. В 1968 году Н. Bentall и А. De Bono предложили при аневризме корня аорты и аортальной недостаточности протезировать аорту и АК. Показанием к применению подобных операций является аневризма корня аорты в сочетании с аортальной недостаточностью; вовлечением фиброзного кольца АК, синотубулярной зоны и выраженными морфологическими изменениями створок АК, делающими невозможной их реконструкцию. Другой вариант оперативного лечения — протезирование корня аорты биокондуитом: аутографтом (операция Росса), гомо- либо аллогграфтом. Данные вмешательства, с одной стороны, имеют достаточно узкие показания к применению — это инфекционный эндокардит АК с деструкцией фиброзных структур корня аорты, аортальные пороки у детей, с другой стороны, они

обладают рядом технических особенностей, вследствие чего составляют небольшую часть от всех операций по поводу аневризм корня аорты.

1.9.4 Показания к хирургическому лечению аневризмы восходящего отдела аорты в сочетании с ДАК на современном этапе

Согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца и Американского Кардиологического Колледжа (таблица 2) показанием для хирургического вмешательства на синусы Вальсальвы или протезирования ВОА у пациентов с ДАК является превышение их размеров более 5,5 см. Хирургическое вмешательство на синусы Вальсальвы или протезирования ВОА является оправданным в случае, если их диаметр превышает 5,0 см и имеется риск развития расслоения (расслоение в анамнезе жизни у родственников пациента или если скорость роста аневризмы более 0,5 см в год). Протезирование ВОА у пациентов с ДАК является оправданным в случае, если планируется оперативное вмешательство по поводу недостаточности или стеноза АК и имеется увеличение размера ВОА более 4,5 см. Согласно европейским рекомендациям, опубликованным в 2012 г. сочетанное оперативное вмешательство на корне аорты и ВОА у пациентов с высоким риском с ДАК показано в случае, если их диаметр превышает более 5,0 см. Канадские рекомендации, опубликованные в 2014 г., предполагают, что оперативное вмешательство показано, в случае если размер ВОА составляет 5,0- 5,5 см, с учетом комплекции пациента и других факторов. Согласно японским рекомендациям, опубликованным в 2012 г., у пациентов с ДАК оперативное вмешательство на ВОА, с учетом площади поверхности тела жителей Японии, показано при увеличении размера более 4,5 см. Более того, размер ВОА более 4,0 см должен быть рассмотрен, как показание к протезированию при сочетанной операции на ДАК и при скорости дилатации аорты более 0,5 см в год.

Таблица 2 - Современные с показаниями к хирургическому лечению аневризм грудного отдела аорты в сочетании с двустворчатым аортальным клапаном

Рекомендаци и	Год издания	Размер аневризмы аорты, являющийся показанием для хирургического лечения	Класс рекомендации	Уровень доказательности
АНА/АСС	2014	5,5 см 5,0 см + расслоение аорты в анамнезе скорость роста АА 0,5 см в год 4,5 см у пациентов, у которых предполагается протезирование АК (стеноз или недостаточность АК тяжелой степени тяжести)	I IIa IIa	B C C

ESC/EACTS	2012	5,0 см	IIa	C
Canada	2014	5,0-5,5 см	Нет данных	Нет данных
JCS (Japan)	2012	4,5 см 4,0 см	I IIa	Нет данных Нет данных

Несмотря на наличие рекомендации, относительно хирургического лечения аневризм аорты в сочетании с ДАК, уровень доказательности до сих пор остается недостаточным. Недостаток знаний и отсутствие последовательности в рекомендациях приводят к разной хирургической тактике в практической деятельности. В настоящее время с накоплением информации относительно анатомических и клинических особенностей ДАК, становится очевидным тот факт, что дебаты относительно показаний к хирургическому лечению аневризм аорты в сочетании с ДАК являются следствием недостатка знаний в прогнозах различных фенотипических вариантов ДАК. В качестве примера можно привести некоторые из аспектов, являющимися еще «белыми пятнами» в хирургии ДАК и возможные пути их решения (Таблица №3).

Таблица 3 - "Белые пятна" в хирургии аортопатии и двустворчатого аортального клапана

Современный взгляд	«Белые пятна»	Возможные решения с целью улучшения знаний
Патология ДАК		
Значительное расстройство потока в случае с ДАК по сравнению с ТАК, относительно площади чрезклапанного отверстия	Различные критерии показаний для протезирования аортального клапана в зависимости типа клапана (ДАК/ТАК)	Сравнительная характеристика естественного течения болезни ДАК в сравнении с ТАК. Поиски предикторов ускоренного процесса стенозирования в случаях с ДАК.
Цель пластических операции на ДАК: восстановление коаптации и снижение механического воздействия на клапан.	Какие признаки ДАК способствуют воздействию давления на створки клапана? Какая методика по уменьшению фиброзного кольца наиболее приемлемая?	Идентификация факторов (исследования в биоинженерии, клинические исследования) которые способствуют достижению удовлетворительных результатов пластических операции в долгосрочной перспективе.
Эндоваскулярное протезирование ДАК: проблемы нециркулярного раскрытия протеза (парапротезные фистулы).	Всегда ли кальцификация ДАК ассиметричная и отверстие клапана эксцентричное?	Определение критериев по данным лучевых методов исследований группы пациентов с ДАК, которым приемлема методика эндоваскулярного протезирования.
Различные	Различные методы	Исследования по

морфологические типы ДАК, сопряженные с определенными клиническими характеристиками и различными дисфункциональными расстройствами клапана.	хирургического лечения патологии ДАК в зависимости от морфологического типа	естественному течению большой популяции пациентов с ДАК, стратификация в зависимости от морфологического типа клапана.
Аортопатия ДАК		
Различные морфологические типы ДАК сопряжены с развитием определенных вариантов дилатации аорты	Различные методы хирургического лечения аортопатии в зависимости от морфологического типа ДАК.	Определение связи между морфологическим типом ДАК и риском развития аортопатии.
Определенная группа пациентов с ДАК имеет риск развития расслоения при малом размере диаметра аорты.	Другие неизмерительные параметры по выявлению риска развития расслоения аорты.	Определение факторов развития расслоения аорты: циркулирующие биомаркеры, вид чрезклапанного потока, свойства стенки аорты, генетические маркеры, фенотипические признаки
Различные схемы классификации фенотипа аорты.	Имеется ли прогностическое значение фенотипа аорты и его влияние на определение времени хирургической интервенции? Какая схема классификации?	Проведение исследований с целью определения прогностических значений различных схем классификации аортопатии при ДАК
Различные фенотипы дилатации аорты. Выбор метода хирургического лечения в большей части находится на усмотрении оперирующего хирурга.	Выбор метода хирургического лечения в зависимости от фенотипа дилатации аорты.	Исследования в отношении выявления пользы/риска влияния фенотипа дилатации аорты на выбор метода хирургического лечения.

1.9.5 Границы резекции аорты

Также как и показания к хирургическому лечению АВОА так и границы резекции аорты четко не определены и зачастую зависят от индивидуальных предпочтений хирургов или политики центра. Хотя в настоящее время рекомендации не предполагают выполнения профилактических процедур в отношении недилатированных отделов аорты, имеется тенденция более агрессивного подхода к хирургическому лечению аортопатий у пациентов с ДАК. Данный подход хирургического лечения может увеличить риск ранней послеоперационной смертности у пациентов с ДАК.

Исследования показали, что сохранение дуги и корня аорты без патологического расширения у пациентов, которым проводилась процедура по протезированию ВОА, не подвергало данную группу риску повторной операции. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения

индивидуальных критериев по определению границ резекции с учетом фенотипа аорты. Кроме того в будущем вероятно будут играть большую роль генетические, анатомические, биохимические факторы в выборе метода хирургического лечения.

Отсутствие единого подхода в отношении показаний к оперативному лечению, выбора метода хирургической коррекции, границ резекции у пациентов с аневризмой грудного отдела аорты в сочетании с ДАК дало нам основание для проведения данного исследования.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – ретроспективное, наблюдательное, случай-контроль

2.1 Состав групп наблюдения

Для исследования были отобраны из архива АО ННМЦ истории болезни 212 пациентов с патологией грудного отдела аорты (дилатация, аневризма, расслоение) в возрасте от 20 – 76 лет (средний возраст $55,98 \pm 12$), находившихся на лечении в отделении кардиоторакальной хирургии АО ННМЦ в период с 2013-2015 гг. Учитывая сравнительный характер исследования, все пациенты были разделены на 2 группы наблюдения по характеру анатомического строения аортального клапана. Первая группа- 101 пациент с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК). Вторая группа- 111 пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном (ТАК).

Исходные антропометрические данные пациентов представлены в таблице 4

Таблица 4 - Антропометрические характеристики групп пациентов

Сравнение независимых групп дисперсионным методом по критерию Стьюдента (t-критерий Стьюдента). Учитывая статистический анализ данных, половой критерий был закодирован числовым символом (пол: 1-мужской, 0-женский).

№	Показатель	Среднее ТАК	Среднее ДАК	t-критерий	p
1	Пол	0,6216	0,7525	-2,0575	0,04
2	Возраст	59,6036	52,0099	4,8606	0,00
3	ИМТ	28,6841	26,9772	2,4340	0,02
4	Площадь поверхности тела	1,9024	1,8799	0,8163	0,41

По результатам анализа отмечено, что в группе наблюдения с ДАК (75,2%) в сравнении с пациентами с ТАК (62,2%) преобладают пациенты с мужским полом ($p=0,04$). Средний возраст пациентов с ДАК ($52,01 \pm 13,54$) был ниже в сравнении с группой наблюдения с ТАК ($59,60 \pm 8,93$) ($p=0,00$). По критерию ИМТ также отмечено статистически значимое различие ($p=0,02$).

Исходные клинические данные по наличию у пациентов сопутствующих заболеваний, функциональный класс сердечной недостаточности до оперативного вмешательства представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Исходные клинические данные пациентов

Учитывая статистический анализ данных, критерии: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), блокада ножек пучка Гиса, мультифокальный атеросклероз были закодированы числовыми символами (критерии: 1- наличие критерия, 0- отсутствие критерия).

№	Показатель	Среднее ТАК	Среднее ДАК	t-критерий	p
1	Артериальная гипертензия	0,7568	0,5149	3,7726	0,00
2	Сахарный диабет	0,0811	0,0495	0,9221	0,36
3	ИБС	0,3604	0,2277	2,1230	0,04
4	Мультифокальный атеросклероз	0,0991	0,0594	1,0606	0,29
5	ХСН	2,4775	2,4257	0,5866	0,56

По результатам анализа отмечено, что в группе с ТАК доля сопутствующих заболеваний была выше в сравнении с группой с ДАК. Статистически значимые различия были выявлены по критерию артериальная гипертензия ($p=0,00$), ИБС ($p=0,04$). Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) оценивался согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Как видно из таблицы 5, подавляющее большинство пациентов в обеих группах дооперации находились во II функциональном классе по NYHA.

Критерии включения:

1. Пациенты, у которых в дооперационном периоде по данным ЭхоКГ был диагностирован ДАК, ТАК в сочетании с аневризматическим расширением, дилатацией, расслоением грудного отдела аорты
2. Пациенты, у которых ДАК, ТАК был диагностирован в интраоперационном периоде макроскопически вместе с патологией грудного отдела аорты.

Критерии исключения:

1. Отсутствие данных в истории болезни пациентов об анатомическом строении аортального клапана.
2. Пациенты с одностворчатым, четырехстворчатым аортальным клапаном.
3. Пациенты с ДАК, ТАК в сочетании с патологией грудного отдела аорты, отказавшиеся от хирургического вмешательства.
4. Пациенты с ДАК, ТАК без патологии грудного отдела аорты.

2.2 Методы исследования

Всем пациентам до и после хирургического лечения были проведены стандартные методы инструментального исследования:

1. Трансторакальная эхокардиография.

2. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекции.
3. Электрокардиограмма с 12 отведениями.
4. Компьютерная томография грудного отдела аорты с контрастированием.
5. Гистологический, гистохимический метод.

2.2.1 Трансторакальная ЭхоКГ

Основным инструментальным методом диагностики заболеваний грудного отдела аорты и морфологии АК была трансторакальная ЭхоКГ. ЭхоКГ проводилась всем пациентам в до и послеоперационном периоде и явилась основным методом, для которого был применен статистический анализ количественных параметров. Исследование проводилось на аппарате «PhillipsEpiQ 7». Данный метод позволял визуализировать корень аорты, восходящую аорту, клапанный аппарат сердца, размеры полостей, градиенты давления. Положение пациента лежа на спине, голова слегка приподнята. При неудовлетворительных результатах больного укладывали на левый бок. Регистрацию эхокардиограмм производили, как правило, в пяти стандартных направлениях ультразвукового луча из парастернального доступа. При необходимости регистрацию могли производить из апикального, правого парастернального и эпигастрального доступа. Основные ЭхоКГ параметры пациентов обеих групп отражены в таблице 6.

Таблица 6 - ЭхоКГ параметры групп наблюдения до оперативного вмешательства

№	Показатель	Среднее ТАК	Среднее ДАК	t-критерий	p
1	ФВЛЖ, %	53,0541	53,3663	-0,2030	0,84
2	Конечно-диаст. объем ЛЖ, мл	153,2268	158,6733	-0,5606	0,58
3	Конечно-диаст. размер ЛЖ, мм	55,7387	55,0198	0,5356	0,59
4	Размер ЛПС, мм	43,6757	40,6634	2,7931	0,01
5	Размер основания аорты, мм	30,6306	30,7822	-0,2520	0,80
6	Размер синусов Вальсальвы, мм	42,9730	39,8416	2,5658	0,01
7	Размер восходящего отдела аорты, мм	49,5946	48,2475	1,1947	0,23
8	Степень недостаточности МК	0,6667	0,4257	1,6934	0,09
9	Средний градиент на МК	0,5407	0,3327	0,8005	0,42
10	Степень недостаточности на АК	2,1991	2,1931	0,0336	0,97
11	Средний градиент на АК	12,8583	24,3446	-4,1058	0,00

Систолическая функция левого желудочка в обеих группах наблюдения статистически значимо не различалась. Показатель ФВ левого желудочка для групп наблюдения с ДАК и ТАК составил ($53,4 \pm 12,2\%$, $53,1 \pm 10,2\%$). Объемные размеры левого желудочка также значимо статистически не различались и составили соответственно для пациентов с ДАК (КДО ЛЖ - $158,7 \pm 72$ мл, КДР ЛЖ - $55,0 \pm 11,3$ мм), для пациентов с ТАК (КДО ЛЖ - $153,2 \pm 64,3$ мл, КДР ЛЖ - $55,7 \pm 8,1$ мм). При проведении трансторакальной ЭхоКГ в дооперационном периоде особую значимость в нашем исследовании играли 2 размера грудного отдела аорты:

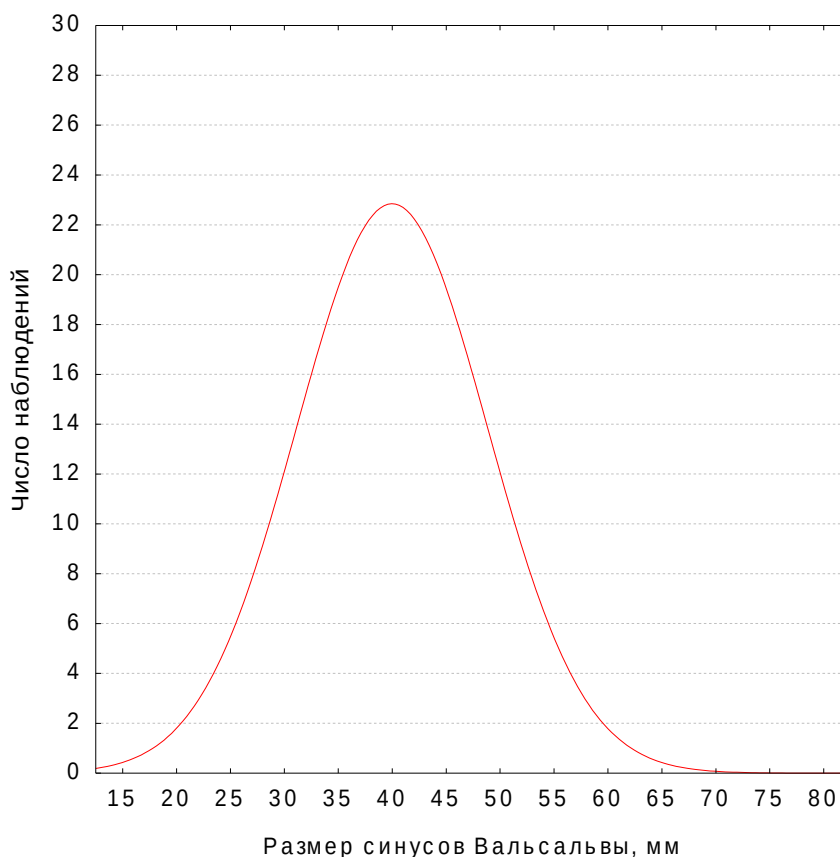
А. Максимальный диаметр на уровне синусов Вальсальвы.

В. Максимальный диаметр на уровне тубулярной части восходящей аорты.

Согласно мировым рекомендациям эти два показателя используются для определения границ резекции аорты и, соответственно, установления показаний для выбора оперативного вмешательства. У 61,4% пациентов с ДАК несмотря на отсутствие расширения синуса Вальсальвы, тем не менее

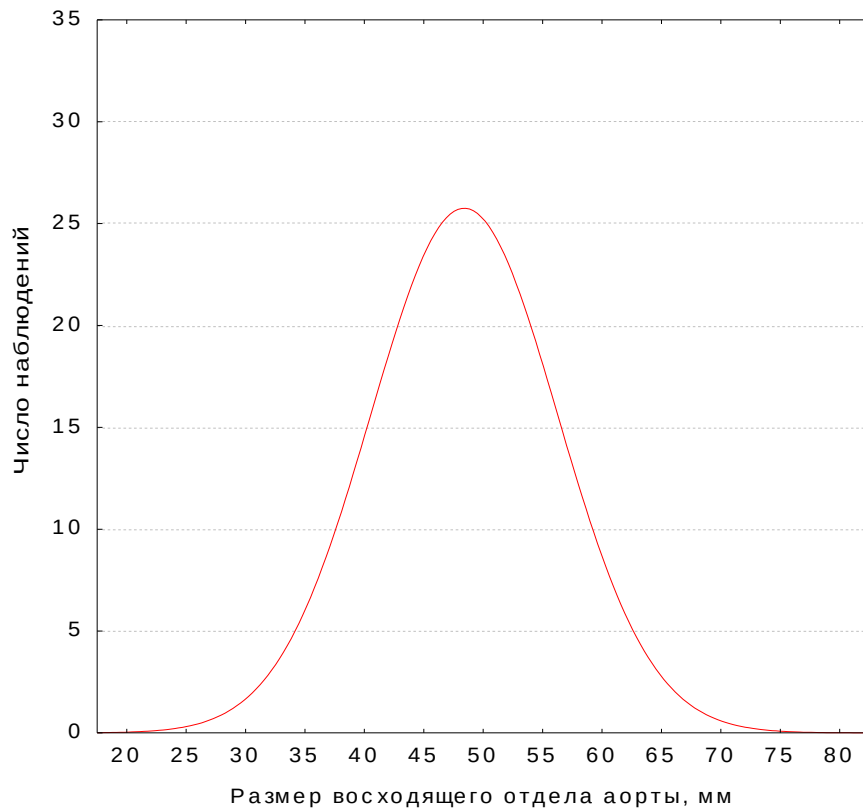
применялась методика де Бона, из соображений

Бентала исходя



предотвращения формирования аневризмы корня аорты.

Рисунок



12

Показатель размера синусов Вальсальвы в группе наблюдения с ДАК

Рисунок 13 Показатель размера восходящего отдела аорты в группе наблюдения с ДАК

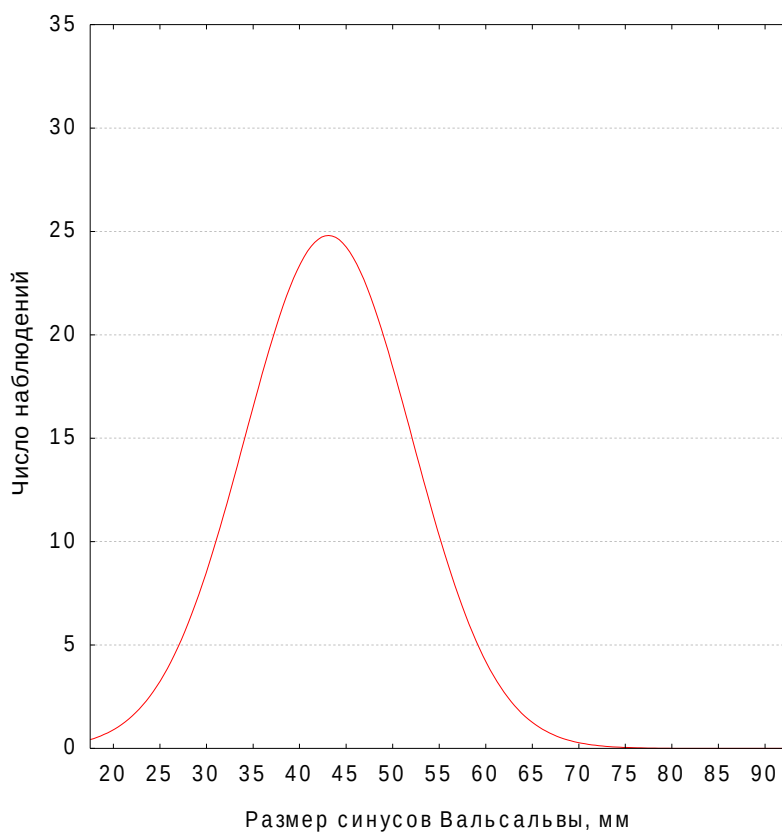
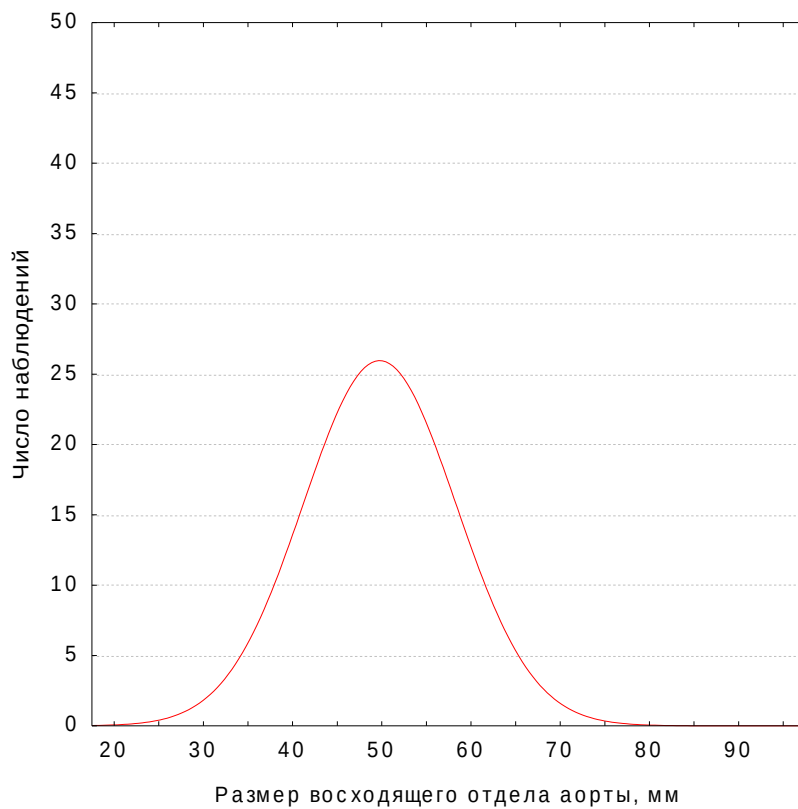


Рисунок 14 Показатель размера синусов Вальсальвы в группе наблюдения с ТАК

Рисунок 15 Показатель размера восходящего отдела аорты в группе наблюдения с ТАК

Для пациентов с ДАК средний размер со стандартным отклонением для синусов Вальсальвы и ВОА составлял $39,9 \pm 0,9$ мм и $48,3 \pm 0,8$ мм. Для пациентов с ТАК средний размер со стандартным отклонением для синусов Вальсальвы и ВОА составлял $42,9 \pm 0,9$ мм и $49,6 \pm 0,8$ мм, соответственно. При этом по показателю размер синусов Вальсальвы было выявлено статистически значимое различие.

Статистически значимое различие также было отмечено по критерию: средний градиент на аортальном клапане ($p=0,00$). В группе с ДАК отмечается более высокий градиент на аортальном клапане ($24,4 \pm 23$) в сравнении с группой ТАК ($12,9 \pm 17,2$).

2.2.2 Рентгенография органов грудной клетки

Всем пациентам без исключения проводилась рентгенография органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекции. При проведении рентгенографического исследования анализировались размеры сердца, форма сердечной тени, наличие и выраженность признаков легочной гипертензии.

2.2.3 Электрокардиографическое исследование

Всем больным выполнялась 12-канальное электрокардиографическое исследование (ЭКГ). Анализировались ритм, нарушения проводимости.

Таблица 7 - Частота ФП, блокад ножек пучка Гиса по данным ЭКГ в дооперационном периоде у наблюдаемых групп пациентов

№	Показатель	Среднее ТАК	Среднее ДАК	t-критерий	p
1	ФП	0,2432	0,1683	1,3429	0,18

2	Блокада ножек пучка Гиса	0,1532	0,0990	1,1793	0,24
---	--------------------------------	--------	--------	--------	------

По результатам анализа ЭКГ отмечено, что в группе наблюдения с ТАК в дооперационном периоде больше наблюдаются случаев фибрилляций предсердий(ФП) (24,3%), блокад ножек пучка Гиса (15,3%) в сравнении с группой наблюдения с ДАК (16%, 9,9%).

2.2.4 Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием

Для уточнения размеров аорты, распространенности аневризмы, исключения расслоения ряду пациентов перед операцией выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. Также МСКТ выполнялась пациентам при повторных вмешательствах с целью оценки прилегания структур сердца к передней грудной стенке.

Подготовка. У пациентов с противопоказаниями для внутривенного введения йодсодержащих контрастных препаратов проводилась премедикация, гидратация и использовались изоосмолярные или низкоосмолярные контрастные препараты; исследование проводилось натощак (спустя как минимум 3 часа после еды); устанавливался периферический венозный катетер (18-20 G).

Проведение исследования. Укладка: лежа на спине с поднятыми руками; руки вдоль туловища при исследовании сосудов шеи; при МСКТ-ангиографии грудного отдела аорты требуется синхронизация с ЭКГ (ретроспективная или проспективная).

Контрастирование внутривенное: для оптимального контрастирования сосудов желательнее использовать контрастный препарат с концентрацией йода не менее 350 мг/мл.

2.3 Методы хирургического лечения

Все методы хирургического лечения видам вмешательства на грудной отдел аорты были условно распределены на 4 группы:

1. Операция супракоронарного протезирования восходящего отдела аорты с отдельным вмешательством на аортальный клапан.
2. Операция протезирования корня аорты с использованием клапаносодержащего кондуита (операция Бенталла де Бона).
3. Клапаносохраняющая операция Дэвида с протезированием корня аорты.
4. Оперативное вмешательство на грудной отдел аорты с протезированием дуги аорты (операция Борста)

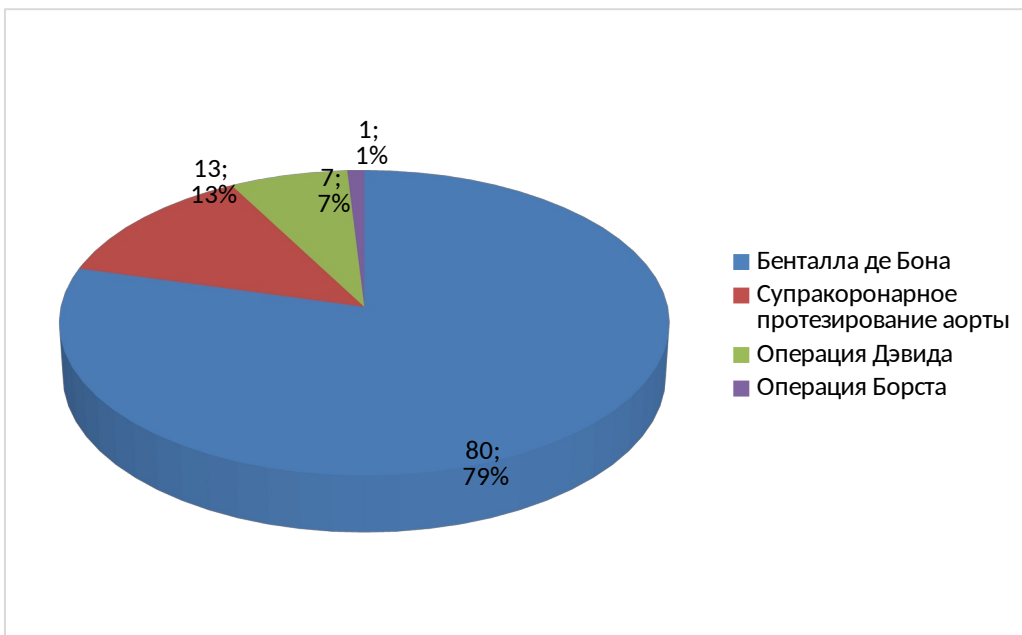


Рисунок 16 Доля видов оперативных вмешательств в группе наблюдения с ДАК

Рисунок 17 Доля видов оперативных вмешательств в группе наблюдения с ТАК

Описание методов хирургического вмешательства.

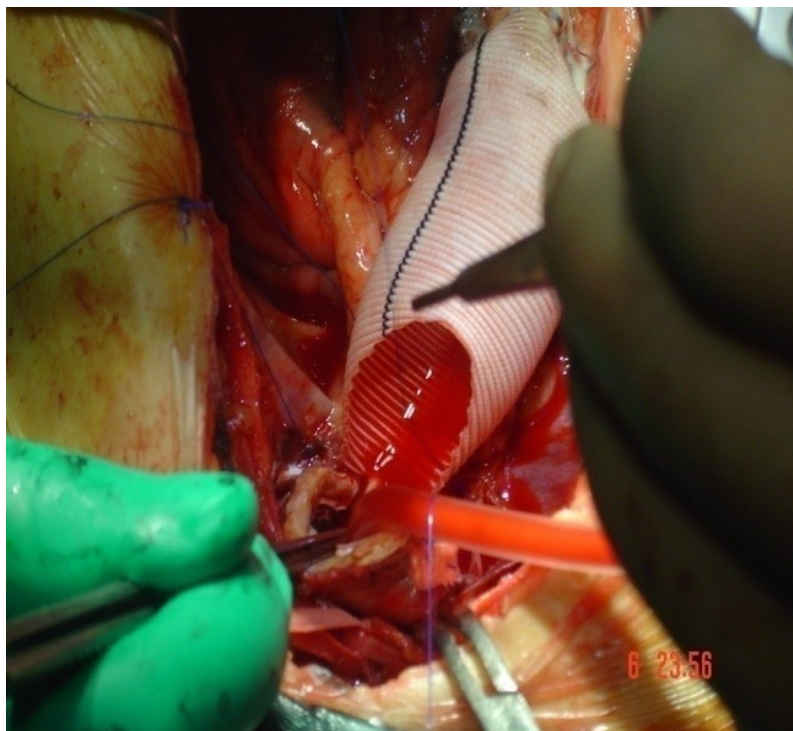
2.3.1 Операция супракоронарного протезирования восходящего отдела аорты с раздельным протезированием, пластикой аортального клапана

По данной методике оперировано 64 (30,1%) больных, из них 13 (6,1%) пациентов были с ДАК, 51 (24%) с ТАК.

Под интубационным многокомпонентным наркозом после проведения стернотомии, перикардотомии канюляцию аорты производили максимально дистально в дугу аорты либо при наличии расслаивающей аневризмы аорты в подключичную или бедренную артерию. В последующем канюлировали правое предсердие, правую верхнюю легочную вену. После эвакуации крови из полостей сердца, поперечным разрезом на 1,5-2 см дистальнее синотубулярного гребня вскрывалась аневризматически расширенная аорта. Кардиopleгия применялась кровяная, нормотермическая по принятому протоколу клиники АО ННМЦ. Стенки аорты на держалках разводились в стороны. При осмотре внутренней поверхности аорты оценивали состояние аортального клапана и фиброзного кольца, синусов Вальсальвы, область синотубулярного гребня, наличие и протяженность расслоения интимы аорты. В зависимости от патологии аортального клапана выполнялось протезирование либо пластика аортального клапана. Диаметр протеза подбирали индивидуально исходя от диаметра фиброзного кольца аортального клапана. Чаще всего использовали гофрированные протезы с нулевой порозностью (дакроновые протезы

24-30

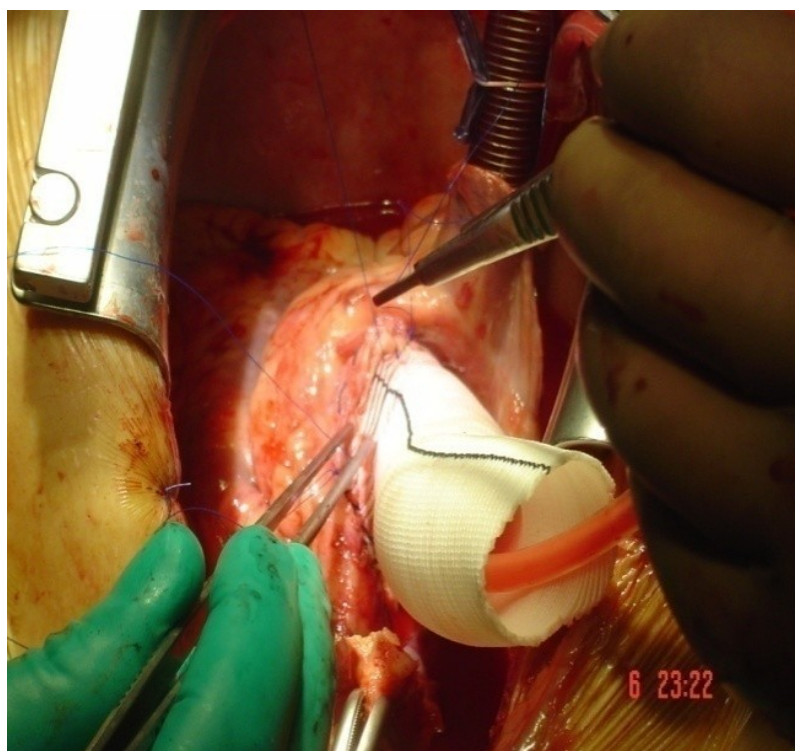
Далее
обвивным



«Васкутек»)

непрерывным
швом «Prolen-

Рисунок

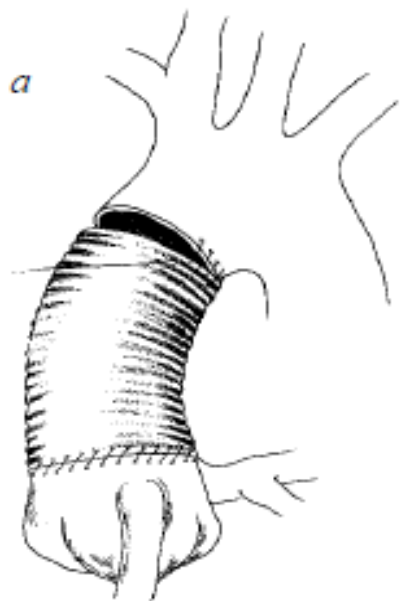


18 - Этап
формирования
проксимального
анастомоза

Рисунок 19 - Этап формирования дистального анастомоза

Рисунок 20 -
изображение

**протезирования
использованием**



Схематическое
окончательного вида

**2.3.2 Операция
корня аорты с**

клапаносодержащего кондуита (операция Бенталла де Бона)

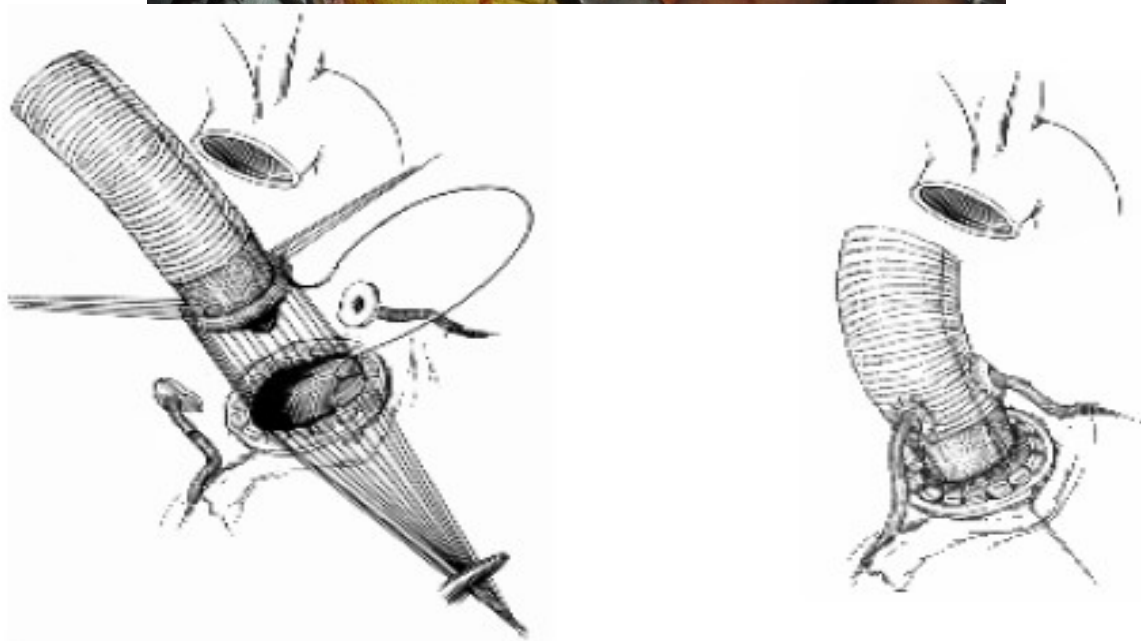
По данной методике прооперировано 118 (55,6%) пациентов, из них 80 (37,7%) с ДАК, 38 (17,9%) пациентов с ТАК.

Операция Бенталла–Де Боно во всех случаях выполнялась с использованием модификации Kouchoukos. Под интубационным многокомпонентным наркозом, после проведения стернотомии,

21-

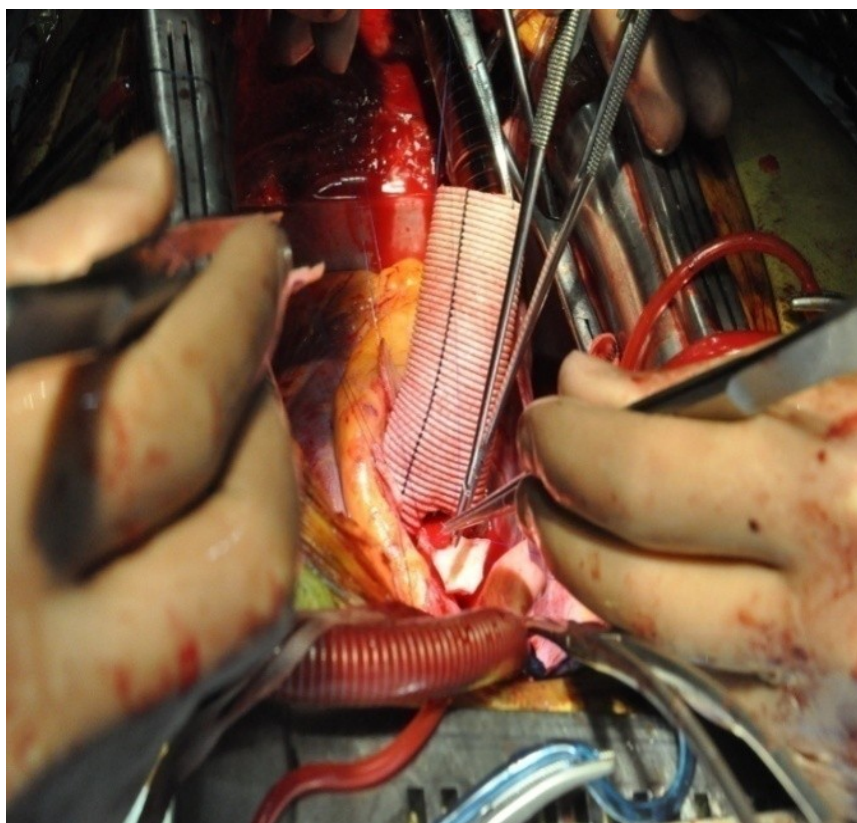


Рисунок



Схематическое изображение операции Бенгалла де Бона

Рисунок 22 - Этап формирования проксимального анастомоза клапаносодержащего кондуита с корнем аорты



Рисунок

23 - Этап

формирования анастомоза устьев коронарных артерий с протезом аорт

2.3.3 Клапаносохраняющая операция Дэвида с протезированием корня аорты

По данной методике прооперировано 22 (10,7%) пациентов, из них 7 (3,3%) с ДАК, 15 (7,07%) пациентов с ТАК.

Под интубационным многокомпонентным наркозом, после проведения стернотомии, перикардиотомии канюлировали аорту максимально выше к дуге либо при наличии расслаивающей аневризмы аорты в подключичную или бедренную артерию. Далее канюлировали правое предсердие, верхнюю правую легочную вену. Начинается искусственное кровообращение. Выполняется окклюзия аорты. Аорта вскрывается продольным разрезом. При помощи устьевых канюль выполняется кардиоплегия. Далее выполняется оценка состоятельности аортального клапана. При ревизии клапана обращается внимание на характер морфологических изменений клапанно-аортального комплекса в целом: фиброз и деформация створок аортального клапана с нарушением замыкательной функции последнего, наличие очагов кальциноза и степень его распространения (краевой, с захватом всей створки, переходящий на фиброзное кольцо), степень дилатации фиброзного кольца. В том случае, если недостаточность аортального клапана обусловлена дилатацией синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения при удовлетворительном диаметре фиброзного кольца аортального клапана, имеются анатомические предпосылки для выполнения экстравальвулярного протезирования восходящей аорты с реимплантацией устьев коронарных артерий в протез (операция Дэвида). Первым этапом следует выкроить на «кнопках» устья коронарных артерий. Затем выполняется иссечение синусов Вальсальвы до фиброзного кольца аортального клапана, таким образом, чтобы корень аорты представлял из себя фиброзное кольцо аортального клапана, створки аортального клапана и его комиссуры. Далее на фиброзное кольцо аортального клапана накладывают отдельные п-образные швы на синтетических прокладках нитью «Ethibond 2/0», осуществляя вкол иглы изнутри кнаружи под створками аортального клапана. После чего к этим швам производится фиксация сосудистого протеза (линейного или с синусами Вальсальвы). При этом комиссуры и створки аортального клапана располагают в просвете протеза. После этого подбирают уровень крепления комиссур к сосудистому протезу и фиксируют их непрерывным швом. Оценивают замыкательную функцию аортального клапана. Затем, при помощи каутера, в боковых стенках сосудистого протеза формируют два отверстия для имплантации устьев коронарных артерий. После чего последовательно имплантируют устья левой и правой коронарной артерии в протез, применяя однорядный непрерывный шов нитью «Prolene 5/0». Затем формировался дистальный анастомоз протеза с аортой нитью «Prolene 2/0».

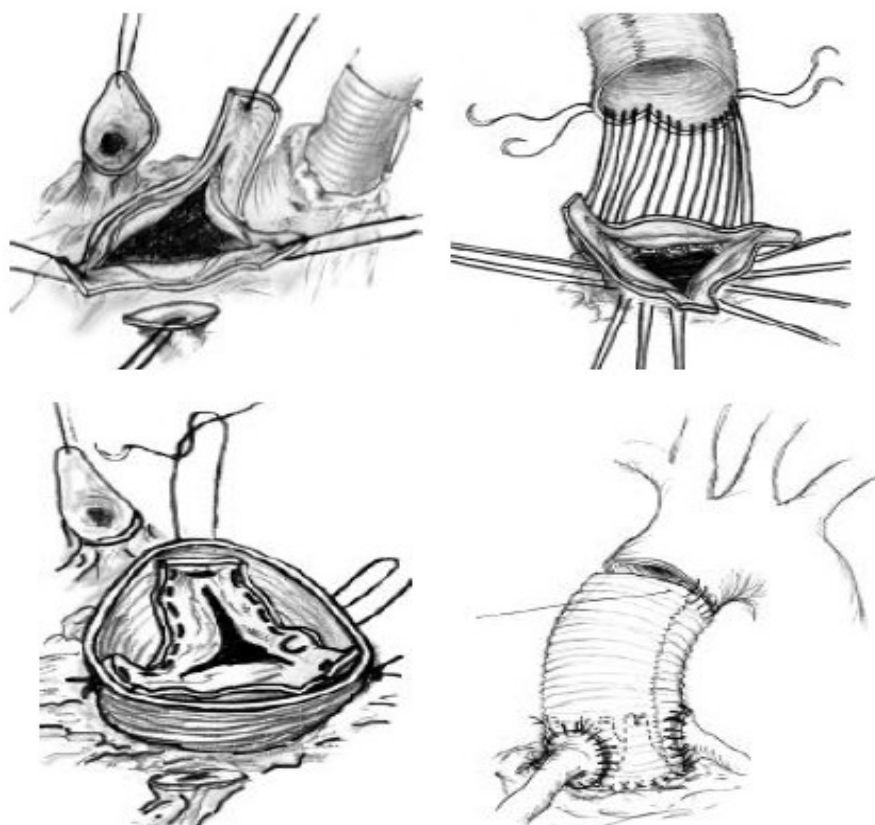


Рисунок 24 - Схематическое изображение операции Дэвида

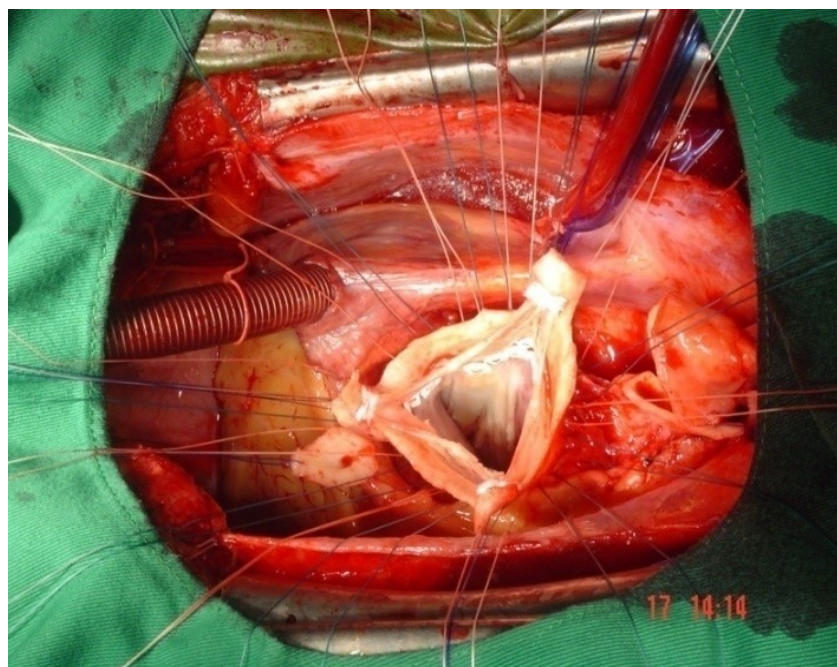


Рисунок 25 - Этап накладывания п-образных швов через фиброзное кольцо аортального клапана

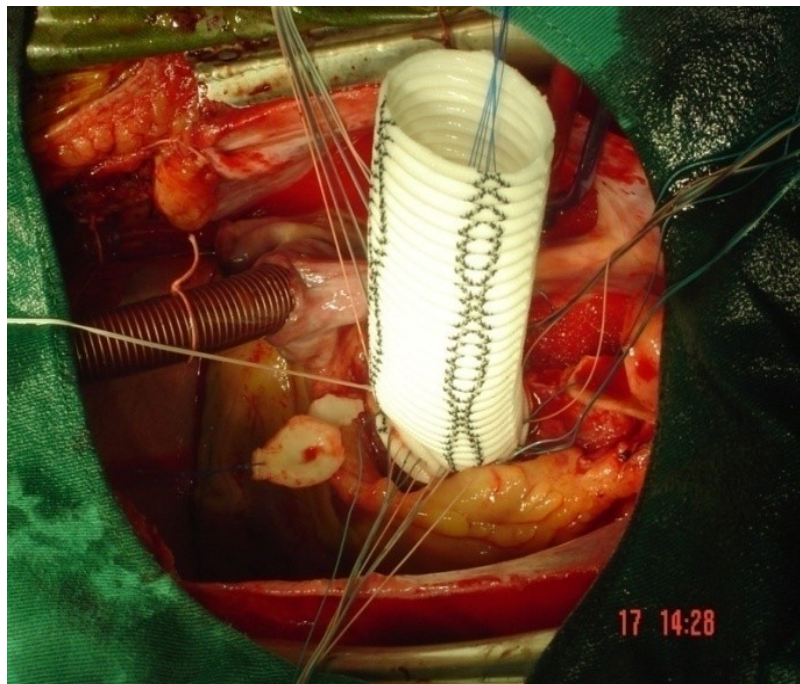


Рисунок 26 - Этап имплантации синтетического протеза

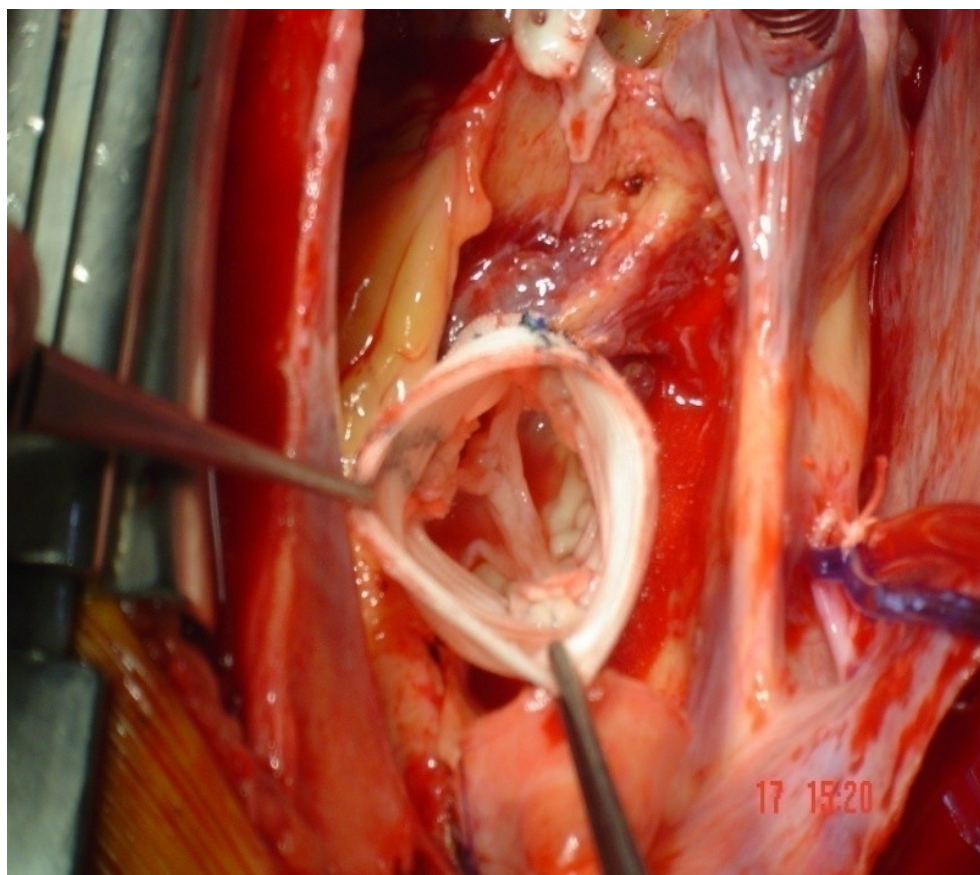


Рисунок 27 - Вид створок аортального клапана после имплантации протеза

2.3.4 Оперативное вмешательство на грудной отдел аорты с протезированием дуги аорты (операция Борста)

По данной методике прооперировано 8 (3,7%) пациентов, из них 1 (0,47%) с ДАК, 7 (3,30%) пациентов с ТАК.

Под интубационным многокомпонентным наркозом, после проведения стернотомии, перикардиотомии канюлировали правое предсердие, верхнюю правую легочную вену. Максимальный забор крови по венозной магистрали в резервуар оксигенатора. Проводится «Т» - образная аортотомия. Остаточная кровь аспирируется. Визуализируется истинный просвет, в который вводится аортальная канюля. Последняя фиксируется. Начинают искусственное кровообращение (ИК). Охлаждение (26°). Селективно в устье коронарных артерии кровяная кардиоплегия. При наличии патологии со стороны корня аорты, выполняются, описанные выше, техники операции №2,3. По достижении оптимальной температуры тела на циркуляторном аресте с антеградной перфузией головного мозга применяется методика «хобота слона», разработанная Н. Vorst. При этом дистальную часть линейного сосудистого протеза опускают в нисходящую грудную аорту, предварительно фиксируя протез на уровне перешейка аорты. Затем в верхней части протеза формируют продольное отверстие, куда на единой площадке реимплантируют устья брахиоцефальных артерий. Затем формируют последний, межпротезный анастомоз, восстанавливая, таким образом, непрерывность восходящего отдела и дуги аорты.

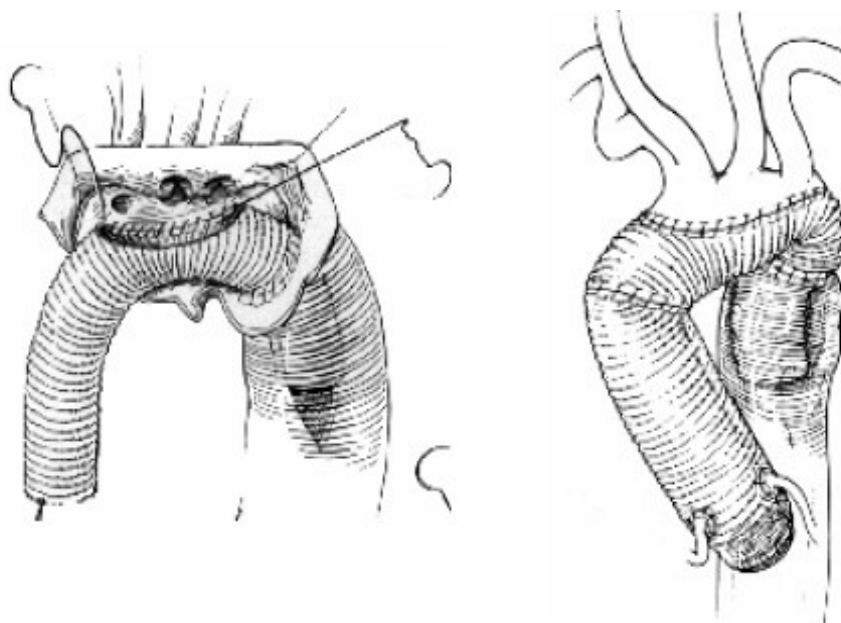


Рисунок 28 - Схематическое изображение операции Борста "Хобот слона"

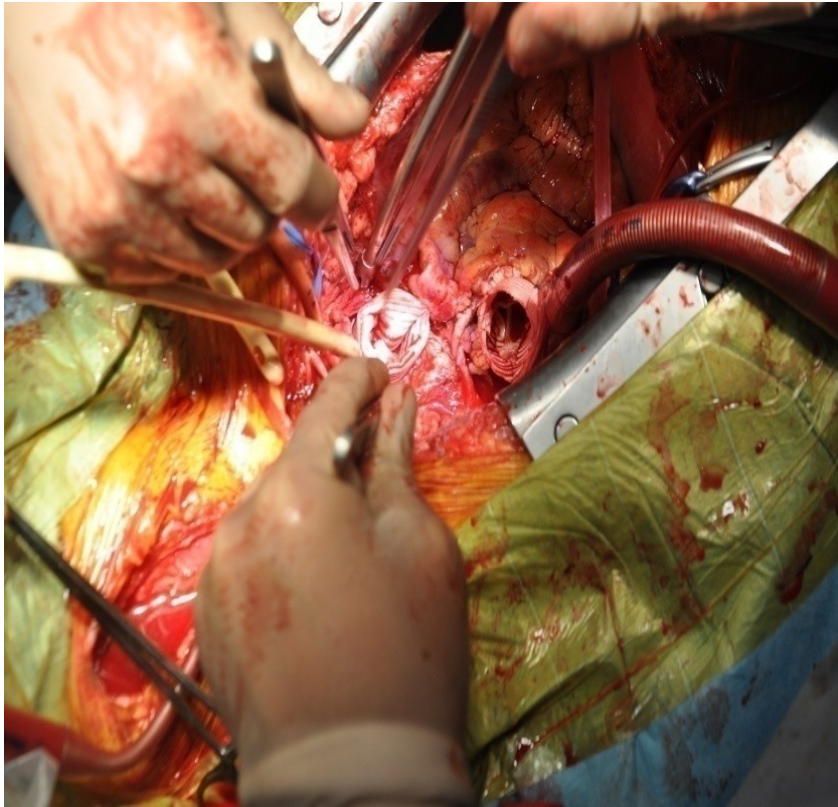


Рисунок 29 - Этап формирования анастомоза протеза с нисходящим отделом грудной аорты

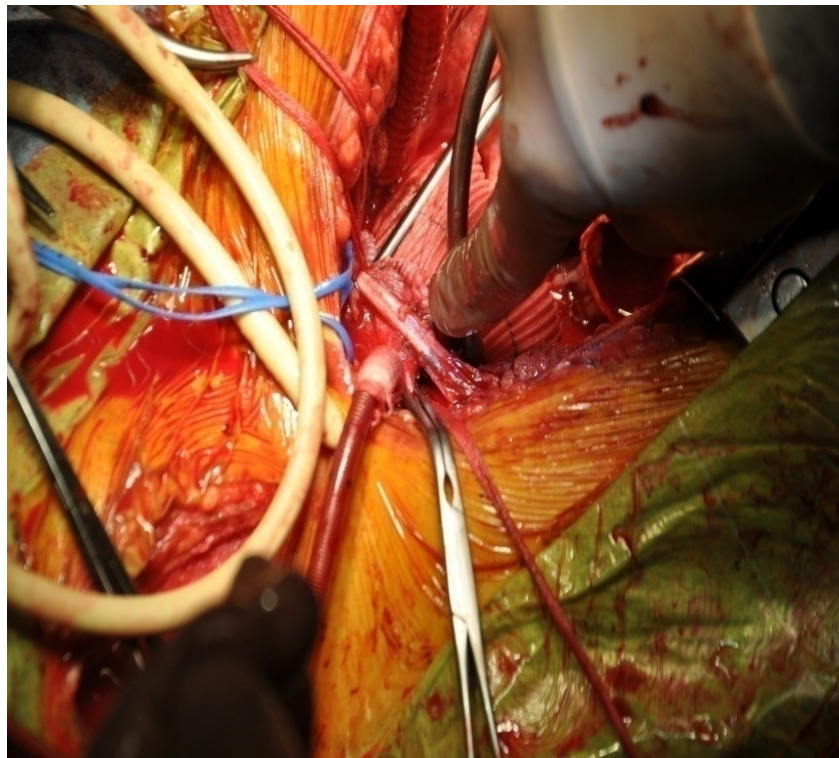


Рисунок 30 - Этап формирования анастомоза брахиоцефальных сосудов на площадке с протезом

2.3.5 Сопутствующие вмешательства

К наиболее частым сопутствующим вмешательствам относились шунтирование коронарных артерий по поводу ишемической болезни сердца (24,5%) и вмешательство на митральный клапан (22,2%). В таблице 7 представлена структура вмешательств по поводу сопутствующей патологии.

Таблица 8 - Сопутствующие вмешательства

Учитывая статистический анализ данных, критерии: сочетание с аортокоронарным шунтированием (АКШ), сочетание с вмешательством на митральном клапане были закодированы числовыми символами (1- наличие критерия, 0- отсутствие критерия.)

№	Показатель	Среднее ТАК	Среднее ДАК	t-критерий	p
1	Сочетание с АКШ	0,2973	0,1881	1,8515	0,07
2	Сочетание с ВМК	0,2883	0,1485	2,4705	0,01

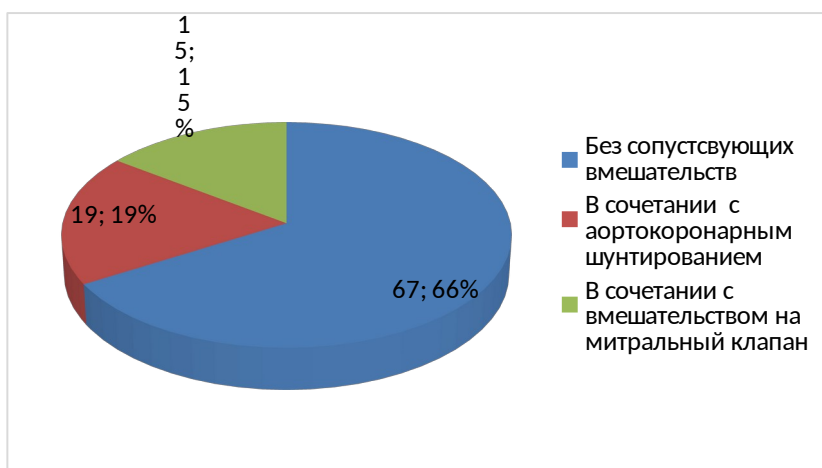


Рисунок 31 - Доля сопутствующих вмешательств в группе наблюдения с ДАК

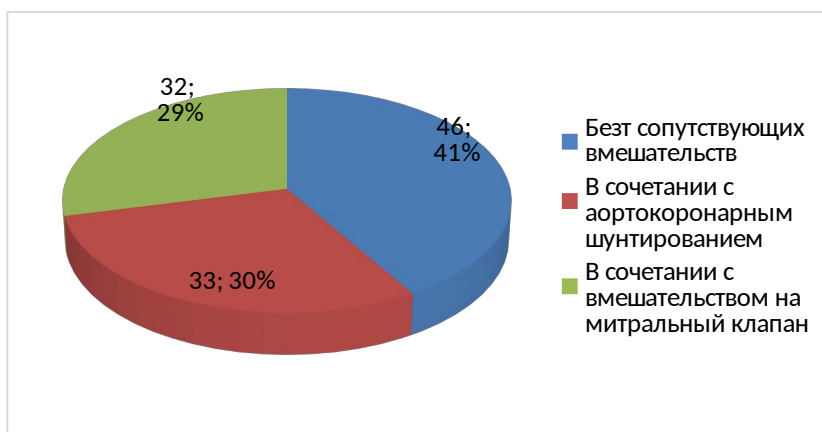


Рисунок 32 Доля сопутствующих вмешательств в группе наблюдения с ТАК

Как видно в таблице доля сопутствующих вмешательств была больше в группе наблюдения с ТАК (30,6%) в сравнении с группой с ДАК (16,03%). При этом была отмечена статистическая значимая разница в критерии сочетания с вмешательством на митральном клапане ($p=0,01$)

2.4 Гистологический, гистохимические методы

С целью исследования стенки аорты у наблюдаемых групп были применены следующие методы исследования:

1. Гистологическое исследование:

Гематоксилин – эозин

2. Гистохимическое исследование:

Импregnация серебром

Трихром по Массону

PAS-реакция по McManus, Hotchkiss

Техника окраски гематокилин-эозином

Удаляют парафин из срезов в ортоксилале или толуоле, проводят по спиртам нисходящей концентрации и доводят до воды (две порции ксилола или толуола – 3-5 минут, 96% этанол – 3 минуты, 80% этанол – 3 минуты, 70% этанол – 3 минуты, дистиллированная вода – 5 минут). Окрашивают гематоксилином 7-10 минут (в зависимости от зрелости красителя). Промывают в дистиллированной воде. Дифференцируют в 1% соляной кислоты. Промывают дистиллированной водой, а затем слабым раствором (0,5%) аммиака. Окрашивают водным раствором эозина. Промывают в трех порциях дистиллированной воды для удаления избытка эозина. Удаляют воду из срезов в одной порции 70% этанола, двух порциях 96% этанола. Экспозиция в каждой порции спирта-2 минуты. Просветляют срезы в двух порциях карбол-ксилола (смесь расплавленного фенола и ксилола либо толуола в соотношении 1:4 или 1:5) – 1 минута. Производят окончательное обезвоживание срезов в двух порциях ксилола или толуола. Пребывание срезов 2 минут. Заключают срезы в канадский бальзам или синтетическую среду для заключения гистологических срезов.

2.5 Статистический метод

Для статистического сравнения основной и контрольной группы применялся параметрический метод Стьюдента (t-критерий Стьюдента), а также методы дисперсионного анализа и непараметрические методы.

Статистически анализ осуществлялся с помощью специализированных программных пакетов STATISTICA 6.1 for Windows.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При проведении анализа результатов хирургического лечения был применен статистический метод обработки данных пациентов для двух групп наблюдения. Все методы хирургических вмешательств, которые были применены у пациентов были закодированы в 4 группы.

Таблица 9 - Таблица расшифровки кодов операции - видов вмешательства

Код операции	Наименование операция, вида вмешательства
1	Бенталла де Бона
2	Супракоронарное протезирование аорты
3	Дэвида
4	Борста

3.1 Сравнительный анализ выбора метода хирургического лечения у больных с ДАК и ТАК

С целью ретроспективного анализа размеров грудного отдела аорты по данным ЭхоКГ, выбора метода операции и репрезентативности выборки, исходные данные были обработаны в отношении среднего размера синусов Вальсальвы и восходящего отдела аорты.

Для группы наблюдения с ДАК были получены следующие результаты

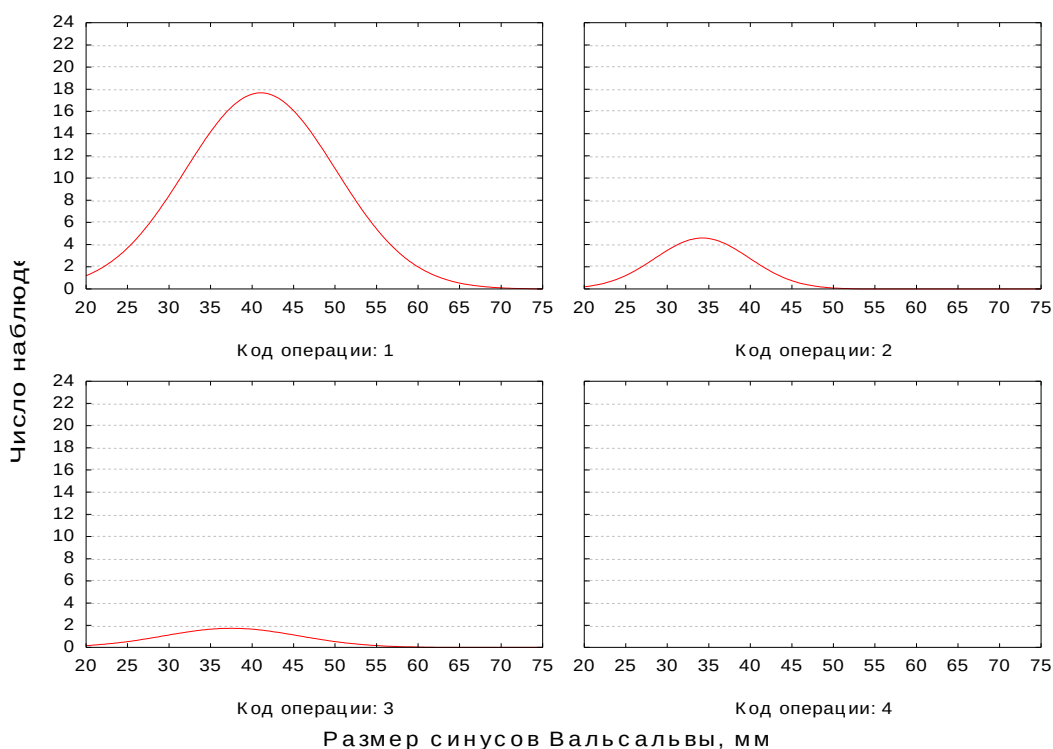


Рисунок 33 - Категориальная гистограмма по показателю "Размер синусов Вальсальвы" и разрезу кода операции - вида вмешательства

Таблица 10 - Таблица критериев согласия для показателя "Размер синусов Вальсальвы" в выборке в разрезе кодов операции

Показатель	Количество наблюдений	Критерии согласия		
		Шапиро - Уилка, SW-W	Колмогорова - Смирного, D	Лиллиефорса
Код операции: 1	80	0,9122 p = 0,00004*	0,1406 p > 0,05	p < 0,01*
Код операции: 2	13	0,9674 p = 0,8611	0,1103 p > 0,05	p > 0,05
Код операции: 3	7	0,8664 p = 0,1726	0,1903 p > 0,05	p > 0,05
Код операции: 4	1	—	—	—

Примечание: * - существует статистическая значимость результата (p<0,05)

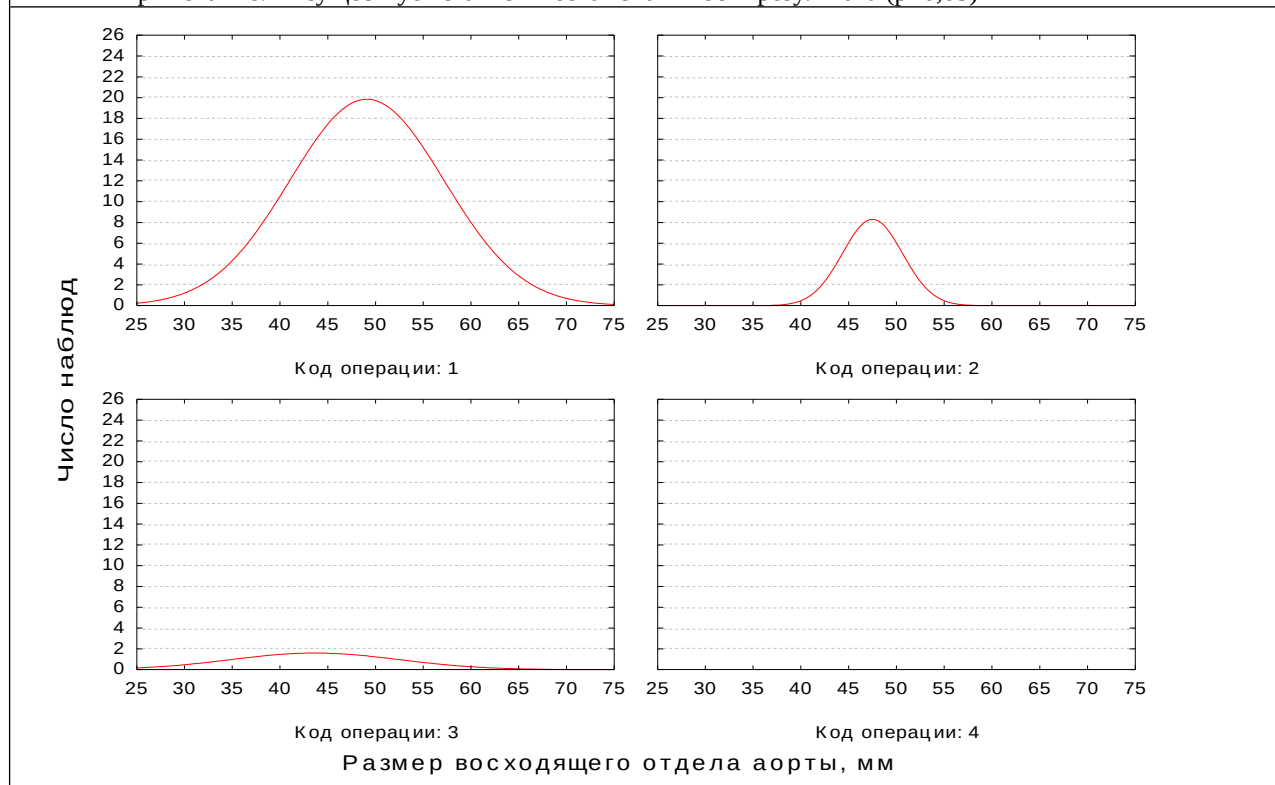


Рисунок 34 -Категориальная гистограмма по показателю "Размер восходящего отдела аорты" в разрезе кода операции - вида вмешательства

Таблица 11 - Таблица критериев согласия для показателя "Размер восходящего отдела аорты" в выборке в разрезе кодов операции

Показатель	Количество наблюдений	Критерии согласия		
		Шапиро - Уилка, SW-W	Колмогорова - Смирного, D	Лиллиефорса
Код операции: 1	80	0,9363 p = 0,0006*	0,1175 p > 0,05	p < 0,01*
Код операции: 2	13	0,8660 p = 0,0463*	0,2390 p > 0,05	p < 0,05*
Код операции: 3	7	0,8858 p = 0,2536	0,2316 p > 0,05	p > 0,05
Код операции: 4	1	—	—	—

Примечание: * - существует статистическая значимость результата (p<0,05)

На гистограммах распределения показателей "Размер синусов Вальсальвы" и "Размер восходящего отдела аорты" красная кривая ("колокол") – это кривая ожидаемого нормального распределения для этих наблюдаемых показателей.

По результатам оценки критериев согласия распределения этих показатели в общей выборке и в разрезе операций (за исключением операций с кодом 3 и 4 из-за малого количества наблюдений, низкой статистики) соответствуют нормальному распределению.

Это дает основание заключить, что выборка репрезентативна, т.е. соответствует генеральной совокупности, и что объем выборки пациентов достаточен для дальнейшего статистического анализа методами дисперсионной статистики. Т.е. мы можем вполне "законно" применять сравнение групп по Стьюденту, факторные методы анализа. Также применимы к категориальным данным непараметрические, ранговые методы анализа.

Объем выборки достаточен, чтобы получить статистически значимые результаты анализа.

Анализируя полученные данные для группы наблюдения с ДАК было выявлено, что в 79,2% случаев применялся метод хирургического лечения- операция Бенталла де Бона, несмотря на то, что средний размер грудного отдела аорты до операции для синусов Вальсальвы и ВОА составлял $39,8 \pm 0,9$ мм и $48,3 \pm 0,8$ мм соответственно, т.е. средний размер синусов Вальсальвы не являлся показанием к протезированию корня аорты. Данное наблюдение доказывает, что размер грудного отдела аорты у пациентов с ДАК не играет лимитирующую роль в вопросе выбора метода хирургического лечения.

Соответствующим образом были обработаны данные для группы пациентов с ТАК.

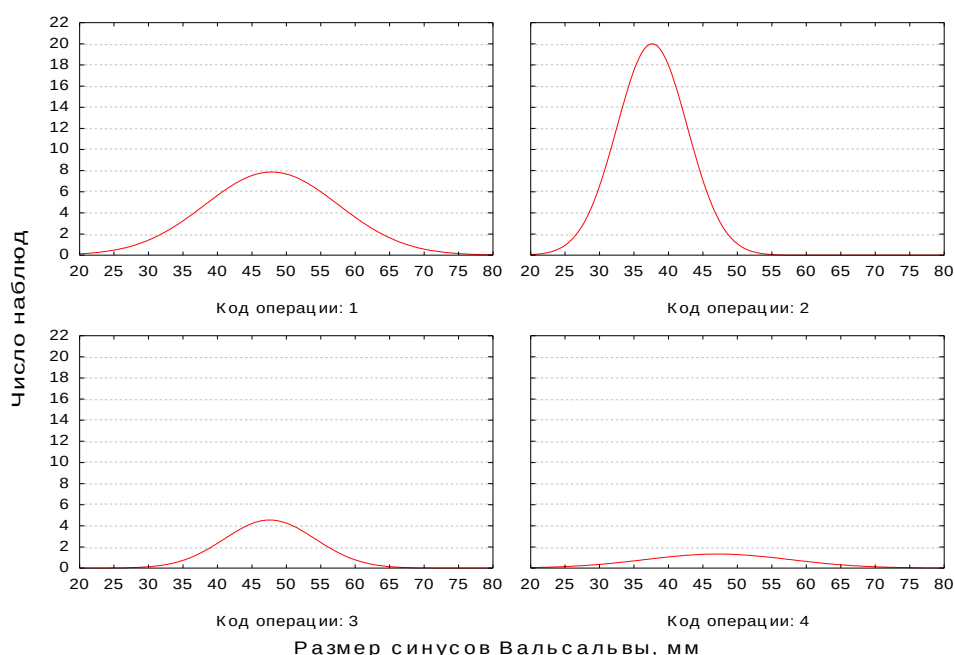


Рисунок 35 - Категориальная гистограмма по показателю " Размер синусов Вальсальвы" в разрезе кода операции- вида вмешательства

Таблица 12 Таблица критериев согласия для показателя " Размер синусов Вальсальвы" в выборке в разрезе кодов операций

Показатель	Количество наблюдений	Критерии согласия		
		Шапиро - Уилка, SW-W	Колмогорова - Смирного, D	Лиллиефорса
Код операции: 1	38	0,9093 p = 0,0047*	0,1908 p > 0,05	p < 0,01*
Код операции: 2	51	0,9488 p = 0,0282*	0,1313 p > 0,05	p = 0,05*
Код операции: 3	15	0,9096 p = 0,1336	0,1923 p > 0,05	p > 0,05
Код операции: 4	7	0,9528 p = 0,7551	0,1763 p > 0,05	p > 0,05

Примечание: * - существует статистическая значимость результата (p<0,05)

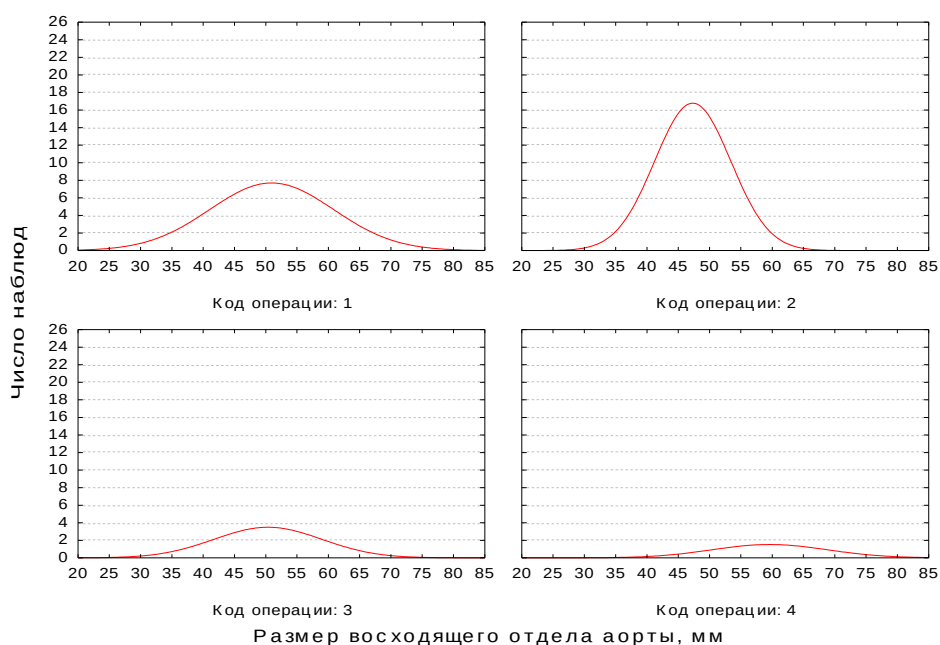


Рисунок 36 - Категориальная гистограмма по показателю " размер восходящего отдела аорты" в разрезе кода операции - вида вмешательства

Таблица 13 - Таблица критериев согласия для показателя "Размер восходящего отдела аорты" в выборке в разрезе кодов операции

Показатель	Количество наблюдений	Критерии согласия		
		Шапиро - Уилка, SW-W	Колмогорова - Смирного, D	Лиллиефорса
Код операции: 1	38	0,8789 p = 0,0007*	0,1635 p > 0,05	p < 0,05*
Код операции: 2	51	0,8290 p < 0,001*	0,16382 p > 0,05	p < 0,01*
Код операции: 3	15	0,8946 p = 0,0787*	0,2055 p > 0,05	p > 0,05
Код операции: 4	7	0,9289 p = 0,5413	0,2329 p > 0,05	p > 0,05

Примечание: * - существует статистическая значимость результата (p<0,05)

На гистограммах распределения показателей "Размер синусов Вальсальвы" и "Размер восходящего отдела аорты" красная кривая ("колокол") – это кривая ожидаемого нормального распределения для этих наблюдаемых показателей.

По результатам оценки критериев согласия распределения этих показатели в общей выборке и в разрезе операций (за исключением операций с кодом 4 из-за малого количества наблюдений, низкой статистики) соответствуют нормальному распределению.

Это дает основание заключить, что выборка репрезентативна, т.е. соответствует генеральной совокупности, и что объем выборки пациентов достаточен для дальнейшего статистического анализа методами дисперсионной статистики. Т.е. мы можем вполне "законно" применять сравнение групп по Стьюденту, факторные методы анализа. Также применимы к категориальным данным непараметрические, ранговые методы анализа.

Объем выборки достаточен, чтобы получить статистически значимые результаты анализа.

Анализируя данные группы наблюдения с ТАК, было выявлено, что супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты было наиболее часто применяемой техникой (45,9%) из четырех методов лечения. Хирургическое лечение по методике Бенталла де Бона наблюдалось в 34,2%. Также было отмечено, что средний размер грудного отдела аорты со стандартным отклонением для синусов Вальсальвы и ВОА составлял $43,0 \pm 0,9$ мм и $49,6 \pm 0,8$ мм. Несмотря на то, что средний размер синусов Вальсальвы составлял $42,9 \pm 0,9$ мм, каждый третий пациент был прооперирован по методике Бенталла де Бона, что является доказательство субъективного подхода в выборе оперативного вмешательства.

3.2 Анализ эффективности методов хирургического лечения

Статистический анализ группы наблюдения пациентов с ДАК

С целью определения наиболее эффективного метода хирургического лечения был произведен статистический анализ данных в разрезе зависимости исхода и послеоперационных осложнений от примененного вида операции у пациентов. Учитывая статистический анализ данных, критерии послеоперационного осложнения и исход пациентов после хирургического вмешательства были закодированы числовыми символами (исход: 1- выздоровление, 0- смерть; послеоперационные осложнения: 1- наличие осложнений, 0- отсутствие осложнений.)

Однофакторный анализ: зависимые переменные – "Послеоперационные осложнения", "Исход"; фактор – "Операции".

Таблица 14 - Результаты однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения и "Исход" в разрезе фактора "Операции" - многомерные критерии статистической зависимости

Фактор, эффект	Критерий Уилкса	F-критерий	Степень свободы фактора, эффекта	Степень свободы ошибки	p
Код операции	0,9581	0,6916	6	192	0,6567
Свободный член	0,2360	155,4022	2	96	<0,001*

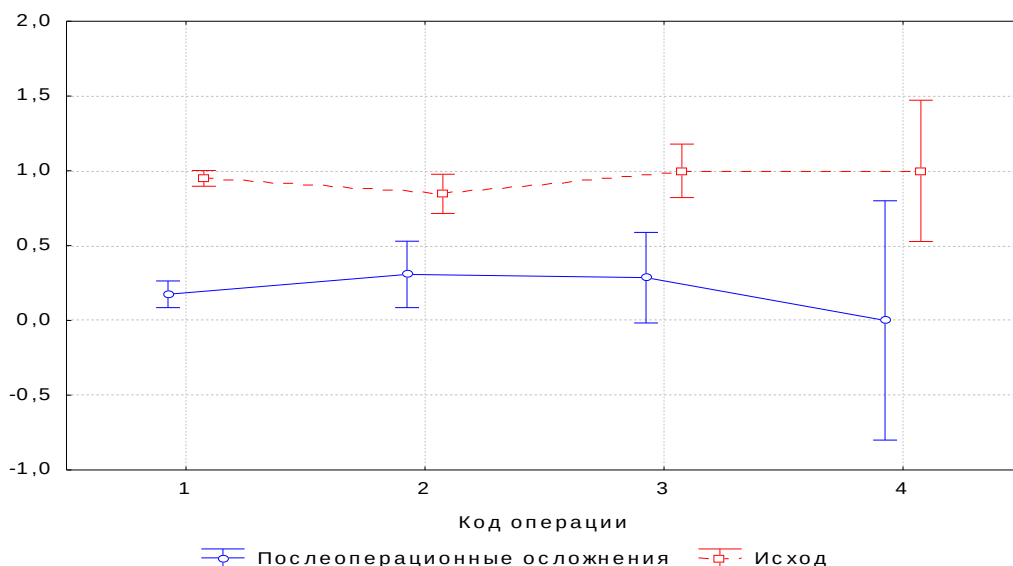
Примечание: * - существует статистическая значимость результата (p<0,05)

Таблица 15 - Результаты однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и "Исход" в разрезе фактора "Операции"- более расширенные результаты

Эффект	Степени свободы	Послеоперационные осложнения				Исход			
		SS	MS	F	p	SS	MS	F	p
Свободный член	1	0,4792	0,4792	2,9514	0,0890	11,6944	11,6944	206,5356	<0,001
Код операции	3	0,2918	0,0973	0,5991	0,6171	0,1513	0,0504	0,8905	0,4490
Ошибка	97	15,7478	0,1623	-	-	5,4923	0,0566	-	-
Всего	100	16,0396	-	-	-	5,6436	-	-	-

Таблица 16 - SS модели и остатков однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и "Исход" в разрезе фактора "Операции"

Показатели	Множественная корреляция			Модель			Остаток			F	p
	R	R ²	Скорр R ²	SS	Степени свободы	MS	SS	Степени свободы	MS		
Послеоперационные осложнения	0,1349	0,0182	-0,0122	0,2918	3	0,0973	15,7478	97	0,1623	0,5991	0,6171
Исход	0,1637	0,0268	-0,0033	0,1513	3	0,0504	5,4923	97	0,0566	0,8905	0,4490



Вертикальные столбцы равны $\pm 0,95$ доверительных интервалов для среднего.

Рисунок 37 - График соответствия (зависимости) послеоперационных осложнений и исходов операции по результатам факторного анализа

Из результатов однофакторного анализа следует, что нет статистически достоверной связи между выбором хирургического лечения и исходом операции (количество послеоперационных осложнений, смерть или выздоровление). Соответственно все 4 метода могут быть применены с удовлетворительными непосредственными результатами для пациентов с ДАК.

Результаты статистического анализа группы наблюдения с ТАК

Однофакторный анализ:

зависимые переменные – "Послеоперационные осложнения", "Исход";
фактор – "Операции".

Таблица 17 - Результаты однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и "Исход" в разрезе фактора "Операции" - многомерные критерии статистической значимости

Фактор, эффект	Критерий Уилкса	F-критерий	Степень свободы фактора, эффекта	Степень свободы ошибки	p
Код операции	0,8761	2,4160	6	212	0,0280*
Свободный член	0,0880	549,3548	2	106	<0,001*

Примечание: * - существует статистическая значимость результата ($p < 0,05$)

Таблица 18 - Результаты однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и "Исход" в разрезе фактора "Операции" - более расширенные результаты

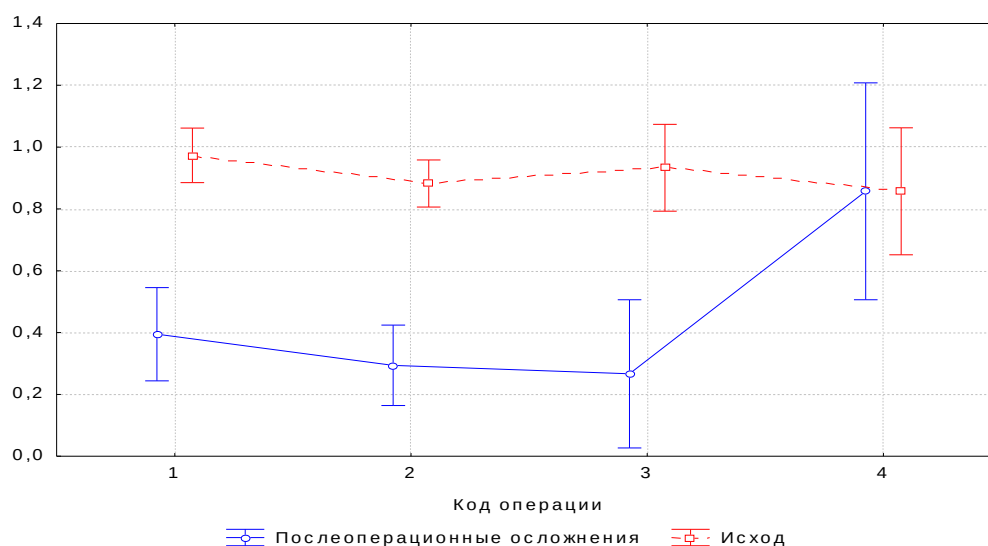
Эффект	Степени свободы	Послеоперационные осложнения				Исход			
		SS	MS	F	p	SS	MS	F	p
Свободный член	1	12,8627	12,8627	58,6721	<0,001	52,0540	52,0540	691,1870	<0,001
Код операции	3	2,1279	0,7093	3,2355	0,0252	0,2120	0,07066	0,9383	0,4249
Ошибка	107	23,4577	0,2192	–	–	8,0583	0,07531	–	–
Всего	110	25,5856	–	–	–	8,2703	–	–	–

Таблица 19 - SS модели и остатков однофакторного анализа показателей "Послеоперационные осложнения" и "Исход" в разрезе фактора "Операции"

Показатели	Множественная корреляция			Модель			Остаток			F	p
	R	R ²	Скорр R ²	SS	Степени свободы	MS	SS	Степени свободы	MS		
Послеоперационные осложнения	0,2884	0,0832	0,0575	2,1279	3	0,7093	23,4577	107	0,2192	3,2354	0,0253

Исход	0,1601	0,0256	-0,0017	0,2120	3	0,0707	8,0583	107	0,0753	0,9383	0,4249
-------	--------	--------	---------	--------	---	--------	--------	-----	--------	--------	--------

Из результатов однофакторного анализа следует, что статистически значимое влияние проявление эффектов влияния факторов на наблюдаемые показатели проявляются между фактором "Операция" (Код операции) и регистрируемым показателем "Послеоперационные осложнения". Влияния фактора "Операция" и проявление эффекта на показатель "Исход" не наблюдается.



Вертикальные столбцы равны $\pm 0,95$ доверительных интервалов для среднего

Рисунок 38 - График соответствия (зависимости) послеоперационных осложнений и исходов операций по результатам факторного анализа

Исходя из результатов статистического анализа данных для пациентов с ТАК выбор метода хирургического лечения оказал существенное влияние на частоту послеоперационных осложнений. При этом у 6,3% пациентов в группе с ТАК с расслаивающей аневризмой аорты, применялся метод Борста, требующий циркуляторного ареста с гипотермией до 18-20°C, что в значительной мере объясняет количество выявленных послеоперационных осложнений в данной группе. Метод супракоронарного протезирования аорты с учетом того, что данный метод был наиболее применяемый у пациентов с ТАК, оказался наиболее эффективным методом хирургического лечения в отношении риска возникновения послеоперационных осложнений.

3.3 Сравнительный анализ эффективности клапаносохраняющей операции (операция Дэвид)

Для определения эффективности клапаносохраняющей операции (операция Дэвид) были проанализированы исходные данные 2-х групп наблюдения. Анализ подверглись исходные ЭхоКГ данные до операции и в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 20 Результаты статистической обработки данных для пациентов с ДАК, которым проведено оперативное вмешательство по методу "Дэвид"

№	Показатели	Среднее ± ст.отклонение		t-критерий	p-уровень
		до операции	после операции		
1	ФВЛЖ, %	58,571 ± 6,803	61,714 ± 2,360	-1,276	0,25
2	Конечно диастолический объем ЛЖ, мл	142,857 ± 74,916	118,714 ± 56,094	2,355	0,06
3	Конечно диастолический размер ЛЖ, мм	51,857 ± 7,267	50,714 ± 11,686	0,503	0,63
4	Недостаточность митрального клапана	1,000 ± 1,000	1,000 ± 1,000	0,000	1,00
5	Средний градиент на митральном клапане	0,000	0,714 ± 1,890	---	---
6	Степень недостаточности на аортальном клапане	2,286 ± 1,254	0,857 ± 1,069	2,705	0,04*
7	Средний градиент на аортальном клапане	3,571 ± 3,047	5,857 ± 3,237	-1,457	0,10

Таблица 21 - Результаты статистической обработки для пациентов с ТАК, которым проведено оперативное вмешательство по методу "Дэвид"

№	Показатели	Среднее ± ст.отклонение		t-критерий	p-уровень
		до операции	после операции		
1	ФВЛЖ, %	54,333 ± 10,066	54,833 ± 5,670	-0,163	0,87
2	Конечно диастолический объем ЛЖ, мл	161,500 ± 38,998	120,667 ± 22,689	4,643	0,00*
3	Конечно диастолический размер ЛЖ, мм	57,833 ± 7,259	51,000 ± 5,657	3,094	0,01*
4	Недостаточность митрального клапана	1,333 ± 0,888	0,750 ± 0,622	1,629	0,13
5	Средний градиент на митральном клапане	0,000	0,000	---	---
6	Степень недостаточности на аортальном клапане	2,417 ± 0,515	0,833 ± 0,718	6,917	0,00*
7	Средний градиент на аортальном клапане	1,667 ± 2,270	2,000 ± 2,594	-0,938	0,37

Статистически значимый положительный результат хирургического лечения в группе пациентов с ДАК был выявлен по такому показателю как: степень недостаточности на аортальном клапане. Несмотря на сохранение собственного дефектного клапана, операция Дэвида позволяет скорректировать геометрию корня аорты, что ведет к уменьшению недостаточности АК. Это, в свою очередь, позволяет устранить потребность в пожизненном принятии антикоагулянтов непрямого действия.

В то время как в группе наблюдения с ТАК дополнительно к вышеуказанному показателю значимые результаты были выявлены в показателях: конечно-диастолический размер ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ. В этой группе операция Дэвида также позволила сохранить нативный клапан с помощью коррекции геометрии корня аорты, в результате чего была уменьшена недостаточность на АК и снизились объемные показатели

ЛЖ (КДО,КДР) по данным послеоперационных ЭхоКГ.По результатам анализа были построены сравнительные диаграммы.

На диаграммах размахов средних:

- Точка – среднее;
- Ящик – среднее \pm стандартная ошибка среднего;
- Отрезки – среднее \pm стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение.

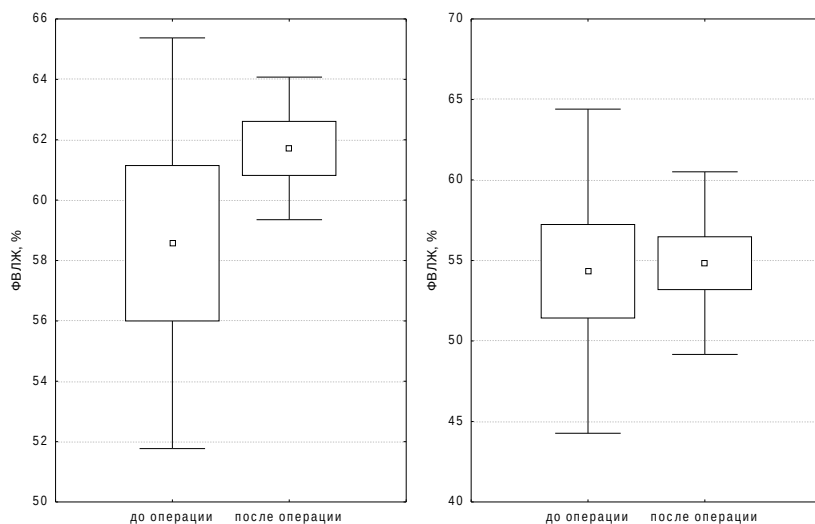


Рисунок 39 - Диаграмма размахов для средних по показателю ФВ ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК

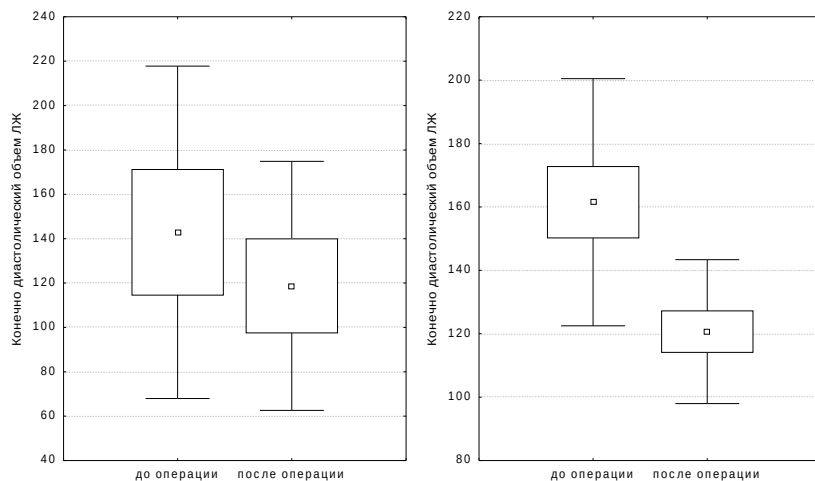


Рисунок 40 - Диаграмма размахов для средних по показателю конечно-диастолического объема ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК

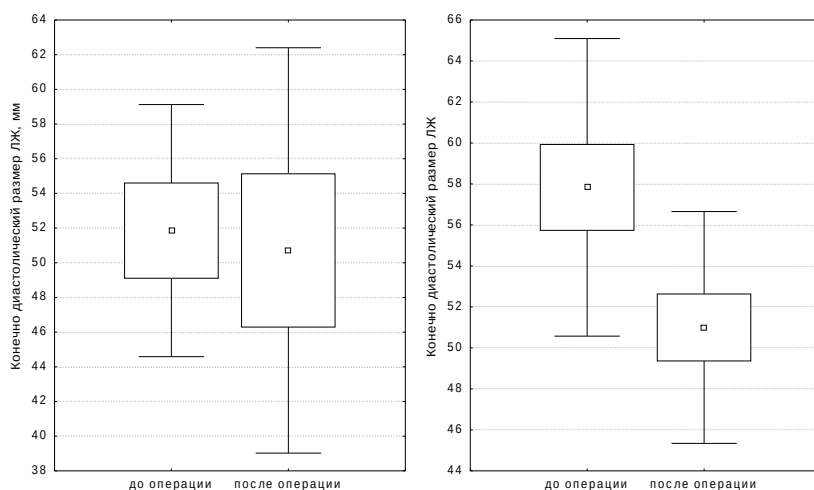


Рисунок 41 - Диаграмма размахов для средних по показателю конечно-диастолического размера ЛЖ для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК

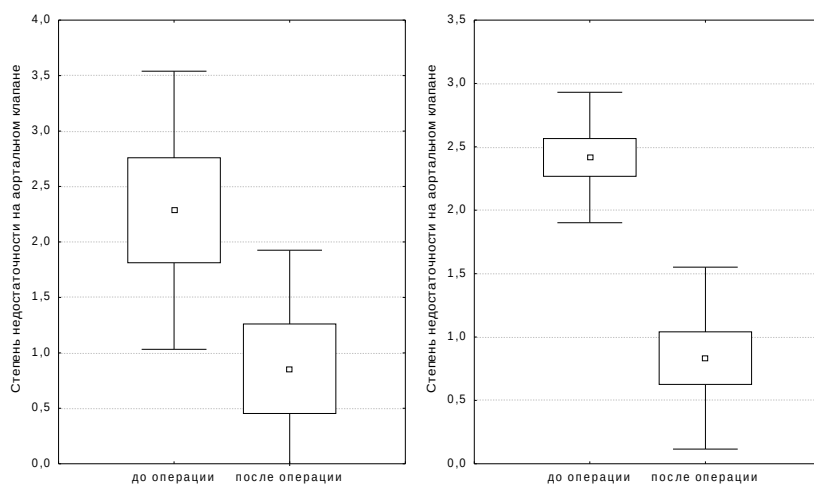


Рисунок 42 - Диаграмма размахов для средних по показателю степени недостаточности на аортальном клапане для группы наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК

3.4 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения

Методом статистического анализа были проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения в обеих группах.

Таблица 22- Результаты статистической обработки данных непосредственных результатов

Учитывая статистический анализ данных, критерии: послеоперационные осложнения, исход были закодированы числовыми символами (1- наличие критерия, 0- отсутствие критерия.)

№	Показатель	Среднее Трикуспидальный	Среднее Бикуспидальный	t-критерий	p
1	Время искусственного кровообращения, мин	143,6667	133,1980	1,2736	0,20
2	Время ишемии миокарда, мин	101,2973	91,5545	1,7636	0,08
3	Послеоперационные осложнения	0,3604	0,1980	2,6516	0,01
4	Исход	0,9189	0,9406	-0,6124	0,54

По результатам обработки отмечается, что показатель времени искусственного кровообращения был меньше в группе наблюдения с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК ($133,2 \pm 50,9$, $143,7 \pm 66,9$). Также в критерии времени ишемии миокарда в группе наблюдения с ДАК отмечен меньший показатель в сравнении с группой наблюдения с ТАК ($91,6 \pm 29,4$, $101,3 \pm 47,9$). Оба показателя повлияли на непосредственные результаты хирургического лечения в группах наблюдения в виде снижения количества послеоперационных осложнений.

Количество наблюдений послеоперационных осложнений в группе наблюдения с ДАК (20, т.е. 19,8%) было меньше в сравнении с группой наблюдения с ТАК (40, т.е. 36%) и имело статическую значимую разницу ($p=0,01$).

Характер послеоперационных осложнений и соотношение к общему числу в группе наблюдения пациентов с ДАК отражены в рисунке 43.

Послеоперационные осложнения у пациентов с ДАК (n-101)

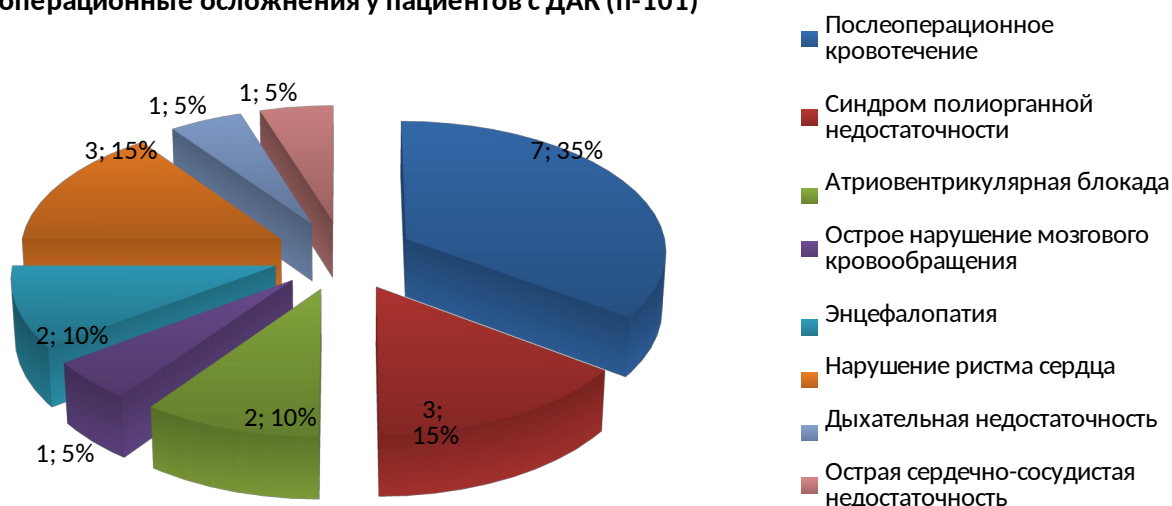


Рисунок 43 - Характеристики послеоперационных осложнений в группе наблюдения с ДАК

Для группы наблюдения с ТАК характер послеоперационных осложнений и соотношение с общему числу отражены в рисунке 44.

Послеоперационные осложнения у больных с ТАК (n-111)

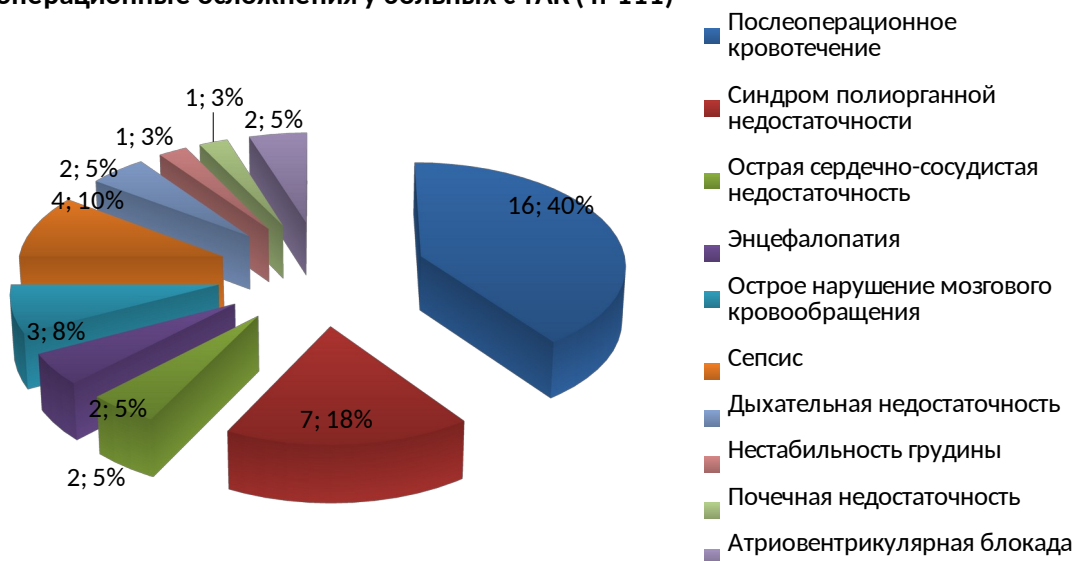


Рисунок 44 - Характеристики послеоперационных осложнений в группе наблюдения с ТАК

Послеоперационна летальность в группе наблюдения с ДАК составила 5,9%, в то время как в группе наблюдения пациентов с ТАК – 8,1%. Среди причин летальности в обеих группах наблюдения преобладают такие причины как острая сердечно-сосудистая недостаточность, сепсис и синдром полиорганной недостаточности. Характеристика причин летального исхода у пациентов в обеих группах представлены в таблице 23

Таблица 23 - Характеристика причин летальности

Причина летального исхода	Группа наблюдения с ДАК	Группа наблюдения с ТАК
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	2
Синдром полиорганной недостаточности	2	1
Сепсис	1	3
Фибрилляция желудочков	1	
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1	3

С целью определения влияния методов хирургического лечения на исход и послеоперационных осложнения были построены диаграммы для двух групп наблюдения.

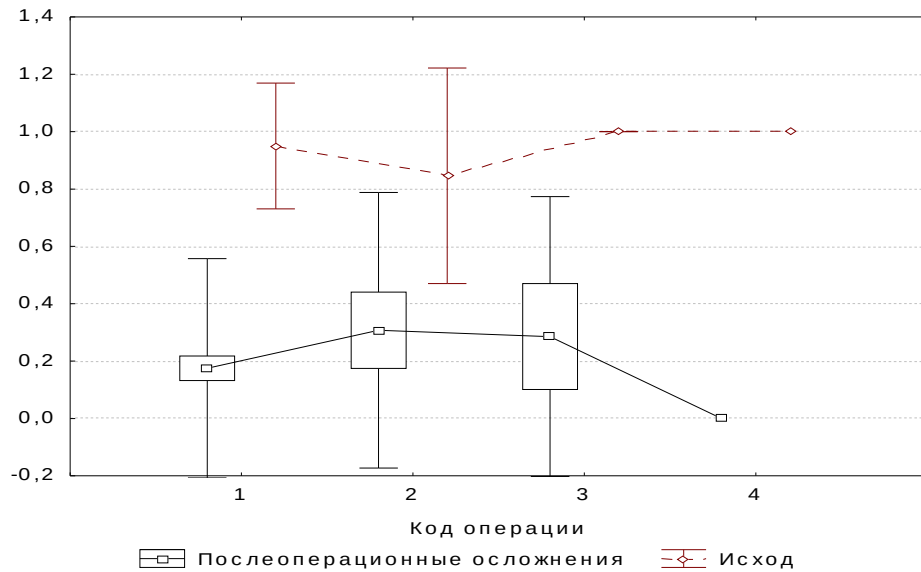


Рисунок 45 - Диаграмма размахов для средних послеоперационных осложнений и исходов в разрезе видов операции для группы наблюдения с ДАК

Исходя из рисунка 45 можно сделать вывод, что в группе наблюдения с ДАК оперативное лечение по методу Бенталла де Бона в сравнении с методом супракоронарного протезирования имело лучшие непосредственные результаты в отношении развития риска послеоперационных осложнений и летального исхода ($p=0,26$, $p=0,16$).

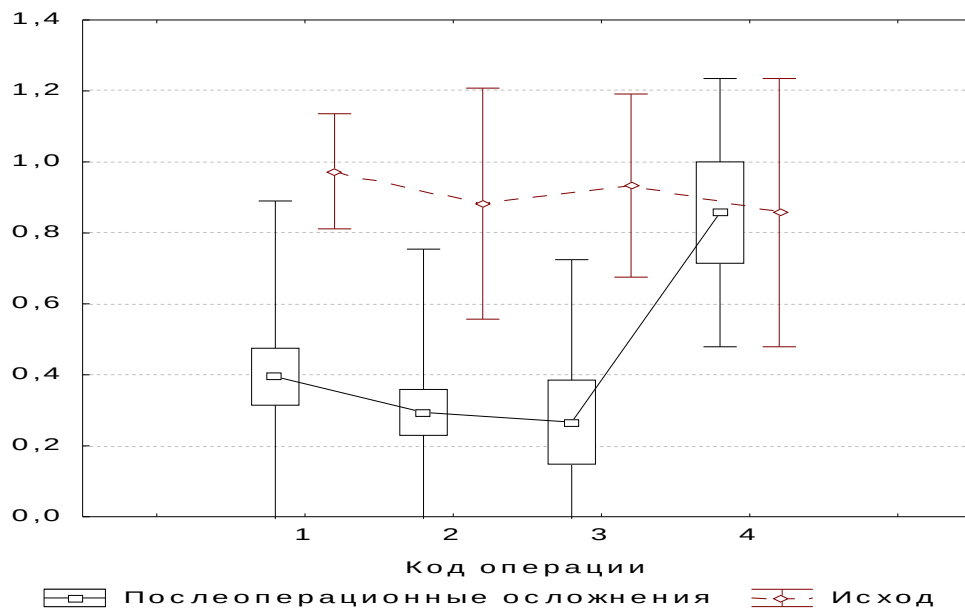


Рисунок 46 - Диаграмма размахов для средних послеоперационных осложнений и исходов в разрезе видов операции для группы наблюдения с ТАК

По результатам анализа, отраженных в рисунке 46, в группе наблюдения с ТАК оперативное лечение по методу Бенталла де Бона имело лучший результат в отношении риска летального исхода в сравнении с методом супракоронарного протезирования ($p=0,12$). Несмотря на это по критерию риска возникновения послеоперационных осложнений оперативное лечение супракоронарного протезирования в сравнении с методом Бенталла де Бона показало более низкий показатель ($p=0,32$).

С целью определения эффективности каждого метода оперативного лечения между наблюдаемыми группами наблюдения было произведено непараметрический статистический анализ ранговым дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса

Таблица 24 – Таблица результатов межгруппового сравнения показателя "Послеоперационные осложнения" в группах "Трехстворчатый АК" и "Двустворчатый АК" в разрезе кодов операций ранговым дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса

№	Вид вмешательства	Число наблюдений в группах			Критерий Краскела-Уоллиса (H)	p-уровень
		Трехстворчатый АК	Двустворчатый АК	Всего		
1	Код операции: 1	38	80	118	6,6539	0,01
2	Код операции: 2	51	13	64	0,0090	0,92
3	Код операции: 3	15	7	22	0,0083	0,93
4	Код операции: 4	7	1	8	3,0000	0,08
5	По всем видам вмешательства	111	101	212	18,7041	0,01

Примечание: * - существует статистическая значимость результата ($p<0,05$)

По результатам анализа было выявлено, что послеоперационные осложнения у пациентов, прооперированных по методу Бенталла де Бона в группе наблюдения с ТАК (39,5%) в сравнении с ДАК (17,5%) имели статистически значимую достоверную разницу ($p=0,01$). По другим видам оперативного вмешательства значимой разницы не было выявлено.

Таблица 25 – Таблица результатов межгруппового сравнения показателя "Исход" в группах "Трехстворчатый АК" и "Двустворчатый АК" в разрезе кодов операций ранговым дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса

№	Вид вмешательства	Число наблюдений в группах			Критерий Краскела-Уоллиса (H)	p-уровень
		Трехстворчатый АК	Двустворчатый АК	Всего		
1	Код операции: 1	38	80	118	0,3531	0,55
2	Код операции: 2	51	13	64	0,1222	0,73
3	Код операции: 3	15	7	22	0,4667	0,50

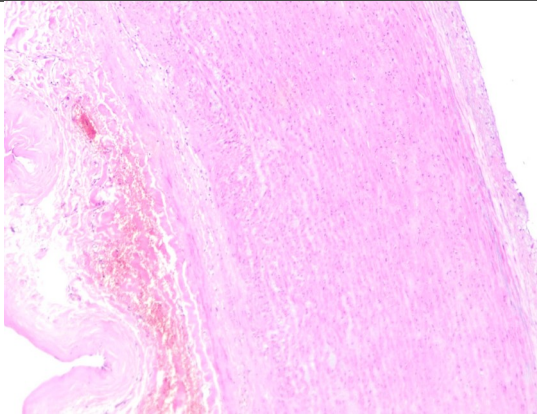
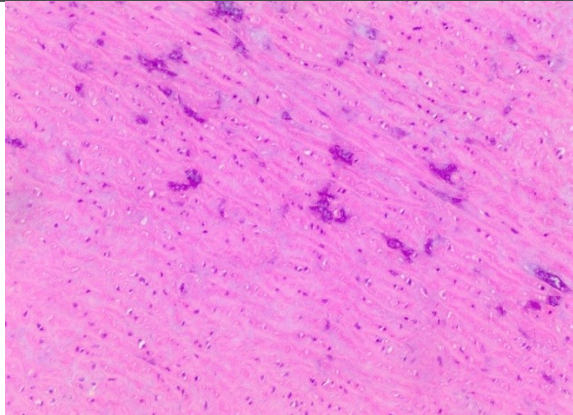
4	Код операции: 4	7	1	8	0,1429	0,71
5	По всем видам вмешательства	111	101	212	5,8749	0,55

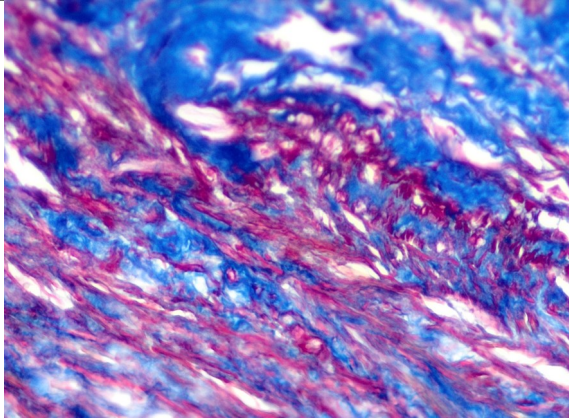
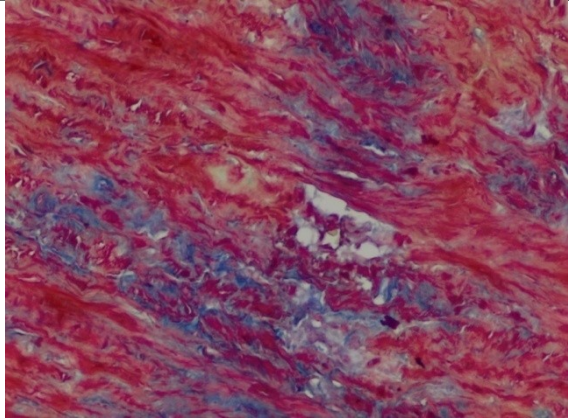
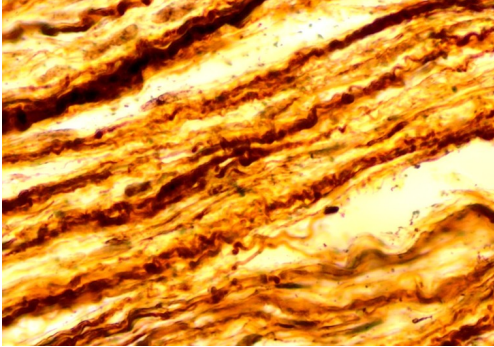
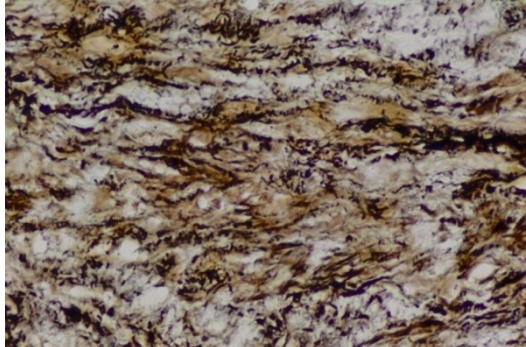
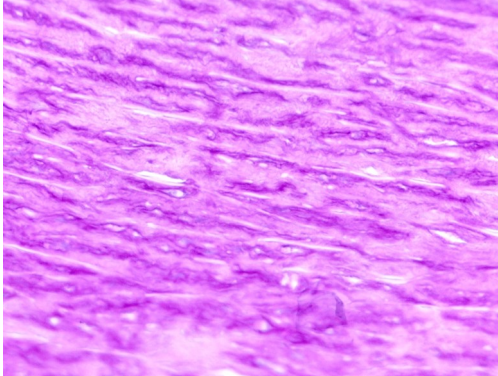
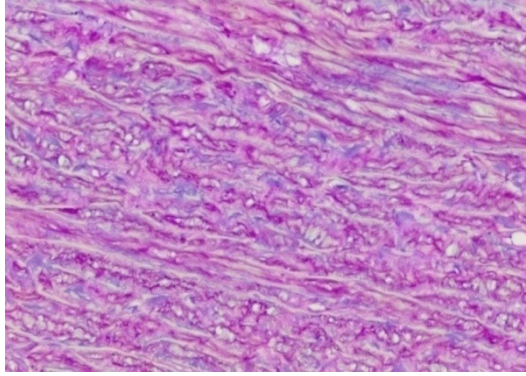
По результатам статистического анализа не было выявлено статистически значимой разницы в показателе исхода в наблюдаемых группах наблюдения.

Результат проведенного статистического анализа выявил что, оперативное лечение по методике Бенталла де Бона имело статистически значимый лучший непосредственный результат в раннем послеоперационном периоде в отношении риска возникновения послеоперационных осложнений в сравнении с группой наблюдения с ТАК($p=0,01$). Данный факт определяет эффективность применения данного метода в группе наблюдения с ДАК.

3.5 Результат гистологического, гистохимических методов исследования

3.5.1 Результат гистологического, гистохимических методов для группы с ДАК в сравнении с ТАК

ДАК	ТАК
	
<p>Истончение интимы с очагами гиалиноза; дегенеративно измененный средний слой с очаговым атероматозом, незначительная лейкоцитарная инфильтрация; разрыхление адвентиции, полнокровие сосудов. Окраска гематоксилин – эозин, увеличение×40.</p>	<p>Волокна эластического и коллагенового типов, расслоены, с формированием мелких щелевидных пространств. Окраска гематоксилин – эозин, увеличение×100.</p>

	
<p>Грубые волокна соединительной ткани окрашены в синий цвет, сохраненные эластические волокна бурого цвета. Окраска трихром по Массону, увеличение×200;</p>	<p>Грубые волокна соединительной ткани окрашены в синий цвет, сохраненные эластические волокна красно-оранжевого цвета. Окраска трихром по Массону, увеличение×200</p>
	
<p>Эластические волокна темно-коричневого цвета. Импрегнация серебром, увеличение×400</p>	<p>Эластические волокна темно-коричневого цвета занимают всю площадь ткани. Импрегнация серебром, увеличение×400</p>
	

<p>Pas позитивное вещество на всем протяжении сиренево-розового цвета. PAS-реакция по McManus, Hotchkiss, увеличение × 200</p>	<p>Pas позитивное вещество окрашено в пурпуно-розовый цвет, соединительная ткань синего цвета. PAS-реакция по McManus, Hotchkiss, увеличение × 200;</p>
--	---

По результатам гистологических и гистохимических данных отмечается диффузный характер распространения соединительной ткани и, соответственно, поражения стенки аорты в сочетании с ДАК. Полученные данные соответствуют макроскопической картине резецированной стенки аорты.

В отличие от аортопатии при ДАК, у больных с ТАК по результатам гистологических и гистохимических данных отмечается очаговый характер поражения стенки аорты, в виде локальных скоплений соединительной ткани. Полученные данные соответствуют макроскопической картине резецированной стенки аорты.

Таким образом, по результатам гистологического и гистохимических исследований подтверждается диффузный характер аортопатии у пациентов с ДАК, в отличие от очагового поражения стенки аорты при ТАК.

4. Обсуждение и оценка собственных результатов исследования

По данным литературы одним из главных нерешенных вопросов в хирургии аневризм грудного отдела аорты с сочетанием с ДАК является показание к оперативному лечению. Согласно рекомендации, опубликованной под эгидой Американского Колледжа Кардиологов в 2010 году: протезирование у асимптомных пациентов должно выполняться при диаметре восходящего отдела или корня аорты более 45 мм в случае одномоментного протезирования или пластики АК (класс I, уровень доказательности C). Несмотря на данные рекомендации, существуют работы где хирурги в случае с ДАК придерживаются более агрессивной тактики [11-13]. Данные авторы высказывают мнение в пользу применения оперативного лечения по методу Бенталла де Бона. В нашем исследовании мы проанализировали средний размер грудного отдела аорты на 2-х уровнях: на уровне синусов Вальсальвы, тубулярной части восходящего отдела аорты. По расчетам размер синусов Вальсальвы в сочетании с ДАК в сравнении с группой наблюдения с ТАК (39,0 vs 42,9 $p=0,01$) имел статистически значимую разницу. По показателю размер ВОА в обеих группах наблюдения не было найдено статистически значимой разницы (48,9 vs 49,5 $p=0,23$). Средний размер ВОА в 2-х группах, согласно рекомендации Американского Колледжа кардиологии, соответствуют тому размеру (более 45 мм), при котором производят протезирование. При этом в группе наблюдения с ДАК в большинстве случаев применялся метод операции - операция Бенталла де Бона (79,2%), несмотря на то, что средний размер синусов Вальсальвы был меньше в сравнении с группой наблюдения с ТАК и имел статистически значимую разницу ($p=0,01$). Данный факт можно объяснить тем, что интраоперационно оценивается не только размер аорты, но также макроскопически учитывается качество стенки. Учитывая патофизиологию процесса аортопатии при ДАК, в котором, по данным большинства авторов, играют большую роль гемодинамический фактор, а также характер распространения дегенеративных изменений, включающий все отделы восходящего отдела аорты до артериальной связки (генетический фактор), то выбор данного метода (Бенталла де Бона) в случае ДАК является обоснованным. Несмотря на это, в определенных случаях у пациентов с высоким хирургическим риском (возраст старше 80 лет, ФВ ниже 30%, наличие сопутствующих заболеваний) может рассматриваться метод супракоронарного протезирования аорты с отдельным вмешательством на аортальном клапане [150]. В сравнении с группой наблюдения с ДАК в группе наблюдения с ТАК 45,9% больных были прооперированы по методу супракоронарного протезирования аорты. Выбор данного метода обосновывается, протяженностью аортопатии и качеством стенки корня аорты по данным

интраоперационной находки (макроскопически). Однако, несмотря на это, в 17,9% случаев в группе наблюдения с ТАК применялось оперативное лечение по методике Бенталла де Бона. Данный факт можно объяснить тяжестью и полиэтиологичностью аортопатий, которое может включать: синдром Марфана, семейным характером наследования аневризм грудного отдела аорты и болезнями соединительной ткани. В связи с тем, что в некоторых случаях диагностика данных патологий представляет сложную задачу, то выбор данного метода в большинстве случаев зависит от данных ЭхоКГ, компьютерной томографии и интраоперационной оценки состояния стенки аорты. В связи с этим размер аорты не является определяющим фактором в решении вопроса об определении границ резекции. В будущем вероятно будут внедрены генетические, механические критерии, которые в дополнении к размеру будут играть важную роль в решении вопроса о показании к оперативному вмешательству и объема резекции грудного отдела аорты [151].

Анализ эффективности различных методов хирургического лечения с использованием однофакторного анализа внутри наблюдаемых групп выявил, что в группе наблюдения с ДАК отсутствует значимое влияние выбора оперативного вмешательства на исход и послеоперационные осложнения. В группе наблюдения с ТАК выбор метода хирургического вмешательства также не повлиял на исход, но выявилось статистически значимое влияние на фактор послеоперационного осложнения. Наиболее эффективным методом в группе наблюдения с ТАК с минимальным риском возникновения послеоперационных осложнений (29,4%) в сравнении с методом Бенталла де Бона (39,47%) оказался метод – супракоронарного протезирования аорты ($p=0,3233$). При этом у 6,3% пациентов в группе с ТАК с расслаивающей аневризмой аорты, где применялся метод Борста, наблюдается повышенный риск осложнений (85,71%). Данный факт объясняется применением циркуляторного ареста с гипотермией до 18-20°C.

Анализ непосредственных результатов между наблюдаемыми группами выявил, что разница в послеоперационной летальности в обеих группах статистически не была значима (5,8% vs 8,1% $p=0,54$). Однако частота послеоперационных осложнений была выше и имела статистическую значимость в группе наблюдения с ТАК в сравнении с группой наблюдения с ДАК (36% vs 19,8% $p=0,009$). Вышеуказанные результаты, вероятно, можно объяснить разницей во времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда (143,7 (ТАК) vs 133,2 (ДАК) мин., $p=0,2$; 101,3 (ТАК) vs 91,6 (ДАК) мин., $p=0,08$). В группе наблюдения с ДАК наблюдалось в сравнении с группой наблюдения с ТАК меньшая продолжительность искусственного кровообращения и ишемии миокарда (на 10,5 мин.; 9,7 мин.), соответственно. Также немаловажным остается факт, что в группе наблюдения с ТАК наблюдалось в сравнении с группой наблюдения с ДАК больше случаев расслаивающих аневризм аорты (6,3% > 0,9%). Также анализ сочетанных вмешательств выявил, что в группе наблюдения с ТАК больше со статистически значимой разницей (28,8 vs 14,9% $p<0,014$) наблюдались случаи

сочетанных вмешательств на митральный клапан в сравнении с группой наблюдения с ДАК. Межгрупповой анализ методов хирургических вмешательств выявил, операция Бенталла де Бона в группе с ДАК имело статистически лучшие результаты в отношении возникновения послеоперационных осложнений в сравнении с группой с ТАК (17,5% vs 39,5%, $p=0,001$). В отношении остальных методов хирургического лечения достоверной разницы результатов не было выявлено.

По мнению многих авторов в настоящее время, несмотря на наличие клинических рекомендаций, выбор наиболее эффективного метода хирургического лечения в большинстве случаев зависит от индивидуальных предпочтений оперирующего хирурга, что также было подтверждено настоящим исследованием [152]. Учитывая тяжесть аортопатии и выявленное положительное влияние метода операции Бенталла де Бона в группе наблюдения с ДАК в отношении возникновения послеоперационных осложнений, выбор наиболее радикального метода является оправданным. По результатам нашего исследования оперативное лечение по методу Бенталла де Бона в группе наблюдения с ДАК является наиболее часто используемым (79,2%) и эффективным в отношении возникновения послеоперационных осложнений (17,50%, $p=0,001$).

Методом статистического анализа были обработаны данные пациентов группы наблюдения с ДАК, которым было проведено клапаносохраняющее оперативное вмешательство. Были получены удовлетворительные непосредственные результаты: послеоперационные осложнения составили (28,6%), случаев госпитальной смертности не наблюдалось. Также сравнительному анализу были подвергнуты ЭхоКГ данные (ФВ, КДО, КДР левого желудочка; градиент и недостаточность на АК) в до и в раннем послеоперационном периоде. Основным критерием эффективности клапаносохраняющей операции является уменьшение степени недостаточности аортального клапана до 0-1 степени. В обеих группах наблюдения было достигнуто статистически значимое снижение степени аортальной недостаточности (степени регургитации) в раннем послеоперационном периоде ($2,3 \pm 1,3$ vs $0,9 \pm 1,1$, $p=0,04$ (ДАК); $2,4 \pm 0,5$ vs $0,8 \pm 0,7$, $p=0,00$ (ТАК)) По остальным ЭхоКГ критериям в группе наблюдения с ДАК результаты не достигли статистической значимости. Результаты многих исследований подтверждают, что у пациентов с аневризмой аорты в сочетании с ДАК достигается одинаковый результат оперативного вмешательства по методу Дэвид в сравнении с группой наблюдения с ТАК (корректируется компетентность АК) [153,154]. По мнению некоторых авторов лучшие результаты клапаносохраняющей операции по методу Дэвид наблюдаются у пациентов с «чистым» ДАК в сравнении с другими типами по показателю отсутствия в послеоперационном периоде недостаточности на АК. [154]. В нашем исследовании не было задачи проведения исследования результатов операции по методу Дэвид между различными типами ДАК. Однако, в дальнейшем, вероятно, будет необходимо проведение исследования по

выявлению особенностей течения послеоперационного периода у пациентов с различными типами ДАК после клапаносохраняющих операции. При этом необходимо будет учитывать не только тип ДАК, но и пространственную конфигурацию створок по результатам компьютерной томографии, ЭхоКГ и интраоперационной макроскопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя результаты собственных исследований и критически оценивая литературные данные, можно прийти к заключению о том, что хирургическое лечение аневризм аорты в сочетании с ДАК имеет удовлетворительные непосредственные результаты (послеоперационная летальность составила 5,9%, что соответствует среднестатистическим мировым показателям смертности после вмешательств на аорте). При этом, несмотря на наличие современных рекомендаций, в большинстве случаев выбор метода хирургического лечения и определение показаний к оперативному лечению зависит от индивидуальных предпочтений оперирующего хирурга в каждой конкретной клинической ситуации либо от политики медицинского учреждения. Данное несоответствие связано с недостатком на современном этапе дополнительных критериев (оценка влияния патологического потока на стенку аорты, генетические критерии и т.д.) для стратификации у пациентов риска возникновения жизнеугрожающих состояний, таких как разрыв либо расслоение аорты. Несмотря на это, по результатам наших исследований оперативное лечение аневризм грудного отдела аорты в сочетании с ДАК было проведено согласно рекомендациям Американской Ассоциации Кардиологов (2010 г.), а метод операции Бенгалла де Бона у пациентов в группе наблюдения с ДАК является наиболее приемлемым с точки зрения риска возникновения послеоперационных осложнений и патофизиологии аортопатии (17,5%, $p=0,001$).

Анализ клапаносохраняющего оперативного вмешательства по методу Дэвид у пациентов с ДАК также показал положительные результаты (снижение степени недостаточности на АК $2,3 \pm 1,3$ vs $0,9 \pm 1,1$, $p=0,04$). По результатам литературного обзора и наших наблюдений было определено, что наиболее подходящими кандидатами для данного вида хирургического лечения являются пациенты с аневризмой аорты без грубых морфологических изменений створок АК, преимущественно с недостаточностью (II-IV степень). При этом как показали исследования, удовлетворительные результаты (10 летняя свобода от повторных хирургических вмешательств по поводу недостаточности на АК) в послеоперационном периоде наблюдаются у пациентов без значимой дилатации орто-вентрикулярного соединения, не превышающего 28 мм. В дальнейшем, вероятно, будет необходимо проведение проспективных исследований с целью выявления влияния на долгосрочные результаты хирургического лечения типа ДАК и пространственной ориентации створок. Результаты данных исследований в последующем окажут влияние на

определение более узких показаний к клапаносохраняющему оперативному лечению в каждой конкретной клинической ситуации.

Исходя из задач нашего исследования и основной цели по проведению сравнительного анализа методов хирургического лечения наблюдаемых групп и выбора наиболее оптимального способа оперативного лечения, нами сделаны следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. По результатам сравнительного анализа выявлено что, наиболее часто в группе наблюдения пациентов с ДАК (79,2%) применялся метод оперативного лечения Бенталла де Бона, в то время как в группе наблюдения с ТАК метод супракоронарного протезирования восходящего отдела аорты (45,9%) При этом операция Бенталла де Бона у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном связана с меньшим риском возникновения послеоперационных осложнений в сравнении с группой с трехстворчатым аортальным клапаном (17,5% vs 39,5%, $p=0,01$).
2. Оперативное лечение по методу Дэвид в группе наблюдения с сохранением ДАК достоверно уменьшает недостаточность на аортальном клапане (степень недостаточности на АК до и после операции - $2,3\pm 1,3$ и $0,9\pm 1,1$ соответственно, $p=0,04$).
3. По данным проведенного исследования показатели размеров синуса Вальсальвы и восходящего отдела аорты не являются определяющими факторами в решении вопроса о границах резекции грудного отдела аорты и выбора метода операции (в 61,4% случаев использовалась методика Бенталла де Бона в группе наблюдения с ДАК).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оперативное лечение по методу Бенталла де Бона может быть рекомендовано у пациентов с патологией грудного отдела (аневризма, дилатация, расслоение) аорты в сочетании с ДАК как метод выбора у данной группы пациентов.
2. Оперативное лечение по методу Дэвид может быть рекомендовано пациентам с патологией грудного отдела аорты (аневризма, дилатация, расслоение) в сочетании с ДАК как метод выбора у данной группы пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Белоконь Н.А., Позолков В.П. Врожденные пороки сердца.-Москва: Медицина,1991.-352 с.
2. Mills P Leech G Davies M et al. (1978) The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J* 40:951–957.
3. Fenoglio, J.J., McAllister, H.A., DeCastro, C. M., Davia, J. E. and Cheitlin, M. D. (1977). Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *American Journal of Cardiology*, 39, 164-169.
4. Vallely MP, Semsarian C, Bannon PG. Management of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve disease. *Heart Lung Circ* 2008;17: 357– 63.
5. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, et al. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: Comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation* 2003;108(suppl1):II291– 4.
6. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: Long-term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1773–6; discussion S1792–9.
7. Borger MA, Preston M, Ivanov J, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128: 677– 83.
8. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, et al. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:901–7, 907.e1–2.
9. Westhoff-Bleck M, Meyer GP, Lotz J, et al. Dilatation of the entire thoracic aorta in patients with bicuspid aortic valve: A magnetic resonance angiography study. *Vasa* 2005;34:181–5.
10. Guntheroth WG, Spiers PS. Does aortic root dilatation with bicuspid aortic valves occur as a primary tissue abnormality or as a relatively benign poststenotic phenomenon? *Am J Cardiol* 2005;95:820.
11. Etz CD, Homann TM, Silovitz D, et al. Long-term survival after the Bentall procedure in 206 patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1186 –93; discussion 1193– 4.
12. Houel R, Soustelle C, Kirsch M, Hillion ML, Renaut C, Loisanse DY. Long-term results of the bentall operation versus separate replacement of the ascending aorta and aortic valve. *J Heart Valve Dis* 2002;11:485–91.

13. Hagl C, Strauch JT, Spielvogel D, et al. Is the Bentall procedure for ascending aorta or aortic valve replacement the best approach for long-term event-free survival? *Ann Thorac Surg* 2003;76:698 –703; discussion 703.
14. Alan C. Braveman, Hasan Güven, Michael A. Beardslee et al. The bicuspid valve// *Current Problem in Cardiology*.-2005 Sep.-30(9). - P. 470-522.
15. Michelena HI., Khanna AD., Mahoney D. et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves// *JAMA*.-2011.-396.-P.1890-900.
16. Roberts W. The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1970; 26:72-83
17. Wauchope G. The clinical importance of variations in the number of cusps forming the aortic and pulmonary valves. *Quart. J. Med*. 1928; 21:383-99.
18. Campbell M., Dauntze R. Congenital aortic valvular stenosis. *Br. Heart J*. 1953; 15:175-94.
19. Smith D., Matthews M. Aortic valvular stenosis with coarctation of the aorta. With special reference to the development of aortic stenosis upon congenital bicuspid valves. *Br. Heart J*. 1955; 17:198-206.
20. Bacon A. Matthews M. Congenital bicuspid aortic valves and the aetiology of isolated aortic valvular stenosis. *Q. J. Med*. 1959; 28:545-60.
21. Acierno LJ. The history of cardiology. Pearl River, NY: Parthenon Publishing Group Ltd., 1994. p 96.
22. Larson EW., Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am. J. Cardiol*. 1984; 53:849-55/
23. Osler W. On the condition of fusion of two segments of the semilunar valves. *Montreal Gen Hosp Reports* 1880;1:233.
24. Lewis T, Grant RT. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart*1923;10:21-9.
25. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53:849-55.
26. Basso C, Boschello M, Perrone C, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-3.
27. Choudhury N., Bouchot O., Rouleau L. et al. Local mechanical and structural properties of healthy and diseased human ascending aorta tissue// *Cardiovascular Pathology*.-2009.-18.-P.83-91.
28. Elefteriades JA. Indications for aortic replacement// *J. Thoracic cardiovascular surgery*.-2010.-140.-6S.-P.5-9
29. Couzin-Frenkel J. Medicine, frightening risk of Marfan syndrome, and potential treatment, elucidated// *Science*.-2011.-332.-P.297
30. Michelena HI., Khanna AD., Mahoney D. et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves// *JAMA*.-2011.-396.-P.1890-900.
31. Davies RR., Gallo A., Coady MA. et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms//*Ann. Thorac. Surg*.-2006.-81.-P. 169-77.

32. Sans-Coma V., Fernandez B., Duran AC., et al. Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valves in Syrian hamsters. *Anat. Rec.* 1996; 244:490-8.
33. Fernandez B., Fernandez MC., Duran AC., et al. Anatomy and formation of congenital bicuspid and quadricuspid pulmonary valves in Syrian hamsters. *Anat. Rec.* 1998;250: 490-8.
34. Mancuso D., Basso C., Cardaioli P, et al. Clefted bicuspid aortic valve. *Cardiovas. Path.* 2002; 11:217-20.
35. Duran AC., Frescura V., Sans-Coma V., et al. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J. Heart valve dis.* 1995; 4:581-90.
36. Kappetein AP., Gittenberger –de Groot AC., Zwinderman AH., et al. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J. Thoracic Cardiovas. Surg.* 1991;102:830-6.
37. Sumida H, Akimoto N, Nakamura H. Distribution of the neural crest cells in the heart of birds: a three dimensional analysis. *Anat Embryol* 1989;180:29-35.
38. Takamura K, Okishima T, Ohdo S, et al. Association of cephalic neural crest cells with cardiovascular development, particularly that of the semilunar valves. *Anat. Embryol* 1990;182:263-70.
39. Grewal N., DeRuitter MC., Jongbloed MR., et al. Normal and abnormal development of the aortic wall and valve: correlation with clinical entities. *Neth Heart J.* 2014 Sep;22(9):363-9.
40. Eisenberg LM, Markwald RR. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. *Circ Res* 1995;77:1-6.
41. Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106:900-4.
42. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, et al. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000;101:2345-8.
43. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 1999;74:14-26.
44. Pomerance A. Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *Br Heart J* 1972;34:569-74.
45. Yener N, Otkar GL, Erer D, et al. Bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002;8:264-7.
46. Clarke DR, Bishop DA. Congenital malformation of the aortic valve and left ventricular outflow tract. In: Baue AE, editor. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 6th ed. East Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1996. p. 1221-42.
47. Murphy ES, Rosch J, Rahimtoola S. The frequency and significance of coronary arterial dominance in isolated aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1977;39:505-9.

48. Hutchins GM, Nazarian IH, Bulkley BH. Association of left dominant coronary arterial system with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1978;42:57-9.
49. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-5.
50. Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T, et al. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88:348-51.
51. Sievers HH., Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 May;133(5):1226-33.
52. Kirsch EWM, Radu NC., Allaire E., Loisanse DY. Pathobiology of idiopathic ascending aortic aneurysms//*Asian Cardiovascular Thorac. Ann.-2006.-14.-P.254-260.*
53. Pathophysiology of heart disease.// Lilly LS. 2nd edition, Baltimor, Md: Lippincott Williams&Wilkins.-1997
54. Agmon Y., Khandheria BK., Meissner i. et al. 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// *J. Am. Coll. Cardiol.-2003.-42.-P.1076-1083.*
55. Kappetein AP., Gittenberger-de Groot AC., Zwinderman AH. et al. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve// *J. Thoracic Cardiovascular Surg.-1991.-102.-P.830-836.*
56. Bonderman D., Gharehbaghi-Schnell E., Wollenek G. et.al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation// *Circulation.-1999.- 99.-P. 2138–2143*
57. De Sa M., Moshkovitz Y., Butany J., David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure//*J.Thorac.Cardiovasc. Surg.-1999.-118.-P. 588–596.*
58. Niwa K., Perloff JK., Bhuta SM. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses//*Circulation.-2001.- 103.-P. 393–400.*
59. Becker AE., Becker MJ., Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of aorta particular reference to infancy// *Circulation.- 1970.- 41.-P. 1067–1075*
60. Korpál-Szczyrska M., Aleszewicz-Baranowska J., Dorant B. et al. Cardiovascular malformations in Turner syndrome//*Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.-2005.-11.-P.211-214.*
61. Glick BN., Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiply family members// *Ann. J. Cardiol.-1994.-73.-73.- P.400-404.*
62. Huntington K., Hunter A., Chan KA. Prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve// *J Am Coll Cardiol.-1997.-30. P. 1809-12.*

63. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al. Bicuspid aortic valve is heritable// *J Am Coll Cardiol.*- 2004.-44.- P. 138-43.
64. Huntington K., Hunter AG., Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve// *J Am Coll Cardiol.*- 1997.- 30 P. 1809–1812
65. Clementi M., Notari L., Borghi A., Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance// *Am J Med Genet.*- 1996.- 62.-P. 336–338
66. Miller MJ., Geffner ME., Lippe BM et al. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome// *J Pediatr.* 1983.- 102.- P. 47–50.
67. Martin LJ., Ramachandran V., Cripe LH. et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations// *Hum Genet.*- 2007.- 121.- P. 275–284
68. Garg V., Muth AN., Ransom JF et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease// *Nature.*- 2005.- 437.- P. 270–274
69. Mohamed SA., Aherrahrou Z., Liptau H. et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve//*Biochem Biophys Res Commun.*- 2006.- 345.- P. 1460–1465.
70. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, et al. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling// *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*- 2009.-106(33).- P.13933–13938.
71. Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, Garg V. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects// *Pediatric Research.*- 2010.-68(4).-P.281–285.
72. Lepore JJ, Mericko PA, Cheng L, Lu MM, Morrissey EE, Parmacek MS. GATA-6 regulates semaphorin 3C and is required in cardiac neural crest for cardiovascular morphogenesis// *Journal of Clinical Investigation.*- 2006.- 116(4).- P.929–939.
73. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene// *Nature.*- 1991.- 352(6333).-P.337–339.
74. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders// *Human Molecular Genetics.*- 1995.-4.-P.1799–1809.
75. Robinson PN, Booms P, Katzke S, et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies// *Human Mutation.*- 2002.-20(3).-P.153–161.
76. Fedak PWM, De Sa MPL, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation// *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.*- 2003.-126(3).P. 797–805.

77. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies// *J Med Genet.*- 2000.- 37.P. 9–25.
78. Ben-Shachar S., Ou Z., Shaw CA. et al. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome// *Am J Hum Genet.*- 2008.- 82.-P. 214–221.
79. Guo DC., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections// *Nat Genet.*- 2007.- 39.- P. 1488–1493.
80. Tischfield MA, Bosley TM, Salih MAM. et al. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development// *Nature Genetics.*- 2005.-37(10).-P.1035–1037.
81. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC. et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes// *American Journal of Human Genetics.*- 2002.-71(3).- P.663–668.
82. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase// *Circulation.*- 2000.- 101.- P. 2345–2348.
83. Salah A. Mohamed, Arlo Radtke, RozaSaraei et al. Locally different endothelial Nitric Oxide synthase protein levels in ascending aortic aneurysms of bicuspid and tricuspid aortic valve// *Cardiology research and practice.*- 2012.
84. Aicher D, Urbich C, Zeiher A, Dimmeler S, Schafers HJ. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease// *Ann Thorac Surg.*- 2007.- 83.- P. 1290–1294.
85. Gsell O. Wandnekrosen der aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur spontanruptur.//*Virchow Archiv.*- 1928.- 270.-P. 1–36.
86. Erdheim J. Medionecrosis aortae idiopathica// *Virchows Arch.*- 1929.- 273.-P. 454–479
87. Morrison-Graham K, Schatteman GC, Bork T, Bowen-Pope DF, Weston JA. A PDGF receptor mutation in the mouse (Patch) perturbs the development of a non-neuronal subset of neural crest-derived cells// *Development.*- 1992.- 115.- P. 133–142.
88. Niwa K., Perloff JK., Bhuta SM. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses// *Circulation.*- 2001.- 103.- P. 393–400.
89. Bauer M., Pasic M., Meyer R. et al. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve// *Ann Thorac Surg.*- 2002.- 74.-P. 58–62.
90. Collins MJ, Dev V, Strauss BH, Fedak PW, Butany J. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases// *J ClinPathol.*- 2008.- 61.-P. 519–523.
91. Tang PCY, Coady MA, Lovoulos C. et al. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms// *Circulation.*- 2005.- 112.-P. 1098–1105.

92. Della Corte A., Quarto C., Bancone C. et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling// *J.ThoracCardiovasc Surg.*- 2008.- 135.- P. 8–18.
93. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS.et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results// *J.ThoracCardiovasc Surg.*- 2005.- 130.- P. e501–e504.
94. Nataatmadja M, West M, West J. et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm// *Circulation.*- 2003.- 108.- P. II329–II334
95. Schmid F-X, Bielenberg K, Schneider A. et al. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins//*Eur J Cardiothorac Surg.*- 2003.- 23.-P. 537–543
96. Boyum J., Fellingner EK., Schmoker JD. et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves// *J. ThoracCardiovasc Surg.* 2004.- 127.- P. 686–691.
97. Wilton E, Jahangiri M. Post-stenotic aortic dilatation// *J.Cardiothorac Surg.*- 2006.- 1.-P.7.
98. DolleryCM., McEwan JR., Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease//*Circ Res.*- 1995.- 77.-P. 863–868.
99. Jones JA., Stroud RE., Kaplan BS. et al. Differential protein kinase C isoform abundance in ascending aortic aneurysms from patients with bicuspid versus tricuspid aortic valves// *Circulation.*- 2007.- 116.- P. 144–149.
100. Ikonomidis JS., Jones JA., Barbour JR et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves// *J ThoracCardiovasc Surg.*- 2007.- 133.- P. 1028–1036.
101. Simon W. Rabkin. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm – comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis// *Vasa.*-2014.-43.- P. 433-442.
102. Novaro GM., Tiong IY., Pearce GL et al. Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve// *Am J Cardiol.*- 2003.- 92.- P. 99–101.
103. Lehoux S, Tedgui A. Cellular mechanics and gene expression in blood vessels// *J Biomech.*- 2003.- 36.- P. 631–643.
104. Robicsek F., ThubrikarMJ., Cook JW., Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail?// *Ann Thorac Surg.*- 2004.- 77.- P. 177–185.
105. Keane MG., Wiegers SE., Plappert T. et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions// *Circulation.*- 2000.- 102.- P. III35–III39.

106. Novaro GM., Tiong IY., Pearce GL. Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve// *Am J Cardiol.*- 2003.- 92.- P. 99–101.
107. Bauer M, Siniawski H, Pasic M, Schaumann B, Hetzer R. Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve// *J Card Surg.*- 2006.- 21.-P.218–220.
108. Della Corte A., Bancone C., Quarto C. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression//*Eur J Cardiothorac Surg.*- 2007.- 31.-P. 397–404.
109. Linhartova K., Beranek V., Sefrna F. et al. Aortic stenosis severity is not a risk factor for poststenotic dilatation of the ascending aorta//*Circ J.*- 2007.- 71.- P. 84–88.
110. Girdauskas E., Borger MA., Secknus MA., Girdauskas G., Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument//*Eur J Cardiothorac Surg.*- 2011.-39(6).- P. 809-14.
111. Pasta S., Rinaudo A., Luca A. Difference in hemodynamic and wall stress of ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valve//*J Biomech.*- 2013.-46(10).- P. 1729-38.
112. Wilton E., Bland M., Thompson M., Jahangiri M. Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve//*Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*- 2008.-7(1).- P. 37-40
113. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ III. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA.* 1998;280:1926–1929.
114. Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekblom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14 000 cases from 1987 to 2002. *Circulation.* 2006;114:2611–2618.
115. Feigenbaum H. *Echocardiography.* Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1986.
116. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995;91: 734–740.
117. Beroukhi RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 2006;98:828–830.
118. Gurvitz M, Chang RK, Drant S, Allada V. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 2004;94:1337–1340.
119. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:283–288.

120. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart*. 1999;82:19–22.
121. Dore A, Brochu MC, Baril JF, Guertin MC, Mercier LA. Progressive dilation of the diameter of the aortic root in adults with a bicuspid aortic valve. *Cardiol Young*. 2003;13:526–531.
122. La Canna G, Ficarra E, Tsagalau E, Nardi M, Morandini A, Chieffo A, Maisano F, Alfieri O. Progression rate of ascending aortic dilation in patients with normally functioning bicuspid and tricuspid aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;98:249–253.
123. Novaro GM, Griffin BP. Congenital bicuspid aortic valve and rate of ascending aortic dilatation. *Am J Cardiol*. 2004;93:525–526.
124. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM Jr, Elefteriades JA, Coady MA. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1338–1344.
125. Pietro DA, Voelkel AG, Ray BJ, Parisi AF. Reproducibility of echocardiography: a study evaluating the variability of serial echocardiographic measurements. *Chest*. 1981;79:29–32.
126. Shimada I, Rooney SJ, Pagano D, Farneti PA, Davies P, Guest PJ, Bonser RS. Prediction of thoracic aortic aneurysm expansion: validation of formulae describing growth. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1968–1970.
127. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, Elefteriades JA. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:476–491.
128. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, Tsujita-Kuroda Y, Bando K, Kobayashi J, Yamagishi M, Kitakaze M, Kitamura S, Miyatake K. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation*. 2003;108:II291–II294.
129. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:17–28.
130. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:S1877–S1880.
131. Svensson LG, Kim K-H, Lytle BW, Cosgrove DM. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:892–893.
132. Neri E, Barabesi L, Buklas D, Vricella LA, Benvenuti A, Tucci E, Sassi C, Massetti M. Limited role of aortic size in the genesis of acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:857–863.
133. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O’Gara PT, Evangelista A, Fattori R, Meinhardt G, Trimarchi S, Bossone E, Suzuki T, Cooper JV, Froehlich JB, Nienaber CA, Eagle KA. Aortic diameter or 5.5 cm is not a good

- predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*.2007;116:1120–1127.
134. Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation*. 1978;57:1022–1025.
 135. Gore I. Dissecting aneurysms of the aorta in persons under forty years of age. *AMA Arch Pathol*. 1953;55:1–13.
 136. Erbel R, Eggebrecht H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart*. 2006;92:137–142.
 137. Perloff, JK. *The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*, 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1994.
 138. Abbott ME. Coarctation of the aorta of adult type; statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases with autopsy; of stenosis or obliteration of descending arch in subjects above age of two years. *Am Heart J* 1928;3:574
 139. Cohen M, Fuster V, Steele PM, et al. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1989;80:840-5.
 140. Perloff, JK. *The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*, 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1994.
 141. Steiner RM, Reddy GP, Flicker S. Congenital cardiovascular disease in the adult patient: imaging update. *J Thorac Imaging* 2002;17:1-17.
 142. Fowles RE, Martin RP, Abrams JM, et al. Two dimensional echocardiographic features of bicuspid aortic valve. *Chest* 1979;75:434-40.
 143. Nanda NC, Gramiak R. Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1974;49:870-5.
 144. Weyman AE, Griffin BP. Left ventricular outflow tract: the aortic valve, aorta and Curr Probl Cardiol, September 2005 517 subvalvular outflow tract. In: Weyman AE, editor. *Principles and Practice of Echocardiography*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1994. p. 505-8.
 145. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and

- Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:e1–e148.
146. David TE, Feindel CM, Armstrong S, Maganti M. Replacement of the ascending aorta with reduction of the diameter of the sinotubular junction to treat aortic insufficiency in patients with ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:414–8.
 147. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Rubay J, Vanoverschelde JL, Van Dyck M, Noirhomme P, El Khoury G. Aortic valve repair with ascending aortic aneurysms: associated lesions and adjunctive techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:424–428.
 148. de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A, et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical repairability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation.* 2007;116: I264–9.
 149. Navarra E, El Khoury G, Glineur D, Boodhwani M, Van Dyck M, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, de Kerchove L. Effect of annulus dimension and annuloplasty on bicuspid aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:316–322; discussion 322–313.
 150. Igor Vendramin*, Matteo Meneguzzi, Sandro Sponga, Laura Deroma, Rossella Cimarosti, Cristina Lutman, Cristian Daffarra and Ugolino Livi. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysm: should an aortic root replacement be mandatory? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 49 (2016) 103–109
 151. Elefteriades JA. Indications for aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Dec;140(6 Suppl):S5-9; discussion S45-51.
 152. Rakan I. Nazer, MD, Abdelsalam M. Elhenawy, MD, PhD, Shafie S. Fazel, MD, PhD,† Luis E. Garrido-Olivares, MD, MS, Susan Armstrong, MS, and Tirone E. David, MD. The Influence of Operative Techniques on the Outcomes of Bicuspid Aortic Valve Disease and Aortic Dilatation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1918 –24.
 153. John-Peder Escobar Kvitting, MD, PhD, Fabian A. Kari, MD, Michael P. Fischbein, MD, PhD, David H. Liang, MD, PhD, Anne-Sophie Beraud, MD, Elizabeth H. Stephens, MD, PhD, R. Scott Mitchell, MD and D. Craig Miller, MD Davod valve –sparing aortic root replacement: Equivalent mid-term outcome for different valve types with or without connective tissue disorder. *The Journal of thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 145, number 1, p. 117-127
 154. Kari FA¹, Liang DH, Kvitting JP, Stephens EH, Mitchell RS, Fischbein MP, Miller DC Tirone David valve-sparing aortic root replacement and cusp repair for bicuspid aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Mar;145(3 Suppl):S35-40.

