

АНЕВРИЗМА ВОСХОДЯЩЕГО
ОТДЕЛА АОРТЫ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ПАТОГЕНЕЗА ДО ВЫБОРА МЕТОДА
ЛЕЧЕНИЯ

Гаврилюк Н.Д.¹, Успенский В.Е.¹, Малашичева А.Б.^{1,2},
Иртюга О.Б.¹, Дружкова Т.А.¹, Костина Д.А.¹, Воронкина И.В.³,
Жлоба А.А.^{1,4}, Жуков В.А.^{1,5}, Жернаков А.И.^{1,5}, Ибрагимов А.Н.¹,
Моисеева О.М.^{1,4}, Гордеев М.Л.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-
Западный Федеральный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский Государственный Университет,
Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт цитологии», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт
сельскохозяйственной микробиологии» Россельхозакадемии,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гаврилюк Наталья Дмитриевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Gavrilyuk_ND@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 17.09.2015
и принята к печати 15.10.2015.*

Резюме

Аневризма восходящего отдела аорты — грозное заболевание, занимающее 15-е место среди всех причин внезапной смерти. Социальная значимость патологии и ее зачастую полная бессимптомность до развития жизнеугрожающих осложнений диктует необходимость ранней диагностики и своевременного начала лечения. В данном обзоре объединены наиболее активно обсуждаемые в последнее время теории формирования аневризм восходящего отдела аорты. Кроме того, представлены результаты исследований, проводимых на базе СЗФМИЦ имени В. А. Алмазова с 2006 года, которые демонстрируют роль мультидисциплинарного подхода к изучению и лечению аневризм восходящего отдела аорты.

Ключевые слова: аневризма аорты, матриксные металлопротеиназы, бicuspidальный аортальный клапан.

Для цитирования: Гаврилюк Н.Д., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Иртюга О.Б., Дружкова Т.А., Костина Д.А., Воронкина И.В., Жлоба А.А., Жуков В.А., Жернаков А.И., Ибрагимов А.Н., Моисеева О.М., Гордеев М.Л. Аневризма восходящего отдела аорты: от молекулярно-генетических особенностей патогенеза до выбора метода лечения. Трансляционная медицина. 2016; 3 (1): 6–20.

ASCENDING AORTIC ANEURYSM: FROM MOLECULAR AND GENETIC FEATURES OF PATHOGENESIS TO TREATMENT OPTIONS

Gavriliuk N.D.¹, Uspenskiy V.E.¹, Malashicheva A.B.^{1,2}, Irtyuga O.B.¹, Druzhkova T.A.¹, Kostina D.A.¹, Voronkina I.V.³, Zhloba A.A.^{1,4}, Zhukov V.A.^{1,4}, Zhernakov A.I.^{1,5}, Ibragimov A.N.¹, Moiseeva O.M.^{1,4}, Gordeev M.L.¹

Corresponding author:

Natalia D. Gavriliuk,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre.
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia
197341
E-mail: Gavrilyuk_ND@almazovcentre.ru

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

³ Institute of Cytology of the Russian Academy of Science,
Saint Petersburg, Russia

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

⁵ All-Russian Research Institute for Agricultural Microbiology,
Saint Petersburg, Russia

Received 17 September 2015; accepted
15 October 2015.

Abstract

Ascending aortic aneurysm is a dangerous disease ranking 15th place among all causes of sudden death. The social significance of this disease and its almost complete asymptomatic character before life-threatening complications occur determine importance of its early detection and timely treatment. This review joins the most discussed recent theories of the formation of an ascending aortic aneurysm. The own data of the Federal Almazov North-West Medical Research Centre are also presented. Multidisciplinary approach of management and research of ascending aortic aneurysms is used in the Almazov Centre since 2006.

Key words: aortic aneurysm, matrix metalloproteinase, bicuspid aortic valve.

For citation: Gavrilyuk ND, Uspenskiy VE, Malashicheva AB, Irtyuga OB, Druzhkova TA, Kostina DA, Voronkina IV, Zhloba AA, Zhukov VA, Zhernakov AI, Ibragimov AN, Moiseeva OM, Gordeev ML. Aneurysm of the ascending aorta: molecular and genetic pathogenesis of to the choice of treatment. Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (1): 6–20.

Эпидемиология

Аневризмой называют стойкое ограниченное расширение аорты на 50 % и более относительно возрастной нормы в данном отделе [1]. Дуга и нисходящий отдел грудной аорты являются наиболее опасной локализацией с позиции вероятных осложнений, возможностей и результатов хирургического лечения. Не в последнюю очередь это связано с дистальностью расположения и отхождением на этом уровне брахиоцефальных артерий. В США в популяции старше 65 лет расширение грудной аорты занимает 15-е место среди всех причин смерти [2]. Распространенность аневризмы восходящего отдела аорты (АВОА) в Запад-

ной Европе составляет около 0,8 % [3]. В России, по различным данным, АВОА встречается у 0,16–1,6 % населения [4]. В США ежегодная смертность от осложнений аневризм различных отделов аорты превышает число фатальных событий у ВИЧ-инфицированных больных [5]. На базе нашего Центра проведено когортное исследование, анализирующее встречаемость расширений грудного отдела аорты по данным ультразвукового исследования сердца и крупных сосудов. Для решения этой задачи был создан регистр, насчитывающий 22886 эхокардиографических исследований (ЭхоКГ). Оказалось, что расширение восходящей аорты более 40 мм встречается у 3,3 % лиц, обратившихся

для выполнения ЭхоКГ. При этом на долю бicuspidального аортального клапана (БАК) приходилось 8,5 % случаев, тогда как наследственные нарушения соединительной ткани были причиной расширения аорты только у 3 % пациентов.

В настоящее время считается общепризнанным наличие связи между диаметром восходящей аорты и вероятностью возникновения тяжелых осложнений, ассоциированных с восходящей аортой: ее острого расслоения, разрыва и внезапной смерти. Пороговым значением, по достижении которого значимо возрастает риск этих событий, считается диаметр восходящей аорты 60 мм [6]. Острые осложнения АВОА сопровождаются колоссальной летальностью. При развитии расслоения АВОА в первые сутки без оперативного вмешательства погибает около 50 % больных, и даже при экстренном хирургическом лечении летальность достигает 18–26 % [7]. Несмотря на очевидную необходимость раннего выявления расширения восходящего отдела аорты, что позволит предупредить возникновение острых осложнений, своевременная диагностика аневризм грудной аорты представляется весьма непростой задачей. Основной проблемой является практически полное отсутствие клинических проявлений, которые встречаются лишь у 5 % больных с неосложненной АВОА [8]. Отрадно, что благодаря активному внедрению в широкую клиническую практику таких визуализирующих методик, как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением и магнитно-резонансная томография (МРТ) аорты, неуклонно растет число случайно выявленных на доклинической стадии аневризм и расширений грудной аорты. Вместе с тем, учитывая отсутствие ясного понимания патогенеза и пусковых факторов формирования АВОА, невозможно спрогнозировать течение заболевания в каждом конкретном случае. На сегодняшний день большой проблемой остается стратификация риска расслоения аорты у разных групп пациентов, а ведь именно решение этой задачи является основой выбора правильной тактики ведения пациентов с АВОА. В заключение вышесказанного, стоит отметить, что именно изучение основ патогенеза должно стать ключевым моментом в выработке алгоритмов ведения больных с АВОА.

Этиология

В настоящее время среди основных причин развития АВОА выделяют БАК, генетическую предрасположенность, атеросклероз и воспалительные заболевания аорты (сифилис, гигантоклеточный артериит и др.) [9]. Независимым фактором ри-

ска, влияющим на формирование расширения аорты и увеличивающим риск ее расслоения во всех группах пациентов, является артериальная гипертензия [10]. Курение крайне негативно воздействует на брюшную аорту. В частности, риск развития аневризмы брюшной аорты среди курящих возрастает как минимум в 3 раза по сравнению с некурящими, для грудной же аорты такой зависимости выявлено не было [11].

В целом все аневризмы аорты можно разделить на 2 большие группы: синдромные, ассоциированные с аномалиями других систем и органов, и несиндромные, при которых проявления заболевания ограничиваются аортой [12]. Мы позволим себе несколько отклониться от традиционной схемы изложения и представим наше видение проблемы аневризм восходящей аорты через призму патофизиологических механизмов: от генетических нарушений, изменений нормального функционирования на клеточном и внеклеточном уровнях аортальной стенки, до искажений гемодинамики в области восходящей аорты и отдельных нозологических единиц, сочетающих в себе все перечисленные компоненты, таких, как двустворчатый аортальный клапан (АК).

Прежде всего следует остановиться на роли атеросклероза в формировании АВОА. С одной стороны, имеются данные в пользу участия атеросклероза в патогенезе несемейной АВОА [13]. О возможности подобной взаимосвязи свидетельствует и общность факторов риска — курение, артериальная гипертензия и т. д. Однако, даже несмотря на тот факт, что и в клинических рекомендациях по ведению больных с АВОА атеросклероз упоминается как возможный этиологический фактор, некоторые исследователи активно опровергают связь АВОА с атеросклерозом и даже выдвигают теорию о снижении риска развития атеросклероза у данной категории больных [14].

Нарушения на генетическом уровне

В отличие от аневризмы брюшного отдела аорты, где основным этиологическим фактором остается атеросклероз, ключевая роль в формировании расширения восходящей аорты отводится генетическим нарушениям. Синдром Марфана, впервые описанный еще в середине XIX века, является наиболее известной, хотя не самой частой причиной АВОА. На его долю приходится только 5 % всех случаев АВОА. В основе синдрома Марфана лежат мутации в гене фибриллина-1 (FBN1), главного компонента изолированных или эластин-ассоциированных микрофибрилл [15]. Другой, более редкой, причиной формирования синдромной анев-

ризмы грудной аорты является синдром Тёрнера, вызываемый частичной или полной моносомией по X хромосоме (кариотип 45X0) [16, 17]. У 30% пациентов с синдромом Тернера выявляется БАК [18]. К другим, еще менее распространенным генетическим нарушениям относят синдромы Лойеса-Дитца IV типа и Элерса-Данло, которые связаны с мутациями в генах, кодирующих рецепторы 1 или 2 типов к TGFβ (TGFB1 или TGFB2) и коллаген (COL3A1) соответственно [19–21].

Путаница появилась после внедрения в клиническую практику секвенирования генов с помощью сиквенса нового поколения (Next-Generation Sequencing — NGS). Оказалось, что мутации генов, характерных для патологии аорты при синдромах Марфана, Элерса-Данло, Лойеса-Дитца, в ряде случаев встречаются у больных с семейными аневризмами аорты, но без развития типичных клинических проявлений синдромов наследственных заболеваний соединительной ткани [22, 23]. Согласно существующим рекомендациям, носители данных мутаций должны подвергаться вмешательствам на грудной аорте при ее меньших размерах в связи с повышенным риском развития жизнеугрожающих осложнений — расслоения и разрыва аорты [1]. Однако, возникает целый ряд проблем, связанных со скринингом несиндромных пациентов в общей популяции населения ввиду отсутствия типичных клинических проявлений и высокой стоимости NGS в настоящее время.

По данным крупного регистра больных Йельского университета, у 20 % пациентов с АВОА имеются родственники первой линии, которые также имеют данную патологию [8]. Таким образом, каждый пятый выявляемый случай АВОА является семейным, но не синдромным. На сегодняшний день известно множество мутаций, ассоциированных с так называемой «семейной» аневризмой и/или расслоением восходящего отдела аорты. Среди них встречаются мутации в генах TGFB1, TGFB2, COL3A, MYH11, MYLK, ACTA2 и другие [24]. При этом, несмотря на активное внедрение NGS и полногеномного скрининга, причинные мутации выявляются лишь у 1 из 5 семей [24]. Еще меньше известно о роли спорадических мутаций, особенно у лиц без семейного анамнеза патологии аорты. Совершенствование методики «секвенирования следующего поколения» открывает перспективы для изучения полиморфизма генов, в том числе определения редких аллельных вариантов [25]. На сегодняшний день в нашем Центре на основании изучения небольшой группы пациентов с несиндромными АВОА отработана методика выделения ДНК из образцов крови, амплификации фрагментов

гена гладкомышечного актина ACTA2 и пиросеквенирования (прибор «GS Junior», Roche). Мы выявили 5 сайтов однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism — SNP), 4 из которых встречаются в обеих группах, а один — только у пациентов с аневризмой грудной аорты. Результаты этого исследования в ближайшее время будут опубликованы в открытой печати [25].

Нарушения на клеточном уровне

Гладкомышечные клетки (ГМК) — основная клеточная популяция стенки грудной аорты. Их функцией, наряду с сократительной, является синтез основных белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), а также протеиназ, ответственных за их деградацию. Таким образом, ГМК участвуют в поддержании нормального состава ЭЦМ. Наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия и само изменение состава внеклеточных белков являются причинами фенотипической трансформации ГМК. Другими словами, вместо своей основной сократительной функции клетки переключаются на активный синтез протеолитических ферментов, что приводит к деградации ЭЦМ.

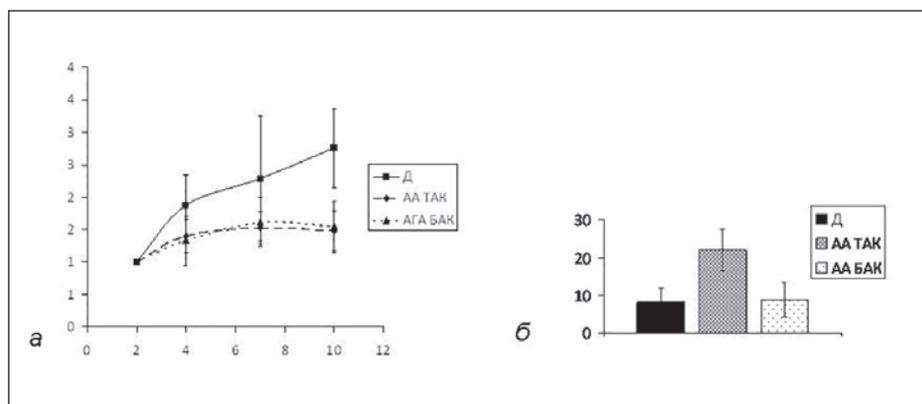
В нашем Центре на модели первичной культуры ГМК аорты проводятся исследования свойств этих клеток у пациентов с АВОА. По сравнению с лицами с нормальным диаметром грудной аорты отмечено снижение пролиферативной способности ГМК, полученных от пациентов с АВОА, независимо от морфологии АК (бикуспидальный или трехстворчатый) (Рис. 1) [26]. В то же время миграционная активность оказалась повышенной только у больных с АВОА на фоне трикуспидального аортального клапана (ТАК). ГМК пациентов с АВОА также отличались от контрольной группы более высоким уровнем базального апоптоза и, напротив, снижением уровня апоптоза, индуцированного перекисью водорода (Рис. 2). Похожие результаты были получены El-Namamsy с соавт. [12]. Интересно, что у лиц с БАК даже при отсутствии аортальной патологии число ГМК, находящихся в апоптозе, повышено по сравнению с пациентами с АВОА и ТАК [27]. В свою очередь, открытым остается вопрос, какой из факторов (биомеханический или наследственный) играет более значимую роль в развитии подобных нарушений.

Дисфункция эндотелия и расширение восходящей аорты

Существуют данные о влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие АВОА, в особенности у больных с БАК [28, 29], у которых обнаружено снижение экспрессии NO синтазы [30]. Однако ме-

Рисунок 1 (адаптировано из: Костина Д.А. и др. Исследование функциональных свойств гладкомышечных клеток при аневризме аорты // Цитология, 2013.)

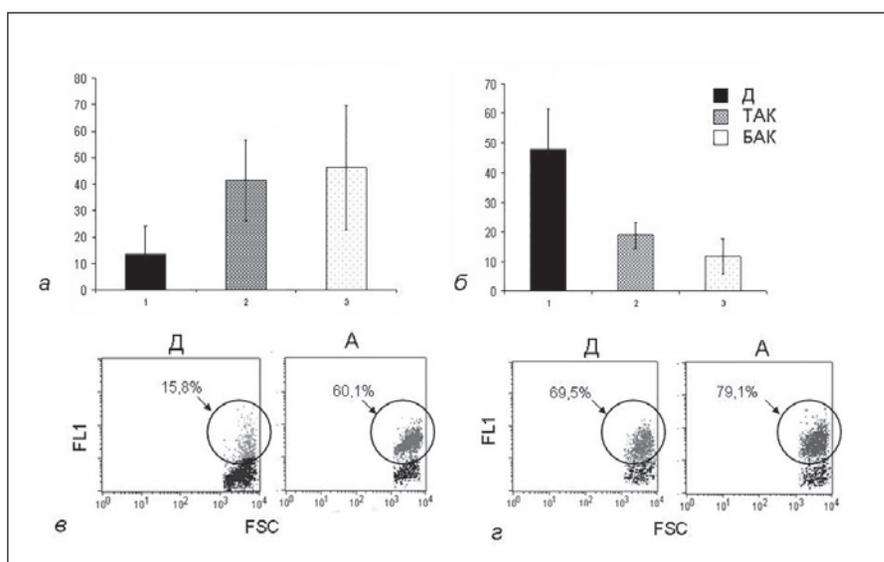
Скорость роста (а) и миграции (б) гладкомышечных клеток (ГМК) при аневризме аорты и в норме
 а — ГМК из стенки здоровых доноров(1), АГА ТАК(2), АГА БАК(3), показан прирост числа клеток за 2 суток культивирования, б — количество мигрировавших клеток в скретч-тесте.



Примечание. АГА ТАК — аневризма грудной аорты с трехстворчатым аортальным клапаном; АГА БАК — аневризма грудной аорты с двустворчатым аортальным клапаном; Д — здоровые доноры.

Рисунок 2 (адаптировано из: Костина Д.А. и др. Исследование функциональных свойств гладкомышечных клеток при аневризме аорты // Цитология, 2013.)

Анализ апоптотической гибели ГМК, происходящих из аневризмы аорты и от здоровых доноров.
 а — анализ базального уровня апоптоза, выявляемого окраской на аннексин V; по оси ординат процент клеток, положительно окрашиваемых детектором апоптоза аннексином V при обычном культивировании б — анализ способности ГМК вступать в апоптоз под действием оксидативного стресса (H₂O₂), по оси ординат отложен уровень индукции апоптоза в процентах по отношению к неиндуцированному контролю; в, г — пример репрезентативного анализа методом проточной цитометрии (в — контрольные клетки, б, г — клетки, индуцированные к апоптозу путем добавления H₂O₂; цифрами обозначен процент клеток, позитивных по аннексину V).



Примечание. Д — донорские клетки, А — клетки от пациентов с аневризмой аорты.

ханизмы, лежащие в основе дисфункции эндотелия, особенно при АВОА на фоне ТАК, до сих пор изучены фрагментарно. Нами было проведено исследование роли асимметричного диметиларгинина (АДМА), конкурентного ингибитора NO синтазы, в механизме развития АВОА. Для исключения влияния традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на уровень АДМА в качестве группы сравнения мы включили в исследование лиц с факторами риска ССЗ: сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением и курением. Было выявлено повышение уровня АДМА у пациентов с АВОА независимо от наличия или отсутствия традиционных факторов риска ССЗ [31]. По данным нашего исследования диаметр восходящей аорты значимо коррелировал с уровнем АДМА, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального прогностического биомаркера.

Изменения внеклеточного матрикса стенки аорты

Внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс является своеобразным «каркасом», обеспечивающим прочность и эластичность стенки аорты, необходимые для обеспечения устойчивости во время прохождения пульсовой волны. К основными компонентами стенки аорты относятся коллаген I и III типов, эластин и фибриллин-1. При формировании АВОА любой этиологии большую роль играет изменение состава белков ЭЦМ. Доказано, что именно дегенерация матрикса является ключевым патофизиологическим звеном дилатации восходящей аорты [32]. На микроскопическом уровне дегенеративные изменения средней оболочки аорты проявляются кистозным медианекрозом, ранее носившем название «кистозный медианекроз Эрдгейма-Гзеля» [33, 34]. Это состояние впервые было описано еще в 1947 г. Характерная гистологическая картина обусловлена фрагментацией эластина, апоптозом ГМК и накоплением в матриксе мукополисахаридов [32]. Кистозный медианекроз различной степени выраженности наблюдается при АВОА практически любой этиологии.

Как сказано выше, фрагментация волокон эластина является одним из основных патогенетических звеньев формирования АВОА и обнаруживается у всех пациентов с аневризмой грудного отдела аорты. Эти изменения связаны с воздействием протеолитических ферментов, в первую очередь, относящихся к семейству матриксных металлопротеиназ (ММП). Особое значение имеет изменение структуры коллагена. Показано, что при аортопатии на фоне БАК концентрация коллагена сравнима

с таковой при аневризмах, сформировавшихся у лиц с ТАК. Однако, при наличии БАК выявлены нарушения посттрансляционной модификации коллагена, в результате чего его функция страдает. Причиной является изменение активности или экспрессии лизил-гидроксилазы — фермента, участвующего в образовании «сшивок» между молекулами коллагена [35]. Эти нарушения были продемонстрированы в экспериментальных моделях еще в 1977 г. [36].

Фибриллин-1 — важный компонент ЭЦМ. Он создает каркас для волокон эластина за счет образования микрофибрилл [37–39]. Fedak с соавторами выявили снижение концентрации фибриллина-1 у лиц с БАК и предположили, что именно этот факт объясняет более выраженные дегенеративные изменения в стенке аорты и легочной артерии в данной группе пациентов [40]. Показательно, что гистологическая картина при аневризме аорты, сочетающейся с БАК, схожа с таковой при синдроме Марфана [41]. При этом отмечается, что количество эластина остается сопоставимым у больных с АВОА на фоне БАК и ТАК [42]. В нашем исследовании у всех пациентов с АВОА, вне зависимости от этиологии, оказалось повышено соотношение «эластин/коллаген», причем более выражен данный дисбаланс был у больных с БАК.

Следует отметить, что белки ЭЦМ выполняют не только «пассивную» структурную функцию. Активное взаимодействие ГМК и ЭЦМ обеспечивает гомеостаз сосудистой стенки. В соответствии с вышеизложенным ГМК ответственны за синтез и продукцию многочисленных компонентов ЭЦМ. В качестве реакции на механический стресс (например, при повышении артериального давления, либо при увеличении напряжения сдвига стенки аорты при БАК), ГМК могут изменять синтез компонентов ЭЦМ и ферментов их деградации. Этот процесс называется механотрансдукцией. В свою очередь, белки ЭЦМ, в дополнение к своей структурной роли, осуществляют взаимодействие с ГМК при помощи специальных рецепторов. Сигналы, передаваемые через них, оказывают прямое влияние на сокращение, пролиферацию и миграцию клеток. Любая поломка в этих тончайших механизмах приводит к нарушению гомеостаза в стенке аорты, что проявляется в нарушении упорядоченности ГМК, изменении их свойств и фрагментации эластина под действием протеаз [12].

Роль матриксных металлопротеиназ

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — группа протеолитических ферментов, большинство из которых обладает эластолитической и коллагеназной активностью. В настоящее время получены убе-

дительные доказательства роли ММП в формировании аневризм артериальной системы практически всех локализаций: восходящей и нисходящей грудной аорты, брюшного отдела аорты, интракраниальных артерий. Большая часть ММП синтезируется фибробластами, ГМК и эндотелиоцитами [43]. Как отмечено выше, при воздействии различных факторов для ГМК характерна смена фенотипа с контракильного на синтетический под воздействием различных факторов. У пациентов с БАК этот процесс протекает быстрее, что связывают с возможной генетической предрасположенностью [44]. Получены данные об участии фибриллина-1, коллагена и эластина в регуляции активности ММП. Этот процесс реализуется как напрямую, так и через специфические молекулы — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) [43]. Известно, например, что фибриллин-1 стабилизирует ММП, а при его дефиците происходит изменение активности ММП. Подобные нарушения наблюдаются у пациентов с синдромом Марфана, а также у больных с БАК.

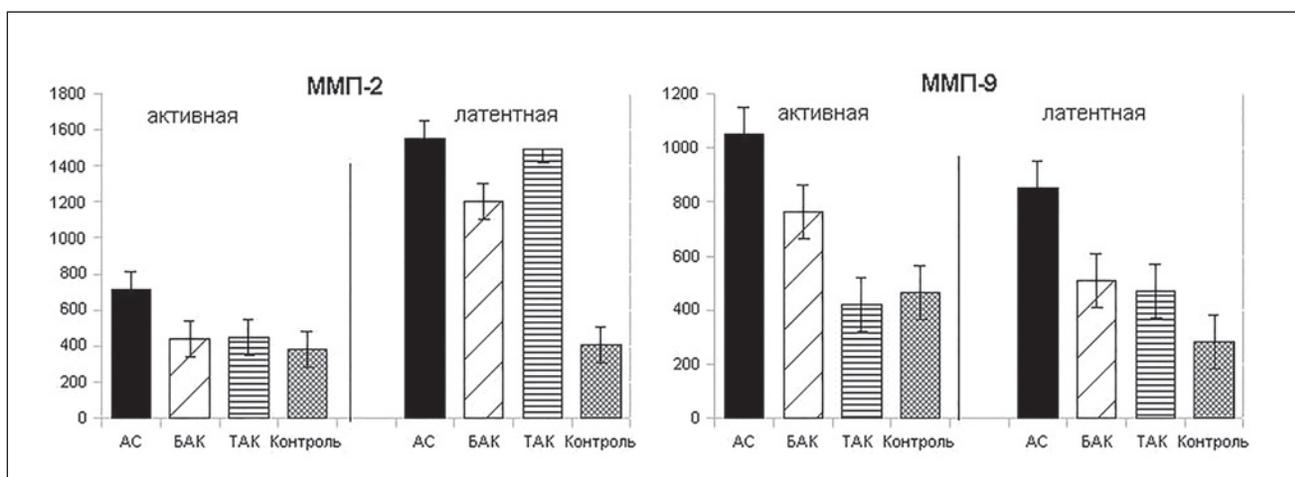
Нами и другими авторами ранее было показано повышение концентрации и активности ММП 2 и 9 типов в клетках и тканях аорты у пациентов с АВОА [26, 44–48] (Рис. 3). Кроме того, существенную роль играет изменение соотношения ММП и их тканевых ингибиторов [46, 49]. Но, несмотря на множество проведенных исследований, открытым остается вопрос о месте ММП в цепочке патогенеза АВОА. Следует ли рассматривать повышение ММП как типовой, вторичный процесс, отражающий дегенеративные изменения в стенке сосуда, или как основной механизм формирования АВОА, пока остается неясным [46].

Как уже упоминалось, в нашем исследовании было продемонстрировано повышение соотношения «коллаген/эластин» при изучении интраоперационного биопсийного материала аорты в группе пациентов с АВОА в сочетании с БАК. Была обнаружена также связь между величиной соотношения «коллаген/эластин» и уровнем ММП-2 у больных с БАК. Кроме того, мы выявили корреляцию между активностью ММП-9 и содержанием коллагена в тканях аневризматически расширенной аорты у больных с БАК и ТАК. Эти находки лишней раз подтверждают тесную взаимосвязь между активностью системы ММП и состоянием ЭЦМ.

При изучении содержания ММП в интраоперационных биоптатах стенки аорты у пациентов с АВОА было выявлено повышение уровня ММП-2 в сравнении с группой контроля независимо от этиологии АВОА. Концентрация латентной ММП-9 при этом была повышена только у больных с БАК [26, 44, 45] (Рис. 3). Также было отмечено увеличение активности ММП-9 в сыворотке крови у пациентов с АВОА в сочетании с БАК по сравнению с остальными группами. Концентрация ММП-9 как в стенке аорты, так и в сыворотке крови положительно коррелировала с диаметром восходящей аорты только у больных с БАК [50]. Различия в профилях ММП, вероятно, связаны с особенностями патогенеза расширения аорты на фоне БАК и ТАК, что в свою очередь может быть обусловлено генетической предрасположенностью.

Роль полиморфизмов генов ММП активно изучалась на группе пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты [51]. В литературе имеется информация о крайне малом числе аналогичных исследований при АВОА, проведенных на неболь-

Рисунок 3. Активность и относительное содержание латентной формы ММП 2 и 9 в стенке аорты.



Примечание. АС — атеросклероз, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ТАК — трикуспидальный аортальный клапан, ММП — матриксная металлопротеиназа

ших группах пациентов [52–54]. В нашем центре изучается влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) ММП-2 и ММП-9 на формирование АВОА. В исследование включено 287 пациентов с АВОА, у которых проведено генотипирование SNP гена ММП2 (rs2285053) и 3 полиморфизмов гена ММП9 (rs11697325, rs2274755, rs17577)[55]. Нами была выявлена связь между полиморфизмом rs11697325 гена ММП9 и АВОА. При этом, в группе больных с патологией аорты достоверно чаще встречался генотип АА [55]. Известно, что данный полиморфизм находится вблизи 5' конца ДНК. Замена нуклеотида в этом участке может оказывать влияние на транскрипционную активность. Также впервые была установлена связь между SNP ММП2 (rs2285053) и развитием АВОА [55]. Данный полиморфизм расположен в промоторном регионе гена ММП2. Доказано, что замена цитозина на тимин в этом участке проявляется снижением транскрипционной активности, что и обуславливает теоретически более высокий уровень ММП-2 у носителей С-аллеля [56]. Наиболее интересным представляется проводимое нами в настоящее время исследование, в котором данные генотипирования SNP генов ММП планируется сопоставить с активностью и относительным содержанием латентных форм ММП в стенке восходящей аорты.

Искажения гемодинамики в восходящей аорте

Ранее широко применявшийся термин «постстенотическое расширение аорты» постепенно выходит из употребления. Оказалось, что при ассоциации АВОА с аортальным стенозом (АС) в подавляющем большинстве случаев выявляется БАК. При этом, учитывая отсутствие корреляции между степенью стеноза и выраженностью расширения аорты, АС и расширение аорты при БАК принято считать различными проявлениями одного заболевания [57, 58]. Был проведен ряд исследований, устанавливающих связь между асимметричным пульсирующим потоком крови через АК, напряжением сдвига стенки восходящей аорты и ее расширением; эти данные представлены ниже. Согласно результатам наших исследований, АС встречается у 19 % пациентов с АВОА, преимущественно у больных с БАК (соотношение больных с БАК и ТАК = 13:1) ($\chi^2 = 44,9$; $p < 0,001$) [55]. Стоит отметить, что в единичных случаях сочетания АВОА со стенозом ТАК морфология клапана не была подтверждена гистологически, а указывалась по результатам эхокардиографии. Известно, что тяжелый АС практически всегда сочетается с массивным кальцинозом АК, что зачастую не позволяет адекватно оценить количество створок.

Бикуспидальный (или двустворчатый) аортальный клапан

Двустворчатый АК (БАК) — наиболее часто встречающийся врожденный порок сердца [59]. Распространенность его в популяции составляет порядка 0,5–2 % [60–62]. БАК достаточно стойко ассоциирован с развитием АВОА. Расширение восходящей аорты наблюдается в 45–50 % случаев этой аномалии формирования АК, и у 8 % больных дальнейшее клиническое течение осложняется расслоением и разрывом аорты [57].

Аневризма аорты у пациента с БАК может развиваться в любом отделе грудной аорты, но чаще всего дилатация обнаруживается в ее восходящем отделе [63, 64]. Известны как спорадические, так и наследственные варианты этого заболевания с различным, чаще аутосомно-доминантным типом наследования [41, 65, 66]. В 9 % случаев у родственников первой линии больных с двустворчатым аортальным клапаном также выявляется эта аномалия [67]. Двустворчатый АК ассоциирован с большим числом мутаций в различных генах (TGFB1, TGFB2, NOTCH1, GATA5 и др.), хотя большинство из этих мутаций наблюдается и при аортопатиях (аневризмах или расслоениях аорты) в когортах пациентов с нормально сформированным трехстворчатым АК. Однако именно при сочетании БАК с АВОА мутации в данных генах выявляются редко, поэтому предполагается, что БАК и сопутствующее ему поражение грудной аорты являются полигенными заболеваниями. Интересно, что в семьях пациентов с БАК аневризма грудной аорты нередко формируется и у лиц с трехстворчатым АК [68].

Предположение о связи БАК и расслоения грудной аорты впервые было высказано М.Е. Abbott в 1927 г. [69] и подтверждено E.W. Larson и W.D. Edwards [70, 71]. В 1957 г. V.A. McKusick с соавторами описали 4 случая сочетания БАК и АВОА. Они также первыми обнаружили схожесть гистологической картины, обнаруженной в стенке восходящей аорты при БАК и синдроме Марфана [57, 72, 73].

На примере больных с БАК впервые был изучен биомеханический фактор формирования аневризмы восходящей аорты. В частности, неодинаковые размеры створок при БАК приводят к появлению асимметричного турбулентного потока крови через него. Вследствие этого на различные участки восходящей аорты оказывается разное по силе воздействие. Это приводит к неравномерному распределению касательного напряжения (напряжения сдвига – shear stress) стенки аорты, что является предрасполагающим фактором для формирования аневризмы в месте наибольшей нагрузки [74].

С другой стороны, в нашем исследовании было выявлено повышение индекса аугментации у пациентов с АВОА на фоне БАК по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с ТАК-ассоциированной АВОА. Согласно закономерностям формирования пульсовой волны, индекс аугментации зависит от отражения волны прежде всего на уровне бифуркации аорты и в более дистальных отделах сосудистого русла. Поэтому данное наблюдение, вероятнее всего, связано с физическими особенностями самой сосудистой стенки пациентов с БАК. Таким образом, в вопросе этиологии расширения аорты при БАК можно говорить о двух равноправных теориях — теории механического стресса и теории первичного нарушения структуры стенки аорты.

Лечение аневризм восходящей аорты

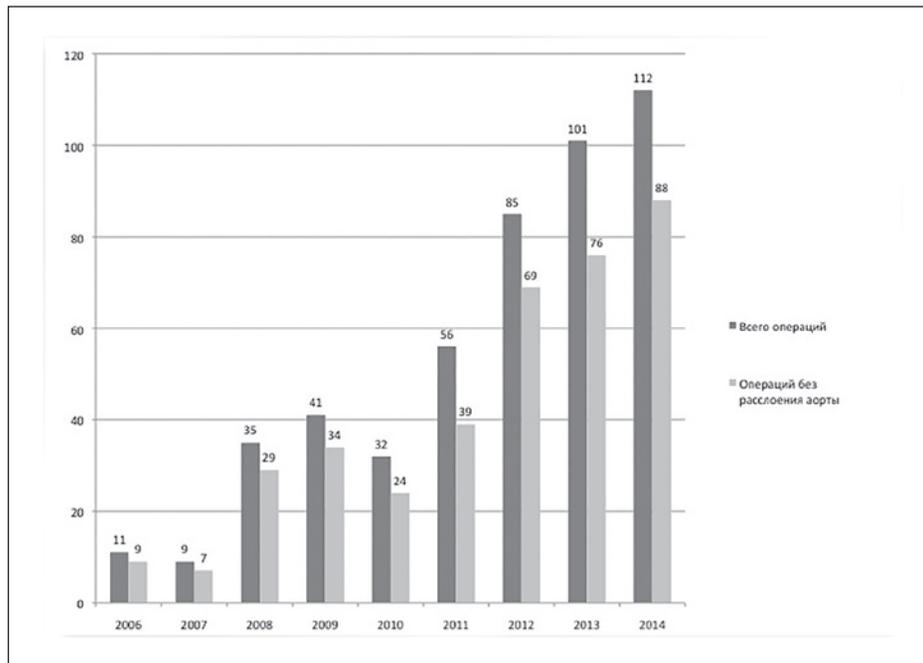
В настоящее время доказательная база медикаментозной терапии в отношении АВОА весьма ограничена. Абсолютно ясно, что всем пациентам с АВОА необходим жесткий контроль артериального давления в пределах 140/90 мм рт. ст. [9]. Кроме того, в случае больных с синдромом Марфана предпочтительнее профилактическое применение бета-блокаторов (уровень доказательности I, класс В), во вторую очередь — ингибиторов АПФ или блокатора рецепторов к ангиотензину II лозартана (IIa, класс В) [1, 9]. Для лиц с патологией аорты другой этиологии равнозначно применение бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II в максимально переносимых дозировках (IIa, класс В). Есть небольшие исследования, показавшие эффективность терапии статинами у данной группы больных [75, 76].

Основным методом лечения аневризм восходящей аорты по-прежнему остается оперативное вмешательство. Согласно современным рекомендациям, показания к оперативному лечению определяются прежде всего диаметром аорты [1, 9, 77]. В рекомендациях по ведению пациентов с АВОА выделено несколько пограничных показателей отдельно для больных с наследственными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Лойеса-Дитца), семейной аневризмой аорты, БАК и пациентов с «идиопатической» АВОА. При этом не учитывается, что при одинаковых размерах аорты больные могут отличаться друг от друга по ряду других параметров: полу, возрасту, этнической принадлежности, наличия и степени артериальной гипертензии, присутствию факторов риска ССЗ. Данные рекомендации основаны на известном факте увеличения риска развития расслоения аорты пропорционально ее диаметру [6]. Одна-

ко по данным крупных регистров зарегистрировано множество случаев расслоения восходящей аорты при ее умеренном расширении (40–45 мм), и около 60 % пациентов на момент диссекции имели диаметр аорты менее 55 мм [78]. Вместе с тем в нашем центре зафиксировано как минимум 5 случаев бессимптомного течения АВОА 75–80 мм в диаметре. В данном обзоре мы позволим себе не перечислять полностью все показания к оперативным вмешательствам при аневризмах восходящего отдела аорты. Значением диаметра восходящей аорты, когда необходимо принять решение о хирургическом лечении, является показатель 55 мм как при трехстворчатом, так и при двустворчатом АК. Показания могут быть ужесточены до 50 мм для пациентов с БАК и факторами риска: семейный анамнез аневризм и расслоений аорты, расширение аорты со скоростью более 3 мм/год, коарктация аорты, плохо контролируемая артериальная гипертензия, тяжелая аортальная или митральная регургитация, планируемая беременность. Для больных с синдромом Марфана пороговым значением диаметра аорты является показатель 50 мм, при наличии факторов риска — 45 мм. Полный список указаний к лечению больных с АВОА можно найти на сайте ESC (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/28/eurheartj.ehu281>) [9].

Отдельной проблемой является решение вопроса о необходимости и объеме оперативного вмешательства на аорте у лиц с патологией АК, требующей коррекции (в подавляющем большинстве случаев — протезирования) и пограничным расширением корня и/или восходящего отдела аорты. На этот счет в литературе можно встретить массу разноречивой информации. С одной стороны, не без оснований существует мнение о малой эффективности редуционной аортопластики при АВОА [79–81]. С другой, накопленный за последние десятилетия опыт хирургического лечения таких больных говорит о возможности успешного применения пластики аорты как изолированно, так и с использованием сосудистого протеза для наружного укрепления аорты, прежде всего, у пациентов с несиндромными и несемейными формами расширения восходящей аорты. Многие авторы обращают внимание, что эффективность этого «полуинвазивного» метода демонстрируется на когорте пациентов с расширением восходящей аорты до значений не более 50–55 мм, а для больных с восходящей аортой большего диаметра единственным эффективным методом лечения остается протезирование аорты [82–85]. Таким образом, в отношении больных с пограничным расширением аорты и патологией АК каждый раз необходимо принимать тактическое решение в пользу протезирования,

Рисунок 4. Хирургическая активность в СЗ ФМИЦ при патологии грудной аорты в период с январь 2006 по декабрь 2014 г.



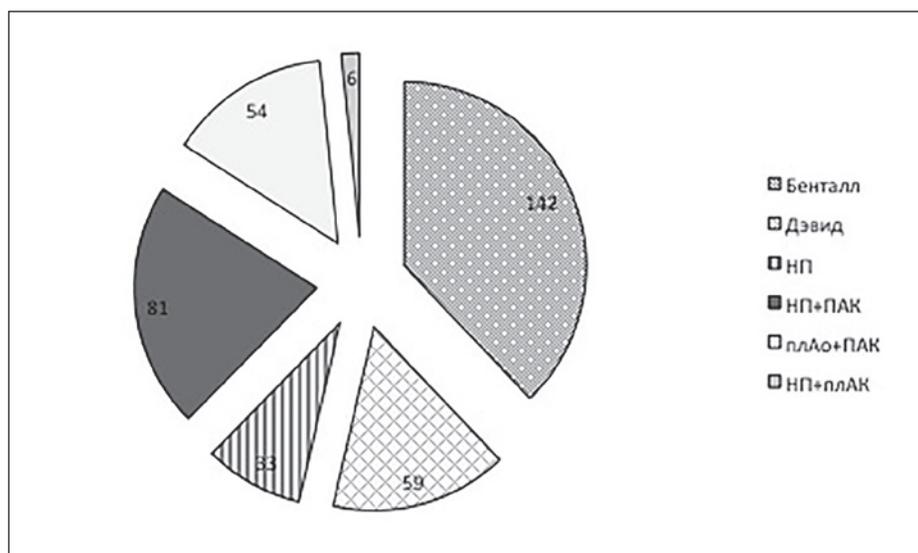
пластики либо сохранения аорты. Однако в данной когорте также довольно сложно спрогнозировать поведение аорты в отдаленном периоде, в связи чем повторные операции по поводу прогрессирующей дилатации АВОА после протезирования АК нередки, хотя чаще это встречается у пациентов с синдромами соединительнотканной дисплазии [86].

Основными подходами к хирургическому лечению АВОА являются надкоронарное протезирование восходящего отдела аорты, одномоментное протезирование АК, корня и восходящего отдела аорты (операция Бенталла — Де Боно), раздельное протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты, а также клапаносберегающие методики протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией или ремоделированием аортального клапана (операции Дэвида и Якуба) [87–90].

С января 2006 г. по декабрь 2014 г. в нашем центре было выполнено 482 операции при аневризмах и расслоениях восходящего отдела аорты, в том числе 100 (20,7 %) вмешательств при острых и хронических расслоениях аорты типа А (по Stanford). Средний возраст пациентов составил $54,10 \pm 13,86$ (16–82) лет, преобладали пациенты мужского пола ($n = 364, 75,5 \%$). За указанный период при аневризмах восходящего отдела аорты без ее расслоения было выполнено 375 операций (288 мужчин, 76,8 %). С каждым годом количество выполняемых процедур растет (Рис. 4). Среди прооперированных больных с АВОА 37,7 % составили пациенты с БАК, 6,7 % имели наследственные нарушения

соединительной ткани. В связи со сформировавшимся аневризматическим расширением восходящей аорты 17 пациентов (4,5 %) были оперированы повторно после ранее выполненных вмешательств на АК и восходящей аорте (львиная доля первичных операций — протезирование АК). Наиболее часто выполнялась операция Бенталла — Де Боно ($n = 142, 37,9 \%$), второе и третье места по частоте занимали сочетанная операция надкоронарного протезирования восходящей аорты и протезирование АК ($n = 81, 21,6 \%$) и операция Дэвида ($n = 59, 15,7 \%$). Реже выполнялись операции надкоронарного протезирования восходящей аорты, протезирование АК в сочетании с пластикой восходящей аорты и надкоронарное протезирование аорты в сочетании с пластикой АК (14,4 %, 8,8 % и 0,8 % соответственно). Спектр выполняемых вмешательств представлен на рисунке 5. Госпитальная летальность составила 2,1 % (8 пациентов). Причинами неблагоприятных исходов были острая сердечно-сосудистая недостаточность ($n = 3$), фатальные желудочковые нарушения сердечного ритма ($n = 2$), острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 1$), неконтролируемое кровотечение ($n = 1$) и мультиорганная недостаточность ($n = 1$). В целом у подавляющего большинства пациентов как ближайший, так и отдаленный послеоперационный период протекал гладко. Полученные результаты обследования в отдаленном периоде говорят об эффективности редуцирующей аортопластики при одномоментном протезировании АК в сочетании

Рисунок 5. Виды операций при хирургическом лечении аневризм восходящего отдела аорты.



Примечание: Бенталл — операции Бенталла — Де Боно; Дэвид — операции Дэвида; НП — надкоронарное протезирование восходящей аорты; НП + ПАК — надкоронарное протезирование восходящей аорты в сочетании с протезированием аортального клапана; плАо+ПАК — пластика восходящей аорты в сочетании с протезированием аортального клапана; НП + плАК — надкоронарное протезирование восходящей аорты в сочетании с пластикой аортального клапана.

с погранично расширенной аортой, как минимум в среднесрочный период наблюдения.

В настоящее время широко используемые операции Бенталла — Де Боно, Дэвида и надкоронарного протезирования аорты не теряют своих позиций в спектре лечения патологии восходящей аорты. Активно разрабатываемые эндоваскулярные методы лечения (thoracic endovascular aortic repair, TEVAR) играют ведущую роль при заболеваниях нисходящей аорты, прежде всего — нисходящей грудной аорты [9]. В сочетании с дебринированием эндоваскулярные методы получают всё большее применение при аневризмах дуги аорты (гибридная хирургия) [91, 92]. Восходящая же аорта до недавнего времени оставалась «запретной зоной» для эндоваскулярных воздействий (зона Z0), и лишь начиная с недавнего времени появились сообщения об использовании TEVAR при поражениях восходящей аорты [93, 94].

В ряде центров при выборе тактики ведения пациентов с аневризмами и расширениями восходящего отдела аорты, особенно при наличии БАК, рутинно применяется генетическое тестирование для выявления мутаций, оказывающих влияние на структуру стенки восходящей аорты. К сожалению, как из-за недостаточной доказательной базы, так и по финансовым причинам этот подход пока широко не применяется. Другие клиники проводят исследования искажений гемодинамики

в восходящей аорте, и на основании полученных результатов делают выбор в пользу того или иного метода лечения. Но это лишь единичные примеры мультидисциплинарного подхода к решению проблемы расширения восходящего отдела аорты. В большинстве лечебных учреждений, оказывающих помощь пациентам с заболеваниями восходящей аорты, особенно в нашей стране, решение о выборе метода лечения принимается исключительно на основании размеров аорты и, иногда, без оглядки на действующие международные рекомендации. Надеемся, что активное изучение молекулярно-генетических основ патогенеза АВОА и внедрение современных методов обследования будет способствовать созданию персонализированного подхода в определении показаний к хирургическому лечению и разработке новых методов профилактической медицины. Поэтому в качестве первоочередных задач, требующих неотложного решения, следует назвать создание российского регистра заболеваний грудной аорты, а также разработка и внедрение в клиническую практику национальных рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с этой патологией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Hiratzka L, Bakris G, Beckman J, Bersin R, Carr V, Casey D, Eagle KA et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(4): 127-129.
2. Prevention, Atlanta: Centers for Disease Control and National Center for Injury Prevention and Control WISQARS leading causes of death reports, 1999-2005. <http://webappacdcgov/sasweb/ncipc/leadcaus10html>
3. Landenhed M, Engstrom G, Gottsater A, Caulfield M, Hedblad B, Newton-Cheh C, Melander O et al. Risk profiles for aortic dissection and ruptured or surgically treated aneurysms: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(1): e001513.
4. Pokrovsky A.V. Diseases of aorta and its branches. Moscow., 1979. 326 p. In Russian [Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. М, 1979. 326 с.]
5. Chau KH, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: size matters, plus moving beyond size. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 56(1): 74-80.
6. Davies R, Goldstein L, Coady M, Tittle S, Rizzo J, Kopf G, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(1): 17-27; discussion 27-28.
7. Ehrlich M, Ergin M, McCullough J, Lansman S, Galla J, Bodian C et al. Results of immediate surgical treatment of all acute type A dissections. *Circulation.* 2000; 102(19, Suppl 3): 248-252.
8. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *World J Surg.* 2008; 32(3): 366-374.
9. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo R, Eggebrecht H et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014; 35(41): 2873-2926.
10. Rabkin SW, Janusz MT. Aortic wall stress in hypertension and ascending thoracic aortic aneurysms: implications for antihypertensive therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013; 20(4): 265-271.
11. Brady AR, Thompso SG, Fowkes F, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation.* 2004; 110(1): 16-21.
12. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6(12): 771-786.
13. Albin PT, Segura AM, Liu G, Minard CG, Coselli JS, Milewicz DM, Shen YH et al. Advanced atherosclerosis is associated with increased medial degeneration in sporadic ascending aortic aneurysms. *Atherosclerosis.* 2014; 232(2): 361-368.
14. Chau K, Elefteriades JA. Ascending thoracic aortic aneurysms protect against myocardial infarctions. *Int J Angiol.* 2014; 23(3): 177-182.
15. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock CG, Colod-Beroud P, Booms A, De Paepe H, Dietz C et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet.* 2006; 43(10): 769-787.
16. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, Bondy CA. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation.* 2004; 110(12): 1694-1700.
17. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation.* 2007; 116(15): 1663-1670.
18. Turtle EJ, Sule AA, Bath LE, Denvir M, Gebbie A, Mirsadraee S, and Webb DJ. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78(5): 639-645.
19. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2(32).
20. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 2006; 355(8): 788-798.
21. Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, Haverich A, Schmidtke J, and Arslan-Kirchner M. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Hum Mutat.* 2006; 27(8): 770-777.
22. Kontusaari S, Tromp G, Kuivaniemi H, Ladda R, and Prockop D. Inheritance of an RNA splicing mutation (G+ 1 IVS20) in the type III procollagen gene (COL3A1) in a family having aortic aneurysms and easy bruising: phenotypic overlap between familial arterial aneurysms and Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Hum Genet.* 1990; 47(1): 112-120.
23. Milewicz DM and Regalado E. Thoracic Aortic Aneurysms and Aortic Dissections. *GeneReviews.* 2012.
24. Pomianowski P, Elefteriades JA. The genetics and genomics of thoracic aortic disease. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(3): 271-279.
25. Zhukov VA, Zhernakov AI, Gavriiliuk ND, Pinaev AG, Andronov EE, Uspenskiy VE, Irtjuga OB et al. The analysis of ASTA2 gene allelic polymorphism in patients with non-familial aneurysm of the ascending aorta using pyrosequencing. *Molecular Medicine.* 2016. In Russian. [Жуков В.А., Жернаков А.И., Гаврилюк Н.Д., Пинаев А.Г., Андронов Е.Е., Успенский В.Е., Иртюга О.Б. с соавт. Анализ аллельного полиморфизма гена АСТА2 у пациентов с несемейной аневризмой восходящего отдела аорты с помощью пиросеквенирования. Молекулярная медицина. 2015. Принято к печати].
26. Kostina DA, Voronkina IV, Smagina LV, Gavriiliuk ND, Moiseeva OM, Irtjuga OB, Uspenskiy VE et al. Functional properties of smooth muscle cells in ascending aortic aneurysm. *Cell and tissue biology.* 2013; 55(10):725-731. In Russian. [Костина Д.А., Воронкина И.В., Смагина Л.В., Гаврилюк Н.Д., Моисеева О.М., Иртюга О.Б., Успенский В.Е. с соавт. Исследование функциональных свойств гладкомышечных клеток при аневризме аорты. Цитология. 2013; 55(10): 725-731.]
27. Della CA, Quarto C, Bancone C, Castaldo C, Di Meglio F, Nurzynska D, De Santo L 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 Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135(1): 8-18.
28. Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, Jamorski M, Tong JH, Harvey P, Floras J et al. Endothelial function, carotid-femoral stiffness, and plasma matrix metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(7): 660-668.
29. Warner PJ, Al-Quthami A, Brooks EL, Kelley-Hedgpeath A, Patvardhan E, Kuvin JT, Heffernan KS, et al. Augmentation index and aortic stiffness in bicuspid aortic

valve patients with non-dilated proximal aortas. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013; 13: 19.

30. Aicher D, Urbich C, Zeiher A, Dimmeler S, Schafers H. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(4): 1290-1294.

31. Gavrilyuk ND, Druzhkova TA, Irtyuga OB, Zhiduleva EV, Zhloba AA, Subbotina TN, Alekseevskaja ES et al. Significance of asymmetric dimethylarginine in thoracic aorta and aortic valve pathology development. Abstracts of scientific session «From translational research to innovation. 2015. In Russian. [Гаврилюк Н.Д., Дружкова Т.А., Иртыуга О.Б., Жидулева Е.В., Жлоба А.А., Субботина Т.Н., Алексеевская Е.С. и др. Значение асимметричного диметиларгинина в развитии патологии грудной аорты и аортального клапана. Тезисы научной сессии «От трансляционных исследований — к инновациям», 2015 г].

32. Sá MP. The aorta, the elastic tissue and cystic medial necrosis. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011; 26(1): 3-5.

33. Erdheim J. Medionecrosis aortae idiopathica. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin.* 1929; 273(2): 454-479.

34. Gsell O. Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin.* 1928; 270(1): 1-36.

35. Wagsater D, Paloschi V, Hanemaaijer R, Hultenby K, Bank R, Franco-Cereceda A, Lindeman J et al. Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(1): e000034.

36. Rowe DW, McGoodwin EB, Martin GR, and Grahn D. Decreased lysyl oxidase activity in the aneurysm-prone, mottled mouse. *J Biol Chem.* 1977; 252(3): 939-942.

37. Streeten BW and Licari PA. The zonules and the elastic microfibrillar system in the ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983; 24(6): 667-681.

38. Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, and Bachinger HP. Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem.* 1991; 266(22): 14763-14770.

39. Cleary EG and Gibson MA. Elastin-associated microfibrils and microfibrillar proteins. *Int Rev Connect Tissue Res.* 1983; 10: 97-209.

40. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss B, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126(3): 797-806.

41. Lewin MB and Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation.* 2005; 111(7): 832-834.

42. Leme MP, David TE, Butany J, Banerjee D, Bastos ES, Provenzano SC, Feitosa LA, et al. Molecular evaluation of the great vessels of patients with bicuspid aortic valve disease. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2003; 18(2): 148-156.

43. Sternlicht MD and Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001; 17: 463-516.

44. Boyum J, Fellingner EK, Schmoker JD, Trombley L, McPartland K, Ittleman FP, and Howard AB. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127(3): 686-691.

45. Irtyuga O.B., Gavrilyuk N.D., Voronkina I.V., Uspenskiy V.E., Malashicheva A.B., Moiseeva O.M. Pathogenetic mechanisms of ascending aortic aneurysm of varied aetiology. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(1): 14-18. In Russian. [Иртыуга О.Б., Гаврилюк Н.Д., Воронкина И.В., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Моисеева О.М. Механизмы формирования аневризмы аорты различной этиологии. *Российский кардиологический журнал.* 2013; 99(1): 14-18].

46. Rabkin SW. 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(6): 433-442.

47. Jackson V, Olsson T, Kurtovic S, Folkersen L, Paloschi V, Wagsater D, Franco-Cereceda A, et al. Matrix metalloproteinase 14 and 19 expression is associated with thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144(2): 459-466.

48. Tamarina NA, McMillan WD, Shively VP, Pearce WH. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery.* 1997; 122(2): 264-271.

49. 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): 37-40.

50. Irtyuga OB, Druzhkova TA, Gavrilyuk ND, Krivososov DS, Uspenskiy VE, Moiseeva OM. The significance of osteopontin and matrix metalloproteinase-9 in thoracic aorta aneurysm development. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(7):73-77. In Russian. [Иртыуга О.Б., Дружкова Т.А., Гаврилюк Н.Д., Кривонос Д.С., Успенский В.Е., Моисеева О.М. Роль остеопопонтин и матриксной металлопротеиназы-9 в формировании аневризмы грудного отдела аорты. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 123(7): 73-77.]

51. Duellman T, Warren CL, Peissig P, Wynn M, Yang J. Matrix metalloproteinase-9 genotype as a potential genetic marker for abdominal aortic aneurysm. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5(5): 529-537.

52. LeMaire SA, Wang X, Wilks JA, Carter SA, Wen S, Won T, Leonardelli D, et al. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves. *J Surg Res.* 2005; 123(1): 40-48.

53. Martín M, Pichel IA, Flórez Muñoz JP. Low transcriptional activity haplotype of matrix metalloproteinase 1 is less frequent in bicuspid aortic valve patients. *Gene.* 2012; 3: 304-308.

54. Kato K, Tokuda Y, Inagaki N, Yoshida T, Fujimaki T, Oguri M, Hibino T, et al. Association of a matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism with long-term outcome of thoracic aortic aneurysm. *International journal of molecular medicine.* 2012; 29(1): 125-132.

55. Gavrilyuk ND, Irtyuga OB, Druzhkova TA, Uspenskiy VE, Malashicheva AB, Kostareva AA, Moiseeva OM. Polymorphisms of matrix metalloproteinase 2 and 9 genes in ascending aorta aneurysm patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2015; 126: 10. In Russian. [Гаврилюк Н.Д., Иртыуга О.Б., Дружкова Т.А., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Костарева А.А., Моисеева О.М. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 126: 10].

56. Price SJ, Greaves DR and Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2001; 276(10): 7549-7558.
57. Yetman AT and Graham T. The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(6): 461-467.
58. Linhartova K, Beranek V, Sefrna F, Hanisova I, Sterbakova G, Peskova M. Aortic stenosis severity is not a risk factor for poststenotic dilatation of the ascending aorta. *Circ J.* 2007; 71(1): 84-88.
59. Michelena HI, Corte AD, Prakash SK, Milewicz DM, Evangelista A, Enriquez-Sarano M. Bicuspid aortic valve aortopathy in adults: Incidence, etiology, and clinical significance. *Int J Cardiol.* 2015; 201: 400-407.
60. Friedman T, Mani A and Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(2): 235-248.
61. Hoffman JI and Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(12): 1890-1900.
62. Sorrell VL, Pancyzk E and Alpert JS. A new disease: bicuspid aortic valve aortopathy syndrome. *Am J Med.* 2012; 125(4): 322-323.
63. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanoli R, Colonna PL, M G Bettuzzi, S Moretti, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol.* 2005; 95(2): 292-294.
64. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, Melton LJ, 3rd, Bailey KR, Desjardins V, Horn RA, et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(2): 351-356.
65. Clementi M, Notari L, Borghi A, and Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet.* 1996; 62(4): 336-338.
66. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(1): 138-143.
67. Huntington K, Hunter AG, and Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(7): 1809-1812.
68. Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, and Dietz HC. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A.* 2007; 143a(17): 1960-1967.
69. Abbott ME. Coarctation of the aorta of the adult type. *Am Heart J.* 1927; 3: 574-618.
70. Edwards WD, Leaf DS, and Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation.* 1978; 57(5): 1022-1025.
71. Larson EW and Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol.* 1984; 53(6): 849-855.
72. McKusick VA, Logue RB, Bahnson HT. Association of aortic valvular disease and cystic medial necrosis of the ascending aorta; report of four instances. *Circulation.* 1957; 16(2): 188-194.
73. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet.* 1972; 7758(1): 1026-1027.
74. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg.* 2004; 77(1): 177-185.
75. Jovin IS, Duggal M, Ebisu K, Paek H, Oprea AD, Tranquilli M, Rizzo J, et al. Comparison of the effect on long-term outcomes in patients with thoracic aortic aneurysms of taking versus not taking a statin drug. *Am J Cardiol.* 2012; 109(7): 1050-1054.
76. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, Elefteraides JA. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol.* 2013; 112(8): 1240-1245.
77. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol.* 2013; 14(3): 167-214.
78. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'Gara TP, Evangelista A, Fattori R, et al. Aortic diameter ≥ 55 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2007; 116(10): 1120-1127.
79. Robicsek F, Cook JW, Reames MK, Sr, Skipper ER. Size reduction ascending aortoplasty: is it dead or alive? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128(4): 562-570.
80. Bauer M, Grauhan O, Hetzer R. Dislocated wrap after previous reduction aortoplasty causes erosion of the ascending aorta. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(2): 583-584.
81. Neri E, Massetti M, Tanganelli P, G Capannini, E Carone, A Tripodi, E Tucci, et al. Is it only a mechanical matter? Histologic modifications of the aorta underlying external banding. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118(6): 1116-1118.
82. Walker T, Bail DH, Gruler M, Vonthein R, Steger V, Ziemer G. Unsupported reduction ascending aortoplasty: fate of diameter and of Windkessel function. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(3): 1047-1053.
83. Tappainer E, Fiorani V, Nocchi A, E Likaj, Memishaj S, Zogno M. Safe wrapping of the borderline dilated ascending aorta during aortic valve replacement. *Cardiothorac Surg J.* 2007; 15: 2.
84. Kiessling AH, Odwody E, Miskovic A, Stock UA, Zierer A, Moritz A. Midterm follow up in patients with reduction ascending aortoplasty. *J Cardiothorac Surg.* 2014; 120: 9.
85. Della Corte A, De Feo M, Bancone C, Provenzano R, Giordano S, Buonocore M, Nappi G, et al. Long-term follow-up of reduction ascending aortoplasty with autologous partial wrapping: for which patient is waistcoat aortoplasty best suited? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(1): 56-63.
86. Taguchi M, Konishi H, Shinohara T, Aizawa K, Takahashi H, Tateishi A, Sakano Y, et al. Ascending aortic aneurysm following aortic valve replacement due to aortitis syndrome; report of a case. *Kyobu Geka.* 2006; 59(12): 1103-1105.
87. Liddicoat JE, Bekassy SM, Rubio PA, Noon G, DeBaakey ME. Ascending aortic aneurysms Review of 100 consecutive cases. *Circulation.* 1975; 52(suppl): 202-209.
88. Bentall H, De Bono AA. Technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax.* 1968; 23(4): 338-339.
89. David TE and Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and

aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103(4): 617-621.

90. Sabol F, Kolesar A, Jankajova M, Luczy J, Holoubek D, Artemiou P, Toporcer T, et al. Aortic valve-sparing operation versus Bentall and mechanical aortic valve replacement — midterm results. *Bratisl Lek Listy.* 2014; 115(2): 292-299.

91. Droc I, Calinescu FB, Droc G, Blaj C, Dammrau R. Aortic stenting. *Minim Invasive Ther. Allied Technol.* 2015; 24(5): 296-304.

92. Nation DA, Wang GJ. TEVAR: Endovascular Repair of the Thoracic Aorta. *Semin Intervent Radiol.* 2015; 32(3): 265-271.

93. Appoo JJ, Herget EJ, Pozeg ZI, Ferris MC, Wong JK, Gregory AJ, Gupta AK, et al. Midterm results of endovascular stent grafts in the proximal aortic arch (zone 0): an imaging perspective. *Can J Cardiol.* 2015; 31(6) 731-737.

94. McCallum JC, Limmer KK, Perricone A, Bandyk D, Kansal N. Case report and review of the literature total endovascular repair of acute ascending aortic rupture: a case report and review of the literature. *Vasc Endovascular Surg.* 2013; 47(5): 374-378.

Информация об авторах:

Гаврилюк Наталья Дмитриевна — научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Успенский Владимир Евгеньевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Малашичева Анна Борисовна — кандидат биологических наук, заведующая НИЛ молекулярной кардиологии «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Иртыуга Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Дружкова Татьяна Александровна — аспирант по специальности «кардиология» НИЛ кардиомиопатий, «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Костина Дарья Алексеевна — младший научный сотрудник в группе генно-клеточной инженерии «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Воронкина Ирина Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела клеточных культур Института цитологии Российской академии наук (РАН);

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии научно-исследовательского центра;

Жуков Владимир Александрович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генетики растительно-микробных взаимодействий Всероссийского научно-исследовательского института сельскохозяйственной микробиологии;

Жернаков Александр Игоревич — младший научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского института сельскохозяйственной микробиологии;

Ибрагимов Амир Насирович — аспирант по специальности «кардиохирургия» СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заместитель директора Института сердца и сосудов,

заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Гордеев Михаил Леонидович — заведующий НИО кардиоторакальной хирургии «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова», доктор медицинских наук, профессор.

Author information:

Natalia D. Gavriilyuk, Researcher, Research Laboratory of cardiomyopathies, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vladimir E. Uspenskiy, PhD, Senior Researcher, Laboratory of heart defects surgery and coronary heart disease, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anna B. Malashicheva, PhD, Head of the Research Laboratory of Molecular Cardiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Olga B. Irtyuga, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of cardiomyopathies, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Tatiana A. Druzhkova, PhD student, Research Laboratory of cardiomyopathies, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Daria A. Kostina, Junior Researcher, Group of genetically engineered cells, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Irina V. Voronkina, PhD, Senior Researcher, Department of Cell Cultures, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences;

Alexander A. Zhloba, MD, Professor, Head of Biochemistry Research Center;

Vladimir A. Zhukov, PhD, Head of the Laboratory of Genetics of Plant-Microbe Interactions All-Russian Research Institute for Agricultural Microbiology;

Alexander I. Zhernakov, Junior Researcher, All-Russian Research Institute for Agricultural Microbiology;

Amir N. Ibragimov, PhD student, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, Deputy Director of the Institute for heart and blood vessels, Head of the Research Department of noncoronary heart diseases, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Mikhail L. Gordeev, MD, Professor, Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.