

ПРОЕКТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ТЕРАПЕВТОВ
БЕЛОРУССКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АОРТОПАТИИ И СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ
СЕРДЦА**

Минск 2016

Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций:

Арутюнов Александр Григорьевич	к.м.н., генеральный секретарь Евразийской Ассоциации Терапевтов, доцент кафедры внутренних болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
Вертинский Евгений Анатольевич	к.м.н., доцент; доцент кафедры функциональной диагностики БелМАПО
Денещук Юлиан Степанович	Заведующий отделением отделения функциональной диагностики ГУ «432 ГВКМЦ»
Козловский Владимир Иосифович	д. м.н., профессор; заведующий кафедры госпитальной терапии УО «БГМУ»
Летковская Татьяна Анатольевна	к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии БГМУ
Литвиненко Аннета Михайловна	Врач кабинета Эхо-КГ и УЗИ сосудов отделения функциональной диагностики ГУ «432 ГВКМЦ»
Лысый Юрий Станиславович	к.м.н.; полковник м/с, главный внештатный кардиолог МО РБ; начальник 2 кардиологического отделения ГУ «432 ГВКМЦ»
Мартусевич Наталья Альбертовна	к.м.н.; доцент 3 кафедры внутренних болезней и кардиологии, главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь.
Малев Эдуард Геннадьевич	д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ ФЦСКЭ им. Академика В.А. Алмазова
Наумчик Ирина Всеволодовна	к.м.н.; ассистент кафедры неонатологии и медицинской генетики БелМАПО, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Беларусь по медицинской генетике, заместитель директора по медицинской генетике РНПЦ «Мать и дитя».
Нехайчик Татьяна Аркадьевна	к.м.н.; профессор кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ».

Пацев Александр Владимирович	Заместитель директора по оргметодработе РНПЦ "Кардиология", врач высшей квалификационной категории, совместитель 1 кардиологического отделения РНПЦ "Кардиология".
Пристром Андрей Марьянович	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и ревматологии БелМАПО
Пырочкин Владимир Михайлович	д.м.н., профессор; заведующий 1-й кафедрой внутренних болезней в УО «ГрГМУ»
Шкет Александр Павлович	к.м.н.; заведующий кардиохирургическим отделением № 2 РНПЦ «Кардиология»
Урываев Алексей Михайлович	ассистент кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ», майор м/с

Экспертная группа

Арутюнов Григорий Павлович	д.м.н., профессор; Президент Евразийской Ассоциации терапевтов, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач РФ.
Бойцов Сергей Анатольевич	д.м.н., профессор директор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗиСР, Москва
Булгак Александр Григорьевич	д.м.н., профессор; заместитель директора РНПЦ "Кардиология" по терапевтической помощи, главный внештатный специалист по функциональной диагностике Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Земцовский Эдуард Вениаминович	д.м.н. профессор, Почетный кардиолог России, председатель Правления

	СПбНОК и член Правления РОК; руководитель секции дисплазии соединительной ткани сердца РОК; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СПб; заведующий лабораторией соединительнотканых дисплазий ФГБУ ФЦСКЭ им. Академика В.А. Алмазова.
Кадурина Тамара Ивановна	д.м.н. профессор; профессор кафедры медицинской генетики Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова
Мрочек Александр Геннадьевич	д.м.н. профессор, академик НАН Б; директор РНПЦ «Кардиология», главный кардиолог МЗ
Митьковская Наталья Павловна	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней в УО «БГМУ»
Островский Юрий Петрович	<i>д. м. н. профессор</i> , академик НАН Б; <i>НАНБ</i> , заведующий лабораторией хирургии сердца РНПЦ «Кардиология», главный внештатный кардиохирург РБ
Перекальская Мария Александровна	д.м.н. профессор; заведующий кафедрой Новосибирского государственного медицинского университета
Тыренко Вадим Витальевич	д.м.н. полковник м/с, начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, профессор, главный кардиолог МО РФ

Председатель рабочей группы:

Рудой Андрей Семенович – д.м.н., полковник м/с, начальник кафедры военно-полевой терапии - профессор военно-медицинского факультета в УО «БГМУ».

Сопредседатели рабочей группы:

Арутюнов Григорий Павлович - д.м.н., профессор; Президент Евразийской Ассоциации терапевтов, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач РФ.

Бова Александр Андреевич – д.м.н. профессор; заслуженный врач РБ, профессор кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ», Руководитель военно-научной школы «ННСТ у лиц молодого возраста».

Мрочек Александр Геннадьевич – д.м.н. профессор, академик НАН РБ; директор РНПЦ «Кардиология», главный кардиолог МЗ.

Ответственный исполнитель:

Арутюнов Александр Григорьевич, к.м.н. генеральный секретарь Евразийской Ассоциации Терапевтов, доцент кафедры внутренних болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Секретарь рабочей группы

Нехайчик Татьяна Аркадьевна – к.м.н.; профессор кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ».

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Преамбула	13
2. Введение. Суть решаемой проблемы.	15
3. Определения и терминология	17
3.1. Проблемные и актуальные вопросы	20
3.2. Основные литературные источники.	26
4. ПОГРАНИЧНОЕ РАСШИРЕНИЕ, ДИЛАТАЦИЯ, АНЕВРИЗМА И РАССЛОЕНИЕ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ	28
4.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	28
4.2. НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И МОРФОЛОГИЯ КОРНЯ И ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ	28
4.3. Этиология, факторы риска развития	31
4.4. ПАТОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИНДРОМНЫХ И НЕСИНДРОМНЫХ (СЕМЕЙНЫХ) АРГА	36
4.5. ПАТОМОРФОЛОГИЯ И МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНЕВРИЗМ АОРТЫ	38
4.6. КЛАССИФИКАЦИЯ	40
4.7. ОБСЛЕДОВАНИЕ АОРТЫ	44
4.7.1. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.	45
4.7.1.1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	45
4.7.1.2. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕСИНДРОМНЫХ АГА	46
4.7.1.3. ОСТРЫЕ СИНДРОМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ (ОСТРЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ).	47
4.7.1.3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ.	48
4.7.1.3.2. ПРОЧИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО АОРТАЛЬНОГО СИНДРОМА	51
4.7.2. ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
4.7.2.1. РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ	53
4.7.2.2. АНГИОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ	53
4.7.2.3. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.	54
4.7.2.4. КОМПЬЮТЕРНАЯ, ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ АОРТЫ.	60
4.7.2.5. СРАВНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	61
4.7.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
4.7.4. ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НСАРГА	65
4.8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	66
4.8.1. СИНДРОМНЫЕ ФОРМЫ (ФЕНОТИПЫ) АРГА	66
4.8.2. НЕСИНДРОМНЫЕ ФОРМЫ (ФЕНОТИПЫ) АРГА	69
4.8.3. ТАКТИКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ АГА.	71
4.8.4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО АОРТАЛЬНОГО СИНДРОМА	75
4.9. ОЦЕНКА РИСКА И ПРОГНОЗ	77
4.10. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	82
4.10.1. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ	82
4.10.2. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ПРОФИЛАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ)	83
4.10.2.1. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ОТНОСИТЕЛЬНО АГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРА	84
4.10.2.2. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ОТНОСИТЕЛЬНО АГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКОРОСТИ РАСШИРЕНИЯ АОРТЫ	86
4.10.3. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	87
5. ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДВУХСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ.	90
5.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	90
5.1.1. ДВУСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН	90
5.1.1.1. ТИПЫ ДВУСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА	90
5.1.2. РАСШИРЕНИЕ АОРТЫ ПРИ ДАК	91

5.1.3.	РАССЛОЕНИЕ АОРТЫ	93
5.1.4.	ДАК И КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ (КОА).	93
5.2.	КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ	94
5.3.	ПАТОФИЗИОЛОГИЯ	94
5.4.	ДИАГНОСТИКА	94
5.4.1.	КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.	95
5.4.2.	ВИЗУАЛИЗАЦИЯ	95
5.4.2.1.	ЭХОКАРДИОГРАФИЯ	95
5.4.3.	ОБСЛЕДОВАНИЕ РОДСТВЕННИКОВ	96
5.5.	НАБЛЮДЕНИЕ	96
5.6.	ЛЕЧЕНИЕ	97
5.7.	ПРОГНОЗ	100
6.	ПРЕДСЕРДНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА	101
6.1.	ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО	101
6.1.1.	ТЕРМИНОЛОГИЯ И НОЗОЛОГИЯ	101
6.1.2.	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	101
6.1.3.	НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ, ЭМБРИОГЕНЕЗ И ФИЗИОЛОГИЯ	101
6.1.4.	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	103
6.1.5.	АССОЦИИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ОО	104
6.1.6.	ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ ЭМБОЛИЯ	104
6.1.6.1.	КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ	105
6.1.6.2.	МИГРЕНЬ С АУРОЙ	108
6.1.6.3.	ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	108
6.1.6.4.	PLATYPNEA-ORTHODEOXIA СИНДРОМ	110
6.1.6.5.	ДЕКОМПРЕССИОННАЯ БОЛЕЗНЬ	110
6.1.6.6.	СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО НОЧНОГО АПНОЭ	111
6.1.6.7.	ТРАНЗИТОРНАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ АМНЕЗИЯ	111
6.1.7.	ДИАГНОСТИКА	111
6.1.7.1.	ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ СЕРДЦА	113
6.1.7.2.	2D-ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ	113
6.1.7.3.	КОНТРАСТНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ (К-ЭХОКГ)	114
6.1.7.4.	3D-ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ	116
6.1.7.5.	ИНТРАКАРДИАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ	117
6.1.7.6.	КОНТРАСТНАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА	118
6.1.7.7.	ОГРАНИЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОО	120
6.1.7.8.	ПРОТОКОЛ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	121
6.1.7.9.	ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ВЫБОРУ МЕТОДА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ	122
6.1.8.	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	123
6.1.9.	СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ / КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА И ПРОГНОЗ	125
6.1.10.	СВЯЗЬ ОО С ВТОРИЧНЫМИ КРИПТОГЕННЫМИ ИНСУЛЬТАМИ	127
6.1.11.	ЛЕЧЕНИЕ	127
6.1.11.1.	ТРАНСКАТЕТЕРНОЕ ЗАКРЫТИЕ ОО	128
6.1.11.2.	ЗАКРЫТИЕ ОО БЕЗ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	130
6.1.11.3.	АНТИАГРЕГАНТНАЯ И ГИПОКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ	130
6.1.11.4.	ЧРЕЗКОЖНЫЙ МЕТОД ЗАКРЫТИЯ ОО ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ / ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА	132
6.1.12.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	134
6.2.	АНЕВРИЗМА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ	136

6.2.1.	ТЕРМИНОЛОГИЯ И НОЗОЛОГИЯ	136
6.2.2.	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	137
6.2.3.	КЛАССИФИКАЦИЯ	137
6.2.4.	ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	138
6.2.5.	КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	142
6.2.6.	СОЧЕТАНИЕ АМПП С ПРОЧИМИ СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА	142
6.2.7.	СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АМПП, ОСЛОЖНЕНИЯ	143
6.2.8.	СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА, ПРОГНОЗ	144
6.2.9.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	145
6.3.	СЕТЬ СИАРИ (Киари)	145
6.3.1.	АНАТОМИЯ	145
6.3.2.	ЭМБРИОЛОГИЯ	146
6.3.3.	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	147
6.3.4.	ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	147
6.3.5.	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	149
6.4.	УДЛИНЕННЫЙ ЕВСТАХИЕВ КЛАПАН	153
6.4.1.	АНАТОМИЯ И ЭМБРИОЛОГИЯ	153
6.4.2.	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	154
6.4.3.	ЭХО-КГ-ДИАГНОСТИКА	154
6.4.4.	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	155
6.4.5.	ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ	156
6.4.6.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	157
7.	ПРОЛАПСЫ КЛАПАНОВ	158
7.1.	ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	158
7.2.	ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА	160
7.2.1.	ТЕРМИНОЛОГИЯ И НОЗОЛОГИЯ	160
7.2.2.	Распространенность	161
7.2.3.	ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.	161
7.2.3.1.	АНАТОМИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.	161
7.2.3.2.	ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА.	164
7.2.4.	ЭТИОЛОГИЯ	165
7.2.5.	КЛАССИФИКАЦИЯ	166
7.2.6.	КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	170
7.2.7.	ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	172
7.2.8.	ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	178
7.2.9.	ПОЛИОРГАННЫЕ НАРУШЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ (ЗАБОЛЕВАНИЯ)	179
7.2.10.	ОСЛОЖНЕНИЯ	179
7.2.11.	ПРОГНОЗ	182
7.2.12.	ЛЕЧЕНИЕ	183
7.3.	ПРОЛАБИРОВАНИЕ СТВОРОК АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА	192
7.3.1.	АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА	192
7.3.2.	ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	193
7.3.3.	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	193
7.3.4.	ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	193
7.3.5.	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	195
7.3.6.	ТЕЧЕНИЕ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ	196
7.3.7.	ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА.	196
7.3.8.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	198
7.4.	ПРОЛАПС ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА	199
7.4.1.	АНАТОМИЯ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА	199
7.4.2.	ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	200

7.4.3.	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	200
7.4.4.	ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	200
7.4.5.	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	203
7.4.6.	ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ	204
7.4.7.	ЛЕЧЕНИЕ	205
7.4.8.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ КЛЮЧЕВЫЕ ПОЗИЦИИ	205
7.5.	ПРОЛАБИРОВАНИЕ КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	206
7.5.1.	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	206
7.5.2.	ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	207
7.5.3.	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	209
7.5.4.	ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ	210
7.5.5.	ЛЕЧЕНИЕ	210
7.5.6.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	210
8.	АСИММЕТРИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА	211
8.1.	ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	211
8.2.	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	212
8.3.	ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ	213
8.4.	ДИАГНОСТИКА	213
8.4.1.	ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	213
8.4.2.	ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	217
8.5.	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	217
8.6.	ТЕЧЕНИЕ И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА	217
9.	ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.	219

Сокращения и условные обозначения

Общества

БОК — Белорусское общество Кардиологов
EAT — Евразийская ассоциация терапевтов
РОК — Российское общество кардиологов
ACC — Американский Кардиологический Колледж
ESC — Европейское общество кардиологов
ESH — Европейское общество по гипертонии
CPG — Комитет ESC по Практическим Рекомендациям

Исследования

ADAM — Aneurysm Detection And Management
AJAX — Amsterdam Acute Aneurysm
ARCH — Aortic Arch Related Cerebral Hazard
DREAM — Dutch Randomized Aneurysm Management
GERAADA — German Registry for Acute Aortic Dissection Type A
MASS — Multicentre Aneurysm Screening Study
MESA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
INSTEAD — Investigation of Stent Grafts in Patients with Type B Aortic Dissection
IRAD — International Registry of Aortic Dissection
OVER — Open vs. Endovascular Repair
OxVasc — Oxford Vascular study
PARTNER — Placement of AoRtic TraNscathetER Valves
PICSS — Patent Foramen Ovale in Criptogenic Stroke
UKSAT — UK Small Aneurysm Trial
WARSS — Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study

Сокращения

АБА — аневризма брюшной аорты
АГ — артериальная гипертензия
АГА — аневризма грудной аорты
АД — артериальное давление
АТАК — асимметрия трехстворчатого аортального клапана
АМПП — аневризма межпредсердной перегородки
АОС — аневризмо-остеоартритический синдром
АоК — аортальный клапан
АР — аутосомно-рецессивный
АРГА — аневризмы и рассечения диссекции грудной аорты
АР — аортальная регургитация
ВДГК — воронкообразная деформация грудной клетки
ВКМ — белки внеклеточного матрикса
ГМС — гипермобильность суставов
ГМК — гладкомышечные клетки

ДАК — двухстворчатый (бикуспидальный) аортальный клапан
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМГ — интрамуральные гематомы
КА — корень аорты
КДГК — килевидная деформация грудной клетки
КоА — коарктация аорты
КТ — компьютерная томография
КЛА — клапан легочной артерии
ЛДС — синдром Луиса-Дитца
ЛКС — левая коронарная створка
ЛП — левое предсердие
ЛПр — ложный просвет
МР — митральная регургитация
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НКС — некоронарная створка
МФС — синдром Марфана
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
МФС — синдром Марфана
ННСТ — наследственные нарушения соединительной ткани
нсАРГА — несиндромные формы АРГА
ОАС — острый аортальный синдром
ОР — относительный риск (RR — (англ.) relative risk)
ООО — открытое овальное окно
ПАЯ — пенетрирующие аортальные язвы
ПМК — пролапс митрального клапана
ПКС — правая коронарная створка
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РА — расслоение (рассечение) аорты
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
САС — структурные аномалии сердца
САИ — синдром артериальной извитости
СТ — синдром Тернера
ТПА — травматическое повреждение аорты
ТТ-ЭхоКГ — Трансторакальная эхокардиография.
ПКЛА — пролабирование клапана легочной артерии
СТГ — синотубулярное соединение или гребень
ССЗ — сердечно-сосудистых заболеваний
сАРГА — синдромные формы АРГА
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
УЗИ — ультразвуковое исследование

ЧП-ЭхоКГ — чрезпищеводная эхокардиография
ЭДС — синдрома Элерса-Данло
ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиографический
ЭКГ — электрокардиограмма
FBN — ген фибриллина
TGF β 1 — трансформирующего фактора роста- β

1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы все доказательные данные, доступные на момент написания, по конкретному вопросу с целью помощи практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения пациента с данным состоянием, принимая во внимание исходы и соотношение риск-польза диагностических и лечебных мероприятий.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) и другими обществами и организациями выпущен ряд рекомендаций, касаемых отдельно взятых направлений в области изучения наследственных заболеваний и нарушений развития структурных элементов со стороны сердечно-сосудистой системы (аортопатий, межпредсержных коммуникаций и пр.)

Рекомендации «Генетические аортопатии и структурные аномалии сердца» представляют официальную позицию двух сообществ по обозначенной проблеме и будут регулярно обновляться. Члены Проблемной комиссии были отобраны Евразийской ассоциацией терапевтов (ЕАТ) и Белорусским обществом Кардиологов (БОК) с целью создания представительства профессионалов, вовлечённых в оказание помощи пациентам данного профиля. Отобранные эксперты также провели все стороннюю оценку доступной доказательной базы по ведению (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) пациентов с данной патологией. Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая отношение “риск-польза”.

При подборе и изложении материалов мы стремились руководствоваться принципами, предъявляемые к клиническим руководствам экспертами российского общества кардиологов (РОК), общей конечной целью которых является совершенствование клинической практики и повышение качества медицинской помощи пациентам кардиологического профиля. Выработанные мнения призваны служить ориентиром для практических врачей в вопросах профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с принятием оптимальных клинических решений, основанных на принципах доказательной медицины (табл. 1; табл. 2) ¹

¹

Таблица 1.
Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2.
Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларации конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Дополнительно для экспертизы национальных рекомендаций использовался опросник по Экспертизе и Аттестации Руководств (The AGREE Collaboration).

Эти формы, собранные в один документ, доступны на сайте РОК (www.escardio.org/guidelines) и БОК (www.). О любых изменениях в декларациях интересов, возникавших в период написания текста, было необходимо проинформировать БОК с последующим внесением соответствующих дополнений.

После получения одобрений текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами.

Окончательный документ утверждается Экспертной комиссией ЕАТ для одновременной публикации в журнале ЕАТ. Рекомендации были созданы после тщательного анализа доступной на момент публикации научной и медицинской информации.

Для оценки соответствия каждодневной практики предлагаемым рекомендациям необходимы опросы и регистры. Это позволит замкнуть связь

между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, их распространением и внедрением в практику.

2. Введение. Суть решаемой проблемы.

На протяжении последних двух десятилетий проблема наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) активно разрабатывается клиническими и научными школами постсоветского пространства с лидирующими позициями российских ученых.

Об актуальности данного направления клинической медицины свидетельствуют вышедшие в свет российские (2009, 2012гг.) и белорусские (2014г.) национальные рекомендации, в которых приведены общие принципы диагностики и лечения синдромных и несиндромных форм ННСТ.

Кардиологические аспекты ННСТ включают внутрисердечные и сосудистые аномалии, данные по которым были максимально обобщены в 2012 году в монографии Земцовского Э.В. и Малева Э.Г. «Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы».

В 2014 году вышли рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC, 2014) по диагностике и лечению заболеваний аорты, включая раздел по генетическим аортопатиям [1], в 2015 году - рекомендации по эхокардиографической оценке дефектов межпредсердной перегородки (ДМПП) и открытого овального окна (ООО) [2]. Опубликованы и продолжают публиковаться статьи, подтверждающие высокий риск, прежде всего кардиоэмболических осложнений, при отдельных вариантах внутрисердечных аномалий и их сочетаниях.

В целом, несмотря на широкий спектр полиорганных и полисистемных клинических проявлений, именно кардиоваскулярная патология определяет трудоспособность и жизненный прогноз у пациентов с ННСТ. Поэтому обобщение имеющихся данных представляется важной и актуальной задачей, в том числе с позиций профилактической медицины.

Вместе с тем, многообразие форм сердечно-сосудистой патологии при ННСТ, сложности в отграничении внутрисердечной патологии от вариантов нормы, в том числе детского возраста, разночтения в критериях эхокардиографической диагностики, подходах к классификации, а также разнородные категории обследованных групп, создают проблемы в формировании доказательной базы при разработке стратификации риска той или иной кардиологической патологии, ассоциированной с ННСТ. Поэтому из всего спектра внутрисердечных аномалий выделены и рассмотрены только те структурные аномалии сердца (САС), а также патология аорты, ассоциированная с ННСТ, по которым в литературных источниках накоплены значимые данные, представляющие интерес для практикующего врача.

Основная цель настоящего издания – акцентуация на кардиологических аспектах ННСТ, сближение сложившихся подходов к диагностике и тактике ведения пациентов ННСТ-обусловленной патологией аорты и САС, принятые международным медицинским сообществом и в России, с подходами, которые могут быть реализованы в нашей стране.

Наконец, в этом документе перечислены основные пробелы в доказательствах для многих ситуаций для того, чтобы очертить основные направления для дальнейших исследований.

3. Определения и терминология

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и / или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушениями морфогенеза соединительной ткани (СТ). В настоящее время описано более 250 синдромов ННСТ [3].

Выделяют синдромные моногенные формы с согласованными критериями и несиндромные формы мультифакториальной природы (рис. 1).

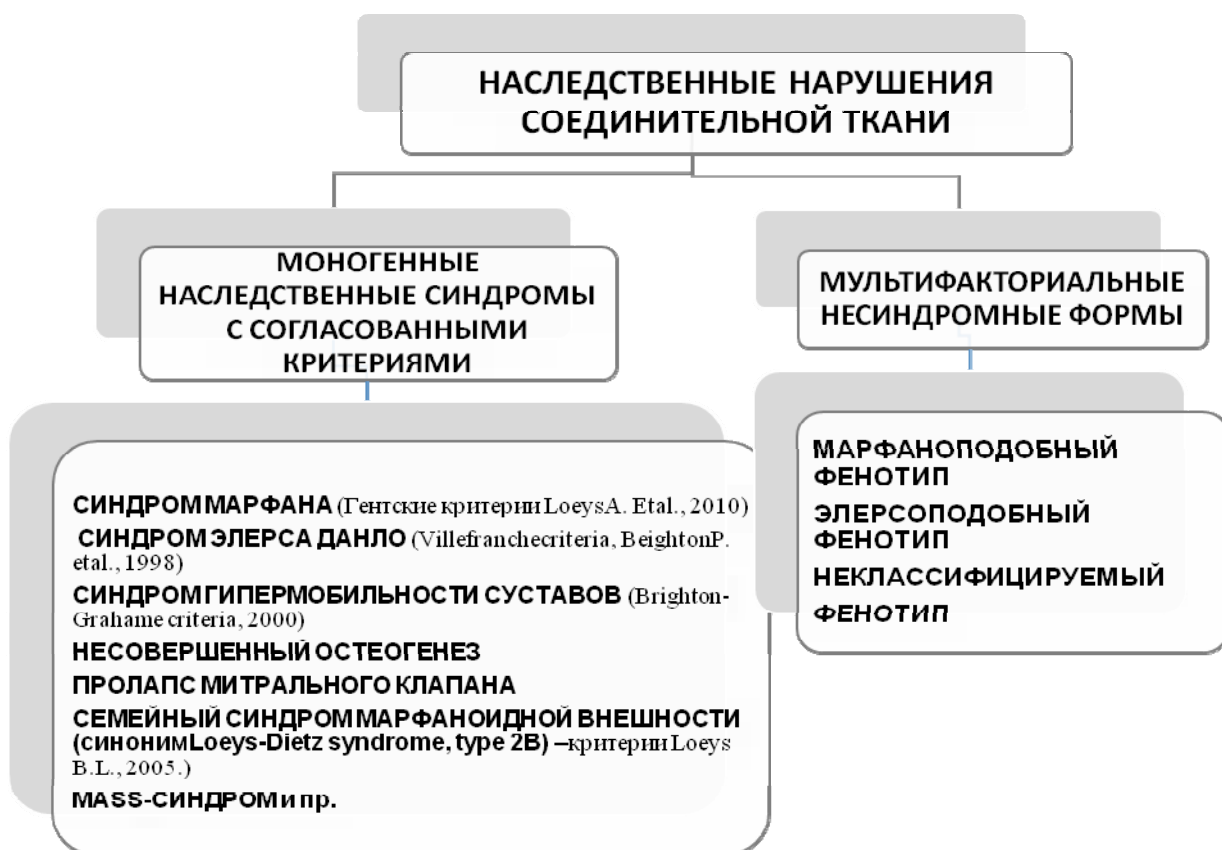


Рис.1 – Современные представления о структуре наследственных нарушений соединительной ткани

Помимо традиционно сложившихся подходов с выделением трех классических фенотипов (марфаноподобный, элерсоподобный и неклассифицируемый) (рис.1), рядом авторов рассматриваются марфаноидная внешность, доброкачественная гипермобильность суставов и неклассифицируемый фенотип.

Моногенные наследственные синдромы - синдромы с известными согласованными диагностическими критериями, большинство из которых имеет молекулярно-генетическое подтверждение.

Многофакторные нарушения соединительной ткани – гетерогенная группа заболеваний, обусловленных вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса СТ, полигенной многофакторной природы, объединенная в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков.

Порок развития – отклонение органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям функции. Пороки развития наблюдают как самостоятельные нозологические формы и в сочетании с другими признаками системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) при моногенных синдромах ННСТ.

Малые аномалии развития (МАР) – наследуемые или врожденные отклонения от нормального анатомического строения органов, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, при определенных условиях приводящие к нарушению функции. К *внешним* МАР относят аномалии развития костно-скелетные, мышечные, эктодермальные; к *висцеральным* - изменения строения органа зрения, сердечно-сосудистой и респираторной системы, органов брюшной полости, мочевыделительной и репродуктивной систем.

Малые (структурные) аномалии сердца являются проявлением МАР со стороны сердечно-сосудистой системы [4].

Аневризма аорты – расширение ее на 50 % по сравнению с нормой, которая определяется, исходя из возраста, площади поверхности тела, метода исследования и измеряемого участка аорты.

Корень аорты (КА) - внутрисердечная структура с особой морфологией, которая принимает участие в формировании фиброзного каркаса сердца и является продолжением выносящего тракта левого желудочка.

Тубулярная часть восходящей аорты – часть восходящей аорты от синотубулярного гребня до дуги аорты

Дуга аорты – часть восходящей аорты от устья брахицефального ствола до подключичной артерии.

Острый аортальный синдром (ОАС) (острые синдромы грудной аорты) - определяется как внезапно возникшие ситуации с похожими клиническими характеристиками, с поражением аорты. Может привести к образованию интрамуральной гематомы (ИМГ), пенетрирующей аортальной язве (ПАЯ) или к разделению слоев стенки аорты, приводящему к рассечению аорты (РА) или разрыву грудной аорты.

Расслоение аорты (син. Диссекция) - определяется как разрушение среднего слоя стенки аорты, спровоцированного внутрестеночным попаданием

крови, с результирующим разделением слоев стенки аорты и последующим формированием истинного или ложного просвета, с или без сообщения между ними.

Расслоение Stanford тип А (тип I-II по DeBakey) - диссекция, вовлекающая восходящую аорту между аортальным клапаном и брахиоцефальным стволом (восходящее рассечение - Стэнфордский тип А)

Расслоение Stanford типа В (тип III по DeBakey) – диссекция в нисходящей грудной аорте (не затрагивающая восходящую аорту), расположенная дистальнее отхождения левой подключичной артерии (нисходящее рассечение - Стэнфордский тип В).

Острое расслоение аорты – состояние течения болезни <14 дней.

Хроническое расслоение аорты – состояние хронического течения болезни

Синдромные формы аневризмы (расслоения) грудной аорты (сАРГА) – аневризмы, имеющие генетическую предрасположенность к их формированию (детерминированность) и выступающие как часть генетического синдрома (например, при синдроме Марфана (МФС), Луиса-Дитца (ЛДС) и др.) или плейотропного проявления при других классифицированных (дифференцированных) заболеваниях моногенной природы. При указанных синдромных наследственных формах АРГА отмечается преимущественное вовлечение восходящего сегмента грудного отдела аорты у лиц молодого возраста на фоне множественных аномалий строения и нарушения функции других органов и систем, на основе которых сформированы их диагностические критерии.

Несиндромные формы или семейные АРГА (нсАРГА) / Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections, fTAAD - клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, общей характеристикой которых является системная патология соединительной ткани, предрасполагающая к преимущественному поражению грудной аорты. Диагностируются на основании положительного семейного анамнеза АРГА у более чем у одного члена семьи в отсутствие клинических синдромных признаков МФС, ЛДС, ЭДС сосудистого типа и др. известных синдромов [5].

Спорадические семейные формы АРГА (спАРГА) – изолированные АРГА в отсутствие синдромных признаков классических ННСТ при единичных случаях аневризмы в семье.

3.1. Проблемные и актуальные вопросы

Расширение области применения медицинской генетики в области кардиологии обозначило проблему пограничного расширения, аневризм и/или расслоения грудной аорты (АРГА) абсолютно отличную от ранее рассматриваемых форм аортопатий.

Изначально искусственное разделение аорты на грудной и брюшной отделы сохраняло рациональное звено с традиционной клинической тактикой их ведения кардио- и ангиохирургами соответственно. Впоследствии, в европейских рекомендациях 2014 года подчеркивается ценность комплексного подхода к изучению аорты как целостного органа [1], однако сами авторы рекомендаций утверждают, что дихотомическое выделение изолированной патологии грудной аорты в ряде случаев сохраняет целесообразность, как с академической, так и с практической точки зрения.

Во-первых, изолированный фокус взглядов на грудной аорте является следствием облигатного риска формирования аневризмы корня аорты у лиц молодого возраста при определенных синдромных формах ННСТ. Следствием чего, формирование АРГА, стало опорным диагностическим критерием ряда генетических синдромов (синдрома Марфана (МФС), Луиса-Дитца (ЛДС), MASS-фенотипа) и др. марфаноподобных (“Mafan-like”, “overlap”) фенотипов / состояний, которые в настоящее время рассматриваются как «синдромные» формы АРГА.

Во-вторых, относительно недавно стали выделять вторую большую категорию АГА, при которых аорта поражается изолированно, не имея четко обозначенных клинических характеристик. Это «несиндромные» или «семейные» формы АРГА (*Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections, fTAAD*), которые требуют специфических знаний по тактике ведения, проведения сложной дифференциальной диагностики. Особенно трудны для диагностики единичные случаи выявления аневризмы в семье – при т.н. «изолированных» аневризмах. Указанные генетические АРГА зачастую могут проявляться изолированно, и, что особенно важно, на фоне «немного» течения в отсутствие распознаваемых этиологических, клинико-фенотипических и генетических факторов риска.

По современным представлениям, в каждом ¼ случае развитие АРГА – это результат генетической предрасположенности [6, 7, 8], близкий к абсолютному показателю – 100% у лиц молодого возраста.

Вместе с тем, на практике врач ориентирован на выявление традиционных факторов риска атеросклеротического поражения аорты, при

этом зачастую упуская или, что бывает чаще, недооценивая этиологическую принадлежность аневризмы к наследственным формам.

Упущение генетического компонента (диагностики) приводит к несвоевременной диагностике начального проявления аневризмы – дилатации, которая начинается при значительно меньших размерах, чем в популяции.

При «генетических аортопатиях», не существует безопасного размера аорты. Расслоение или разрыв могут происходить уже при диаметре 40-45 мм, что гораздо меньше предельно допустимых размеров аорты - 55 мм и более, по достижении которых обычно принято приглашать для консультации кардиохирургов [9].

Крайне актуальна ситуация риска расслоения (диссекции) аорты без формирования первичной аневризмы при определенных мутациях в гладкомышечных клетках аорты [10]. Помимо угрозы АРГА, у пациентов, к примеру, с мутациями АСТА2, повышен риск других ранних кардиоваскулярных событий на фоне заболеваний сосудов в цереброваскулярной системе (ранние ишемические инсульты, болезнь Мойя-Мойя, аневризмы сосудов головного мозга), раннее поражение коронарных артерий [11].

Наряду с заболеваниями коронарных и периферических артерий, заболевания аорты вносят вклад в широкий спектр заболеваний артерий, включающий не только хронические аневризмы аорты, но и разнообразные формы острого аортального синдрома (ОАС). Учитывая многоплановость и отдельное направление по изучению сосудистых катастроф, в данных рекомендациях рассматриваются только их клинические характеристики без детализации тактики визуализации и ведения.

В последние десятилетия отмечается увеличение смертности в молодых возрастных группах до 45 лет от АРГА, особенно среди мужчин. По современным данным сердечно-сосудистый риск расслоения и разрыва аорты при МФС и близких ему состояний составляет 1–2 % от всех смертельных исходов в промышленно развитых странах, являясь причиной смерти в 50 тыс. случаев в год [12].

Широкая распространенность (> 40%) ННСТ среди населения отягощает течение сердечно-сосудистой патологии и ухудшает кардиоваскулярный прогноз [13]. Поэтому проблема профилактики кардиоваскулярной патологии у пациентов с различными формами АРГА, ассоциированными с ННСТ, стоит особенно остро. Кроме того, АГА, все чаще являются случайными находками, в связи с чем в Европе прогрессивно распространяются программы первичного скрининга и профилактических мероприятий, которые играют важную роль в предотвращении последующих осложнений.

Публикация 2001 года Рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) по расслоению аорты (РА) стало одной из первых документов в мире, касавшимся заболеваний аорты, и была одобрена Американским Кардиологическим Колледжем (ACC) [14]. Начиная с того времени произошло существенное улучшение методов визуализации аорты, особенно вследствие развития мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Рост объема информации о новых эндоваскулярных и хирургических подходах наблюдается большей частью в течение последних 10 лет [15]. Опубликованы данные множества регистров, включая Международный Регистр острого РА (International Registry of Aortic Dissection — IRAD) [16] и Германского Регистра острого РА типа А (German Registry for Acute Aortic Dissection Type A — GERAADA) [17], экспертные соглашения [18, 19], включая последние рекомендации по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями грудной аорты, выпущенные рядом американских [15, 20] и европейских [Ошибка! Залка не определена.] обществ, а также общемировые и локальные популяционные исследования и статьи [21, 22, 23, 24]. В вышеперечисленных документах акцент сделан на быстрые и эффективные стратегии диагностики и лечения аневризм аорты, включая медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические подходы, которые часто комбинируются. Дополнительно, обсуждаются аневризмы и РА при врожденных аномалиях и генетических заболеваниях аорты.

Пристальное внимание медицинской общественности к генетическим аортопатиям существенно возросло только в последние годы, в связи с расширением возможностей молекулярно-генетического скрининга. Впервые в 2013 году на Международной научной конференции в Монтальчино (Италия) по инициации Канадской ассоциации синдрома Марфана принимается новая классификация генетических аортопатий при наследственных синдромных и несиндромных АГА.

В результате создания в Европе регистра пациентов с МФС, АГА, организации их наблюдения, своевременной диагностики и лечению осложнений, удалось достичь увеличения средней продолжительности жизни пациентов с грудными аневризмами до среднестатистических. *К сожалению, в Республике Беларусь база данных с синдромными ННСТ, в том числе пациентов с МФС отсутствует.*

Наряду с широким внедрением в терапевтическую тактику лечения АГА β -адреноблокаторов, практический врач слабо ориентирован на применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности, сартанов. В частности, рассматривается возможная польза от дополнительного назначения *лозартана* - антагониста рецепторов I типа ангиотензина II (АРА), вовлеченных в общие пути трансдукции внеклеточных

сигналов от таких лигандов, как ангиотензина II – медиатора прогрессирования аневризмы аорты, и трансформирующего фактора роста- β (TGF β), что предопределяет новые потенциальные терапевтические молекулярные мишени при генетических аортопатиях [25, 26 , 27].

Таким образом, опыт ведения пациентов с МФС, с сАРГА и нсАРГА доказывает возможность достижения значительных положительных результатов при адекватной курации данной категории пациентов. Однако в клинической практике вышеуказанные терапевтические стратегии чаще недооцениваются.

Вместе с тем, своевременная постановка диагноза (выявление наследственных сАРГА и нсАРГА), уточнение факторов риска неблагоприятного прогноза, адекватное терапевтическое и своевременное хирургическое лечение дают шанс пациентам с высоким риском АРГА на улучшение жизненного прогноза [28, 29, 30].

Достижение указанных целей возможно при доведении знаний о наследственных формах АРГА до широкого круга врачей.

До настоящего времени не решен вопрос расширения восходящего отдела аорты с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК). Многими кардиологами, врачами функциональной диагностики ДАК / бicuspidальный клапан аорты, расценивается как изолированный порок сердца. Как следствие – на практике отсутствует определенная настороженность в отношении вероятного расширения грудной аорты у пациентов с ДАК.

В настоящее время принято рассматривать ассоциированное расширение восходящей аорты с ДАК как отдельное заболевание, имеющее генетическую детерминированность и свой отличный прогноз. Не случайно критерии, рекомендуемые в настоящее время к применению для определения показаний к хирургическому лечению данной категории пациентов, более жесткие, чем при аневризмах восходящей аорты с трехстворчатым АК. Проблема ассоциированного с ДАК расширения аорты рассмотрена с различных точек зрения европейского и американского руководств с вынесением обобщенных ключевых положений, направленных на улучшение оказания помощи данной категории пациентов с позиции кардиолога и кардиохирурга.

Наиболее широко принятое определение малые аномалии сердца (МАС) - *наследственно обусловленные или врожденные структурные изменения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающиеся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями [31].*

Одни исследователи к МАС причисляют любые аномалии, выявляемые при морфологическом исследовании, другие рассматривают ее как клинко-эхокардиографическое понятие, включающее именно те аномалии, которые удается выявить прижизненно в процессе полипозиционного ЭхоКГ исследования (Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., 1997).

Не отрицая актуальность термина и определения «малых аномалии сердца» нельзя не отметить дискутабельности отдельных положений - «клинически значимое нарушение», «грубые нарушения гемодинамики», которые не вполне соответствуют современной международной терминологии.

В англоязычной литературе термин МАС не используется как единое понятие, позволяющее объединить все гемодинамически малозначимые аномалии соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца [31]. Наиболее часто применяются термины "*cardiac abnormalities*", "*structural heart anomalies*", "*cardiac anomalies*", "*morphological abnormalities*" и "*structural cardiac abnormalities*". Нозологически это в большинстве случаев аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), открытое овальное окно (ООО), удлиненный евстахиев клапан, сеть Киари, вторичный дефект межпредсердной перегородки и пролапс митрального клапана (ПМК).

Мы посчитали возможным использовать термин «структурные аномалии сердца» (САС) как более общий, позволяющий избежать ограничений, имеющих в определении «МАС», акцентируя основное внимание на доказанной клинической значимости той или иной внутрисердечной структуры, что определило перечень обсуждаемых САС.

Примером может служить ПМК, который обоснованно может быть отнесен к САС. Вместе с тем, в качестве МАС ПМК рассматривается как диагноз при исключении классифицируемых ННСТ и первичного семейного миксоматозного / немиксоматозного ПМК при определенных эхокардиографических параметрах - пограничное пролабирование створок без их утолщения и значимой митральной регургитации. В тоже время, ПМК в качестве МАС нередко сопровождает другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы. Дополнительный нюанс – это возможность прогрессирования с возрастом исходно незначимого ПМК. Исходя из вышесказанного рассмотрение ПМК в соответствующем разделе издания во всех возможных проявлениях, не противоречит поставленным целям.

Еще один «открытый» вопрос – это классификация САС. Следует констатировать, что современный уровень знаний не позволяет полностью структурировать классификацию САС.

Первые описания принадлежат патологоанатомам. Однако толчок к изучению клинической значимости морфологических отклонений в развитии

сердца и аорты связан с широким внедрением в клиническую практику эхокардиографии и активным изучением проблемы ННСТ. Сегодняшние накопленные знания – это результат научных исследований клиницистов, специалистов по сонографии, патоморфологов и генетиков.

Первая классификация МАС, основанная на данных Эхо-КГ, была предложена Гнусаевым С.Ф. и Белозеровым Ю.М. в 1997г. Она включала 29 аномалий, которые были распределены преимущественно по анатомическому принципу. В последующем такой анатомический подход подвергся критике, но и иные дополнения к классификации, к примеру, градация МАС по этиологии, не прижились в клинической практике.

Вместе с тем, работая над материалом и ставя во главу угла клиническое значение той или иной САС, мы пришли к выводу, что в ряде случаев объединение ограниченного числа САС возможно по анатомическому, этиологическому принципу и однотипностью клинических осложнений. Поэтому были выделены *предсердные САС – АМПП, ООО, ЕК, сеть Киари, отдельно - пролапсы клапанов и АТАК*. Несомненно, что в процессе дальнейших научных исследований и накопления данных, этот перечень будет расширяться и дополняться, особенно с учетом прогресса визуализационных технологий.

Совершенствование эхокардиографической диагностики, а также проведение многоцентровых исследований должны способствовать выработке единого мнения по эхокардиографическим критериям той или иной САС. Примером САС, имевшей самые различные количественные параметры, является АМПП.

Аналогичная ситуация касается разноречий в стратификации риска при САС. Так, кардиотромбоэмболические осложнения характерны для ООО, АМПП, сети Киари. Однако частота этих осложнений и доказательная база существенно различаются.

Обоснованный интерес представляет разработка проблемы АТАК, который уже достаточно обоснованно можно рассматривать как предиктор раннего склеротического поражения АОК, что открывает новое направление в решении этой сложной проблемы.

Анализ имеющихся данных указывает на необходимость разграничения перечня (классификации) МАС у детей и взрослых, так как некоторые из них (например, ООО, Евстахийев клапан) расцениваются до определенного возраста как вариант нормы детского организма, но сохраняясь в зрелом возрасте, могут иметь значимые клинические проявления.

Учитывая имеющиеся национальные рекомендации, вопросы общей диагностики ННСТ в данном издании не обсуждались. Вместе с тем, рассматривая частные вопросы кардиологических и сосудистых проблем мы

исходили из системности поражения СТ и общих патогенетических механизмов развития этой патологии.

На сегодняшний день не представляется возможным однозначно ответить в каждой клинической ситуации – имеем мы дело с изолированной САС или следствием системного дефекта СТ (наследуемые моногенные заболевания или заболевания мультифакториальной природы). Нет возможности генетического типирования каждой нозологической единицы. Вместе с тем, накопившаяся информация о самостоятельном клиническом значении ряда САС требует к себе пристального внимания со стороны практикующих врачей вне зависимости от того выражена или нет системность поражения. С другой стороны, выявление определенных САС не должно рассматриваться как эхокардиографическая находка, а требует оценки пациента с позиций имеющихся фенотипических критериев ННСТ для своевременной диагностики определенных ННСТ, при некоторых из которых течение САС имеет более неблагоприятный прогноз.

Таким образом, опираясь на опыт российских коллег, мы постарались обобщить анализ зарубежной литературы последних 5 лет, приблизить и интегрировать данные исследований зарубежных центров в отечественную практическую деятельность.

3.2. Основные литературные источники.

Для написания руководства использовались следующие основные публикации:

1. Руководство по диагностике и лечению заболеваний аорты Европейского общества кардиологов 2014 года [1].
2. Руководящие принципы ЭхоКГ-оценки ДМПП и овального окна Американского общества эхокардиографии и общества сердечной ангиографии и интервенций 2015 года [³²].
3. Руководство по ведению пациентов с клапанными заболеваниями сердца Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца 2014 года [³³].
4. Руководство по лечению клапанных заболеваний сердца Европейского Общества Кардиологов / Европейской Ассоциации кардиоторакальной Хирургии 2012 года [³⁴].
5. Рекомендации по эхокардиографической оценке структур сердца у взрослых: обновленная информация Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации 2015 года [³⁵].

6. Руководство по сердечному УЗИ при выполнении контрастной эхокардиографии: сфокусированное на обновлении Американского общества по эхокардиографии 2014 года [³⁶].
7. Руководство по диагностике и лечению больных с заболеваниями грудной аорты 2010 года [³⁷].
8. Международные рекомендации диагностики синдрома Марфана – Гентские критерии (в ревизии 2010 года) [³⁸].
9. Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани 1988 года. (*Beighton P. et al., 1988*).
10. Международные рекомендации диагностики синдрома Элерса – Данло – Вильфраншские критерии 1998 года [³⁹].
11. Международные рекомендации диагностики синдрома гипермобильности суставов – Брайтонские критерии 1998 года в последующей их ревизией R. Graham 2000 года [⁴⁰].
12. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) 2012 года. *Разработаны комитетом экспертов секции «Соединительно-тканые дисплазии сердца» ФГБУ ФЦСКЭ им. академика В.А. Алмазова при Российском кардиологическом обществе* [⁴¹].
13. Российские рекомендации «Наследственные и мульти-факториальные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций 2015 года. *Разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов* [⁴²].
14. Белорусские национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани» *при Белорусском обществе кардиологов, 2015 г.* [⁴³].
15. Земцовский Э.В. и соавт. Цикл работ по наследственным нарушениям соединительной ткани [31].
16. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. и соавт. Цикл работ по дисплазии соединительной ткани.
17. Руководство для врачей по дисплазии соединительной ткани 2012 года [⁴⁴].
18. Национальное руководство по наследственным болезням 2012 года [⁴⁵].

4. ПОГРАНИЧНОЕ РАСШИРЕНИЕ, ДИЛАТАЦИЯ, АНЕВРИЗМА И РАССЛОЕНИЕ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

4.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аневризма аорты, в совокупности брюшного и грудного отделов, является причиной смерти от 1% до 2% всего населения западных стран [46]. Заболеваемость АГА составляет $\approx 10,4$ на 100 000 чел./год. [47]. Не исключается, что острая аортальная диссекция может замаскировать острый инфаркт миокарда и истинные цифры заболеваемости могут быть значительно выше [48].

Статистические данные о распространенности генетических аортопатий неоднородны и немногочисленны. Согласно литературных данных 20-25% всех случаев АРГА - результат генетической предрасположенности [49, 50, 51, 52, 53].

Ежегодное число вновь выявленных АГА составляет $\sim 3,2 - 5,3$ случаев на 100 000 населения, с преобладанием локализации в восходящем отделе и дуге аорты ($\sim 67\%$) [54].

Согласно национальным статистическим отчетам США заболевания аорты входят во второй десяток в списке ведущих 113 причин смертельных исходов [55]. В обзоре *Global Burden Disease* за период с 1990 по 2010 гг. отмечен рост смертности от аневризмы и расслоения аорты с 2,49 до 2,78 на 100 000 человек в год, особенно среди мужчин [1].

Актуальных данных по эпидемиологии рассечений аорты (РА) мало. По данным Oxford Vascular study, заболеваемость РА оценивается в 6 случаев на 100 000 чел./год. Заболеваемость РА и смертности выше среди мужчин [56].

Гендерные и этнические различия по рассечению и разрыву аорты для генетических форм АРГА не установлены.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. Удельный вес генетически детерминированных АРГА составляет 20-25%, что предполагает более высокую распространённость, чем принято считать на практике. Трудности статистического анализа обусловлены недостаточной информированностью практического врача о наследственных формах АРГА; отсутствием или крайне ограниченными возможностями молекулярно-генетической диагностики.

4.2. НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И МОРФОЛОГИЯ КОРНЯ И ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Корень аорты состоит из поддерживающих структур для фиксации створок клапана и является своеобразным мостом между левым желудочком

(ЛЖ) и восходящей аортой. Анатомические части КА имеют морфологические отличия как от тубулярной части аорты, так и друг от друга.

Корень аорты включает пять компонентов: фиброзное кольцо аортального клапана (ФК АоК), створки аортального клапана, синусы Вальсальвы, треугольные пространства (межстворчатые треугольники) Генле и синотубулярное соединение или гребень (СТГ) (рис. 2.1) [57].

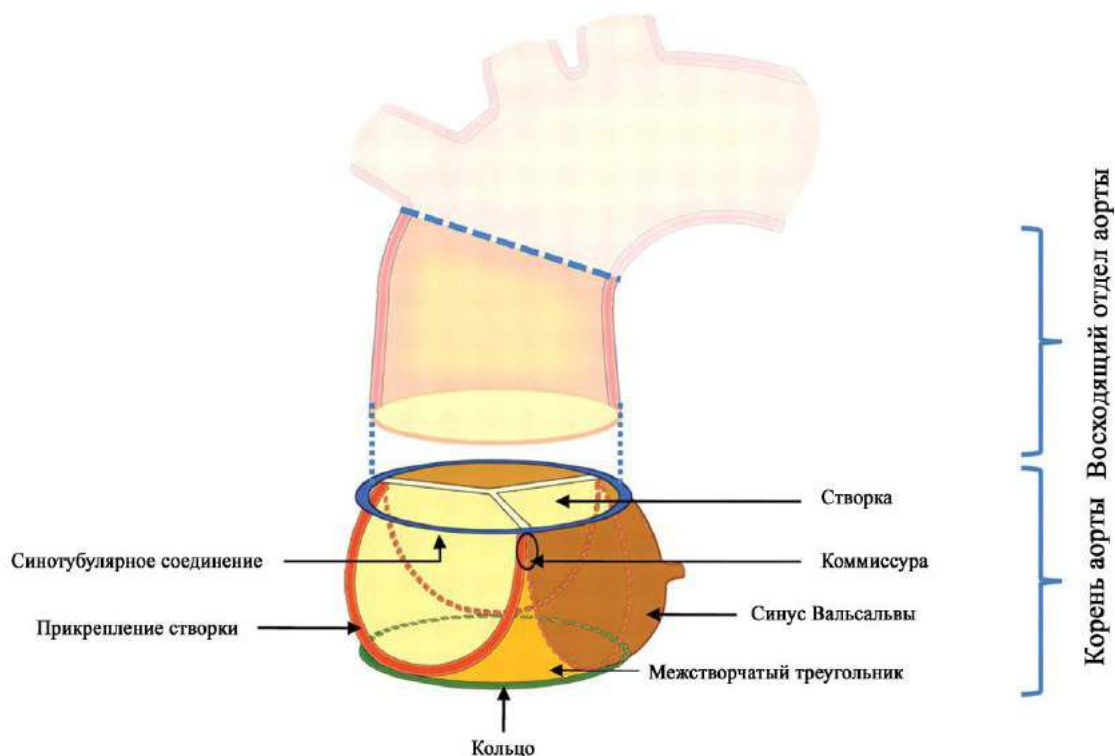


Рис. 2.1 - Аортальный клапан: три створки; корень аорты – все компоненты: синусы Вальсальвы, синотубулярное соединение, фиброзное кольцо, прикрепление створок, створки, межстворчатые треугольники.

У здоровых взрослых людей диаметры корня аорты обычно не превышает 40 мм. Размер аорты зависит от группы факторов, включающей в себя пол, возраст, площадь поверхности тела и артериального давления [58, 59, 60, 61, 62, 63].

Тубулярная часть восходящего отдела аорты, относится к артериям эластического типа, характеризуется выраженным развитием в средней оболочке эластических структур, что позволяет растягиваться при систоле сердца и возвращаться в исходное положение во время диастолы.

При сравнении различных отделов аорты наблюдается прогрессивное / постепенно конусообразное уменьшение её диаметра от синусов Вальсальвы к бифуркации.

Гистология стенки аорты. Гистологически стенка аорты состоит из трех слоев: интимы, туники меди и адвентиции.

Интима выстлана сплошным слоем эндотелиальных клеток. В отсутствие формальной внутренней эластической мембраны, отростки этих клеток соединяют интиму со средней оболочкой.

Средняя оболочка - самый прочный компонент аортальной стенки, структурными компонентами которой являются эластические и коллагеновые волокна (составляют по отдельности по 20-30% общего объема стенки аорты). Гладкомышечные клетки (ГМК) – единственные клетки меди (5%), являются источником всех составляющих этого слоя. Функционально ГМК клетки аорты взаимосвязаны с эластическими пластинами и играя роль круговых мышц.

Эластические пластины представляют собой концентрически расположенные фенестрированные мембраны (ламеллы), собственные волокна которых переплетаются. Слои удерживаются вместе межламеллярными соединительными волокнами. Как ламеллярные, так и соединительные эластические волокна окружены сетью тонких коллагеновых волокон.

Существует концепция ламеллярной единицы средней оболочки аорты. Она состоит из двух параллельных эластических пластин, соединяющих их эластических волокон, ГМК, а также коллагеновых волокон I и III типов и протеогликанов, заполняющих пространство между пластинами.

Другая составляющая средней оболочки аорты – микрофибриллы. Главный их компонент - гликопротеин, фибриллин, молекулярные цепочки которого образуют сеть отдельных волокон, окружающих аморфный эластин меди аорты.

Адвентиций состоит из рыхлой соединительной ткани с небольшим количеством эластических волокон, мышечных клеток и макрофагов. Самые наружные эластические ламеллярные пластинки отделяют медию аорты от тонкого адвентициального слоя.

Vasa vasorum, берущие начало от сети сосудов, расположенной в адвентиции, пронизывают наружную треть меди и разветвляются между наружным и средним ее слоями. Именно в этом месте и развивается расслоение.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- ✓ Корень аорты - собирательный термин, наиболее полно отражающий морфофункциональные особенности дистального сегмента выходного тракта левого желудочка, АОК и проксимального сегмента восходящего отдела аорты.
- ✓ Учитывая, что КА является запирающим элементом выходного тракта ЛЖ, целесообразно изучение данной структуры как единого анатомо-функционального комплекса.

4.3. Этиология, факторы риска развития

Выделяют факторы риска *классические* и обусловленные *наследственным* компонентом.

Классические: артериальная гипертензия, атеросклероз, травмы аорты, воспалительные заболевания, беременность. Дополнительно рассматривают ранее существующие заболевания аорты или АоК, перенесенные операции на сердце, курение, тупые травмы грудной клетки и использование наркотических препаратов (например, употребление кокаина и амфетаминов).

Наследственные (обусловленные наследственным компонентом):

- наличие наследственной предрасположенности (семейный анамнез заболеваний аорты);
- сопутствующие ННСТ;
- сопутствующие врожденные пороки / структурные аномалии сердечно-сосудистой системы (ДАК, открытый аортальный проток в анамнезе, АМПП, множественная артериальная извитость, ПМК и пр.);
- раннее начало заболевания коронарных и цереброваскулярных артерий;
- молодой возраст.

Синдромные АРГА выступают как часть генетического синдрома / сопутствующего плеiotропного проявления при синдромных моногенных ННСТ (синдром Марфана (МФС), синдром Луиса-Дитца (ЛДС) и др.). Формирование АРГА при указанных синдромных ННСТ у молодых лиц, отмечается преимущественно на фоне множественных аномалий строения других органов и систем.

Распространенность сАРГА с их ранним дебютом при наследственных синдромах составляет < 5% от всех форм аневризм.

В основе сАРГА лежат, как правило, *моногенные дефекты белков ВКМ*, наследуемые преимущественно по аутосомно-доминантному (АД) - и реже аутосомно-рецессивному (АР) типам наследования. Считается, что генетический паттерн сАРГА предполагает АД-тип наследования в 38%, Х-связанный - 23%, рецессивный – 27%, другие – в 11,5% случаев.

Большинство лиц с сАРГА имеют больных родителей, дети которых имеют 50% шанс унаследовать генетическую предрасположенность.

Сегодня известна большая группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов не только внеклеточных белков ВКМ (коллагены различных типов, фибриллин, тенаскин и пр.), но и мутацией генов трансмембранных протеинов (рецепторов ростовых факторов, матричных металлопротеиназ (ММП) и пр.), мутацией генов внутриклеточных или цитоплазматических белков (Smad-белки, филамин и пр.).

В таблице 2.1 приводятся примеры основных генетических синдромов / ННСТ, при которых АРГА является опорным диагностическим критерием и/или облигатным ассоциированным проявлением.

Семейные формы или несиндромные АРГА диагностируются в отсутствие классических клинических признаков синдромных ННСТ, т.е. в отсутствие известных генетических синдромов (МФС, ЛДС, ЭДС сосудистого типа и др.) [64] с подтвержденным заболеванием первой степени родства и доказательством АД-типа наследования [65].

Составляют ~ 20-25 % от всех форм АГА.

При единичных случаях аневризмы в семье - семейные нсАРГА расцениваются как *спорадические*. Соотнесение последней категории к несиндромным АРГА обусловлено ограниченными их проявлениями в аорте.

Семейная связь с поражением аорты у родственников первой линии встречается с частотой до 19-21 %.

Частыми и легко распознаваемыми факторами риска при нсАРГА, являются ассоциированные сердечно-сосудистые поражения:

- двустворчатый / бicuspidальный аортальный клапан (ДАК),
- открытый артериальный проток (ОАП)
- ранние окклюзивные цереброваскулярные заболевания.

Таблица 2.1 - Основные ННСТ, проявляющиеся формированием синдромных АРГА (гены и локусы, мутации, которые их вызывают, основные клинические признаки)

Заболевание	Тип наследования	Гены (экзоны)	Белки (специфические домены)	Хромосомный локус *	Фенотип MIM
Внеклеточные белки					
Синдром Марфана,	АД	FBN 1 COL1A2 (в 5 % случаев)	фибриллин-1; $\alpha 2$ цепи коллагена I типа	15q21.1	154700
Синдром атрофии (вялости) кожи / Cutis laxa, 1B тип	АР	EFEMP2	фибулин-4	11q13.1	614437
Элерс-Данло, IV тип	АД	COL3A1	$\alpha 1$ цепи коллагена III типа	2q32.2	130050
Трансмембранные протеины					
Синдром Луиса-Дитца, тип 1А (болезнь Ферлонга)	АД	TGFBR1	TGF β -R 1 (TGF- β рецептор типа 1)	9q22	609192
Синдром Луиса-Дитца, тип 2А	АД	TGFBR1	-----	9q22	608967
Синдром Луиса-Дитца, тип 1В	АД	TGFBR2	TGF β -R 2 (TGF- β рецептор типа 2 типа)	3p22	610168
Синдром Луиса-Дитца, тип 2В [#]	АД	TGFBR2	-----	3p22	610380
Синдром Луиса-Дитца, тип 4	АД	TGFB2	TGF β 2	1q41	614816
Синдром Луиса-Дитца, тип 5	АД	TGFB3	TGF β 3	14q24.3	615582

Синдром артериальной извилистости	АР	SLC2A10	транспортер глюкозы, тип 10	20q13.12	208050
Поликистоз почек	АД	PKD2	полицистин-2	4q21	173900
Внутриклеточные (цитоплазматические) белки					
Синдром Луиса-Дитца с остеоартритом, тип 3 ^δ	АД	SMAD3	MADG	15q22.33	613795
Синдром Луиса-Дитца с болезнью митрального клапана ^ε	АД	SMAD4	MADG	18q21.2	175050 -
Комбинированные кардиологические и неврологические нарушения [†]	АД	FLNA	Филамин-А	-	-
<p><i>Примечание:</i> * - информация в таблицах молекулярной генетики и OMIM могут отличаться от этого в другом месте в GeneReview с содержанием более актуальной информации; # - Раньше был известный как 2 тип синдрома Марфана; ^δ - SMAD3-связанный аневризмостеоартрит синдром; ^ε - частный вариант течения ювенального полипоза / синдрома наследственный геморрагической телеангиэктазии (см. по тексту); [†] - репертуар клинических проявлений настолько разнообразный, что затрудняет разграничить конкретные причинно-следственные связи и включает: перивентрикулярную узловую гетеротопию, X-сцепленную миксоматозную клапанную дистрофию, нейронную псевдообструкцию кишечника, терминальную костную дисплазию, синдромальные АРГА.</p> <p><i>Сокращения:</i> АД – аутосомно-доминантный; АР - аутосомно-рецессивный; COL3A1 – Collagen Type III, Alpha 1 (коллаген тип III типа, альфа 1; EFEMP2 – ген EGF (эпидермального фактора роста)-содержащий фибулино-подобный экстрацеллюлярный матриксный белок 2; FLNA – ген, кодирующий актин-связывающий белок филамин (filamin A); PKD 2 – ген, кодирующий белок полицистин-2 (polycystin) - представитель семейства TRP1 (transient receptor potential) ионных каналов; MADG (mothers against decapentaplegic homolog 3) - белок предшественник против 3 гомолога Decapentaplegic; SLC2A10 – ген, кодирующий солютабельный семейный белок переносчика глюкозы, тип 10; SMADs – внутриклеточные белки, служащие для трансдукции внеклеточных сигналов от лигандов в ядро, где они активируют транскрипцию гена (канонический каскад Smad белков); TGFB – трансформирующий ростовой фактор-β.</p>					

Мутации в генах, отвечающие за компартмент ВКМ и участвующих в развитии сАРГА (FBN1, TGFBR1 и TGFBR2 и др.) редко встречаются в семьях и спорадических пациентах с нсАРГА [66, 67].

Этиологическим моментом нсАРГА преимущественно являются недавно открытые мутации в генах, ответственных за *компоненты сократительного аппарата сосудистых ГМК аорты*. Занимают значительный удельный вес и еще недавно рассматривались как проблема дегенеративных / атеросклеротических форм АРГА.

Эффекты мутаций в основных генах нсАРГА идентифицированы следующим образом:

- Мутации в MYH11 (кодирующем тяжелую цепь миозина, образующуюся в ГМК) ассоциированы с АРГА и открытым артериальным протоком [68].

- Мутации в ACTA2 (кодирующем ГМК-специфичный альфа-актин) встречаются у больных с АРГА, имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульты и болезнь Моя-Моя [69,70].
- Мутации в MYLK (кодирующем киназу легкой цепи миозина) приводят к РА с незначительным расширением аорты или без такового [71].
- Мутации в PRKG1 (кодирующем PKG I, цГМФ-зависимую протеинкиназу типа I, которая управляет расслаблением ГМК и проявляется при АГА и острых РА у относительно молодых лиц [72].
- Мутации в MFAP (кодирующем микрофибрилл-ассоциированный гликопротеин 2 - компонент эластин-ассоциированных (фибриллин-содержащих) микрофибрилл ВКМ); проявляются формированием АГА (расслоение редко) с некоторыми перекрытием с синдромом Марфана для скелетных проявлений [73].
- Мутации в MAT2A (кодирующем каталитическую субъединицу внепеченочной метионин трансферазы, которая катализирует биосинтез S-аденозилметионина (AdoMet или SAM) из метионина и АТФ [74] – редкий генетический вариант АРГА, встречающийся в семьях с ДАК.
- Мутации в TGFBR1 / TGFBR2, кодирующих рецепторы трансформирующего фактора роста-бета 1 (TGFB-R1) или 2 (TGFB-R2), с преимущественно ограниченным поражением - аневризмой грудной аорты, без классических клинических проявлений ЛДС [75].

Таким образом, в настоящее время в рубрику семейных АРГА с известной молекулярной основой включают 7 заболеваний и, соответственно, ответственных целевых 7 генов. Дополнительно описываются два локуса на других хромосомах 5q13-14 (AAT2) и 11q23.3-24 (AAT1), однако их целевые гены не установлены [76, 77] (таб. 2.2).

Несиндромные АРГА демонстрируют, как уже указывалось, АД-путь передачи с большой клинической вариативностью / вариабельной экспрессивностью (особенно у женщин) и сниженную пенетрантность (частоту проявления гена в признаках).

Полная пенетрантность отмечается при мутациях в локусе AAT1.

Снижение пенетрантности наблюдается в семьях с мутациями в ACTA2, MYH11, TGFBR1, TGFBR2, MYLK и SMAD3 и в семьях с мутациями в локусе AAT2, в первую очередь у женщин.

Таблица 2.2 – Гены и локусы связанные с несиндромными / семейными АРГА (заболевания с известной молекулярной основой); классификация и тип наследования

Обозначение гена (альтернативные названия; символы) ОММ	Доля fTAAAD, отнесенная к мутациям в данном гене	Хромосомный локус *	Фенотип ОММ	Белок	Тип наследования
Неизвестный (AAT1,FAA1) # 607086	НД	11q23.3-24	# 607086	НД	АД
Неизвестный (AAT2,FAA2) # 607087	НД	5q13-14	# 607087	НД	АД
TGFBR2 (AAT3, MFS2 , LDS2B) # 190182	~ 3-4% 5-9 %	3p24.1	# 610168	TGFB-R 2(TGF-бета-рецептора типа 1)	АД
MYH 11 (AAT4, FAA4 + PDA) # 160745	~ 1-2 %	16p13.11	# 132900	β-МНС - миозин ГМК	АД
TGFBR1 (AAT5, ALK5 , LDS1A , MSSE)# 190181	~ 1-2 %	9q22.33	# 609192	TGFB-R 1(TGF-бета-рецептора типа 1)	АД
ACTA 2(AAT6, ACTSA , MYMY5) # 102620	10 – 14 %	10q23.31	# 611788	α-актин ГМК	АД
MYLK (AAT7) # 600922	~ 1%	3q21.1	# 613780	MLCK	АД
PRKG1 , PRKG1B , PRKGR1B (AAT8) # 176894	НД	10q11.2-q21.1	# 615436	cGKI-alpha.	АД
MFAP (AAT9) # 601103	НД	12p13.31	# 616166	MAGP2	АД

Примечание: * - информация в таблицах молекулярной генетики и ОММ могут отличаться от этого в другом месте в GeneReview с содержанием более актуальной информации.

Сокращения: ГМК - гладкомышечные клетки; НД – нет данных; [ACTSA](#) (alternative titles; symbols: actin, alpha-2, smooth muscle aorta; АСТА2) - альтернативные названия: актин, альфа-2, гладкомышечные клетки аорты; АСТА2; [ALK5](#), activin receptor-like kinase 5 - активин рецепторсвязывающая киназа; [FAA](#), familial aortic aneurysm – семейные аневризмы аорты; ААТ, aortic aneurysm thoracic – грудные аневризмы аорты; [LDS](#), Loeys-Dietz syndrome – синдром Луиса-Дитца; [MFS2](#), Marfan syndrome – синдром Марфана 2 типа; [MFAP](#), microfibrillar-associated protein 1 - микрофибрилл-ассоциированный гликопротеин; [MLCK](#) (myosin light chain kinase) - киназа, контролирующая контрактильную функцию ГМК легких цепей миозина; [MAGP2](#), microfibril-associated glycoprotein-2 - микрофибрилл-ассоциированный гликопротеин; [MSSE](#), multiple self-healing squamous epithelioma - множественная саможивляющаяся плоскоклеточная эпителиома; [MYMY 5](#), Moya-Moya disease – болезнь Мойя-Мойя; [PDA](#), patent ductus arteriosus - открытый артериальный проток; [PRKG1](#), protein kinase, cgmp-dependent, regulatory, type I - кодирующие цГМФ-зависимые регуляторные протеинкиназы, тип I.

Наиболее часто среди пациентов с нсАРГА отмечаются мутации в гене АСТА2 – 14% и TGFβR2 – в 5-9% случаев [78]. Мутации в других известных заинтересованных генах встречаются не чаще 1-2%.

Спорными остаются моменты о причастности к нсАРГА мутаций в гене FBN 1, частота которых до настоящего времени неизвестна [79;80]. Очевидна неоднородность и генетических локусов. Локус и гены, вовлекаемые при ААТ1 (FAA1) / ААТ2 (TAAD1) по настоящее время неизвестны [81].

На сегодняшний день ~лишь 20% среди нсАРГА приходится на мутации в известных генах, что подчеркивает довольно широкий их фенотипический спектр [82].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- ✓ Генетические заболевания, поражающие аорту, разделяются на две категории: синдромные и несиндромные.
- ✓ Обе формы, в целом показывают АД-тип наследования.
- ✓ Грудные аневризмы аорты, в отличие от АБА, более часто связаны с наследственными влияниями и реже показывают облигатные ассоциации с классическими сердечно-сосудистыми факторами риска.
- ✓ В основе инициирующих событий нсАРГА лежат молекулярные, тогда как в основе сАРГА – как правило, генетические дефекты.
- ✓ Синдромные и несиндромные формы АРГА зачастую имеют общий патогенетический фон, при этом на практике их генетическая основа остается часто нераспознанной.
- ✓ У молодых пациентов при отсутствии идентификации классических этиологических факторов риска АГА, в первую очередь должен рассматриваться наследственный компонент заболевания. Одновременно, подтверждается и/или исключается наличие двух категорий - синдромных и/или семейных несиндромных АРГА.

4.4. ПАТОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИНДРОМНЫХ И НЕСИНДРОМНЫХ (СЕМЕЙНЫХ) АРГА

Патогенетические механизмы АРГА множественны и сопряжены с мутацией генов, участвующих в сложных процессах сборки и распада компонентов ВКМ (коллагеновых и неколлагеновых белков (фибрилина, фибронектина, тенасцина и пр.), ферментов их биосинтеза (матричных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов, посттрансляционных энзимов коллагенового синтеза), генетическими и молекулярными дефектами белков, участвующими в регуляции морфогенеза СТ (факторы роста, их рецепторы, антагонисты, транскрипционные факторы) [83].

В целом, современные известные молекулярные аспекты нсАРГА и генетические дефекты сАРГА представлены тремя инициирующими событиями:

- наличием дефекта соединительной ткани (молекул внеклеточного матрикса);
- снижением TGF-бета сигналинга («TGFβ-парадокс»);
- нарушенной сократимости ГМК.

При всем перечисленном многообразии генов, вовлекаемых в вышеперечисленные множественные этиопатогенетические механизмы развития АДГА, будь это нарушения аномалии (депозиции и пр.) и/или эластических или коллагеновых волокон, и/или коллагеноподобных (фибриллярных) белков, регуляторов морфогенеза СТ и пр., *в настоящее время отмечают четко обозначенную позицию патологической активности молекулы трансформирующего ростового фактора-β (TGFβ), которая приобретает своеобразные черты «многоликости» с широким спектром клинических проявлений [84, 85, 86, 87, 88, 89] и особенно аортальных аневризм.*

Пространственная и временная активация мультипотентного цитокина TGFβ, играет важную роль в эмбриогенезе, развития и нормального гомеостаза СТ. Являясь модулятором клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза, TGFβ участвует в иммунной регуляции и индукции матричного синтеза множественных молекул ВКМ (фибронектина, коллагена, протеогликанов и пр.) [90, 91].

Важно подчеркнуть, что наряду с фибриллино-, коллагенопатиями, тесная связь TGFβ-сигнализацией обнаруживается и с целостностью эластических волокон [92, 93, 94].

Причинно-следственной связью и формированием АРГА с нарушениями в сигнализации TGFβ наблюдается:

- при нарушениях внеклеточной трансдукции TGFβ-сигналов (избыточная активность TGFβ1, мутации рецепторов TGFβ);
- при нарушениях внутриклеточной трансдукции TGFβ-сигналов (нарушения в сигнальных «downstream» путях TGFβ) через канонические (классические) или неканонические (неклассические) пути.

Мутации в генах, ответственных за нарушения в гладкомышечных элементах цитоскелета аорты, в частности компонентов сократительного аппарата сосудистых ГМК, являются ключевыми механизмами в моделях формирования нсАРГА (описание см. ниже).

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- ✓ Новые молекулярные аспекты несиндромных АГА и известные генетические дефекты синдромных форм АГА обеспечивают комплексное и более полное восприятие инициирующих событий АРГА, с выделением трех ключевых направлений:
- ✓ - «дефекта» компонентов ВКМ;
- ✓ - нарушенного TGF-бета сигналинга;

- ✓ нарушения в компонентах сократительного аппарата сосудистых ГМК
- ✓ Молекулярная генетика человека, показала причастность разнообразных цитокинов к патогенезу АРГА, где заметная роль отводится цитокину TGFβ. Пр
- ✓ частные молекулярные дефекты при нсАРГА позволяют выделять однородные молекулярные группы АРГА («молекулярные синдромы»).

4.5. ПАТОМОРФОЛОГИЯ И МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНЕВРИЗМ АОРТЫ

Общим гистологическим знаменателем формирования любой АРГА считается дегенеративный процесс в меди. Патогномоничный гистологический субстрат расслоения аорты при генетических аортопатиях - идиопатический кистозный некроз меди (Гзейля-Эрдхайма) с гистологически доказанной грубой дегенерацией эластических волокон, некрозом мышечных клеток и образованием кистозных пространств, заполненных мукоидным содержимым [95, 96]. Может наблюдаться небольшая воспалительная реакция.

В классической основе АРГА выделяют два типа очаговой дегенерации с преимущественным поражением *эластического* либо *мышечного* компонентов. *Нарушение эластогенеза* преобладает в молодом возрасте до 40 лет и, частично, свидетельствуют о врожденных формах АРГА. У пожилых пациентов отмечается преимущественная *утрата и дезорганизация ГМК*, иногда выступающая в форме «ламинарного некроза». Однако, при обоих типах повреждения в той или иной степени наблюдаются вторичные изменения, относительно ненормального расположения и пролиферации сосудистых ГМК в первом случае, или повреждение эластического компонента, как результат метаболического дефекта вследствие дегенерации ГМК, во втором случае. Также при обоих типах повреждения *vasa vasorum* расширены и лишены наружного поддерживающего каркаса, тем самым, приобретая склонность к разрыву.

Специфические анатомо-морфологических особенности при определенных наследственных аортопатиях. В классическом представлении при МФС патология аорты обусловлена аномалией фибриллина I типа - коллагеноподобного структурного белка, который направляет и ориентирует эластин в развивающейся аорте [97]. Гистологически 10–21% расслоений аорты и 43% расслоений всех сосудов, наблюдаемых при МФС, имеют грубую дегенерацию меди; а признаки кистозного медионекроза выявляются более чем на 50% площади стенки аорты. Нарушенные эластические свойства аорты, в свою очередь приводят к прогрессированию изменений жесткости стенок и расширению аорты [98]. Нарушение гомеостаза в эластических волокнах приводит к развитию высокопенетрантных аневризм корня аорты [99].

Аномалии, связанные с МФС, обычно влияют на все отделы аорты, хотя наиболее часто диссекция локализуется в грудном отделе аорты [100]. Наиболее часто локализуясь в восходящей аорте, кистозный некроз медики может быть обнаружен и на стенках брюшной аорты. Таким образом, МФС характеризуется восходящим рассечением (Стэнфордский тип А). Значительно реже аналогичные изменения могут возникать по типу нисходящего рассечения (Стэнфордский тип В).

Кистозная дегенерация медики также может быть ассоциирована с другими ННСТ, такими как синдром Элерса-Данло и пр.

Подобным образом, дегенерация медики, наблюдается при коарктации аорты и других врожденных заболеваниях, сопровождающих деформацию АК.

У пациентов с ДАК, описаны три модели / варианта расширения структур аорты, в соответствии с максимальным диаметром аорты на уровне синусов Вальсальвы, в надкоронарном отделе восходящей аорты, или на уровне синотубулярного соединения (цилиндрическая форма). Существует взаимосвязь между морфологией восходящей аорты и характером сращения створок клапана [101].

Многие «эластин-дефицитные» состояния, не всегда проявляются облигатным формированием фенотипических АРГА. К примеру, при синдроме cutis laxa, вызванном мутациями в генах эластина и дефицитом фибулина-5 - решающего медиатора эластогенеза, [102] АГА является крайне редким проявлением и не наблюдается у человека с доминантными и рецессивными формами. Характерна только патологическая извилистость артерий. Напротив, при данном синдроме, но уже вызванным дефицитом фибулина-4 (мутациями в гене EFEMP2), аневризмы сосудов (включая корень аорты) уже проявляются с высокой пенетрантностью [103]. Другой пример, когда при эластической псевдоксантоме, вызванной мутациями в гене ABCC6 в постнатальном периоде возникает эластическая фрагментация волокон в аорте, однако АГА обычно не развивается [104].

При «молекулярных синдромах» в большей степени отмечена и доказана значительная роль локального беспорядочного увеличения числа сосудистых ГМК с их дезорганизацией. К примеру, мутации в АСТА2 и МҮН11 связаны с наличием медиальной дегенерации, накоплением и дезорганизацией гладких миоцитов, напоминающей беспорядочность миоцитов при гипертрофической кардиомиопатии [105].

Таким образом, наследственные формы АГА обычно демонстрируют деструктивное матричное ремоделирование с фрагментацией эластина (дезорганизацию средней части оболочки), пролиферацию / потерю сосудистых ГМК и менее выраженный воспалительный компонент - без атероматоза и с накоплением протеогликанов.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

Особенности анатомо-гистологического строения корня аорты и восходящего отдела, изменчивость ее морфологии под влиянием различных генетических аномалий при наследственных заболеваниях, и условия ее функционирования под большим давлением определяют ее предрасположенность к диссекции и разрывам.

Обе формы АРГА (дегенеративные и генетические), наряду с хромосомными / генетическими и «молекулярными синдромами» при наследственных АРГА, демонстрируют кистозный медианекроз, что исключает использование гистологического заключения для верификации точного диагноза.

Гистологический субстрат кистозного медианекроза и его разновидностей в настоящее время не может рассматриваться как специфический для расслоения аорты.

Причины, по которым при одинаковых степенях дегенерации в одних случаях развивается РА, а в других – нет, остаются неизвестными.

У пациентов, не страдающих известными в настоящее время, либо предполагаемыми ННСТ, дегенерация медики, прежде всего обусловлена «износом» аорты при старении и особенно при артериальной гипертензии. И, напротив, традиционные гистологические исследования медики аорты пациентов с теми или иными ННСТ, обычно выявляют заметную дегенерацию. Однако это в настоящее время не считается патогномоничным для данных аномалий. Лишь субмикроскопические повреждения, напрямую связанные с нарушениями синтеза, сборки и встраивания эластических либо коллагеновых компонентов средней оболочки аорты, отвечают этому условию.

При классическом ННСТ - синдроме Марфана, расширение аорты, как правило, максимально на уровне синусов Вальсальвы, и ответственно за аннуло-аортальную эктазию. Схожий характер поражения аорты наблюдается и у пациентов с марфаноподобными состояниями.

4.6. КЛАССИФИКАЦИЯ

Генетические «аневризматические» болезни классифицируют на 3 основные группы:

1. Синдромные формы АРГА

1.1. синдром Марфана (следствие мутации в гене FBN1);

1.2. Луиса-Ддитца синдром (следствие мутации в гене TGFBR1 / TGFBR2);

1.3. синдром артериальной извилистости, СИА / arterial tortuosity syndrome, ATS (следствие мутации в гене SLC2A10);

1.4. рецессивная форма дерматолита Алибера (cutis laxa) I типа (следствие мутации в гене фибулина – 4 / FBLN4).

1.5. SMAD3-ассоциированный аневризма-остеоартрит синдром / a SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome (OAS).

2. Несиндромные формы или семейные АРГА (см. таб 2.2).

3. Спорадические формы АРГА.

Патогенетическая классификация наследственных заболеваний грудной аорты (генетические аортопатии) (*Канадская ассоциация Марфана, Montalcino Aortic Consortium, 2013*).

Подразделяют на обусловленные:

- наличием дефекта / мутации генов, ответственных за синтез / распад компонентов ВКМ;
- наличием дефекта / мутации генов, вовлечённых в патологическую модуляцию TGF-бета сигнализации;
- наличием дефекта / мутации генов, ответственных за компоненты сократительного аппарата сосудистых ГМК аорты.

Классификация АРГА в МКБ X пересмотра:

- I71 (Аневризма и расслоение аорты).
- I71.1 Аневризма грудной части аорты разорванная;
- I71.2 Аневризма грудной части аорты без упоминания о разрыве.

Классификация АРГА по Stanford (представлена на рис. 2.2.) [106].

- Стэнфордский тип А: Расслоение включает восходящую аорту (восходящее рассечение).
- Стэнфордский тип В: Расслоение включает нисходящую аорту / дистальнее отхождения левой подключичной артерии (нисходящее рассечение).

Для генетических АРГА патогномичен и наиболее неблагоприятен в отношении прогноза первый вариант (тип А).

Классификация АРГА DeBakey (по распространенности) (рис. 2.2) [1Ошибка! Закладка не определена.].

- Тип I: Разрыв интимы локализуется в восходящей аорте и распространяется через дугу на нисходящую аорту и всю и брюшную аорту
- Тип II: Расслоение захватывает только восходящую аорту
- Тип III: Расслоение захватывает только нисходящую аорту
- Тип IIIa: ограничена нисходящей аортой.
- Тип IIIb: ограничена нисходящей и брюшной аортой и распространяется дистальнее

Классификация АРГА в зависимости от патофизиологии:

- Истинные (стенка аневризмы — стенка аорта)

- Ложные (стенка аневризмы — окружающие ткани).

Классификация РА по времени:

В настоящее время общепринятой практикой считается деление течения РА на острую (14 дней), подострую (15-90 дней), и хроническую (>90 дней) фазы.

В группу пациентов с хроническим РА также входят ранее оперированные больные с РА типа А и сохраняющимся расслоением нисходящей аорты.

Классификация РА по течению.

- - неосложненное;
- - со стабильным течением заболевания;
- -осложненное (прогрессирующее разрушение аневризмы, хроническая висцеральная или периферическая мальперфузия и сохраняющиеся или периодические боли, или даже разрывы).

Классификация ОАС при расслоении (представлена на рис. 2.3.).

- Класс 1: Классический
- Класс 2: Интрамуральные гематомы (ИМГ)
- Класс 3: Мало заметное или дискретное РА
- Класс 4: Пенетрирующие аортальные язвы (ПАЯ)
- Класс 5: Ятрогенное или травматическое РА

Наиболее общие черты ОАС отражены на рисунке 7.2. [107].

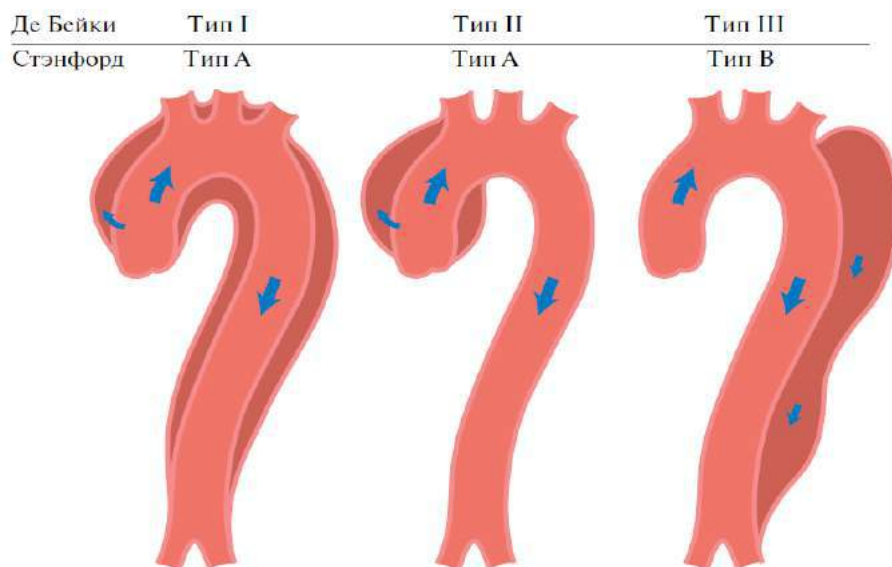


Рис.2.2. - Классификация расслоений аорты (РА) по ее распространенности.

Примечание: схемы РА класс 1, в котором выделяют типы I, II, и III по De Bakey [1]. Также изображены классы по Stanford A и B. В типе III выделяют подтипы III А в III С (подтип зависит от вовлечения грудной или брюшной аорты, по Reul и др. [106]).

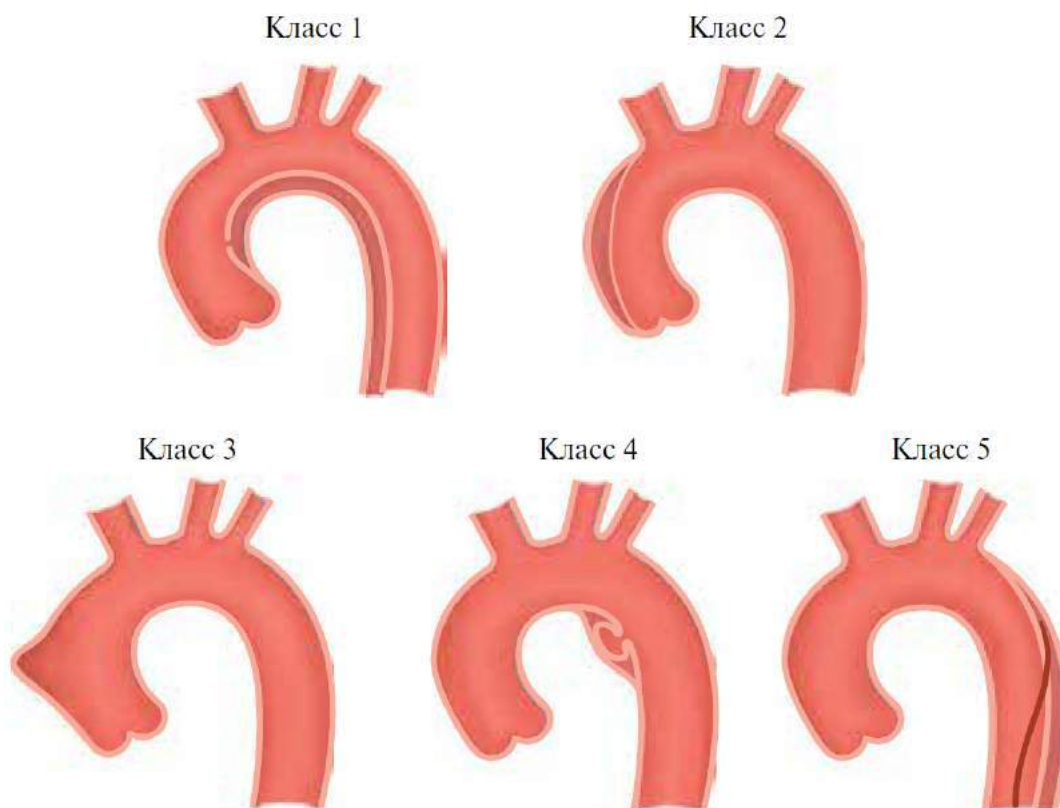


Рис.2.3 - Классификация острого аортального синдрома при расслоении [108].
Примечание: Класс 1: Классическое РА с истинным и ложным просветом с или без связи между двумя просветами. Класс 2: Интрамуральные гематомы (ИМГ). Класс 3: Мало заметное или дискретное РА с выпячиванием стенки аорты. Класс 4: Язва области атеросклеротической бляшки аорты с последующим разрывом бляшки. Класс 5: Ятрогенное или травматическое РА, проявляется катетер-индуцированным разделением интимы.

4.7. ОБСЛЕДОВАНИЕ АОРТЫ

Включает клиническое обследование и лабораторные анализы, однако в основном базируется на визуализирующих исследованиях, включающих ультразвуковые методы (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и МРТ.

При генетических аортопатиях в первую очередь рекомендуется тщательный *сбор семейного анамнеза* заболеваний артерий, и особенно наличия аневризм и случаев РА, либо внезапной смерти.

Анализ родословной предполагает генетическую гетерогенность. В связи с чем, рекомендуется клиническое исследование родственников первой степени (братьев и сестер - родителей) на предмет наличия у них АРГА.

Оценка анамнеза должна быть направлена на оптимальное понимание жалоб пациента, выявление персональных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Дальнейшая диагностика наследственных АГА включает:

- *клиническое обследование;*
- *визуализирующие или инструментальные методы исследования («золотой стандарт» диагностики);*
- *молекулярно-генетические исследования («золотой стандарт» верификации диагноза).*

Базовые лабораторные исследования включают в себя выявление сердечно-сосудистых факторов риска, однако при генетических аортопатиях практически не несут смысловой нагрузки. Лабораторные исследования играют незначительную роль в диагностике острых аортальных заболеваний, но полезны для дифференциальной диагностики. Определение уровней биомаркеров в ранние сроки после появления симптомов может привести к более раннему подтверждению правильного диагноза визуализирующими методами, что приводит к ранней организации потенциально спасающих жизнь мероприятий.

С учетом поражения средней оболочки стенки аорты предложен ряд биомаркеров, связанных с травмой эндотелия сосудов или ГМК (миозин гладких мышц), сосудистого интерстиция (кальпонин, матриксные металлопротеиназы 8), эластический ламин (растворимые фрагменты эластина) аорты и признаки воспаления (тенасцин-С) или тромбоза, которые в настоящее время изучаются, но еще не вошли в реальную клиническую практику [109 110]. Подозрение на РА возрастает при повышенном уровне D-димера [111].

4.7.1. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.

Обе формы генетических АГА по клиническим проявлениями могут быть *бессимптомными* и / или *симптоматическим*.

До появления катастрофических признаков разрыва АГА, в большинстве своем, бессимптомны. Наиболее часто АГА выявляется случайно, при визуализирующем исследовании сердца, выполненном по другим причинам.

Симптоматика АГА вне острых ситуаций во многих случаях обусловлена сопутствующей патологией:

- - стенозом и/или недостаточностью аортального клапана,
- - сердечной недостаточностью,
- - коронарной патологией.

К примеру, расширение кольца аорты при её аневризме, может приводить к вторичной недостаточности АК, дилатации и гипертрофии миокарда ЛЖ, сердечной недостаточности.

Хрипота, как следствие сдавления левого возвратного или ларингеального нерва, предполагает формирование аневризмы дуги аорты.

Редко имеются признаки сдавления верхней поллой вены или трахеи.

Клиника дистальной эмболии встречается крайне редко.

Пациенты нередко жалуются на хроническую боль в груди вследствие постоянного давления на органы грудной клетки. Боль может быть острой и стать признаком, надвигающегося разрыва аорты.

У пациентов без расслоения / разрыва аневризмы при осмотре нет никаких характерных признаков, за исключением наличия диастолического шума при формировании аортальной недостаточности. Тем не менее, при физикальном обследовании необходимо сравнивать АД на обеих верхних конечностях, и следует искать патологические пульсации.

4.7.1.1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Знание специфических фенотипических особенностей позволяет сориентироваться с диагнозом.

При сАРГА клиническую картину определяют стигмы ННСТ - костные, кожные, мышечные, суставные, сердечно-сосудистые, глазные, бронхо-легочные, висцеральные и прочие признаки системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ), которые входят в согласованные рекомендации по диагностике основных ННСТ [13, 43].

Наиболее значимым являются Гентские критерии синдром Марфана 2010 года (таб.2.3).

Критерии диагностики синдрома Марфана (Ghent, 2010)

<i>Отсутствие семейного анамнеза синдрома Марфана</i>	
	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и подвывих хрусталика
	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и подтвержденная мутация FBN1
	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и системное вовлечение соединительной ткани (≥ 7 баллов)
	Подвывих хрусталика и подтвержденная мутация FBN1 с увеличением размера аорты
<i>Положительный семейный анамнез синдрома Марфана</i>	
	Подвывих хрусталика и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана
	Системное вовлечение соединительной ткани (≥ 7 баллов) и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана
	Расширение аорты ($Z \geq 2$ при возрасте старше 20 лет, $Z \geq 3$ младше 20 лет) и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана

Примечание: диагноз синдром Марфана выставляется в 1 из 7 случаев, представленных в таблице. **Обозначения:** Z – критерий расширения аорты.

Комментарии: При диагностике эктопии хрусталика в независимости от системной вовлеченности соединительной ткани (СВСТ) и мутации FBN1 не ассоциированной с расширением корня аорты или недоказанной мутации FBN1 выставляется синдром эктопии хрусталика.

При диагностике расширения корня аорты ($Z < 2$) и СВСТ (≥ 5 и одним костным признаком) без эктопии хрусталика выставляется MASS – фенотип.

При диагностике пролапса митрального клапана и расширения корня аорты ($Z < 2$) и СВСТ (< 5) без эктопии хрусталика выставляется синдром пролапса митрального клапана

Синдромальные АРГА в классическом представлении выявляются при: синдроме Марфана, ЛДС, синдроме артериальной извилистости (СИА), рецессивной форме дерматоза Алибера (cutis laxa) I типа, SMAD3-ассоциированном аневризма-остеоартрит синдроме.

В ряде случаев при так называемых «Overlap»-синдромах / фенотипах или «Marfan-like» состояниях (марфаноидная внешность, марфаноподобный, недифференцированный фенотипы и MASS- фенотипы), требуется также прицельный скрининг на предмет наличия АГА

4.7.1.2. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕСИНДРОМНЫХ АГА

Клиническая диагностика имеет более ограниченные возможности.

Несиндромальные АРГА не имеют признаков СВСТ, характерных для сАГА. Одновременно, клинически молекулярные формы нсАРГА отражают мощное перекрытие и континуума тяжести заболевания аорты, а также более обобщенную артериопатию, чем было известно ранее.

Следует выявлять специфические проявления нсАРГА, которые могут быть диагностированы при осмотре и по результатам инструментальных исследований.

1 - Аневризмы с вовлечением других артерий. Аневризмы брюшной аорты (АБА) встречаются ~ в 12%, головного мозга ~ в 9% - 14% и периферических артерий (подвздошных или подколенных) ~ в 5% случаев [112]. Риск аневризм и расслоений других сосудов, включая мозговые артерии, увеличивается при наличии TGFBR1 / TGFBR2, SMAD3 – мутаций.

2 - Открытый артериальный проток. Как правило, связан с мутациями в генах MYH11, ACTA2 [113].

3 - Двустворчатый аортальный клапан. Сообщается о внутрисемейных взаимосвязях ДАК с АРГА [114].

4 - Сетчатое ливедо. Наблюдается у некоторых, но не у всех лиц с ACTA2-мутациями. В семьях с нсАРГА с доказанной ACTA2 мутацией, наличие стойкого сетчатого ливедо может быть использовано в качестве прогностического клинического маркера имеющейся мутации у членов семьи [69].

5 - Флоккулы радужки. Глазная патология, связь которой с нсАРГА указывает на вероятность наличия ACTA2-мутаций.

6 - Раннее начало окклюзивных сосудистых заболеваний. ACTA2 мутации могут вызвать раннее начало облитерирующего эндартериита, в т.ч. ИБС и инсульта, а также Мойя-Мойя-связанных цереброваскулярных заболеваний с двусторонней окклюзией дистальной внутренней сонной артерии, которое, как правило, сопровождается двусторонней веретенообразной дилатацией / окклюзией проксимальной сонной артерии [113].

Основными сердечно-сосудистыми проявлениями при нсАРГА являются:

1. - дилатация восходящей грудной аорты на уровне синусов Вальсальвы или восходящей аорты или обеих,

2. - диссекция с вовлечением восходящей (Стэнфордский тип А) или, реже, нисходящей (Стэнфордский тип В) грудной аорт.

Редко наблюдаются аневризмы с вовлечением только нисходящей грудной аорты, при этом указанные сосудистые проявления могут быть единственной находкой плановых обследований.

4.7.1.3. ОСТРЫЕ СИНДРОМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ (ОСТРЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ).

Острый аортальный синдром (ОАС) определяется как внезапно возникшие ситуации с похожими клиническими характеристиками, с поражением аорты. Существует общий путь для различных проявлений ОАС, что, в конечном итоге, приводит к разрушению интимы и меди.

Появление симптоматики ОАС обусловлено развитием сосудистых катастроф – острого РА, разрывом аневризмы (аорты), интрамуральной гематомы (ИМГ), пенетрирующей аортальной язвы (ПАЯ), как вариант, «отграниченного» разрыва аневризмы аорты.

4.7.1.3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ.

В большинстве случаев инициирующим состоянием РА является разрыв интимы, вследствие чего кровь попадает в плоскость расслоения — в среднюю оболочку аорты. Диссекционный канал может распространяться проксимально или дистально, потенциально приводя к сердечной тампонаде, вследствие гемоперикарда, или аортальной регургитации, разрыву аорты (в случае разрушения адвентиции) или угрожать боковым ветвям аорты [115, 116, 117].

В отличие от хронических форм АГА, которые в классических случаях прогрессируют медленно и часто асимптоматичны, РА обычно имеет внезапное начало, сопровождается острым болевым синдромом и при отсутствии лечения может быстро привести к смерти.

Наиболее часто при остром РА встречаются следующие кардиальные осложнения: аортальная недостаточность, тампонада перикарда и, как следствие, сердечная недостаточность и кардиогенный шок.

Пациенты могут также иметь клинические признаки, связанные с нарушением перфузии мозга, конечностей или внутренних органов, которые могут доминировать над первичным болевым синдромом.

Прилежащие структуры и органы могут ишемизироваться вследствие сдавления ветвей аорты, или могут подвергаться механической компрессии из-за РА или аортального кровотечения, что и приводит к кардиальным, неврологическим, легочным, висцеральным и периферическим артериальным осложнениям (таб. 2.4.).

Ишемия органов-мишеней также быть следствием вовлечения устья крупной артерии в процесс расслоения. Нарушение перфузии может быть прерывистым, если причиной является пролабирование отслоенного лоскута аорты, или постоянным в случаях окклюзии кровоснабжающих органы сосудов расширенным ЛПр.

Основные клинические проявления и осложнения у пациентов с острым РА		
	Тип А	Тип В
Боль в груди	80%	70%
Боль в спине	40%	70%
Резкое начало боли	85%	85%

Миграция боли	<15%	20%
Аортальная недостаточность	40-75%	НП
Тампонада сердца	<20%	НП
Ишемия или инфаркт миокарда	10-15%	10%
Сердечная недостаточность	<10%	<5%
Плевральный выпот	15%	20%
Обморок	15%	<5%
Серьезный неврологический дефицит (кома/инсульт)	<10%	<5%
Повреждение спинного мозга	<1%	НС
Мезентериальная ишемия	<5%	НС
Острая почечная недостаточность	<20%	10%
Ишемия нижних конечностей	<10%	<10%
Примечание: НС — не сообщается (нет данных), НП — не применяется. Проценты округлены.		

Летальность у пациентов с острым РА типа А в два раза превышает таковую у лиц с острым РА типа В (25% и 12% соответственно) [118].

Боль в груди. Наиболее распространенным симптомом РА является *характерный болевой синдром*. Резко начавшаяся сильная боль в груди и/или в спине является наиболее типичной. Боль может быть острой, разрывающей, похожей на удар ножом и, как правило, отличается от других причин боли в груди; резкость ее начала является наиболее специфической характеристикой (таб.2.4.) [115, 119]. Наиболее частой локализацией боли является грудная клетка (80%), в то время как боль в спине или в животе встречаются в 40% и 25% случаев, соответственно. Боль в передней части грудной клетки чаще ассоциируется с РА типа А, в то время как у пациентов с расслоением типа В чаще имеется боль в спине или животе [9, 120]. Клинические проявления двух типов РА часто могут пересекаться. Боль может мигрировать из точки возникновения в другие области, следуя за распространением зоны расслоения по ходу аорты. По данным IRAD, мигрирующая боль наблюдалась у <15% пациентов с острым РА типа А и ~ у 20% больных острым РА типа В [16, 9].

Аортальная недостаточность может сопровождать 40-75% случаев РА типа А [120]. После острого РА, недостаточность аортального клапана является *второй* наиболее распространенной причиной смерти у больных с РА. У пациентов с острой тяжелой аортальной недостаточностью обычно развивается сердечная недостаточность и кардиогенный шок.

Ишемия и инфаркт миокарда. Среди других осложнений, может отмечаться окклюзия коронарных артерий, приводящая к развитию инфаркта миокарда у 10-15% пациентов с РА. Является следствием расширения ЛПр аорты с последующим сдавлением или закрытием устьев коронарных артерий

или распространения процесса расслоения на коронарные артерии [121]. Повышенный уровень тропонина может быть выявлен у 25% пациентов, поступивших с РА типа А [122], что наряду с сопутствующими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) - трансмуральная ишемия или подъем сегмент ST, может способствовать постановке ошибочного диагноза острого коронарного синдрома.

Хроническая сердечная недостаточность. Данные реестра IRAD показывают, что это осложнение наблюдается в <10% случаев РА [123, 124]. Примечательно, что при РА у пациентов с острой сердечной недостаточностью и кардиогенным шоком характерная резкая сильная боль в груди встречается реже, и это может отсрочить диагностику и лечение РА. Гипотония и шок могут развиваться вследствие разрыва аорты, острой тяжелой аортальной недостаточности, обширной ишемии миокарда, тампонады сердца, ранее существовавшей дисфункции левого желудочка, или тяжелой кровопотери.

Плевральные выпоты. Обширные кровотечения из аорты в средостение и плевральную полость регистрируются редко в силу того, что эти пациенты, как правило, не доживают до прибытия в больницу. Небольшие плевральные выпоты могут обнаруживаться у 15-20% пациентов с РА, при этом имеется почти равное распределение между паттернами типов А и В, и считается, что они являются преимущественно следствием воспалительного процесса [123, 124].

Тампонада перикарда наблюдается у 20% пациентов с острым РА типа А. Это осложнение ассоциировано с удвоением летальности [124].

Легочные осложнения. Встречаются редко и включают в себя сдавление легочной артерии и формирование аортопульмонального свища, что приводит к одышке или одностороннему отеку легких, как вариант, острому прорыву аорты в легкое с массивным кровохарканьем.

Обморок. Является важным начальным симптомом РА, возникающим примерно у 15% пациентов с РА типа А и у 5% — типа В. Этот симптом связан с повышенным риском внутрибольничной смертности, потому что он часто связан с опасными для жизни осложнениями, такими, как тампонада сердца или расслоение ветвей дуги аорты. Следовательно, у пациентов с подозрением на РА и синкопальными состояниями клиницисты должны активно искать эти осложнения.

Неврологическая симптоматика. Часто доминирует в клинической картине, маскируя основное заболевание. Приводит к церебральной мальперфузии, гипотонии, дистальной тромбозии, или сдавлению периферических нервов. Частота развития неврологической симптоматики при РА находится в диапазоне 15-40%, и в половине случаев она носит транзиторный характер. Острая параплегия, обусловленная ишемией спинного

мозга, вызванной окклюзией спинномозговых артерий, наблюдается нечасто, может быть безболезненной и приводить к ошибочной постановке диагноза синдрома Лериша [125]. В наиболее актуальном отчете IRAD о РА типа А описывается поражение головного мозга (кома и инсульт) в <10% случаев и ишемическое повреждение спинного мозга в 1,0% случаев [124]. Ишемическая нейропатия верхних или нижних конечностей, вызванная мальперфузией подключичной или бедренной областей, наблюдается ~ в 10% случаев. Охриплость из-за сдавления левого возвратного гортанного нерва наблюдается редко.

Мезентериальная ишемия. Возникает у <5% пациентов с РА типа А [124]. Крайне важно поддерживать высокую степень настороженности в отношении мезентериальной ишемии у пациентов с острым РА и ассоциированной болью в животе или повышенным уровнем лактата. Клинические проявления заболевания бывают коварными; боли в животе часто неспецифичны, отсутствие болевого синдрома встречается в 40% случаев, что приводит к запоздалой диагностике. Наличие мезентериальной ишемии существенно влияет на ведение и исходы пациентов с РА типа А; в последнем сообщении IRAD у 50% пациентов с мезентериальной мальперфузией не проводилось хирургическое лечение, в то время как соответствующая доля пациентов без этого осложнения составила 12% [124]. Уровень госпитальной летальности у пациентов с мезентериальной мальперфузией почти в три раза выше, чем у больных без этого осложнения (63 против 24%) [124]. Желудочно-кишечные кровотечения (вследствие инфаркта брыжейки, аорто-пищеводного свища) крайне редки.

Почечная недостаточность. Встречается при начале заболевания, либо манифестирует во время лечения с частотой до 20% при остром РА типа А и ~ у 10% пациентов с РА типа В [124]. Может быть следствием почечной гипоперфузии или инфаркта почки, вторичной по отношению к вовлечению почечных артерий в РА, или развиваться из-за длительной гипотонии.

4.7.1.3.2. ПРОЧИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО АОРТАЛЬНОГО СИНДРОМА

Интрамуральная гематома - один из вариантов ОАС, когда происходит формирование гематомы в медио-аорты при отсутствии ЛПР и разрыва интимы (фенестрации). ИМГ диагностируется на основании наличия утолщения стенки аорты >5 мм округлой формы или в виде полумесяца, и при отсутствии кровотока. Эта состояние может составлять 10-25% от всех случаев ОАС. Вовлечение восходящей аорты и дуги аорты (тип А) происходит в 30% и 10% случаев, соответственно, в то время как поражение нисходящей грудной аорты (тип В) выявляется в 60-70% случаях [126].

Пенетрирующая аортальная язва определяется как язва атеросклеротической бляшки аорты, проникающая через внутреннюю эластическую пластинку в медию. Как осложнение при наследственных аортопатиях не встречается, в силу ее формирования в условиях выраженного атеросклероза грудной аорты.

(Отграниченный) разрыв аневризмы аорты должен быть заподозрен у всех пациентов с острой болью, когда при визуализирующем исследовании обнаруживается аневризма аорты с сохранной стенкой. В этих условиях рецидивирующий или стойкий болевой синдром, а также плевральные выпот или асцит, особенно прогрессирующие, свидетельствуют о высоком риске разрыва аорты. Формирование периваскулярной гематомы маскируется периаортальными структурами: плеврой, перикардом и забрюшинным пространством, а также окружающими органами. Таким образом, пациенты с отграниченным разрывом аорты гемодинамически стабильны.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. *Следует различать два паттерна клинической картины: пациентов с исходно острым РА, перешедшим в хроническую фазу заболевания, и тех, у кого диагноз был впервые установлен в хронической фазе в виде формирующейся аневризмы аорты.*

Типичные клинические признаки АГА появляются только при развитии сосудистых (аортальных) катастроф. Вне указанных проявлений симптоматика неспецифична.

В диагностике синдромных форм АРГА следует использовать международные согласованные критерии диагностики и опираться на фенотипический симптомокомплекс.

В диагностике нсАРГА следует обязательно проводить скрининг на ранее неизвестные специфические клинические проявления, при осмотре и по результатам инструментальных исследований.

Рекомендуется клиническое исследование родственников первой степени (братьев и сестер - родителей) пациента с АРГА с целью определения её семейной формы

Наблюдается, большая клиническая вариабельность в пределах как одной семьи, несущих идентичную генную мутацию, так и в случаях неполной пенетрантности («пропущенное поколение»).

Множественные клинические и визуализирующие исследования подтверждают более обширное вовлечение артериальной сосудистой сети, чем просто грудного отдела аорты.

4.7.2. ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аорта является сложной геометрической структурой, в связи с чем ее форму и размер следует оценивать рядом измерений. При этом, следует учитывать ряд ограничений, присущие всем методам визуализации и помнить о том, что ни один из визуализирующих методов не имеет идеального разрешения, вследствие чего получение четкого изображения стенки аорты зависит от эффективного использования метода синхронизации с электрокардиограммой (ЭКГ).

Используют следующие методы исследования:

1. Рентгенография грудной клетки
2. УЗИ-доплерография (недорогой и довольно информативный метод).
3. КТ-ангиография (метод менее инвазивен, но не всегда так же информативен, как ангиография).
4. МРТ-ангиография (не оказывает лучевой нагрузки, но может быть менее информативна, чем КТ-ангиография).
5. Ангиография («золотой стандарт» диагностики).

4.7.2.1. РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Рутинная *рентгенография грудной клетки* играет весьма ограниченную роль в диагностике АГА, даже если возникает ОАС, особенно если ограничиваться только восходящей аортой [127]. Подозрение на наличие у пациента патологии аорты возникает в случае обнаружения подчеркнутости 1 дуги медиастинального контура сердечной тени слева. Наличие нормального силуэта аорты не является достаточным, чтобы исключить наличие аневризмы восходящей аорты.

4.7.2.2. АНГИОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Ангиография является инвазивной процедурой, требующей использования контрастных препаратов. С ее помощью можно визуализировать только просвет аорты и, следовательно, дискретные аневризмы аорты могут быть пропущены. Кроме того, этот метод менее доступен, чем ТТ-ЭхоКГ или КТ. По этой причине среди методов диагностики первой линии неинвазивные визуализирующие методы в значительной степени заменили аортографию, как у больных с подозрением на ОАС, так и при вероятном либо подтвержденном хроническом РА.

4.7.2.3. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Для оценки размера аорты применяется эхокардиографический метод диагностики, который является достаточно точным и воспроизводимым исследованием при соблюдении требований протокола.

Трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) — наиболее часто используемый в клинической практике метод для измерения проксимальных сегментов аорты.

ТТ-ЭхоКГ — отличный метод визуализации для последовательных измерений максимальных диаметров корня аорты для оценки аортальной недостаточности и выбора времени плановой операции при АГА. Поскольку преобладающей областью расширения является проксимальная аорта, ТТ-ЭхоКГ часто достаточно для скрининга [128].

В стандартный протокол оценки размеров корня аорты входят диаметр:

1. фиброзного кольца аортального клапан (ФК АоК),
2. синусов Вальсальвы,
3. синотубулярного соединения,
4. тубулярной части (проксимального отдела) восходящей аорты.

Для измерения диаметра фиброзного кольца аортального клапана, аорты на уровне синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения и тубулярной части восходящей аорты применяется парастернальная позиция по длинной оси (рис. 2.4; рис. 2.5), которая имеет первостепенное значение. Данная проекция, дополнительно позволяет получить изображения дуги аорты и трех основных супрааортальных сосудов с переменными длинами восходящий и нисходящей аорты.

Для измерения диаметра *корня аорты* рекомендуется использование подхода «от переднего края до переднего края» (*leading edge-to-leading edge*) (рис. 2.4.А).

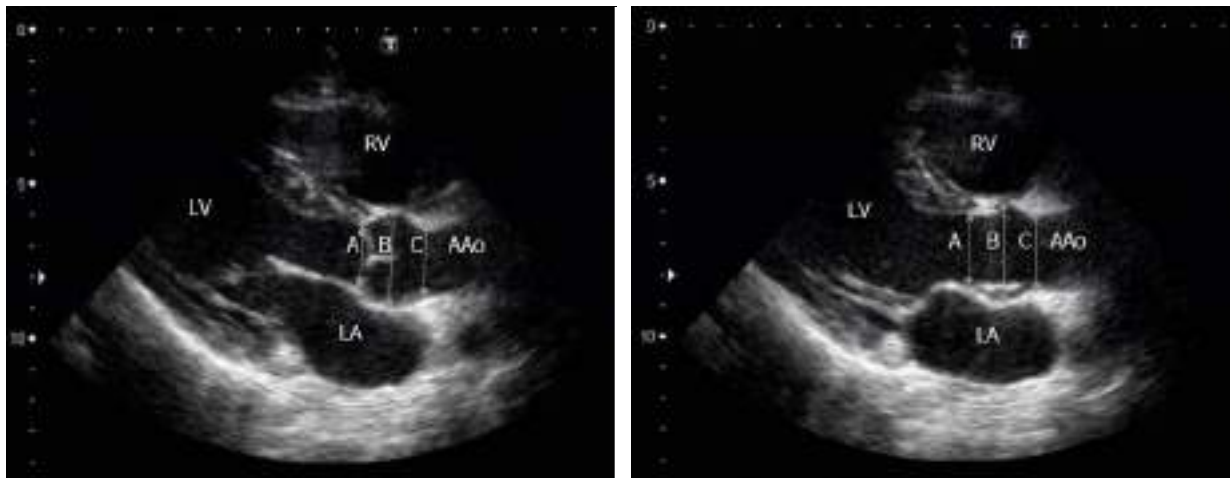
Измерение диаметра *ФК АоК* проводится всегда по методике «от внутреннего края – до внутреннего края» (*inner edge-to-inner edge*) (рис. 2.4.Б) во время систолы, в левой парастернальной позиции по длинной оси, при этом получается максимальный диаметр выносящего тракта левого желудочка.

В норме у корня аорты максимальным является размер на уровне синусов Вальсальвы, на втором месте стоит синотубулярное соединение и минимальным размером обладает фиброзное кольцо аортального клапана. Если такое распределение нарушается это должно быть отражено в заключении. При выявлении расширения корня аорты должен быть зафиксирован максимальный размер.

В качестве показателей, характеризующих размер аорты используются:

- Фактический диаметр аорты (мм);
- Отношение фактического размера аорты к площади поверхности тела (см/м²);

- Z – критерий.



А

Б

Рис. 2.4 - Трансторакальная эхокардиография. Измерение корня аорты по длинной оси из левой парастеральной позиции: **2.4. А** – по методике «от переднего края до переднего края»; **2.4. Б** - по методике «от внутреннего края до внутреннего края». Сокращения: А – размер фиброзного кольца аортального клапана; В – размер аорты на уровне синусов Вальсальвы; С – размер аорты на уровне синотубулярного соединения; AAo – проксимальная часть восходящей аорты; LA – левое предсердие; LV – левый желудочек; RV – правый желудочек.

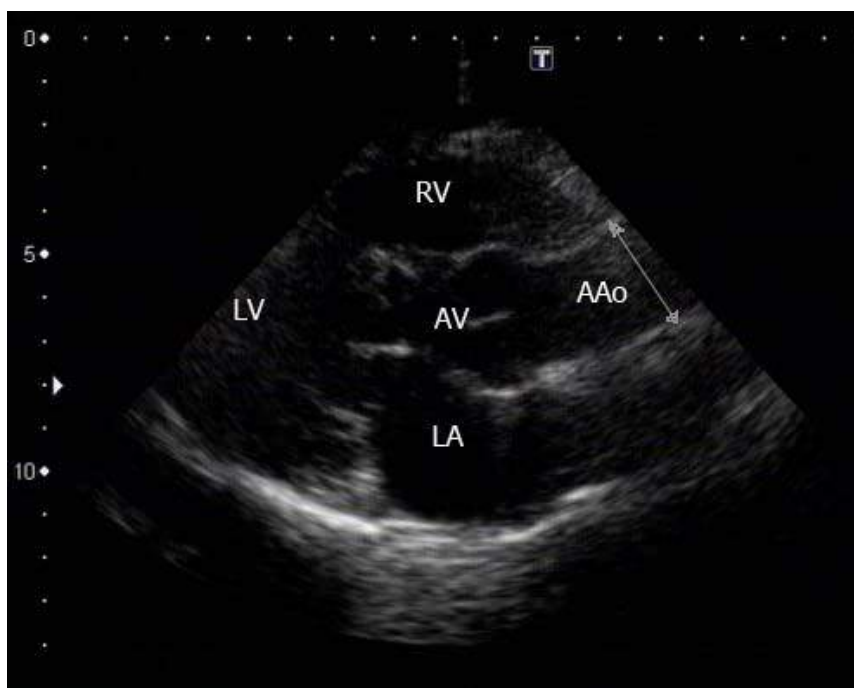


Рис. 2.5 Трансторакальная эхокардиография. Измерение восходящей аорты из парастерального доступа по длинной оси. AAo – восходящий отдел аорты, LA – левое предсердие, LV – левый желудочек, RV – правый желудочек.

Методы расчета должного диаметра аорты (ДДА), Z – критерий.

Недостатком эталонной модели Roman M.J. (1989г.) [129] является разделение пациентов всего на три группы по возрасту (до 20 лет, 20-40 лет и старше 40 лет), что не дает возможности гибко учитывать минимальные возрастные изменения.

Точный учет возраста в норме чаще всего клинического значения не имеет, в то же время при таких состояниях, как МФС и марфаноподобный фенотип, величина ежегодного увеличения размера аорты имеет важнейшее тактическое значение и поэтому расчёт должен быть произведен максимально точно.

Оптимальным для расчета ДДА для взрослых является метод R.V. Devereux (2012г.), который учитывает пол, возраст, площадь поверхности тела, влияющие на размер аорты. Для корня аорты ДДА (ожидаемое среднее, μ) уравнение имеет вид:

$$\text{ДДА } (\mu) = 2,423 + (\text{возраст} * 0,009) + (\text{ППТ} * 0,461) - (\text{Пол [М = 1, Ж = 2]} * 0,267),$$

SE 0,261 (1)

где μ - ожидаемое среднее; ППТ – площадь поверхности тела; 0,261 – SE, стандартная ошибка среднего для данного уравнения (используется при расчете Z-критерия (см. ниже)).

В уравнении присутствуют показатели возраста, ППТ и пола. Данные переменные легко получить без дополнительных методов исследования. Поэтому уравнение легко применимо на практике.

Наиболее распространенным и подходящим методом расчета ППТ для взрослых считается метод Du Bois D and Du Bois EF (1916г.), приведенный ниже:

$$\text{ППТ (кг/м}^2\text{)} = 0,007184 * \text{Рост}^{\wedge} 0,725 * \text{Вес}^{\wedge} 0,425 \quad (2)$$

Интерпретация данных:

А. Об увеличении размера аорты можно говорить при превышении фактического диаметра аорты (ФДА) над ДДА при сравнении абсолютных значений.

Б. Другим равнозначным относительным показателем увеличения диаметра аорты считается превышение отношения ФДА (восходящего отдела) к площади поверхности тела. Показатель более 2,1 см/м² считается превышением у пациентов старше 15 лет.

В. Однако, на практике, не каждое абсолютное или относительное превышение будет статистически значимым. Для того чтобы понять каково превышение фактического размера аорты над должным, применяется Z - критерий.

Расчет Z-критерия. В упрощенном понимании Z - критерий показывает на сколько стандартных отклонений ФДА превышает ДДА (μ - ожидаемое среднее).

Z - критерий рассчитывается по следующей формуле:

$$Z = (\text{ФДА} - \text{ДДА})/\text{SE}, \quad (3)$$

ФДА – фактический диаметр аорты, ДДА – должный диаметр аорты (μ , ожидаемое среднее по регрессионным моделям), SE - стандартная ошибка ДДАК среднего, рассчитанная для используемой регрессионной модели (приведена выше).

Z-критерий = $\pm 1, \pm 2, \pm 3$ соответствует $\pm 1, \pm 2, \pm 3$ стандартному отклонению от предполагаемой регрессионной кривой (ожидаемого среднего). При нормальном распределении, 68% от популяции будут находиться в пределах ± 1 стандартных отклонений, 95,4% в пределах ± 2 стандартных отклонений, и 99,7% в пределах ± 3 стандартных отклонений.

Таким образом, на практике при расчете размера аорты при превышении критического значения – $- 1,96 > Z > +1,96$ (при уровне значимости 5% нулевая гипотеза отвергается) и величина фактического значения будет считаться статистически значимой ($p < 0,05$). Другими словами, если при измерении размера аорты и вычисления получен Z - критерий $\geq \pm 1,96$ (или ≈ 2) это означает, что размер значимо отклоняется от нормы.

Именно данный показатель (Z-критерий) применяется в качестве главного критерия для оценки размера аорты при диагностике генетических аортопатий (МФС) в Гентских критериях.

При положительных значениях Z - критерия может производиться оценка степени дилатации (начальная, средняя и тяжелая) при Z – критерии 1.97 – 3.0; 3.01 – 4.0 и > 4.0 соответственно.

Для визуализации верхней соответствующей границы нормы, можно воспользоваться номограммами, представленными на рисунке 2.6 и 2.7.

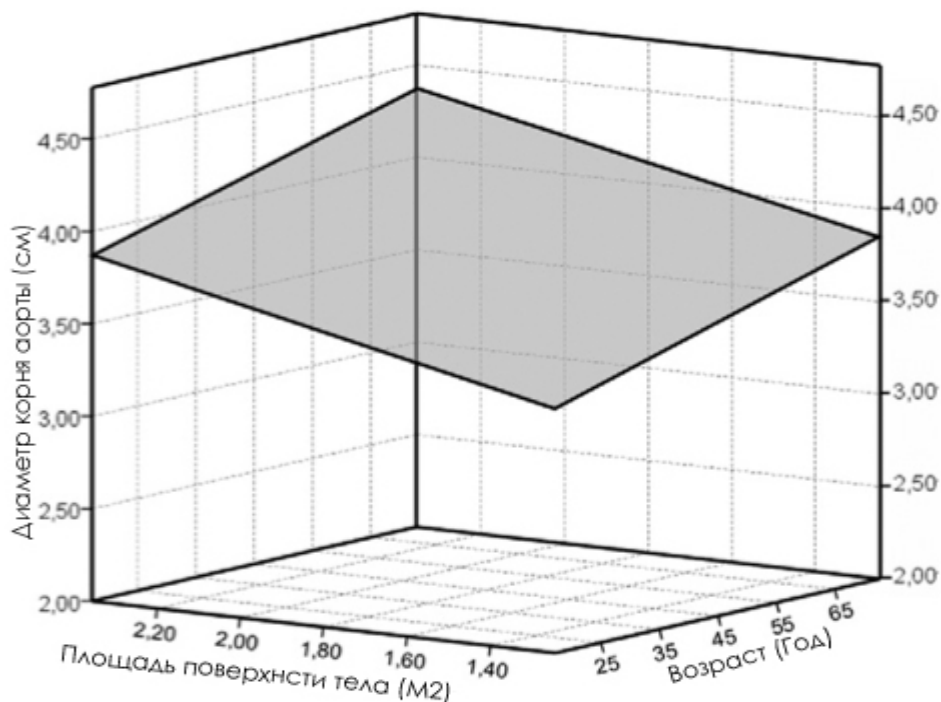


Рис. 2.6 - Поверхность представляющая диаметр корня аорты выше 1.96 Z-критерия над должным диаметром аорты в зависимости от ППТ и возраста для

мужчин (адаптировано и заимствовано из *Devereux, R.B. et al. Am.J. Cardiol. 2012;110:1189–1194.*)

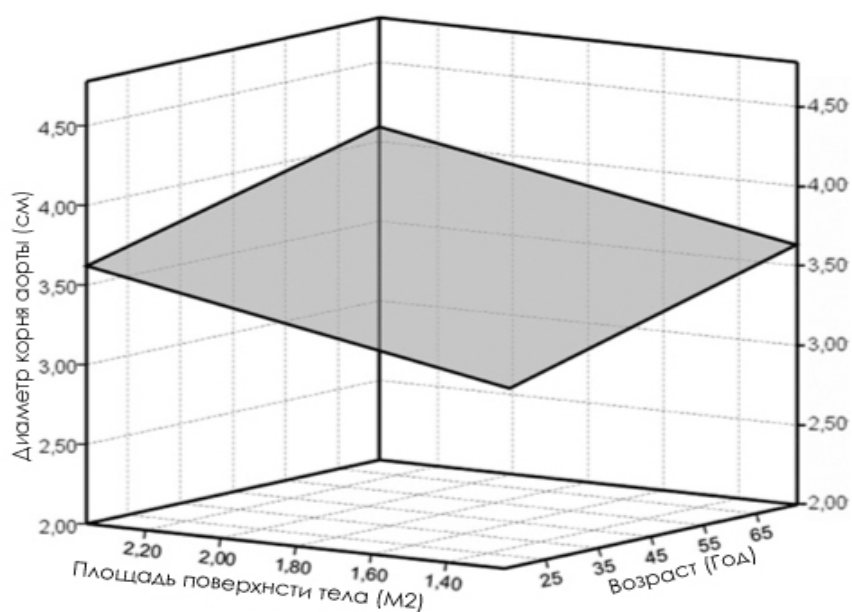


Рис.2.7 - Поверхность, представляющая диаметр корня аорты выше 1.96 Z-критерия над должным диаметром аорты в зависимости от ППТ и возраста для женщин (адаптировано и заимствовано из *Devereux, R.B. et al. Am.J. Cardiol. 2012;110:1189–1194.*)

Чреспищеводная эхокардиография. Относительная близость пищевода и грудной аорты позволяет получать изображения с высоким разрешением с помощью высокочастотной чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) (рис. 2.8.). Мультипланарная визуализация улучшает оценку аорты от ее корня до нисходящего отдела [128].

ЧП-ЭхоКГ является полуинвазивным методом и требует седации, строгого контроля АД, а также исключения заболеваний пищевода.

Самые важные изображения восходящей аорты, корня аорты и аортального клапана получаются при высокой ЧП-ЭхоКГ по длинной оси (при 120-150°) и короткой оси (на 30-60°).

Изображения восходящей аорты часто содержат искажения, обусловленные реверберацией от задней стенки восходящей аорты или задней стенки правой ветви легочной артерии, и выглядят как внутрипросветные горизонтальные линии, движущиеся параллельно с реверберирующими структурами, что может быть установлено при исследовании в М-режиме [130].

Вследствие интерпозиции правого бронха и трахеи, короткий сегмент дистального отдела восходящей аорты, как раз перед брахиоцефальным стволом, остается невидимым (“слепое пятно”).

3D ЧП-ЭхоКГ в режиме реального времени обладает некоторыми преимуществами по сравнению с двумерным ЧП-ЭхоКГ, но его превосходство в клинической практике пока еще изучено недостаточно.

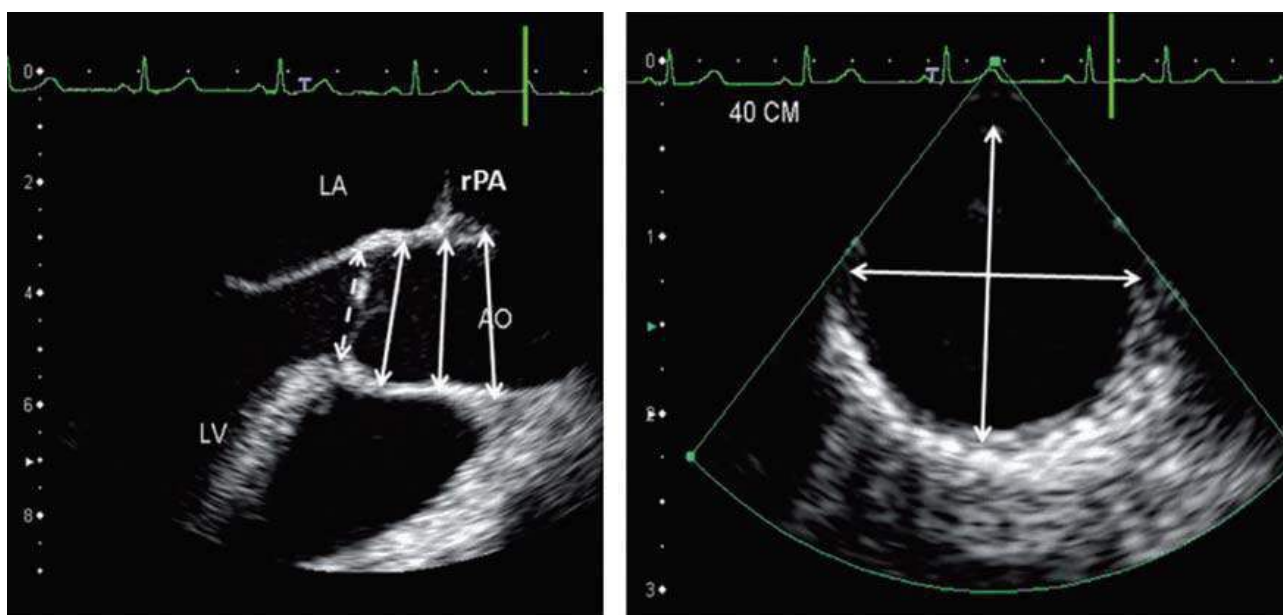


Рисунок 2.8. Чреспищеводная эхокардиография. Измерение корня аорты по длинной оси в поперечном разрезе восходящей и нисходящей аорты, с указанием точек измерения диаметра: синусов Вальсальвы, начало восходящей аорты, восходящей аорты на уровне правой легочной артерии; диаметр кольца аорты.
АО- аорта; LA - левое предсердие; LV - левого желудочка; rPA - правая легочная артерия.

4.7.2.4. КОМПЬЮТЕРНАЯ, ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ АОРТЫ.

Компьютерная томография (КТ) играет центральную роль в диагностике, стратификации риска, и ведении пациентов с генетическими аортопатиями.

Рекомендуется определять максимальный диаметр аневризмы перпендикулярно осевой линии сосуда с помощью трехмерной (3D) реконструкции КТ-изображения [131]. Этот подход характеризуется более точными и воспроизводимыми измерениями истинных размеров аорты, в сравнении с определением диаметров на основании аксиальных срезов, особенно при наличии извитых или перекрученных сосудов, когда ось сосуда и кранио-каудальная ось пациента не параллельны [132].

С подозрением на РА мультиспиральная КТ (МСКТ) является предпочтительным первичным методом визуализации [**Ошибка! Закладка не определена.**].

Преимуществами МСКТ, кроме более объемной оценки размеров аорты и ее структуры, является скорость проведения процедуры, что крайне важно в экстренных ситуациях.

Диагностическая точность КТ для обнаружения РА или ИМГ с поражением грудной аорты достигает 100% чувствительности с общей специфичностью в 98% [133].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может быть использована для обнаружения сосудистого воспаления в магистральных сосудах, т.е. в качестве суррогата активности поражения и прогрессирования заболевания в случаях дифференциальной диагностики. Значение этого метода для выявления инфекции протеза аорты находится на стадии исследования [134].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с достаточной степенью достоверности позволяет выявлять максимальный диаметр аорты, форму и степень расширения аорты, вовлечение ветвей аорты в аневризматическое расширение или РА, взаимоотношения с окружающими структурами, и наличие интрамурального тромба. При проведении МРТ используются не ионизирующие контрасты, которые могут быть использованы у пациентов с аллергией на йод.

При МРТ исключено воздействие ионизирующего излучения, как и введение йодсодержащие контрастных препаратов, поэтому этот метод отлично подходит для последовательных исследований у (молодых) пациентов с установленным диагнозом заболевания аорты. К сожалению, в экстренных случаях этот метод малоприменим, в первую очередь по причине большей длительности процедуры в сравнении с МСКТ.

ТТ-ЭхоКТ, КТ и МРТ должны выполняться с соответствующими условиями и последовательными выводами. Это особенно важно, когда

диаметры достигают пограничных значений для принятия решения о вмешательстве, а также для оценки степени расширения при наблюдении²

Имеющиеся стратегии ведения пациентов объединяют расширенную визуализацию аорты исходно и в течение наблюдения в соответствии с семейным анамнезом сердечно-сосудистых событий.

4.7.2.5. СРАВНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Обобщенные рекомендации по визуализации аорты и преимущества в виде риск / польза основных методов исследований, используемых для установления диагноза при заболеваниях аорты представлены в таблице 2.5. и 2.6.

Таблица 2.5

Сравнение методов визуализации аорты

Преимущества / недостатки	ТТ- ЭхоКГ	ЧП- ЭхоКГ	КТ	МРТ	Аорто- графия
Легкость использования	+++	++	+++	++	+
Диагностическая ценность	+	+++	+++	+++	++
Повторные исследования	++	+	++(+) ¹	+++	-
Визуализация стенки аорты ²	+	+++	+++	+++	-
Стоимость	-	-			
Лучевая нагрузка	0	0		0	
Нефротоксичность	0	0		--	

Примечания: “+” — положительная сторона, “-” — отрицательная сторона. Количество знаков отражает ожидаемую потенциальную ценность.

¹ — +++ только для контроля в отдаленном периоде после стентирования аорты (металлические компоненты), в противном случае рекомендуется ограничить лучевую нагрузку. 0 — ПЭТ может быть использована для визуализации при подозрении на воспалительное заболевание аорты.

Сокращения: КТ — компьютерная томография. МРТ — магнитно-резонансная томография. ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

² Диаметр аорты по данным МРТ и КТ-ангиография, как правило, завышен от 1 мм до 2 мм, в сравнении с эхокардиографическими данными из-за включения стенки аорты при измерении, а также в связи с тем, что эхокардиографии измерения производятся в конце диастолы, в то время как МРТ-измерения КТ-ангиография представляют среднее значение. Визуализация аорты с помощью МРТ-ангиография предпочтительнее КТ-ангиография из-за отсутствия воздействия ионизирующего радиационного облучения пациентов, которым, вероятно, будет показано частое динамическое выполнение изображений аорты на протяжении их жизни.

Таблица 2.6.

Рекомендации по визуализации аорты

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется выполнять измерение диаметров на основании заранее заданных анатомических ориентиров перпендикулярно продольной оси.	1	C
При повторных визуализирующих исследованиях аорты в течение определенного времени для оценки изменений диаметра рекомендуется использовать метод визуализации с самым низким риском ятрогенных осложнений.	1	C
При повторных визуализирующих исследованиях аорты в течение определенного времени для оценки изменений диаметра рекомендуется использование одинаковых методов визуализации.	1	C
Рекомендуется, чтобы все существенные значения диаметров аорты и аномалии описывались в соответствии с сегментацией аорты.	1	C
Рекомендуется оценивать функцию почек, уточнять наличие беременности и анамнез аллергических реакций на контрастные препараты с целью выбора оптимального метода визуализации с минимальным воздействием ионизирующего излучения, исключая экстренные ситуации.	1	C
Следует оценивать риск воздействия ионизирующего излучения, особенно у лиц молодого возраста и пациентов, которым выполняются повторные исследования.	IIa	B
Диаметры аорты могут быть проиндексированы к площади поверхности тела, особенно для крайних вариантов (выбросов) в отношении размеров тела.	IIb	B
Примечание: а — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.		

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- ✓ Золотой стандарт диагностики генетических аортопатий – инструментальные методы, позволяющие визуализировать сосуды.
- ✓ Стандартным исследованием быть ТТ-ЭхоКГ, при выполнении которого важным для правильной диагностики является использование современных критериев расчета (использования Z-критерия) размеров аорты.
- ✓ В случае подозрения АГА на основании данных эхокардиографии и/или рентгенологического исследования грудной клетки, требуется выполнение КТ или МРТ (с или без контраста) для адекватной визуализации всей аорты и

выявления пораженных участков. Крайне важно выполнить измерения диаметра перпендикулярно продольной оси.

✓ Рекомендуется, по возможности, определять максимальный диаметр аневризмы перпендикулярно осевой линии сосуда с помощью трехмерной (3D) реконструкции КТ-изображения.

✓ МСКТ в настоящее время также является своего рода «золотым стандартом», позволяющим оценить размеры аорты на всем протяжении, а также использоваться для оценки анатомии аортального клапана. Метод незаменим при подозрении на РА.

✓ МРТ является важным диагностическим дополнением МСКТ в неэкстренных случаях. Отсутствие ионизирующего излучения делает эту методику особенно выгодной для оценки патологии аорты у молодых пациентов.

✓ Необходимо помнить, что существует внутри- и меж- исследовательская вариабельность получаемых результатов измерения аорты, в связи с чем следует проводить сравнение данных, полученных при однотипных обследованиях.

4.7.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стратификация пациентов с АРГА по генетической этиологии может усовершенствовать и скорректировать фенотипические описания, обеспечив необходимую информацию для выбора правильной тактики лечения.

1. *Последовательное тестирование.*

Исходя из частоты обнаружения мутаций при нсАРГА, целесообразным, в первую очередь, считается молекулярно-генетическое тестирование АСТА2.

Секвенирование остальных 9 (девяти) генов, причастных к нсАРГА (TGFBR1, TGFBR2, MYH11, FBN1, MYLK и SMAD3), можно рассматривать в отсутствие мутаций в АСТА2 и/или в случае наличия синдромальных клинических особенностей (таб. 2.3).

Альтернативные панели *последовательного тестирования* при обеих формах (синдромных и несиндромных) АРГА, предлагаются в настоящее время согласно частоте и вероятности выявления мутаций в целевых генах [135]:

TAA Panel 1: •FBN1, TGFBR1, TGFBR2, •АСТА2, •COL3A1, •TGF2, •TGF3, •SMAD3, •MYH11, •PRKG1.

TAA Panel 2: • MYLK, • NOTCH1, • FBLN4, • SLC2A10, • FBN2, • ELN, • FLNA, • ADAMTS10.

2. *Одномоментное исследование.* Использование мультигенных панелей, включающих секвенирование одновременно нескольких генов, в том числе в обязательном порядке, отвечающих за развитие синдромных форм аневризмы

при МФС, ЛДС и пр. (табл. 2.3) служат альтернативой последовательному тестированию

Таблица 2.3 – Гены и локусы, связанные с семейными несиндромными аневризмами / диссекциями грудной аорты, методы их идентификации			
Обозначение гена	Доля нсАРСГ, отнесенная к мутациям в данном гене	Метод исследования	Обнаруженные мутации
TGFBR 1	~ 1-2 %	Анализ последовательности / секвенирование *	Вариантные последовательности †
TGFBR 2	~ 4%		
MYH 11	~ 1-2 %		
ACTA 2	10 – 14 (15)%	или Анализ делеции / дупликаций §	Частичные / полногенные <u>делеции / дупликации</u>
FBN 1	неизвестно		
MYLK	~ 1%	Анализ последовательности / секвенирование *	Вариантные последовательности †
SMAD 3	~ 2%	Анализ последовательности / секвенирование *	Вариантные последовательности †

Сокращения : нсАРСГ - несиндромные аневризмы / расслоения грудной аорты.

Примечание: * - определение последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах и аминокислот в белках; § – тестирование, идентифицирующее делеции / дупликации которые трудно обнаружить по анализу последовательности геномной ДНК; могут быть использованы различные методы, включая количественную / долговременную ПЦР, метод MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) и пр.; † – мутаций, к примеру, обнаруженные сиквенс-анализом, могут включать небольшие внутригенные делеции / инсерции (вставки) и миссенс-, нонсенс- и сайт- сплайсинг мутации; экзонные или полногенные делеции / дупликации обычно не обнаруживаются.

С клинической точки зрения, важно учитывать, что очень часто в семьях с установленным АД - типом наследования, пациенты могут не иметь полных синдромальных клинических признаков. Полная пенетрантность (частота проявления гена в признаках) при нсАРГА продемонстрирована только при мутациях в AAT1 локусе. В семьях с мутациями AAT2 локуса чаще, в первую очередь у женщин, отмечается низкая пенетрантность. Уменьшение пенетрантности также отмечается в семьях с мутациями в ACTA2, MYH11, TGFBR1, TGFBR2, MYLK и SMAD3.

При спорадических (несемейных), несиндромальных АГА, использование генетического тестирования / панели может быть рассмотрено, если заболевание связано с высоким сердечно-сосудистым риском.

Генетическое тестирование должно проводиться в сертифицированных диагностических лабораториях, имеющих опыт в интерпретации генетических АГА-связанных мутаций.

Генетические исследования имеют потенциал для оптимизации сроков превентивной хирургической коррекции аорты. В частности, установление мутации в целевых генах, помогают выделить пациентов с риском заболевания и прогнозировать риск раннего рассечения при диаметрах АГА меньше 5,0 см.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- ✓ Генетические исследования имеют потенциал для утверждения новых тактик ведения пациентов с АРГА, основанных на точном генетическом анализе.
- ✓ Тест-панель рекомендуется пациентам с АГА и с положительным семейным анамнезом АРГА с целью подтверждения диагноза генетической АРГА.
- ✓ При сАРГА пациентам, отвечающим пересмотренным Гентским критериям, может рассматриваться целевой анализ FBN1 до тестирования аорто-панели.
- ✓ При подозрении на наличие нсАРГА с клинической точки зрения может рассматриваться целевой анализ АСТА2.
- ✓ При спАРГА использование генетического тестирования / панели может быть рассмотрено, если заболевание связано с высоким сердечно-сосудистым риском.
- ✓ Генетическое тестирование должно проводиться в сертифицированных диагностических лабораториях, имеющих опыт в интерпретации генетических АГА-связанных мутаций.
- ✓ Стратификация пациентов с АРАГ по генетической этиологии может усовершенствовать и скорректировать фенотипические описания, обеспечив необходимую информацию для выбора правильной тактики лечения.

4.7.4. ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НСАРГА

Основные диагностические критерии нсАРГА:

1.1 – прогрессирующее расширение восходящей части грудной аорты с вовлечением синусов Вальсальвы, либо только восходящей аорты, либо обеих;

1.2 – предилатация проксимального отдела корня или восходящей части аорты основана на измерении размеров синусов Вальсальвы и восходящей аорты с использованием таких методов визуализации как 2D-ЭХО-КГ, КТ, МРТ или ангиография в сравнении с соответствующими возрасту номограммами, индексированными по площади поверхности тела (ППТ) [136];

2. – исключение синдрома Марфана, Луиса-Дитца, Элерса Данло сосудистого типа и других синдромальных причин АРГА;

3. – положительный семейный анамнез АРГА.

Основные диагностические критерии сАРГА соответствуют критериям нсАРГА, за исключением п.2. и подтверждаются напротив, синдромальной этиологией АРГА.

4.8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ниже приводится краткая клиническая, этиопатогенетическая характеристика основных генетических и молекулярных синдромов, протекающих с формированием сАРГА и нсАРГА.

4.8.1. СИНДРОМНЫЕ ФОРМЫ (ФЕНОТИПЫ) АРГА

Синдром Марфана (МФС) имеет АД-тип наследования с ожидаемой частотой 3-5/10 000 и долей неомутаций 20-25% от всех зарегистрированных случаев (т.е. в 20-25% случаев у родителей пациентов заболевания не отмечается). В равной степени это распространяется как на мужчин, так и на женщин во всем мире. Установлена четкая причинно-следственная связь с мутациями в гене *FBN1*. *Синдром Марфана* – классическая модель наследственного нарушения соединительной ткани с вовлечением зрительной, скелетной и сердечно-сосудистой систем. Сердечно-сосудистые проявления включают дилатацию аорты на уровне синусов Вальсальвы, предрасположенность аорты к разрыву, пролапс митрального / трикуспидального клапанов с / без регургитации и расширение проксимальной легочной артерии. Заключает в себе повышенный риск дилатации, рассечения и/или разрыва аорты, которые являются основной причиной увеличения смертности.

Близорукость является наиболее распространенной особенностью; смещение хрусталика от центра зрачка наблюдается в 60% случаев.

Скелетные проявления включают нестабильность суставов, непропорционально длинные конечности для размера тела, воронкообразную или килевидную деформацию грудной клетки (ДГК) и сколиоз.

Признано, что молекулярные дефекты и фенотип недостаточны для точной стратификации аортального риска: внутрисемейная изменчивость иллюстрирует тот факт, что те же молекулярные дефекты могут иметь различные последствия у разных индивидуумов. Убедительным доказательством наличия перекреста или схожести клинических проявлений служат установленные мутации в различных генах, кодирующих *FBN1* и *TGFβR2* в 10% случаев при полностью выполненных международных критериев СМ. Тем не менее, при крайне выраженном фенотипическом полиморфизме, наличие мутаций в "неонатальных» экзонах 24-32 региона гена *FBN1* предполагает наличие более тяжелого фенотипа. Клинически помимо характерных изменений со стороны опорно-двигательного аппарата (удлиненные трубчатые кости, аномалии скелета, гипермобильность суставов (ГМС)) и недоразвития жировой клетчатки наблюдается патология в органах зрения и сердечно-сосудистой системы, что в классических вариантах составляет триаду Марфана.

Имеются работы, указывающие на причастность мутации в гене *FBN 1* к развитию нсАРГА без классических признаков МФС. Следует подчеркнуть, что авторы следовали строгим принципам соответствия ранее существующих критериев диагностики МФС, и больные в этих семьях не имели глазных осложнений и достаточных скелетных проявлений для соответствия диагностическим критериям МФС.

Врожденная контрактурная арахнодактилия является причиной мутации в гене *FBN2*. Расширение аорты отмечается редко, прогрессирование дилатации оспаривается [137]. Характеризуется марфаноподобной внешностью с высоким, худым габитусом с классической долихостеномелией и арахнодактилей. При рождении в наиболее тяжелых случаях отмечаются контрактуры крупных суставов (колени и лодыжки) и проксимальных межфаланговых суставов пальцев рук и ног (камптодактилия). Могут наблюдаться контрактуры тазобедренных суставов, приведение большого пальца и косолапость. Контрактуры с течением времени обычно улучшаются. Наибольшую значимость имеют кифоз / сколиоз; начинающиеся уже в младенческом возрасте, имеющие социальное значение в виду прогрессивного течения и наблюдаемые более чем в половине случаев..

Синдром Луиса-Дитца (ЛДС) - результат мутаций в рецепторах *TGFBR1* или *TGFBR2*, характеризуется более агрессивным течением, нежели МФС и проявляется триадой аномалий: костными (арахнодактилия, долихостеномелия, камптодактилия, сколиоз, ГМС, килевидная ДГК) черепно-лицевыми (волчья пасть, глазной гипертелоризм и краниосиностозы) и сосудистыми (извилистость артерий, восходящая аневризма/расслоение аорты). В противоположность, большинство пациентов с АРГА первоначально имеют ограниченные проявления в аорте. Однако, существует повышенный риск аневризм и расслоений других судов, в том числе аневризм сосудов головного мозга, особенно в случае мутаций в рецепторах *TGFBR2* типа (ЛДС 2 тип).

Синдром артериальной извилистости (САИ) (arterial tortuosity syndrome, ATS) представляет собой редкое АР-заболевание соединительной ткани, характеризующееся распространенной и выраженной извилистостью, удлинением, частыми стенозами, сегментарной сосудистой гипоплазией, аневризмами аорты и артерий среднего размера [138]. Зачастую отмечается вовлечение костной системы и кожи. В основе генетического дефекта лежит гомозиготное или сочетанное гетерозиготное носительство мутаций в гене *SLC2A10*, который кодирует интегральный мембранный белок 10 типа (известный как *GLUT10*), что приводит к недостатку переносчика глюкозы [139],[140]. Характеризуется нарушением морфогенеза артерий вследствие нарушения упругих эластических волокон на фоне усиления *TGFβ*-активности [140]. В последнее время роль транспортера глюкозы *GLUT10* рассматривается в контексте развития инсулинорезистентности [141, 142]. Большинство

пациентов умирает в младенчестве, однако те, которые доживают до взрослого возраста, чувствуют себя хорошо [143].

Элерса-Данло синдром, сосудистый тип / v EDS (ранее обозначавшийся как EDS IV типа) обусловлен мутациями в COL3A1, гене, кодирующем коллаген типа III; характеризуется слабостью сосудов и тканей. Наряду с характерными внешними признаками, отличающими v EDS от МФС, являются просвечивающая кожа, легкое появление синяков, дистрофическое рубцевание и предрасположенность к разрывам кишечника и матки (во время беременности). Как правило, расслоение или разрыв возникает при vEDS в артериях среднего размера, хотя иногда в этот процесс вовлекается также и аорта. Предрасположенности к поражению корня аорты не наблюдается. Примерно половина аневризм/расслоений возникает в артериях грудного или брюшного отдела; артерии головы, шеи и конечностей вовлекаются реже [144]. Три других редких типа EDS связаны с сосудистыми проблемами. Кифосколиотический тип (ранее — тип VI EDS) характеризуется кифосколиозом, ГМС и мышечной гипотонией. Это АР-заболевание обусловлено нарушениями ферментативной активности лизилгидроксилазы, кодируемой геном PLOD1. Наблюдались такие явления, как дилатация/расслоение аорты и разрыв артерий среднего размера [145].

Аневризма брюшной аорты (АБА). В типичных случаях вовлекается брюшная аорта ниже отхождения почечных артерий. Патология, связанная с АБА, ассоциируется с атеросклерозом, при котором отсутствует медиальная дегенерация, наблюдаемая при нсАРГА и МФС. АБА встречаются в основном у пожилых мужчин. Семейная агрегация АБА хорошо известна у родственников первой степени родства индивида – в двенадцать раз повышенный риск развития АБА [146]. Выявлены единичные нуклеотидные полиморфизмы на локусах, увеличивающие риск развития АБА, менделевские гены не установлены [147].

Синдром мультисистемной дисфункции гладкой мускулатуры. Периодически повторяющиеся мутации АСТА2 изменяющие Arg179, вызывает дисфункцию клеток гладкой мускулатуры во всем теле. Это приводит к более серьезным и очень пенетрантным сосудистым заболеваниям, которые включают АРГА, ОАП, стеноз и расширение сосудов головного мозга, гиперэхогенность перивентрикулярного белого вещества головного мозга на МРТ, легочную гипертензию, а также фиксированные расширенные зрачки, гипотонию мочевого пузыря, незавершенный поворот (мальротация) и гипоперистальтику кишечника [113].

Двустворчатый (бикуспидальный) аортальный клапан (ДАК) в детском и юношеском возрасте, как правило, не проявляется клинически, однако, в динамике к третьей — четвертой декадам жизни заканчивается формированием кальцифицирующего стеноза аорты. Важность ДАК заключается в том, что

диссекция аорты обычно происходит задолго до наступления существенного (клинически значимого) аортального стеноза. Риск расслоения аорты в 9 раз выше, чем у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном.

Расширение аорты у пациентов с ДАК встречается в любом возрасте. Кроме того, члены семей пациентов с ДАК имеют больший риск расширения аорты, чем члены семей, не имеющих в анамнезе данную патологию.

Распространённость ДАК составляет 1 – 2 % в популяции [148], 149, 150] , начительно увеличиваясь при до 2-9% при рассечении аорты (РА) типа А и 3% при РА типа В [151]. С учетом высокой с распространённости ДАК (табл. 2.5), наблюдаемых случаев диссекции аорты значительно больше, чем при МФС [151].

Таблица 2.5 - Клиническая манифестация аорты при наследственных заболеваниях соединительной ткани		
	Распространенность	Вероятность диссекции
Синдром Марфана	0,01 % (1 : 10 000)	40 %
Бicuspidальный аортальный клапан	1 – 2 %	5 %

Подробное описание аортпатии, ассоциированной с ДАК представлено в главе 3.

4.8.2. НЕСИНДРОМНЫЕ ФОРМЫ (ФЕНОТИПЫ) АРГА

Наибольший интерес представляют совсем недавно открытые мутации в генах, ответственных за компоненты сократительного аппарата гладкомышечных клеток (ГМК) аорты.

Семейная АГА (ААТ6). Гетерозиготные мутации в гене АСТА2, кодирующего α -актин ГМК аорты, развитие АГА сочетается с открытым артериальным протоком (ОАП), реже с ДАК и дополнительно проявляется такими симптомами, как сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) и флоккулы радужки. В настоящее время мутации АСТА2 являются самой частой причиной острой диссекции аорты - приходится более 14% всех случаев Ftaad. Диссекция возможна при размерах корня аорты в 4,5 см. Несмотря на молодой возраст дебюта АРГА, медиана кривой выживаемости Каплана-Мейера по когортным оценкам достигает 67 лет, что предполагает менее агрессивное течение, чем при ЛДС. Помимо угрозы диссекции аорты, у пациентов с мутациями АСТА2 повышен риск других ранних кардиоваскулярных событий. На фоне заболеваний сосудов в цереброваскулярной системе развиваются ранние ишемические инсульты и аневризмы сосудов головного мозга (болезнь Мойя-Мойя, # 614042). Болезнь Мойя-Мойя при АСТА2 мутациях предполагает редкий цереброваскулярный синдром, характеризующийся двусторонней окклюзией или стенозом терминальных ветвей внутренних сонных артерий и образованием побочных сетей сосудов у к инфарктам миокарда в молодом возрасте [152, 113]. Двухнаправленным сиквенс-анализом

установлены подмножество АСТА2 мутаций : 8 экзонов и сайтов сплайсинга в АСТА2, детерминирующие определенные генотип-фенотип корреляции. Изменение Arg258 предрасполагает к АДГА и преждевременному инсульту, в то время как другие мутации (Arg149 и Arg118) предрасполагают к АДГА и ранней ИБС. Отмечается значительно повышенный риск расслоения АГА при минимальных изменениях аорты у беременных.

Семейная АГА (ААТ4) вызвана гетерозиготными мутациями в гене, MYH11, кодирующем белок тяжелых цепей миозина 11 ГМК. Является главным сократительным белком, продуцируемым в ГМК. Аневризма корня аорты часто ассоциирована с ОАП, рассечение наблюдается не часто [153, 154]. Редко, но могут отмечаться: аневризма и рассечение нисходящей аорты, интракраниальные аневризмы сонных артерий, ранее начало ИБС, облитерирующего эндартериита периферических сосудов, инсультов. Отмечается семейный анамнез внезапной смерти, уже на четвертом десятилетии жизни. Специфического фенотипа не описано.

Семейная АГА (ААТ7). Мутации в гене, кодирующем киназу, контролирующую сократительную функцию легких цепей миозина ГМК / myosin light chain kinase, MYLK на хромосоме 3q21 сразу могут вызывать диссекцию аорты без формирования первичной аневризмы [155].

TGF β -зависимые васкулопатии. Мутации в рецепторах TGFBR1 (ААТ5, ЛДС1) и TGFBR2 (ААТ3, ЛДС2) могут вызывать развитие патологии аорты без классических синдромальных особенностей синдрома Луиса-Дитца (ЛДС) с оговоркой, что в данных исследованиях не выполнялась трехмерная реконструкция сосудистой извилистости артерий [180]. В противоположность классическим особенностям ЛДС, большинство пациентов с ЛДС1/ ЛДС2 типа изначально имеют патологию, ограниченную проявлениями в аорте. Однако, существует повышенный риск аневризм и расслоений других сосудов, в том числе аневризм сосудов головного мозга, особенно в случае мутаций в рецепторах TGFBR2 типа (ЛДС2). Кроме того, редко, но может отмечаться мягкий профиль или фенотип ЛДС (см. ниже).

Семейная АГА (ААТ8) ассоциируется с гетерозиготными миссенс мутациями в гене PRKG1, кодирующего цГМФ-зависимые регуляторные протеинкиназы, тип I (protein kinase, cGMP-dependent, regulatory, type I; PRKG / PRKG1B) [156]. Циклические ГМФ - и цГМФ-зависимые праженеинкиназы (сГК) (растворимая / солютабельная - тип 1 и мембраносвязанная форма - тип2) играют важную роль в физиологических процессах, таких как релаксации гладких мышц сосудов и ингибирование агрегации тромбоцитов [157]. Мутации в гене приводят к снижению фосфорилирования регуляторной легкой цепи миозина в фибробластах, вызывая уменьшение сократительных свойств сосудистых ГМК. Клинически проявляются наследственными АРГА обоих типов А и В с АД-типом наследования. Расслоение аорты может произойти во

втором десятилетии жизни. Проявляется внезапной смертью в возрасте 17-18 лет (до 37-45 лет) одинаково как у женщин, так и мужчин. Со стороны сердечно-сосудистой системы редко, но могут отмечаться извитость грудной аорты, аневризмы коронарных артерий и их рассечение, аневризма межпредсердной перегородки. Возможны метахронные поражения \ аневризмы брюшной аорты. Не часто, но отмечаются цереброваскулярные заболевания малых сосудов.

Семейная АГА (ААТ9) обусловлена гетерозиготными (нонсенс и миссенс) мутациями в гене MFAP5, кодирующего микрофибрилл-ассоциированный гликопротеин 2 (microfibril-associated glycoprotein 2; MAGP2). Является компонентом эластин-ассоциированных (фибриллин-содержащих) микрофибрилл ВКМ [158]. Кодированный белок способствует прикреплению клеток к микрофибриллам через альфа-V-бета-3-интегрин. Поражение аорты чаще ограничивается расширением / формированием аневризмы, диссекция развивается редко. Клинически проявляется расширением и аневризмой аорты, расслоение возникает (редко), пролапсом митрального клапана (редко). У некоторых пациентов отмечается развитие фибрилляции предсердий. Нечасто, но могут проявляться фенотипические признаки костно-скелетных аномалий в виде ВДГК (pectus excavatum / carinatum), арахнодактилия, араковидное небо).

4.8.3. ТАКТИКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ АГА.

Дифференциальная диагностика складывается из диагностического обследования конкретного пациента, прежде всего, на основе детальной клинической оценки пробанда и членов семьи (рис.2.9).



Рис. 2.9. Дифференциальная диагностика и тактика ведения АРГА.

В первую очередь дифференцировать приходится между собой синдромальные формы / фенотипы АРГА, которые наблюдаются при генетически-связанных (аллельных) заболеваниях.

Диагностический минимум, требуемый для клинического обследования с целью проведения дифференциальной диагностики (рис. 2.8.):

1. Характеристики лица: гипертелоризм, высокое небо, раздвоенный язычок мягкого неба. Скелетные проявления: долихостеномелия, врожденная деформация грудной клетки (ВДГК), арахнодактилия, плоскостопие, косолапость.

2. Эхокардиография: пролапс митрального клапана, двустворчатый аортальный клапан, открытый артериальный проток.

3. Исследование глаза: смещение (вывих) хрусталика от центра зрачка, флоккулы радужки.

4. Рентгеновские, КТ / МРТ исследования: остеоартрит, артериальная извилистость, артериальные аневризмы.

Дополнительно молекулярно-генетическое исследование в ряде случаев становится необходимым для подтверждения конкретного диагноза.

Актуальный перечень генетических аортопатий АРГА с их «кандидат»-генами и краткими отличительными клиническими особенностями (таб 2.4)

Таблица 2.4 - Основные формы генетических аортопатий с соответствующими им генами и клиническими проявлениями.

Заболевания	Ген	Наиболее значимые сердечно-сосудистые проявления	Дополнительные клинические проявления
<i>Синдромные АРГА</i>			
Синдром Марфана	FBN1	Аневризма корня аорты, расслоение аорты, ПМК, расширение легочного ствола, дисфункция левого желудочка	Смещение и подвывих хрусталика (60%), скелетные особенности (арахнодактилия, ДКГ, сколиоз, плоскостопие, долихоцефалия, долихостеномиелия)
Синдром Элерса – Данло, IV (сосудистый) тип	COL3A1, COL1A2	Разрыв и расслоение артерий без предварительного расширения / аневризмы, тяжелая клапанная недостаточность	Тонкость кожи, дистрофические рубцы, лицевые дизморфии (лицо Мадонны, тонкие губы, глубоко посаженные глаза)
Врожденная контрактурная арахнодактилия	FBN2	Расширение аорты отмечается редко, прогрессирование дилатации аорты оспаривается	Марфаноподобная внешностью с классической долихостеномелией и арахнодактилей. Контрактуры крупных суставов, камптодактилия, косолапость.
<i>Синдромные TGFβ-зависимые васкулопатии</i>			
Синдром Луиса-Дитца	TGFBR1/2	Аневризма корня аорты, расслоение аорты, аневризмы и диссекции артерий, артериальная извитость, ПМК, врожденные пороки сердца	Раздвоение языка / волчья пасть, гипертелоризм, ДКГ, сколиоз, косолапость, контрактуры
Аневризма-остеоартрит синдром (синдром Луиса-Дитца с остеоартритом)	SMAD3	Аневризма корня аорты (90%), расслоение аорты, аневризмы и диссекции артерий, множественная артериальная извитость, ПМК, врожденные пороки сердца	Артроз, ранний остеоартрит и рассекающий остеохондрит, мягкая кожа, плоскостопие, сколиоз, рецидивирующий грыжи, мягкий профиль черепно-лицевых аномалии (гипертелоризм, широкий / раздвоенный язычок мягкого неба).
TGFβ2-васкулопатия	TGFBR1/2, TGFB2, TGFB3.	Аневризма корня аорты, расслоение аорты, аневризмы и диссекции артерий, артериальная извитость, ПМК, врожденные пороки сердца	Гипертелоризм, аномалии грудной клетки, косолапость, мягкая полупрозрачная кожа
Синдром артериальной извилистости	SLC2A10	Артериальная извитость, артериальные стенозы (легочной артерии) и аневризмы	Гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов, костные признаки (редко; включают высокое небо, микрогнатия, удлиненное лицо) телеангиоэктазии,

			диафрагмальные аномалии
Синдром атрофии (вялости) кожи	FBLN4	Аневризма корня аорты, артериальная извитость	Гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов, эмфизема
Несиндромные АРГА			
Семейная аневризма аорты (fTAAD)	TGFBR 1, TGFBR 2 (3-5%)	Аневризма / рассечение грудной аорты. Риск аневризм и расслоений др.сосудов, в т.ч. головного мозга	Отсутствие синдромальных признаков
	ACTA2 (10-14%)	Аневризма / рассечение грудной аорты, Ранние заболевания коронарных и цереброваскулярных артерий.	Отсутствие марфаноподобных скелетных особенностей. Сетчатое ливедо, флоккулы радужки.
	MYLK	Рассечение грудной аорты, часто без предшествующего формирования аневризмы	Желудочно-кишечные аномалии
	SMAD3, (2%)	Аневризмы внутричерепных и других артерий	Отсутствие синдромальных признаков; может проявляться с некоторым перекрытием с МФС для костных и кожных проявлений.
	TGFB2	Пролапс митрального клапана.	Специфического фенотипа не описано. Может проявляться с некоторым перекрытием с МФС для кожных проявлений
fTAAD с ДАК	ACTA2	Ускоренная кальцификация клапана	Отсутствие марфаноподобных скелетных особенностей, сетчатое ливедо, флоккулы радужки
	NOTCH1	Без кальцификации	Отсутствие синдромальных признаков
fTAAD с ОАП	MYH 11	ОАП. Редко: аневризма и рассечение нисходящей аорты, интракраниальные аневризмы сонных артерий, ранее начало ИБС, облитерирующего эндартериита периферических сосудов, инсультов. Отмечается ранний семейный анамнез ВСС.	Специфического фенотипа не описано.
<p>Примечания: названия целевых генов представлены по тексту. Сокращения : ВСС – внезапная сердечная смерть; ДАК - двустворчатый клапан аорты; ДГК – деформация грудной клетки; ОАП - открытый артериальный проток; ПМК –</p>			

пролапс митрального клапана; [fTAAD](#) (Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissection) - семейная аневризма / диссекция грудного отдела аорты; [TGFβ](#) – трансформирующий ростовой фактор-β, [SMADs](#) – внутриклеточные белки, которые служат для трансдукции внеклеточных сигналов от лигандов (TGFβ) в ядро, где они активируют транскрипцию гена (канонический каскад Smad белков); [FBN1](#) - фибриллин-1, [NOTCH1](#) - трансмембранный рецептор белка человека, типа 1.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

✓ Дифференциальный диагноз основывается, в первую очередь, на исключении известных генетических синдромов с последующим генетическим консультированием и обследовании родственников первой линии.

✓ Особое значение следует придавать специфическим клиническим проявлениям, предполагающих риск диссекции аорты без формирования первичной аневризмы.

4.8.4.ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО АОРТАЛЬНОГО СИНДРОМА

Следует помнить, что до 30% пациентов с острым РА поступают с другим диагнозом.

Увеличение шансов на своевременную диагностику всех ОАС предполагает принятие во внимание сочетание дотестовых вероятностей (табл. 2.9.3., табл. 2.9.4.), включающих клинические данные, лабораторные и визуализирующие исследования.

Таблица 2.9.3.

Клинические данные, полезные для оценки априорной вероятности ОАС

Условия высокого риска	Характеристики боли высокого риска	Условия высокого риска при обследовании
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Синдром Марфана (или другие заболевания соединительной ткани) ▪ Семейный анамнез заболеваний аорты ▪ Ранее известный порок аортального клапана ▪ Ранее известная АГА ▪ Предшествующие воздействия на аорту (в том числе операции на сердце) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Боль в груди, спине, или боли в животе, описываемые одной из следующих характеристик: <ul style="list-style-type: none"> – Резкое начало – Большая интенсивность – Разрывающий характер 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Признаки дефицита перфузии ▪ Дефицит пульса ▪ Разница систолического АД <ul style="list-style-type: none"> ▪ Локальный неврологический дефицит (в сочетании с болью) ▪ Диастолический шум на аорте (впервые появившийся и сочетающийся с болевым синдромом) ▪ Гипотония или шок

Для дифференциальной диагностики или выявления осложнений требуется проведение следующих лабораторных исследований, перечисленных в таблице 2.9.3.

При повышенном уровне D-димера подозрение на РА возрастает [159]. Как правило, уровень D-димера сразу очень высокий, по сравнению с другими заболеваниями, при которых уровень D-димера повышается постепенно. D-димер обладает самой высокой диагностической ценностью в течение первого часа [160]. Если D-димер отрицательный, ИМГ и ПАЯ по-прежнему могут присутствовать; однако преимуществом этого показателя для дифференциальной диагностики является повышенная настороженность.

Так как РА поражает среднюю оболочку стенки аорты, были предложены несколько биомаркеров, связанных с травмой эндотелия сосудов или ГМК (миозин гладких мышц), сосудистого интерстиция (кальпонин, матриксные металлопротеиназы 8), эластический ламин (растворимые фрагменты эластина) аорты и признаки воспаления (тенасцин-С) или тромбоза, которые в настоящее время изучаются, но еще не вошли в реальную клиническую практику [161-162].

Таблица 2.9.4

Лабораторные исследования, необходимые при остром РА	
Лабораторные тесты	Выявление признаков:
Количество эритроцитов	Потеря крови, кровотечение, анемия
Количество лейкоцитов	Инфекция, воспаление (ССВО)
С-реактивный белок	Воспалительный ответ
Прокальцитонинновый тест	Дифференциальная диагностика между ССВО и сепсисом
КФК	Реперфузионное повреждение, рабдомиолиз
Тропонин 1 или Т	Ишемия миокарда, инфаркт миокарда
Д-Димер	РА, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз
Креатинин	Почечная недостаточность (существующая или развивающаяся)
АСТ/АЛТ	Ишемия печени, поражение печени
Лактат	Ишемия кишечника, метаболические нарушения
Глюкоза	Сахарный диабет
Газы крови	Метаболические нарушения, насыщение кислородом
Сокращения: ССВО — синдром системного воспалительного ответа. РА — расслоение аорты.	

Диагностическая визуализация при остром РА.

Основной целью визуализации при остром РА является комплексная оценка всей аорты, в том числе диаметров, формы аорты, и распространения расслоения, вовлечения в процесс расслоения аортального клапана, ветвей аорты, отношения с прилежащими структурами, и наличие внутрисстеночного тромбоза [160, 163].

КТ, МРТ, и ЧП-ЭхоКГ одинаково надежны для подтверждения или исключения диагноза острого РА [164]. Однако проведение КТ и МРТ должны обсуждаться прежде ЧП-ЭхоКГ для оценки распространения острого РА и вовлечения ветвей аорты, а также для диагностики ИМГ, ПАЯ и ТПА [165, 166]. В свою очередь, ЧП-ЭхоКГ с использованием доплерографии обладает преимуществом при оценке кровотока через фенестрации и определении их расположения. ЧП-ЭхоКГ может представлять большой интерес у очень нестабильных пациентов, и может быть использована для контроля за изменениями как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии [167].

4.9. ОЦЕНКА РИСКА И ПРОГНОЗ

Естественное течение. Нормальные диаметры восходящего отдела аорты по результатам МСКТ и рентгенографии грудной клетки [168]. (табл.2.10).

Таблица 2.10			
Размеры корня и восходящего отдела аорты в норме			
Отдел аорты	Границы средних значений, см.	Стандартное отклонение от среднего, см.	Тип исследования
Корень аорты (женщины).	3,50-3,72	0,38	КТ
Корень аорты (мужчины)	3,63-3,91	0,38	КТ
Восходящая аорта (мужчины, женщины).	2,86	-	РОГК
Примечание: КТ-компьютерная томография, РОГК- рентгенография органов грудной клетки.			

Скорость роста аорты. В течение жизни человека диаметр аорты постепенно увеличивается со скоростью 0,12 — 0,29 мм в год [169]. Ожидаемое в норме расширение аорты составляет около 0,9 мм у мужчин и 0,7 мм у женщин на каждое десятилетия жизни [63]. Данный медленный, но прогрессирующий процесс дилатации аорты от середины к концу взрослой жизни считается следствием старения, связанным с более высоким коэффициентом соотношения коллагена к эластину, наряду с повышением жесткости сосудов, давления и пульса [170, 60].

Диаметр корня и восходящей аорты зависит дополнительно от такого фактора, как пол. В среднем диаметр аорты у мужчин превышает таковой у женщин, однако с возрастом эти различия нивелируются.

Различия, связанные с полом, нивелируются, если учитывается площадь поверхности тела при измерении других (брюшного) отделов аорты.

Физические упражнения (спортивная медицина) сами по себе имеют лишь ограниченное влияние на физиологическое расширение корня аорты. Имеющиеся данные обследования спортсменов показывают, что физические упражнения сами по себе оказывают очень ограниченное влияние на физиологическое ремоделирование корня аорты, так как верхний предел (99-перцентиль) значений диаметра составляет 40 мм у мужчин и 34 мм у женщин [171].

Темпы роста наследственных аневризм (синдромных и семейных форм) корня и восходящего отдела грудной аорты.

Семейные (несиндромные) АГА растут быстрее, со скоростью до 2,1 мм / год (общие данные для аневризм восходящей и нисходящей грудной аорты), чем дегенеративные формы; темпы роста «спорадических» форм АГА могут составлять 3 мм / год.

Темпы роста *синдромных форм АГА* также различаются. У пациентов с МФС темпы роста АГА в среднем увеличивается на 0,5-1 мм / год, в то время как у пациентов с ЛДС может увеличиваться более чем 10 мм / год, в результате чего смерть в среднем наступает в раннем возрасте - в 26 лет [172, 173, 174, 175].

Темпы роста аневризм нисходящей аорты. В целом аневризмы нисходящей грудной аорты растут быстрее (3 мм / год) чем восходящей аорты (1 мм / год) [176].

У пациентов с МФС, средняя скорость роста аневризм дистальных отделов нисходящей аорты после хирургической коррекции аортального клапана и проксимальной аорты составляет $0,58 \pm 0,5$ мм / год.

Диссекции, неотложные процедуры и артериальная гипертензия ассоциируются в конечном итоге с большим диаметром дистальных отделов аорты в отдаленные сроки и с более значительной скоростью расширения аорты в течение времени [177].

Риск расслоения аорты. Аневризма аорты обычно предшествует её расслоению. В большинстве случаев у взрослых, риск разрыва аорты увеличивается при максимальных размерах аорты около 55 мм [51].

Следует учитывать, что данные *Международного реестра диссекций аорты IRAD* свидетельствуют, что почти 60% расслоений аневризм восходящей аорты происходит при её диаметре менее 55 мм – общепринятого критерия расширения аорты [16Ошибка! Закладка не определена.].

В классическом варианте существует быстрый рост риска расслоения или разрыва, когда диаметр аорты составляет > 60 мм для восходящего отдела и > 70 мм для нисходящего отдела аорты [178]. Хотя рассечение может возникнуть у пациентов и с меньшим диаметром аорты, индивидуальный риск очень низок.

Риск расслоения генетических АГА резко возрастает при диаметре уже менее 50 мм и при темпах роста аневризмы:

- 0,8 мм / год – при сАРГА (при СМ).

- 1 мм / год - при нсАРГА (у лиц с мутацией в TGFBR2, MYH11 и ACTA2) [179, 180, 69Ошибка! Закладка не определена.]

- 3,3 см / год - при спорадической сАРГА

Условно пациентов с АРГА можно классифицировать по индексу размера аорты (ИРА), который вычисляется как соотношение диаметра аорты к площади тела больного. В зависимости от ИРА риск осложнений подразделяют на 3 категории (табл. 2.11).

Таблица 2.11.

Категории риска АРГА по индексу размера аорты			
	Категория риска	Ежегодная частота осложнений	Индекс размера аорты (ИРА)
1.	Низкий	4 %	< 2.75 см ² /м ²
2.	Средний	8%	между 2.75 и 4.25 см/м ²
3.	Высокий	20%)	> 4.25см/м ²

Сокращения: ИРА – индекс размера аорты.
Примечание: верхний нормальный предел ИРА в 2.1 см/м² установлен на уровне аортального синуса.

Риск сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время актуализирован социальный вопрос в отношении повышенного риска сопутствующих ССЗ в момент постановки диагноза аневризмы.

Существует повышенный риск сердечно-сосудистых событий, в основном, не связанных с АГА, но достоверно связанных с общими факторами риска (например, курение или артериальная гипертензия) и патологическими состояниями (например, воспаление) [181]. У пациентов с АБА 10-летний риск смертности от любой сердечно-сосудистой причины (например, инфаркт миокарда или инсульт) может превышать ассоциированную с аневризмой смерть более чем в 15 раз [182]. Даже после успешного хирургического лечения АГА и/или АБА, пациенты остаются в группе повышенного риска сердечно-сосудистых событий [181].

До настоящего времени хорошо спланированных рандомизированных клинических испытаний (РКИ), направленных на изучение общего сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГА не проводилось.

Тем не мене здравый смысл указывает на соблюдение требований по выполнению общих правил и врачебных мероприятий вторичной кардиоваскулярной профилактики (см. ниже), помимо специфической терапии, нацеленной на аневризму аорты.

Риск ассоциированного поражения артериального дерева. Существуют свидетельства о возможности tandemных поражений аневризм различных локализаций (доказательства увеличения риска АБА при уже имеющейся АГА), несмотря на существующие различия в их патогенезе. У 27% пациентов с АБА отмечают сопутствующие АГА, большинство из которых женщины и пожилые люди [183]. В другом крупном РКИ с включением более 2000 пациентов с АБА в 20% случаев отмечались как синхронные, так и метасинхронные (возникающие через промежутки времени) АГА [184].

Широко освещен вопрос о существовании периферических аневризм (бедренных или подколенных) при АБА – приблизительно до 14% с некоторыми вариациями [185], тогда как данных о сосуществовании периферических аневризм в случае АГА недостаточно.

Отмечена большая частота выявления ДАК или его недостаточности 3 степени и больший размер восходящей аорты (8,0 Vs 2,6%) у пациентов с наличием и соответственно без наличия АБА [186].

Риск наличия семейных аортопатий. При нсАРГА при составлении семейных родословных только в 19-21% случаев у пробанда обнаруживаются родственники первой линии / степени родства [173, 52].

При сАРГА семейная связь с поражением аорты у родственников первой линии встречается с частотой до 50 %.

Прогноз. Острое расслоение восходящей аорты сопровождается высокой летальностью: - 40% в начале заболевания. Смертность составляет 1 - 2% в час от начала симптоматики; летальность в течение года — 90%. Расслоение по типу А — экстренная хирургическая патология. Консервативное лечение сопровождается летальностью около 20 % в течение первых 24 часов, 30% в течение 48 часов от начала проявления, 40% к 7 дню и 50% к концу 1 месяца.

Даже с хирургическим лечением частота смертности достигает 10% в течение 24 часов, 13% в течение 7 дней и около 20% в течение 30 дней.

Ожидаемая продолжительность жизни при своевременной и правильной тактике лечения может приближаться к средне-популяционной.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- ✓ В настоящее время доступен небольшой объем данных о естественном течении новых молекулярных нарушениях при нсАРГА.
- ✓ Прогрессирование заболевания и риск внезапного разрыва стенки аорты при генетических аортопатиях находится в зависимости от вида мутаций и гена, ассоциированного с аневризмой.

✓ Острое расслоение восходящей аорты сопровождается крайне высокой летальностью.

4.10. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

При выявлении АГА с целью оценки тяжести и прогноза заболевания рекомендуются общие и дополнительные мероприятия / исследования (табл.2.8).

Общие и дополнительные мероприятия при выявлении АРГА.		
Общие рекомендации	Класс α	Уровень β
При выявлении аневризмы аорты любой локализации, рекомендуется обследование / оценка всей аорты и аортального клапана в начале и в течение последующего периода наблюдения.	I	C
Пациенты с аневризмой аорты имеют повышенный риск ССЗ: должны быть рассмотрены общие принципы профилактики ССЗ.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендации; ^b — уровень доказательств.

При подозрении на наследственный характер АГА рекомендовано:

1. выполнение 2D-ЭХО-КГ с оценкой диаметра корня аорты (синусов Вальсальвы) и восходящей аорты, в сравнении с соответствующими возрасту номограммами, индексированными по площади поверхности тела (ППТ), оценка структуры АоК. При плохой визуализации аорты рассмотреть возможность выполнения КТ, МРТ [187];

2. визуализация всей аорты и/или цереброваскулярных артерий при наличии семейного анамнеза сосудистых заболеваний, в частности восходящей грудной аорты (существует 10 % вероятность скрытой интракраниальной аневризмы);

3. при предполагаемом наличии TGFBR2-, TGFBR1- или SMAD3-мутаций (в частности, подозрении на наличие ЛДС или SMAD3-ассоциированного аневризма-остеоартрит синдрома), в обязательном порядке рекомендуются визуализация мозгового кровообращения, нисходящей грудной и брюшной аорты, артериальных ответвлений от аорты;

4. у лиц с наличием / предположением АСТА2-мутаций кроме визуализации аорты рекомендуется выполнение КТ-ангиографии сердца и цереброваскулярных изображений с целью оценки сердечно-сосудистых / цереброваскулярных заболеваний.

4.10.1. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Существуют рекомендации по генетическому скринингу и тестированию при наследственных аортопатиях (таб. 2.9).

Возможна пренатальная диагностика при беременности с повышенным риском АРГА, если существуют анамнестические данные об имеющейся патологии в семье.

Современные исследования молекулярных механизмов развития МФС направлены не только на уточнение объема оперативного вмешательства, но и на поиск новых фармакологических подходов для уменьшения выраженности клинических симптомов

Таблица 2.9 - Рекомендации по генетическому тестированию при заболеваниях аорты		
Рекомендация	Класс^a	Уровень^b
При подозрении на синдромный характер поражения аорты (сАРГА) рекомендуется проводить скрининг родственников первой линии (родителей, братьев и сестер, детей) на предмет наличия АГА	I	A
Рекомендуется обследование родственников первой линии (родители и сиблинги) пациента с АРГА для идентификации семейной формы, при которой риск передачи мутации/заболевания в семье составляет 50%.	I	C
После появления серьезного подозрения на наличие семейной формы АРГА рекомендуется направить пациента к генетику для обследования семьи и молекулярных исследований.	I	C
Изменчивость возраста появления симптоматики определяет проведение скрининга каждые 5 лет у “здоровых” родственников, входящих в группу риска до установления или исключения диагноза на основании клинических или молекулярных исследований.	I	C
При семейных нсАРГА должен обсуждаться скрининг в отношении аневризм, не только грудной аорты, но и всей артериальной системы (в том числе мозговых артерий).	IIa	C
Примечание: ^a — класс рекомендации; ^b — уровень доказательств. Сокращение: нс/с АРГА — несиндромные / семейные аневризмы и расслоения грудной аорты.		

4.10.2. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ПРОФИЛАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ)

Профилактические мероприятия в виде хирургического протезирования аорты, а в некоторых случаях и аортального клапана (сочетание дилатации аорты с ДАК, его недостаточность и др.) приводят к хорошим клиническим результатам, однако, при своевременном проведении оперативного вмешательства.

Поэтому на первое место выходит своевременность диагностики данных жизнеугрожающих состояний, а также точное формирование показаний для

оперативного вмешательства, что зачастую является не простой задачей из-за практически бессимптомного течения аневризмы, вплоть до диссекции или разрыва аорты.

Показания к операции основываются на диаметре аорты (А), скорости расширения аорты (Б) и данных, основанных на результатах оперативных вмешательств при взвешенном риске осложнений в ходе естественного течения болезни и плановых операций.

4.10.2.1. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ОТНОСИТЕЛЬНО АГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРА

Основные решения, касающиеся лечебной тактики относительно аневризм аорты, принимаются в зависимости от их размера.

В целом, современные данные, основанные на оценке «*риск / польза*» рекомендуют превентивную хирургическую коррекцию (экстирпацию) бессимптомной АГА с целью её предотвращения разрыва и диссекции *независимо от этиологии* при максимальном диаметре аорты для восходящей аорты при ≥ 55 мм и нисходящей аорты - 65 мм [188].

При классических (негенетических) вариантах АГА может рассматриваться *более низкий порог* – < 50 мм у пациентов с дополнительными факторами риска, такими как:

- семейный анамнез
- артериальная гипертензия
- коарктация аорты (КоА)
- увеличение диаметра аорты > 3 мм / год
- возраст
- площадь поверхности тела
- сопутствующие заболевания
- тип операции

Нижние пороговые значения диаметров аорты также могут рассматриваться у пациентов с низким риском, если возможным является выполнение клапаносохраняющей операции в высококвалифицированном центре [189].

Для пациентов, которые имеют показания для операции на аортальном клапане, нижние пороговые значения могут быть использованы при сопутствующем протезировании аортального клапана (>45 мм), в зависимости от возраста, размера тела, этиологии поражения клапана, и интраоперационной формы и толщина восходящей аорты. Показания к операции при поражении аортального клапана рассматриваются в соответствующих рекомендациях (ESC/EACTS, 2012) [190].

Выбор между полным протезированием восходящей аорты, в том числе протезированием корня аорты с реимплантацией коронарных артерий, и

частичного протезирования аорты выше синотубулярного соединения, зависит от диаметра аорты на разных уровнях, в частности на уровне синусов Вальсальвы.

В случаях полного протезирования выбор между клапаносохраняющим вмешательством и имплантацией композитного протеза с протезом клапана зависит от анализа функции аортального клапана и анатомии, размера и распространения АГА, ожидаемой продолжительности жизни, желаемого статуса антикоагуляции, и опыта хирургической бригады

При генетических АРГА имеются отличные от классических представлений, показания для профилактического хирургического восстановления аорты (предотвращения последующего расслоения или разрыва) [20, 196] табл. 2.10).

Таблица 2.10 - Рекомендации по хирургическим вмешательствам при аневризмах восходящей аорты (на основании диаметра)				
Генетические синдромы / доказанные мутации	Диаметр аорты	Класс	Уровень	Комментарий
Синдром Марфана	≥ 50 мм (максимальный диаметр)	I	C	— для восходящей аорты; 60 мм - для нисходящей аорты [191]. Основные доказательства являются противоречивыми, однако целевая группа не рекомендует другой порог [192, 193]. — при вынесении решения следует принимать во внимание форму различных отделов аорты
	45 мм (нижний порог)	IIa	C	— может рассматриваться при дополнительных факторах риска, в том числе семейном анамнезе диссекции, при тяжелой недостаточности аортального / митрального клапана, при планировании беременности
Марфано-подобные состояния	≥ 50 мм			— пациентов без выполненных полных критериев МФС, следует рассматривать как пациентов с МФС [1 Ошибка! Закладка не определена.]
ЛДС с подтвержденным TGFBR1 или TGFBR2 мутациями	42 мм	IIa	C	— показаны более ранние вмешательства: - внутренний диаметр восходящей аорты по данным чреспищеводной ЧП-ЭхоКГ
	44 мм – 46 мм и >	IIa	C	— внешний диаметр см по данным КТ или МРТ [20] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/-taa.REF.hiratzka.2010.E43

ЭДС	неизвестно			— подвергаются высокому риску осложнений со стороны аорты; в настоящее время нет доступных данных для установления определенного порогового значения диаметра аорты для вмешательства.
нсАРГА с подтвержденным и мутациями в MYH11 или АСТА2	45 мм – 50 мм			— диаметр восходящей аорты
нсАРГА	45 - 50			если родственники имели расслоение аорты с документированным минимальным расширением диаметра аорты.
Синдром Тернера	27,5 мм / м ² .			— должно проводиться индексирование диаметра аорты к площади поверхности тела [194]
Аневризма аорты с ДАК	≥ 55			приводит к более низкому риску осложнений, чем при МФС [195]
<i>Примечание:</i> а — класс рекомендации; b — уровень доказательств.				

Симптоматические аневризмы необходимо подвергать резекции независимо от размера.

4.10.2.2. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ОТНОСИТЕЛЬНО АГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКОРОСТИ РАСШИРЕНИЯ АОРТЫ

Скорость расширения аорты, при которых должна быть рассмотрена операция, является предметом дискуссий.

Основные принципы оценки темпов расширения аорты:

1. Следует взвесить прогностическое значение в отношении точности измерений и их воспроизводимости.

2. Необходимо опираться на исследования, выполненные с использованием соответствующих методов и техник измерений, принятых на том же уровне аорты. Это может быть проверено путем анализа снимков, а не только с учетом размеров, указанных в заключении.

3. Когда темпы прогрессирования оказывают влияние на принятие решения о тактике ведения, они должны быть оценены с использованием альтернативных методов (например, ТТ-ЭхоКС, КТ или МРТ) и с соотношением их показателей (т.е. соответствие должно быть проверено).

4. В случае пограничных размеров АГА во внимание должны быть приняты индивидуальный и семейный анамнез, возраст пациента и ожидаемый риск процедуры (табл. 2.11).

Таблица 2.11 - Рекомендации по хирургическим вмешательствам при аневризмах восходящей аорты (на основании темпов роста / расширения)

Генетические или молекулярные синдромы / доказанные мутации	Темпы роста аорты (мм / год) *	Класс	Уровень	Комментарий
Синдром Марфана	2 - 3	Па	С	- может рассматриваться только как дополнительный фактор риска*
Для всех остальных с нсАРГА регургитацией	> 5 мм	-	-	
Примечание: * - должно быть соблюдено следующее условие: при повторных исследованиях используются те же аппаратные методы визуализации, на том же уровне аорты, с пошаговым сравнением и подтверждением другим методом [196].				

4.10.3. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтическая тактика и стратегия ведения пациентов с генетическими формами АРГА.

Для выработки стратегии лечения АРГА требуется скоординированный вклад мультидисциплинарной команды специалистов, знакомых с данной патологией, в том числе медицинского генетика, кардиолога и кардиохирурга.

Модификация сердечно-сосудистых факторов риска, включая курение и гиперлипидемии и пр.

Стандартная тактика лечения аневризмы аорты предполагает агрессивный контроль артериального давления для уменьшения воздействия «гемодинамического стресса» на стенку аорты. Следует агрессивно лечить и контролировать артериальную гипертензию у пациентов с сАРГА, в том числе у лиц с риском развития аневризм.

Для уменьшения гемодинамического стресса показаны бета-адренергические блокирующие агенты. Регулярно рекомендуется лицам с синдромом Марфана. Схожие рекомендации применимы к лицам с другими сАРГА [20]. Медикаментозная терапия должна рассматриваться в детском возрасте при дилатации аорты.

В целом, тактика лечения в зависимости от генетического компонента АГА представлена в таблице 2.12.

Таблица 2.12 - Тактика и стратегия ведения пациентов с генетическими формами АРГА

Заболевание	Лечение	Наблюдение
Синдром Марфана	β-блокаторы Лозартан	- ЭХО-КС 1 раз в год при ДАКО < 45 мм (1 раз в 6 месяцев во всех других случаях). - МРТ 1 раз в 5 лет при нормальном размере аорты выше синуса Вальсальвы, (МРТ 1 раз в год во всех остальных случаях).

Синдром Элерса - Данло	Целипролол. Польза хирургического лечения не доказана	Схема не разработана (расслоение/разрыв часто случаются при нормальных размерах)
TGFβ-зависимые васкулопатии: - синдром Луис-Дитца - аневризма-остеоартрит - TGFβ ₂	Исследования пока не проводились – применяется адаптированное лечение, как при синдроме Марфана	- ТТ-ЭхоКГ 1 раз в 6 месяцев - КТ/МРТ «от головы до таза» 1 – 2 раза в год
нсАРГА	Исследования пока не проводились – применяется адаптированное лечение, как при синдроме Марфана	Такое же, как и при синдроме Марфана, + генетический поиск АСТА2 мутаций
нсАРГА с ДАК	Применяется адаптированное лечение, как при синдроме Марфана	ТТ-ЭхоКГ 1 раз в 6 месяцев (срок проведения исследования зависит от функционального состояния клапанного аппарата)
сДАГА с открытым артериальным протоком	Исследования пока не проводились – применяется адаптированное лечение, как при синдроме Марфана	Такое же, как и при синдроме Марфана
Сокращения: КТ/МРТ – компьютерная / магниторезонансная томография; нсАРГА – несиндромные семейные аневризмы грудной аорты; ТТ-ЭхоКГ – Трансторакальная эхокардиография; ДАК - двухстворчатый аортальный клапан; ОАП – открытый аортальный проток.		

В 2013 году представлено первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с лозартаном на пациентах с СМ, получавших β-адреноблокаторы - COMPARE (COzaar in Marfan PAtients Reduces Aortic Enlargement). В данном исследовании впервые убедительно была продемонстрирована польза от дополнительного назначения антагонистов рецепторов 1 типа ангиотензина (АТ1R) - лозартана. Скорость расширения корня аорты через 3 года наблюдения, значительно была ниже в группе лозартана по сравнению с контролем, причем, независящая от гемодинамического ответа [197]. В противоположность, применение таких альтернативных препаратов из группы блокаторов РААС, как иАПФ (эналаприл) в данном исследовании, не оказывало какого-либо профилактирующего эффекта на размеры корня аорты.

К 2015 появились вновь спорные вопросы по применению сартанов. В РКИ 2015 года (двойное слепое плацебо-контролируемое) лозартан, вызывая значимое уменьшение АД у пациентов с МФС (n=30, средний возраст 29,9 лет), не оказывали протективного ограничения дилатации аорты в период 3-летнего

наблюдения. Поэтому доказательства в настоящий момент остаются только для монотерапии β -блокаторами [198].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- ✓ Генетическая консультация рекомендуется всем пациентам с АГА, когда болезнь не может быть объяснена только традиционными (негенетическими) факторами риска.
- ✓ Критическим максимальным размером диаметра аорты, служащим показанием для хирургического лечения независимо от этиологии, является диаметр ≥ 55 мм.
- ✓ При наследственных аортопатиях, показания к профилактико-ориентированным хирургическим вмешательствам основываются в основном на диаметре аорты. Критический размер диаметра аорты, служащий показанием для хирургического лечения отличен при различных вариантах генетических мутаций.
- ✓ Превентивная хирургическая коррекция АГА основывается на оценке «риск/польза» и соответственно взвешенном риске осложнений в ходе естественного течения болезни и плановых операций.
- ✓ Подчеркивается важность комплексной оценки аорты и аортального клапана у пациентов с АГА, как при первичном обследовании, так и во время наблюдения.
- ✓ Требуется соблюдение и выполнению общих правил и врачебных мероприятий вторичной кардиоваскулярной профилактики АРГА, помимо специфической терапии.

5. ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДВУХСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ.

Сосудистая патология, ассоциированная с двухстворчатым аортальным клапаном (ДАК), раскрывается в Американских (АНА/АСС, 2014 г.) [199] и Европейских (ESC, 2012 г.) [200] рекомендациях по лечению клапанных пороков сердца и рекомендациях европейского общества кардиологов по аневризме грудной аорты 2014 года [1].

Пациенты с ДАК могут иметь ассоциированную аортопатию, ассоциированную с дилатацией, коарктацией или диссекцией аорты

5.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

5.1.1. ДВУСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН

Обладая уровнем распространенности среди населения до 1-2%, двухстворчатый аортальный клапан (ДАК) является наиболее часто встречающимся врожденным пороком сердца [201, 202]. Мужчины поражаются чаще, чем женщины, с отношением от 2:1 до 4:1 [203, 204, 205]. У >70% пациентов ДАК является результатом слияния левой коронарной створки (ЛКС) и правой коронарной створки (ПКС), слияние ПКС с некоронарной (НКС) встречается в 10-20%, а сращение ЛКС с НКС — в 5-10% [206]. Истинные двухстворчатые клапаны и клапаны с единой комиссурой встречаются очень редко.

5.1.1.1. ТИПЫ ДВУСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Схематичное изображение типов ДАК представлены на рис. 3.1.

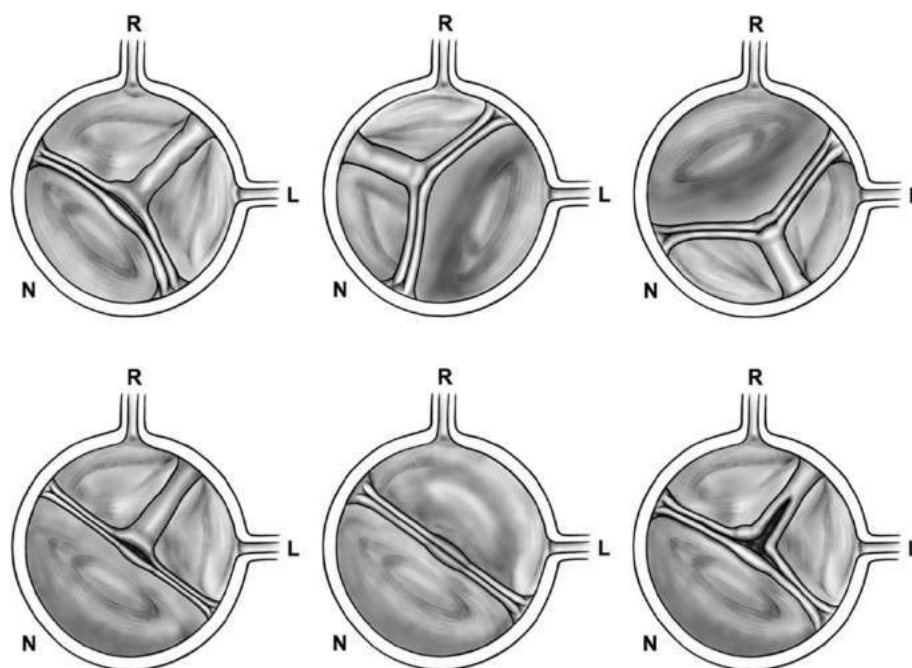


Рис 3.1 – Типы бicuspidального аортального клапана при ТТ-ЭхоКГ. Вверху слева-направо: тип 1 – полное сращение правой и левой коронарных створок (комиссуры на 10 и 5 часов, асимметрия некоронарной створки - меньшая); тип 2 – полное сращение правой и некоронарной створок (комиссуры на 1 и 7 часов, асимметрия левой коронарной створки - большая); тип 3 – полное сращение левой и некоронарной створок створок (комиссуры на 2 и 8 часов или на 1 и 7 часов, асимметрия правой коронарной створки - большая). Внизу слева-направо: тип 4 – как тип 1, но с симметричными створками; тип 5 – как тип 1, но без перемычки от сращения створок; тип 6 – как тип 1, но с неполным сращением створок. На рисунке: R – правая коронарная створка, L – левая коронарная створка, N – некоронарная створка.

5.1.2. РАСШИРЕНИЕ АОРТЫ ПРИ ДАК

У пациентов с ДАК, в том числе без гемодинамических нарушений на клапане, имеется расширение корня и восходящего отдела, по сравнению с субъектами соответствующего возраста и пола и трехстворчатым АК [207]. Существуют некоторые указания на расовые различия в распространенности расширения аорты при ДАК [208].

АГА, определяемая как расширение аорты диаметром >40 мм вне зависимости от площади поверхности тела [209, 210, 211], или >27.5 mm/m² для людей малого роста, часто ассоциирована с ДАК. Риск развития АГА у пациентов с ДАК гораздо выше, чем в обычной популяции [212], но достоверные популяционные данные отсутствуют.

Различные подвиды ДАК связаны с различными формами расширения аорты [213]. У больных с типом ДАК ЛКС-ПКС чаще наблюдается расширение восходящей аорты, но также наблюдается расширение и корня [214] (рис. 3.2). При типе ПКС-НКС корень аорты поражается редко, и наблюдается расширение только восходящей аорты [212212].

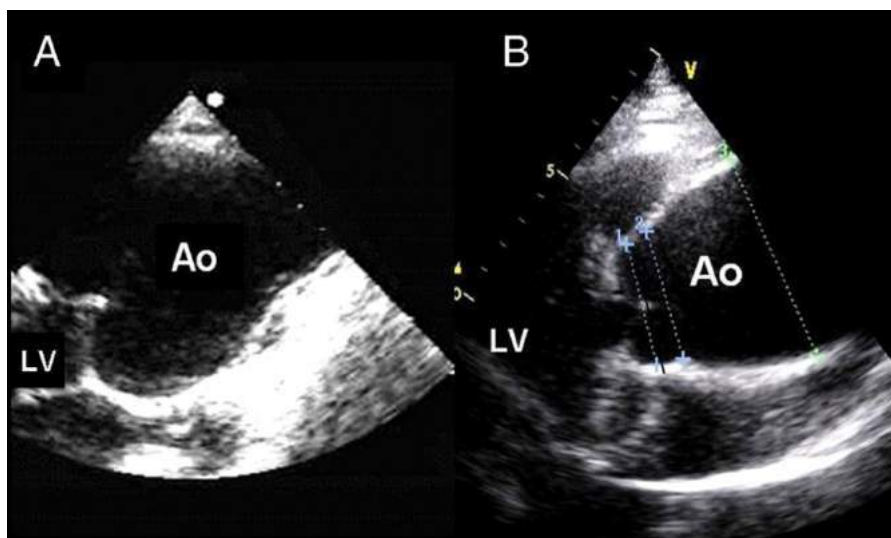


Рис. 3.2. Парастеральная позиция по длинной оси при ТТ-ЭхоКГ: А) Грушевидное расширение корня аорты; В) Аневризма восходящей аорты выше синотубулярного соединения.

Среднегодовые изменения диаметра восходящей аорты у пациентов с ДАК могут варьировать от 0,2 до 1,2 мм/год [215], 207, 216].

Средняя скорость расширения аневризм проксимального отдела восходящей аорты у пациентов с ДАК и аортальным стенозом больше, чем у больных с трехстворчатым клапаном (1,9 Vs 1,3 мм/год, соответственно) [217]. В другом исследовании у пациентов с нормально функционирующим ДАК ежегодные темпы роста аорты составили 0,77 мм [218].

В отличие от МФС скорость расширения аорты выше в тубулярном отделе восходящей аорты, чем на уровне синусов Вальсальвы [219]. В данном исследовании в 50% случаев не происходило расширения аорты в течение 3 лет, [219], что подчеркивает неоднородность популяции пациентов с ДАК. Дуга аорты поражается редко [220]. Данных для количественной оценки мощности этих ассоциаций недостаточно.

Среди взрослых с ДАК ~ в каждом ¼ случае потребуется проведение операции сердечно-сосудистого профиля в течение 20 лет [221].

У пациентов с ДАК, которым не выполнялась коррекция АГА во время протезирования аортального клапана, 15-летний показатель отсутствия осложнений составил 86% для исходного диаметра аорты <40 мм, 81% при диаметре 40-44 мм, и лишь 43% при диаметре 45-49 мм, соответственно ($p < 0,001$) [222]. Еще в одном исследовании сообщается о низком риске неблагоприятных событий, ассоциированных с аортой, после протезирования клапана при стенозе ДАК и сопутствующей лёгкой умеренной дилатации восходящей аорты (40-50 мм): только 3% пациентов потребовали вмешательства на проксимальном отделе аорты в течение 15 лет наблюдения [223].

5.1.3. РАССЛОЕНИЕ АОРТЫ

Кроме расширения аорты и формирования аневризмы, ДАК является фактором риска расслоения и разрыва [224].

Однако частота РА крайне вариабельна в разных исследованиях: от её отсутствия [221] и 0,1% [216] в больших исследованиях, до 4% в объединенных ранних исследованиях [225]. В одном исследовании сообщалось о 6% совокупной встречаемости РА типа А у нелеченых пациентов с ДАК и расширением аорты в течение среднего периода наблюдения 65 месяцев [224], но при современной ранней профилактической хирургии это трудно оценить.

Распространенность ДАК колеблется от 2-9% при РА типа А и 3% при РА типа В [226], что лишь немногим выше, чем распространенность ДАК в общей популяции (1-2%). На (рис. 3.3) представлен случай острого расширения АО (тип А).

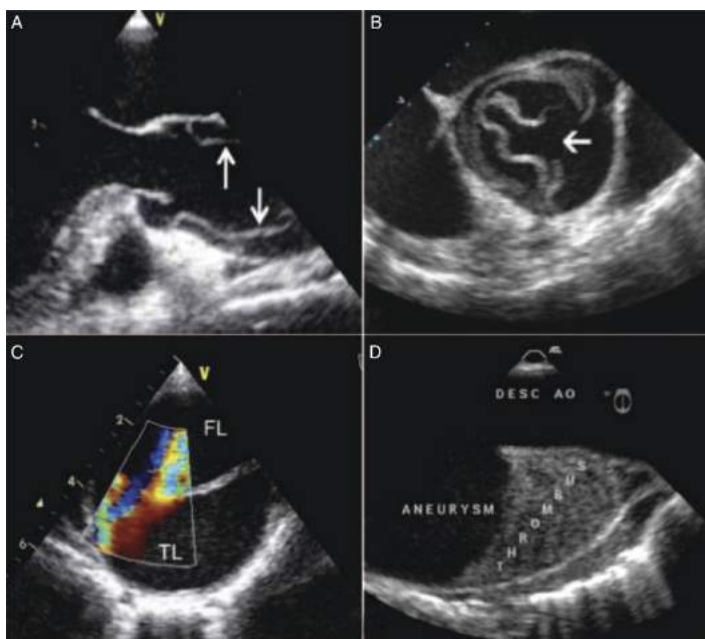


Рис. 3.3 - ЧП-ЭхоКГ. Сверху острое расслоение А типа по длинной и короткой оси; белые стрелочки обозначают интимальный лоскут. Снизу цветовой доплер у пациента с хронической диссекцией В типа демонстрирует потоки в истинном и ложном просветах аорты, а серо-шкальный режим демонстрирует частичный тромбоз ложного просвета. FL – ложный просвет, TL – истинный просвет.

5.1.4. ДАК И КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ (КОА).

Только тип ДАК ЛКС-ПКА ассоциирован с КоА [227, 228]. Данных о распространенности КоА при ДАК мало: в одном сообщении говорится о 7% [212]. Напротив, 50-75% пациентов с коарктацией имеют ДАК (типа ЛКС-ПКС). У пациентов с КоА и ДАК риск развития расширения и РА значительно выше, чем в популяции только с ДАК [229, 230].

5.2. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Данные об увеличении размеров аорты при ДАК различаются.

Средняя скорость прогрессирования диаметра может составлять 0,5 мм в год на уровне синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения, 0,9 мм в год на уровне проксимального отдела восходящей аорты [231, 232, 224]. В среднем, средний темп прироста оценивается в 1-2 мм/год [233, 216]. Иногда наблюдается более ускоренный рост - быстрое прогрессирование > 5 мм/год, которое связано с большим диаметром и повышенным риском РА или разрыва, особенно с резким увеличением данного риска при диаметре > 60 мм.

Более быстрый рост размеров аорты отмечается при более высоком градиенте давления при стенозе ДАК и более тяжелой аортальной недостаточности (большой ударный объем) [234].

Резкое расширение аорты возможно и в отсутствие стеноза или регургитации особенно в молодом возрасте [235; 236].

Данные о росте размеров аорты после протезирования клапана показывают, что повторная операция на корне аорты с исходным диаметром 40-50 мм (при протезировании) клапана редко необходима в течение >10 лет наблюдения. В этой группе очень редко встречается расслоение аорты [223, 237].

5.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Мутации в гене *Notch1* ассоциированы с ДАК [238]. Наблюдается высокая частота встречаемости семейных случаев, сходная с АД-типом наследования с пониженной пенетрантностью.

Недавно открыты мутации в гене MAT2A, кодирующем каталитическую субъединицу внепеченочной метионин трансферазы, которая катализирует биосинтез S-аденозилметионина (AdoMet или SAM) из метионина и АТФ [239] – редкий генетический вариант АРГА, встречающийся в семьях с БАК.

Различная ориентация створок (слияние ЛКС и ПКС, или ПКС с НКС), предположительно, имеет различную этиологию в эмбриональной фазе развития [214]. Различные типы ДАК связаны с различными формами патологии аорты, но патофизиология остается неизвестной [212]. Это могут быть генетические факторы, с общими генетическими путями для расширения аорты и ДАК [240, 241]. Это могут быть генетические факторы, с общими генетическими путями для расширения аорты и ДАК [223, 242, 243], или их комбинации.

5.4. ДИАГНОСТИКА

5.4.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

ДАК, с аортальным стенозом или регургитацией, может вызывать жалобы и клинические признаки (сердечные шумы), которые могут быть обнаружены при клиническом обследовании. Расширение аорты редко симптомно. Атипичным признаком расширения аорты может быть хроническая боль в груди, шеи, и спине. Одышка, инспираторный стрidor, и рецидивирующие инфекции дыхательных путей могут указывать на сдавление крупных дыхательных путей. Охриплость может указывать на сдавление гортанного нерва. Частым первым клиническим проявлением нелеченой прогрессирующей аневризмы аорты, связанной с ДАК, является разрыв или РА. У небольшого подмножества пациентов с ДАК (<15%), почти исключительно молодых людей, преимущественно наблюдается расширение корня аорты без значимого клапанного стеноза или регургитации, с минимальными клиническими проявлениями или без таковых. Риск неблагоприятных событий у этих пациентов высок, но их очень трудно выявить, если они не обнаруживаются при скрининге.

5.4.2. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Особые указания в отношении визуализации аорты при ДАК отсутствуют.

5.4.2.1. ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Эхокардиографическая визуализация ДАК представлена на рис. 3.4 – 3.6



Рис. 3.4 - Двустворчатый аортальный клапан при 2D-ЧП-ЭхоКГ по короткой оси в систолу (специфическое раскрытие створок и перемычка на одной из створок АК).



Рис. 3.5 - Двустворчатый аортальный клапан при 2D-ЧП-ЭхоКГ по длинной оси в диастолу (асимметрия смыкания створок).

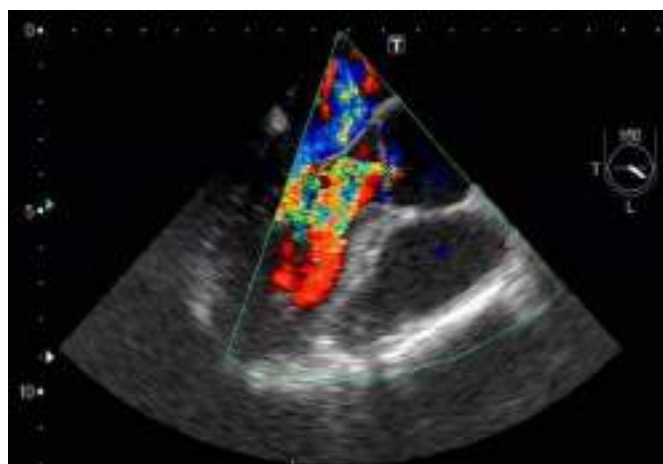


Рис. 3.6 - Умеренная недостаточность двустворчатого аортального клапана при 2D-ЧП-ЭхоКГ (видна регургитация на клапане в диастолу).

5.4.3. ОБСЛЕДОВАНИЕ РОДСТВЕННИКОВ

Из-за мощной семейной ассоциации при ДАК [244, 245, 246] может рассматриваться скрининг родственников первой степени родства. Отсутствуют данные об эффективности (т.е. числе пациентов, которое необходимо обследовать, чтобы диагностировать один случай заболевания) или экономической эффективности скрининга.

5.5. НАБЛЮДЕНИЕ

В случае впервые диагностированного ДАК следует визуализировать корень и восходящей отдел аорты с помощью ТТ-ЭхоКГ либо совместно с другим визуализирующим исследованием, предпочтительнее — МРТ.

Отмечается хорошая корреляция между МРТ и ТТ-ЭхоКГ. Поэтому, если аорта не расширена, ежегодное обследование может выполняться при помощи

ТТ-ЭхоКГ, с интервалами в зависимости от скорости расширения и/или семейного анамнеза.

В случае увеличения аорты в диаметре >3 мм/год или диаметре > 45 мм по данным ТТ-ЭхоКГ, или когда эхокардиографические изображения не обеспечивают адекватного изображения восходящей аорты на расстояние ≥ 4.0 см от плоскости клапана, показана дополнительная визуализация, в частности МРТ или КТ (таб.3.1).

Начиная с диаметра аорты 45 мм, рекомендуется проведение ежегодного исследования восходящей аорты. Если при ТТ-ЭхоКГ невозможно надежно визуализировать восходящую аорту, показана ежегодная визуализация при помощи МРТ (или КТ, если МРТ недоступно) [247, 248, 249, 250].

5.6. ЛЕЧЕНИЕ

β -адреноблокаторы (БАБ), наряду с блокаторами рецепторов ангиотензина II (АРА), имеют концептуальные преимущества для снижения скорости прогрессирования расширения корня аорты при БАК. Однако клинические исследования, подтверждающие положительное влияние медикаментозной терапии на прогрессирование расширения восходящей аорты или корня аорты при ДАК не убедительны. Тем не менее, обычной клинической практикой является назначение БАБ и АРА (таб.3.1).

Показания к хирургическому лечению расширения аорты при ДАК в целом аналогичны таковым при других причинах расширения, за исключением ряда особенностей.

Предыдущие рекомендации ACCF/AHA/AATS (2010 г.) и ESC / EACTS (2012), рекомендовали хирургическое вмешательство при ДАК, когда дилатация аорты составляла $> 5,0$ см на любом уровне. В настоящее время комитеты пересмотрели доказательства, подтверждающие предыдущие рекомендации и посчитали их весьма ограниченными с одобрением более индивидуального подхода (таб.3.1).

В настоящее время хирургическое вмешательство рекомендуется при аортальной дилатации 5,1 см до 5,5 см только в случае семейного анамнеза диссекции аорты или быстрого прогрессирования дилатации АГА. Во всех остальных случаях, показана операция, в т.ч. если есть более тяжелая дилатация - 5,5 см. (таб.3.1).

При операции по поводу аортального стеноза или регургитации у пациентов с ДАК должно рассматриваться протезирование корня аорты, если его диаметр больше 45 мм, из-за повышенного риска расширения аорты, возможно требующего вмешательства (или его расслоения и разрыва) в отдаленном периоде после операции.

В современных рекомендациях двух обществ АСС / АНА 2014 года применение формул для расчета диаметра аорты на основе индексации площади поверхности тела не рекомендуются [222, 224, 247, 249, 251 , 252].

Таблица 3.1.

Рекомендации по ведению расширения корня аорты у пациентов с ДАК

Рекомендация	Класс ³	Уровень ³
<i>У пациентов с известным ДАК должно быть выполнено исходное ТТ-ЭхоКГ для оценки морфологии клапана, для измерения тяжести АС и АР, а также для оценки формы и диаметров корня и восходящей аорты с целью прогнозирования клинического исхода и определения сроков оперативного</i>	I	B [212, 234, 235, 236, 253]
<i>Пациентам с ДАК показано выполнение МРТ или КТ сердца, если морфология корня и восходящей аорты не может быть точно оценена при ТТ-ЭхоКГ</i>	I	C [247, 248, 249, 250]
<i>Показано проведение повторных исследований корня и восходящей аорты у каждого пациента с ДАК с интервалами в зависимости от размеров аорты, скорости увеличения размеров и семейного анамнеза.</i>	I	C [231, 232, 224]
<i>При диаметре корня или восходящей аорты >45 мм или ее увеличении >3 мм/год по данным эхокардиографии показано ежегодное измерение диаметров аорты.</i>	I	C [231, 232, 224, Ошибка!]
<i>При диаметре аорты >50 мм или ее увеличении >3 мм/год по данным эхокардиографии, показано подтверждение измерений с использованием другого визуализирующего исследования (КТ или МРТ).</i>	I	C
<i>При ДАК хирургическое вмешательство на восходящей аорте показано в случае:</i>		
• <i>расширения корня или восходящей аорты >55 мм.</i>	I	B [216, 221, 224]
• <i>расширения корня или восходящей аорты >50 мм и наличии других факторов риска.^c</i>	IIa	C [222, 224] [247, 251]
• <i>расширения корня или восходящей аорты >45 мм при планируемой операции протезирования аортального клапана из-за тяжелой АР или АС.</i>	IIa	C [222, 224] [247] 251,
<i>Использование бета-блокаторов может быть рассмотрено у пациентов с ДАК и расширением корня аорты >40 мм.</i>	IIb	C
<i>Вследствие семейного характера следует обсуждать скрининг родственников первой степени родства.</i>	IIa	C
<i>У пациентов с любой эластопатией или ДАК с расширением корня аорты (>40 мм) изометрические упражнения с высокими статическими нагрузками (например, тяжелая атлетика) не показаны и должны быть исключены.</i>	III	C

чание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — КоА, системная гипертензия, семейный анамнез расслоений или увеличение диаметра аорты >3 мм/год (при повторных измерениях с использованием одинаковых методов визуализации, измеренных на одних и тех же уровнях аорты, с пошаговым сравнением и подтвержденных при другом виде исследования).
ценения: АС — аортальный стеноз, АР — аортальная регургитация, ДАК — двустворчатый аортальный клапан, КоА - коарктация аорты; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография.

Схематично вышеуказанная тактика тактика по ведению расширения корня аорты у пациентов с ДАК представлена на рисунке 3.7.

Рис. 3.7 - Тактика по ведению пациентов с расширения корня аорты у пациентов с ДАК.

5.7.

ПРОГНОЗ

Риск расслоения и разрыва усиливается с увеличением диаметра аорты, особенно с резким увеличением при диаметре 60 мм.

При лечении в соответствии с рекомендациями прогноз благоприятный — гораздо лучше, чем при МФС, и аналогичен таковому для лиц в нормальной популяции соответствующего возраста [212; 223].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

- ✓ *Пациентам с ДАК с документированным расширением синусов Вальсальвы или восходящей аорты должна выполняться динамическая оценка морфологии аорты с дальнейшим уточнением тактики ведения пациента, поскольку аортопатия может прогрессировать со временем*

6. ПРЕДСЕРДНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА

6.1. ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО

6.1.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И НОЗОЛОГИЯ

Открытое овальное окно (ООО) (patent foramen ovale, PFO) — форма межпредсердной коммуникации, анатомически представляющая «зондовое» отверстие, расположенное в центральной части межпредсердной перегородки (МПП) - в области овальной ямки, образующееся из налагающихся частей *первичной* (ostium primum / клапанная заслонка) и *вторичной* перегородки (ostium secundum) овального отверстия. Являясь рудиментом нормального кровообращения эмбриона, ООО не является врожденным пороком сердца и относится к САС.

Функционирующее овальное окно — наличие гемодинамического сброса при ООО.

6.1.2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

По данным самого крупного секционного исследования, основанного более чем на 9000 аутопсий, распространенность ООО в общей популяции колеблется от 15 до 35% (25%) всех лиц во взрослой популяции [254] и сопоставима с выявлением ООО при ЭхоКГ исследовании – 15 - 25% [255, 256, 257, 258].

6.1.3. НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ, ЭМБРИОГЕНЕЗ И ФИЗИОЛОГИЯ

Формирование МПП происходит на 5-6 неделе эмбриогенеза (рис. 4.1). В процессе деления первичного общего предсердия на правую и левую половины принимают участие две перегородки: первичная и вторичная. Первичная перегородка выпячивается от крыши предсердия в направлении к эндокардиальным подушечкам. Отверстие между нижним краем первичной перегородки и эндокардиальными подушками является первичным межпредсердным отверстием (А). Вторичное межпредсердное отверстие образуется в виде многих мелких отверстий в первичной перегородке, которые возникают в результате апоптоза (В). Эти перфорации быстро увеличиваются, образуя единое отверстие (С). К 8-й неделе пренатального онтогенеза происходит формирование вторичной перегородки, которая по происхождению мышечная и сходна по строению со стенкой предсердия. После окончания роста вторичной перегородки остается отверстие, именуемое овальным отверстием МПП. Когда верхняя часть первичной перегородки постепенно редуцируется, остаточная часть ее становится заслонкой овального отверстия

(D). Данная заслонка обеспечивает возможность право-левого потока крови через МПП у плода.

В норме при физиологических условиях эмбриона вся венозная кровь (деоксигенированная системная и из пуповины с высоким содержанием кислорода) дренируется в правое предсердие (ПП).

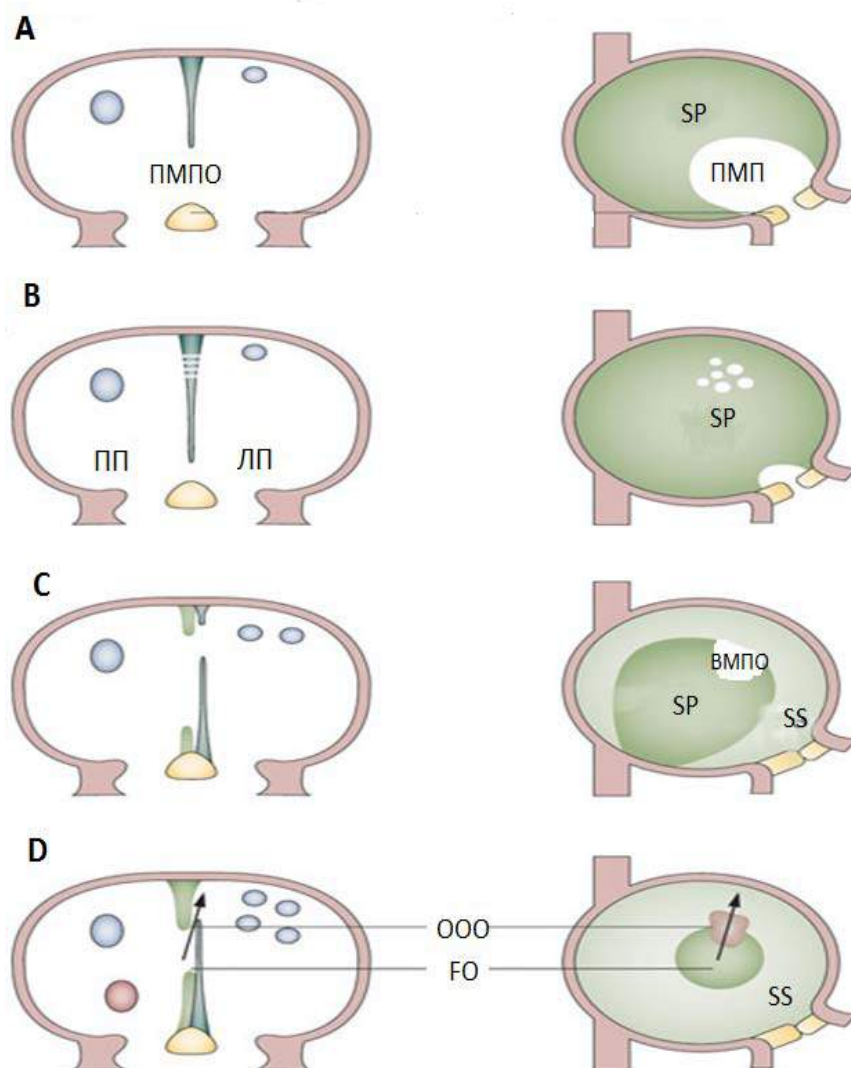


Рис. 4.1. - Внутриутробное развитие предсердной перегородки. Сокращения: А – первичная перегородка (*Septum Primum, SP*) растет с крыши предсердий, формируется первичное межпредсердное отверстие (ПМПО); В – в первичной перегородке развиваются фенестрации; С – вторичное межпредсердное отверстие (ВМПО) и развитие вторичной перегородки (*Septum Secundum, SS*). Устье вторичной перегородки действует в качестве канала для право-левого шунтирования и оксигенации крови; D – в области передне-верхнего края овальной ямки (*fossa ovalis, FO*) первичная (заслонка) и вторичная перегородки остаются нерасплавленными, что представляет собой открытое овальное окно (ООО). ПП – правое предсердие; ЛП – левое предсердие (заимствовано из Calvert P.A. et al., 2011) [260].

Анатомия овального окна обеспечивает возможность только право-левого потока крови через МПП у плода. При расправлении легких воздухом

увеличение легочного кровотока приводит к возрастанию давления в левом предсердии и смещению первичной перегородки вправо - к вторичной, что способствует закрытию овального окна. В дальнейшем, при сохранении нормальных физиологических условий, первичная перегородка спаивается со вторичной, заканчивая септацию предсердий. В норме на месте овального окна определяется небольшое углубление, называемое «овальным углублением» (лат. fossa ovalis).

О незаращении овального отверстия как об отклонении от нормы следует говорить лишь после 1 года жизни ребёнка.

Морфология ООО может быть достаточно разнообразной, с краями разной толщины, наличием клапана или его редукцией в той или иной степени. Вариабельность касается как размеров, так и формы ОО — от простого отверстия, прикрытого заслонкой, до длинного извилистого прохода [259]. В некоторых случаях первичная перегородка отстоит от вторичной из-за складки ткани на лево-предсердной стороне МПП, формируя т.н. «фиксированное открытое овальное окно» ("PFO with fixed opening" или "held open PFO") [260].

6.1.4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В большинстве случаев пациенты с ООО малосимптомны, в связи с чем данная САС клинически выявляется крайне редко. В подростковом периоде может наблюдаться склонность к обморокам и динамическим нарушениям мозгового кровообращения. При гемодинамически значимых размерах ООО у детей старшего возраста возможно умеренное снижение толерантности к физическим нагрузкам, дыхательный дискомфорт. Клинические проявления могут появляться при длительном натуживании и задержке дыхания, что обусловлено открытием шунта, тогда как в покое и при бытовых физических нагрузках шунтирования крови не происходит.

Клинические ситуации, при которых следует предположить клапанно-неполноценное ООО, суммированы в табл. 4.1.

Таблица 4.1.

Клинические ситуации, при которых следует заподозрить функционирующее ООО

1. Незначительный цианоз губ или носогубного треугольника при кашле, физических нагрузках (особенно статических), плаче (у детей);
2. Стойкая предрасположенность к частым простудным и воспалительным заболеваниям бронхолёгочной системы;
3. Задержка физического развития ребёнка, низкая толерантность к физическим нагрузкам, особенно в сочетании с симптомами дыхательного дискомфорта или дыхательной недостаточности;
4. Возникновение необъяснимых потерь сознания, обмороков, симптомов проходящего нарушения мозгового кровообращения, особенно у лиц

молодого возраста и пациентов с варикозной болезнью вен и/или тромбофлебитом нижних конечностей и/или малого таза;

5. Минимальные рентгенологические признаки гиперволемии в сосудистом русле лёгких, тенденция к увеличению правых камер сердца (как правило, имеет место лишь у лиц старшего возраста);

6. Минимальные электрокардиографические симптомы, указывающие на повышение гемодинамической нагрузки на правые камеры сердца, особенно на правое предсердие, полной или частичной блокаде правой ножки пучка Гиса.

6.1.5. АССОЦИИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ООС

К **частым** клиническим состояниям, ассоциированным с ООС, относят:

1. *парадоксальную венозную эмболию (ПВЭ)*, манифестирующую инсультом (кардиоэмболический патогенетический подтип ИИ) или транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и, крайне редко, инфарктами висцеральных органов (кишечник, миокард, селезёнка, сетчатка глаза);
2. *мигрень с аурой*.

К более **редким** ассоциированным с ООС состояниям относят:

1. *транзиторную глобальную амнезию*;
2. *протромботические нарушения* (повышенная свертываемость крови);
3. *platypnea-orthodeoxia syndrome*;
4. *декомпрессионная болезнь*;
5. *синдром обструктивного ночного апноэ*.

6.1.6. ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ ЭМБОЛИЯ

Парадоксальная венозная эмболия - миграция тромба (реже воздуха или жира) из венозной системы в левое предсердие через ООС с последующей эмболией в системный круг кровообращения.

Парадоксальная эмболия (ПЭ) через ООС обычно требует присутствия «триады», включающей:

- *повышение давления в правом предсердии*;
- *источник венозного тромбоза*;
- *наличие непосредственно функционирующего ООС*.

При некоторых физиологических условиях, сопровождающихся повышением давления в ПП (натуживание, кашель и др.) ООС может широко открываться и пропускать большие тромбы.

Одно из первых документированных указаний на возможность ПЭ относится к 1877 году, когда J. Cohnheim при вскрытии молодой женщины, умершей от инсульта, обнаружил ООС в сочетании с тромбозом вен ног и

сделал предположение о проникновении через него тромбов из венозной системы в церебральные артерии [261]. Сам термин «парадоксальная эмболия» впервые был использован Zahn F. в 1881 г., описавшим при вскрытии разветвленный тромб из вен малого таза, застрявший в ООО.

6.1.6.1. КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ

Это послужило основанием для пристального рассмотрения глубоких вен нижних конечностей и малого таза как первоисточников тромбов [262] и формированию гипотезы *венозного тромбоэмболизма* как источника криптогенных инсультов. Последующие данные с использованием магнитно-резонансной венографии показали большую частоту тромбоза глубоких вен малого таза у пациентов с криптогенным инсультом по сравнению с инсультом уточненного генеза [263].

Однако взаимосвязь указанных факторов и криптогенного инсульта некоторыми авторами подвергалась сомнению на основании предположения, что тромбы глубоких вен являются достаточно крупными и должны приводить к обтурации крупных церебральных сосудов, тогда как такие пациенты обычно имеют небольшие или умеренные неврологические события [264].

Оспаривает данное утверждение тот факт, что УЗИ мониторинг нижней полой вены определяет прохождение венозных эмболов под зондом более чем у 40% пациентов с тромбозом глубоких вен с поразительной скоростью - до 50 000 эмболических частиц в час [20].

В ряде случаев потенциальным источником ПЭ может служить само ООО. Тромбы могут формироваться либо внутри ООО («*embolic thrombus formation in situ*»), либо возле ООО, сочетающегося с АМПП (рис. 4.2 (a-e)). Образованию тромба «in situ» способствует туннелевидная форма ООО (рис. 4.2 (f)), предрасполагающая к застою кровотока и формированию определенного прокоагулянтного потенциала. Вместе с тем, прямых доказательств этого предположения недостаточно.

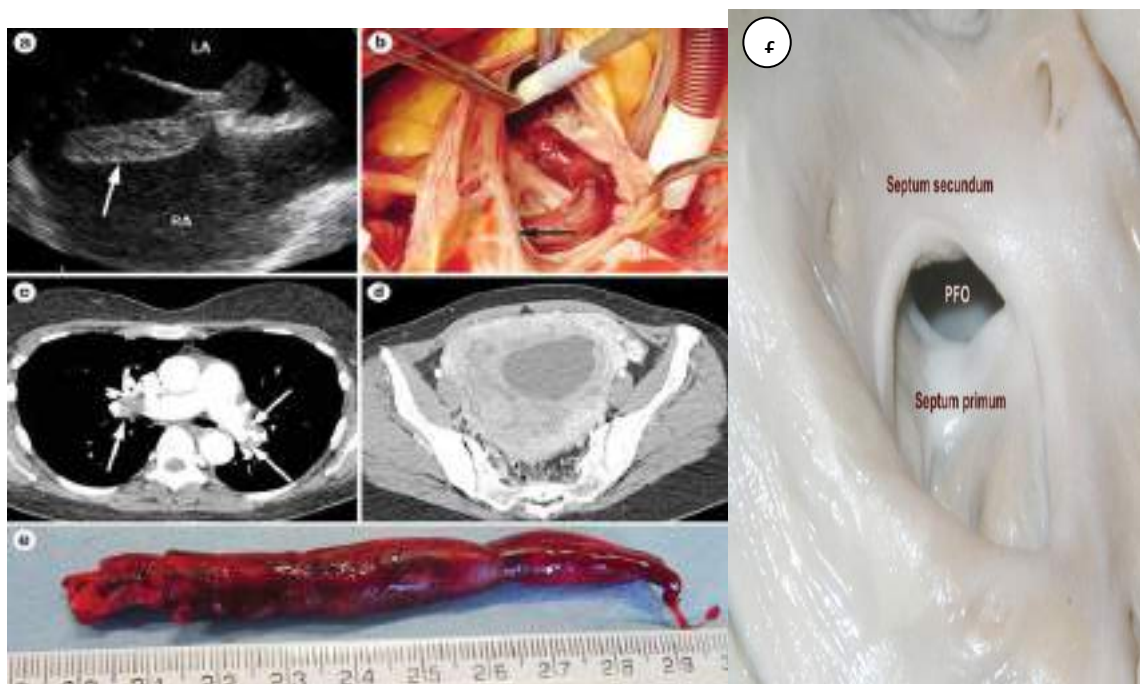


Рис. 4.2. –Тромб на месте (а-е) и туннелевидное ООО (заимствовано из Calvert P.A. et al., 2011) [260].

С позиций криптогенного инсульта ООО рассматривается как доминирующий путь реализации ПЭ наряду с прочими возможными этиологическими факторами (табл. 4.2) [3; 5; ²⁶⁵].

Таблица 4.2.

Причины парадоксальных эмболий

Структурные аномалии и врожденные пороки сердца:

- Открытое овальное окно
- Дефект межпредсердной перегородки
- Дефект межжелудочковой перегородки
- Легочный венозно-артериальный шунт

Прочие причины:

- Дисфункция ЛЖ
- Застой крови в ЛП, связанный с предсердной тахикардией
- Кальциноз митрального клапана
- Артериогенные эмболы низкого риска мозгового инсульта (нестенозирующие атеросклеротические бляшки в сонных артериях, атероматоз дуги аорты)

Общепринятая точка зрения в отношении определения криптогенного инсульта (инсульта неустановленной этиологии), факторов риска его развития и медикаментозной терапии в настоящее время отсутствует^[3]

Согласно ряда последних современных рекомендаций **инсультом неустановленной этиологии** принято считать вариант острого нарушения мозгового кровообращения, когда выявлены 2 (две) и более возможные (конкурирующие) причины инсульта и/или получены отрицательные данные специальных инструментальных исследований по уточнению этиологии инсульта или проведено по тем или иным причинам неполное обследование пациента.

Частота криптогенного инсульта признана крайне высокой - от 20 до 40% всех ишемических инсультов (ИИ) [266, 267]. Также высока частота выявления ООС при криптогенных инсультах – от 24% - 33% до 66% случаев [268, 269, 270], однако причинно-следственная связь остается до сих пор не столь очевидной.

Сопоставительный анализ патогенетических механизмов ИИ у пациентов с ООС без право-левого внутрисердечного шунтирования показал, что при наличии других установленных факторов риска ИИ при ООС может развиваться по-другому уточненному механизму с такой же частотой, как и без ООС [270]. Напротив, активное использование чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) в ангионеврологической клинике позволило обнаружить ООС и другие аномалии, ассоциирующиеся с возможностью ПЭ, при уже установленных некардиогенных подтипах ИИ у пациентов различных возрастных групп [271].

Таким образом, доказательства направлены как в одну, так и в другую сторону, но факт неразрывной связи ООС с криптогенным инсультом следует признать установленным.

Дальнейшим развитием проблемы криптогенных инсультов явилась концепция ишемических инсультов с неустановленным источником эмболии (**ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source**) [272]. Согласно этой концепции, значительная часть пациентов с ИИ при неустановленном источнике эмболии имеют кардиальную патологию, для которой характерен существенно меньший риск эмболизации по сравнению с классическими факторами риска кардиоэмболического инсульта. К примеру, в популяции ООС относится к распространенным САС, но не является фактором высокого риска инсульта [255, 257]. Однако, при ПВЭ клиническое значение ООС существенно возрастает [273, 274].

³ В современных классификациях наблюдаются расхождения в отношении определения и возможных причин так называемого инсульта неуточненной (неустановленной) этиологии (криптогенного инсульта).

Многочисленными исследованиями установлено, что связь между «криптогенными» инсультами и ООО резко увеличивается у лиц молодого возраста, в частности у пациентов до 55 лет [20, 263, 268, 255, 257, 269, 275].

Следствием парадоксальной эмболии может быть *не только инсульт, но и поражение конечностей и кишечника*. Заподозрить наличие ООО можно у пациентов с селезеночными, печеночными, почечными инфарктами и инфарктами в сетчатку глаза при отсутствии других источников тромбоэмболизма и факторов риска. Описаны случаи эмболизации коронарных артерий у молодых людей с ООО, приведшие к развитию инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [260].

В целом же, строение дуги аорты и высокая чувствительность мозга к ишемии ведут к тому, что парадоксальные эмболии чаще манифестируют инсультом или ТИА.

6.1.6.2. МИГРЕНЬ С АУРОЙ

За последние два десятилетия связь между ООО и возникновением мигрени с криптогенным инсультом, особенно у лиц молодого возраста, стала предметом острой полемики и дискуссии.

После нарушения мозгового кровообращения *мигрень с аурой является вторым по частоте клиническим событием, ассоциированным с ООО*. Кроме того, доказанным является факт ассоциации мигрени с аурой с возникновением инсульта у женщин в возрасте до 55 лет (AHA/ASA, 2014), что объясняется единым патогенетическим механизмом развития нарушений мозгового кровообращения – *механизмом ПЭ*.

Триггерные факторы возникновения мигрени с аурой при право-левом шунтировании связывают с потенциальной возможностью попадания вазоактивных субстанций через межпредсердную коммуникацию в мозговой кровоток, минуя малый круг кровообращения, где в норме они должны разрушаться [276].

Клиническое значение взаимосвязи ООО с мигренью определяется дополнительной возможностью разработки профилактики инсульта у пациентов с мигренью или ООО.

Учитывая существенное возрастание совокупной вероятности развития инсульта при наличии мигреней с аурой при курении, рекомендуется отказ от курения женщинам, страдающим мигренью с аурой, что позволяет снизить риск инсульта. Аналогичная ситуация касается и гормональных контрацептивов.

6.1.6.3. ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Отдельным вопросом стоит *ассоциация повышенной свертываемости крови и ООО*. Известно, что приобретенное и врожденное состояние гиперкоагуляции (тромбофилия) ассоциировано с венозным тромбозом,

включая незначительное увеличение артериальных церебральных инфарктов. Вместе с тем, оценка степени риска и выявления взаимосвязи тромбофилии с венозным тромбоемболизмом, с ИИ и ООО в крупных исследованиях не определялась.

Число работ, посвященных исследованию системы гемостаза при ООО и оценке риска инсульта при комбинации ООО с различными нарушениями гемостаза также крайне ограничено.

При изучении ассоциации тромбофилических состояний и ООО имеются доказательства в пользу потенцирования парадоксальной эмболии при наличии нарушений гемостаза [277; 278]. Механизмом всех инсультов, по мнению авторов, являлась парадоксальная эмболия, так как у всех пациентов с тромбофилиями инсульту предшествовали ситуации, аналогичные пробе Вальсальвы.

С другой стороны, по данным исследований, изучавших сочетание центрального венозно-артериального шунта и тромбофилий в развитии инсульта (инфаркта) у молодых пациентов, различий в выявлении различных тромбофилий в зависимости от наличия или отсутствия ООО не обнаружено [279; 280].

Учитывая вышеуказанные данные, связь между ПЭ и гиперкоагуляционными состояниями (в частности, мутации фактора Лейдена, мутации протромбина и другие наследственные коагулопатии) в настоящее время неоднозначна. Вопрос о сочетании ООО и различных нарушений системы гемостаза, а также о потенцировании риска при наличии этих аномалий до сих пор остается предметом дискуссий и требует дальнейшего детального изучения. Кроме того, учитывая, что различные тромбофилические состояния являются одним из важных факторов риска ИИ, данный вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку это может влиять на выбор стратегии первичной и вторичной профилактики инсультов.

Таким образом, несмотря на то, что патогенетическая роль ООО и протромботических нарушений как факторов риска первичного и рецидивного инсультов становится все более очевидной, количество данных клинических исследований недостаточно, что препятствует составлению окончательных рекомендаций по диагностике или лечению данной категории пациентов.

В последних рекомендациях АНА / ASA по ведению больных с острым ИИ [281] и по профилактике ИИ и ТИА (2014) [282] ведение данной категории лиц криптогенного инсульта не комментируется, а ограничено частными особенностями ведения пациентов с тромбофилическими состояниями.

6.1.6.4. PLATYPNEA-ORTHODEOXIA СИНДРОМ

Более редким состоянием, которое связывают с наличием ООО, является *platypnea-orthodeoxia syndrome*. (*Platypnea*, от греч. - затруднение дыхания при вставании, купирующееся в горизонтальном положении).

Platypnea-orthodeoxia синдром связан с постуральной значимой гипоксемией, сопровождающейся одышкой, и обусловлен острым снижением парциального давления кислорода артериальной крови при переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Platypnea-orthodeoxia является относительно редким, но ярким клиническим синдромом. К настоящему времени описано не более 50 случаев [283]. Первое описание было сделано более полувека назад Burchell Н.В. с соавт. [284]. Его возникновение обусловлено сбросом венозной крови через шунт в положении стоя. В горизонтальном положении сброс уменьшается, что сопровождается улучшением состояния.

Для клинического проявления *platypnea-orthodeoxia* должны быть соблюдены два условия:

- *анатомический* компонент в виде межпредсердной коммуникации;
- *функциональная* составляющая, которая приводит к деформации («анатомическому искажению») МПП с перенаправлением потока шунта в вертикальном положении.

Первый компонент обеспечивает *ДМПП, ООО или фенестрированная аневризма МПП*. Второй компонент могут обуславливать:

- *легочно-сердечные причины* (экссудативный – констриктивный перикардит, эмфизема, артериовенозные мальформации, пневмонэктомия или амиодароновая интоксикация);
- *абдоминальные* (цирроз печени);
- *сосудистые* (аневризма или удлинение аорты) [285].

6.1.6.5. ДЕКОМПРЕССИОННАЯ БОЛЕЗНЬ

У лиц с ООО, работающих на глубине (водолазы, дайверы) или в условиях высокогорья, не исключается развитие *декомпрессионной (кессонной) болезни* с клиническими проявлениями в виде отека легких и/или транзиторной глобальной амнезии [286, 287]. Указанные клинические проявления обусловлены вторичной эмболией воздухом при шунтировании справа налево через ООО. В целом, в исследовании Torti S.R. (2005) у дайверов был отмечен низкий абсолютный риск развития декомпрессионной болезни, но относительный риск был в пять раз выше, чем у дайверов без ООО и зависел от размера овального окна [288].

6.1.6.6. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО НОЧНОГО АПНОЭ

У пациентов с ООС синдром обструктивного ночного апноэ может наблюдаться по тем же причинам, что и у больного с ДМПП. Патология связана с возникновением кровотока справа налево через МПП при снижении растяжимости правого желудочка.

Аналогичная физиология упорной гипоксемии может наблюдаться при ряде прочих патологических состояний, сопровождающихся повышением давления в правых отделах сердца, и сочетающихся с ООС:

- клапанный стеноз легочной артерии;
- аномалия Эбштейна и другие нарушения трикуспидального клапана;
- инфаркт правого желудочка;
- хронические болезни легких (обструктивные или рестриктивные);
- легочная эмболия (острая или хроническая);
- легочная гипертензия (первичная и вторичная).

6.1.6.7. ТРАНЗИТОРНАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ АМНЕЗИЯ

Транзиторная глобальная амнезия описывается как клинический синдром преходящего расстройства памяти с внезапной утратой способности запоминать новую информацию и выпадением из памяти некоторых недавних событий. Во время приступа наблюдается полная дезориентация, которая длится от 30 – 60 минут до 12 ч и более, в сочетании с ретроградной амнезией. Неврологическое обследование как правило не выявляет органической патологии. Наиболее вероятной причиной считают транзиторную ишемию вследствие атеросклероза, тромбоза, тромбоэмболии, ассоциированную в том числе с ООС, которая вызывает двустороннее нарушение функции задне-медиального таламуса или гиппокампа. В некоторых случаях наблюдается после мигренозной атаки.

6.1.7. ДИАГНОСТИКА

Диагностика ООС направлена на выявление ООС с определением гемодинамической значимости шунта. При этом используются как методики визуализации сердца, так и сосудов головного мозга [289].

- *эхокардиография*
- *контрастная транскраниальная доплерография (ТКД) с эмболодетекцией*
- *MPT сердца*
- *катетеризация сердца*

Основным диагностическим критерием наличия отверстия считается выявление сброса крови через него, и диаметр отверстия, который, как правило, устанавливается по ширине струи крови [46]

Величина сброса крови через ООО является наиболее важным показателем. Данную величину определяют, измеряя объемный легочный кровоток (Q_p) и объемный системный кровоток (Q_s). По их отношению вычисляется величина шунта. В норме Q_p/Q_s должно быть близко к 1,0. Показанием для оперативной коррекции функционирующего ООО или ДМПП является отношение Q_p/Q_s более 2,0. Для окклюдерного закрытия дефекта данный показатель снижают до 1,5. Отметим, что при одинаковых размерах отверстия величина шунта зависит от разницы давления в полостях ПП и ЛП и может значительно колебаться в зависимости от глубины и частоты дыхания, частоты сердечных сокращений и даже в пределах одного сердечного цикла. Так как нет прямой корреляции между линейными размерами ООО и величиной шунта, необходимо прямое измерение показателя Q_p/Q_s [46].

Другим важным моментом является **правильное описание дефекта**. В настоящее время доказано, что диаметр отверстия необходимо измерять в двух взаимно перпендикулярных проекциях – в четырехкамерной апикальной и субкостальной, так как оно по определению имеет овальную форму и два разных размера.

Измерения, выполненные только в одной проекции, могут привести к существенным ошибкам в оценке площади отверстия [46].

Диагностика ООО невозможна без использования цветового доплеровского картирования или эхоконтрастного препарата, вводимого внутривенно, выполнения провокационных тестов [300].

Это связано с тем, что дно овального окна может быть закрыто тонкой мембраной, не видной при ультразвуковом исследовании, в то время как относительно толстые края овальной ямки лоцируются хорошо. В результате возможна ложноположительная диагностика ДМПП [46].

При функционирующем ООО может наблюдаться как право-левый, так и лево-правый шунт. **Право-левое шунтирование** возникает при очень тонкой и мобильной первичной перегородке. Открытие при этом происходит спонтанно с фазами сердечного или дыхательного цикла. В условиях повышения давления в ПП первичная перегородка продолжает функционировать в качестве «заслонки» с возможностью право-левого сброса [290]. Степень открытия, частота и объем шунтирования зависит от множества причин, включая градиент давления между предсердиями, растяжимость самого ПП, анатомических отклонений (расширение корня аорты, подъем правого купола диафрагмы) и, в наибольшей степени, от свойств ткани первичной перегородки.

Лево-правое шунтирование возникает в случае слабости вторичной перегородки или повышении давления в ЛП. Первичная перегородка при этом может выдвигаться далее вправо, что создает условия для шунтирования слева направо, представляя собой своеобразный эквивалент пролапса и регургитации.

Выбор метода ультразвуковой диагностики

Для визуализации ООО могут быть использованы следующие эхокардиографические методики:

- *трансторакальная эхокардиография (ТТ-Эхо-КГ)*
- *2D-чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ).*
- *3D-чреспищеводная эхокардиография*
- *Интракардиальная эхокардиография с проведением:*
 - *пробы Вальсальвы*
 - *контрастирования правых отделов сердца*

Выполнение стандартной ТТ-ЭхоКГ во многих случаях бывает достаточно для первичной диагностики функционирующего ООО. Вместе с тем, чувствительность и специфичность данной методики недостаточны для проведения дифференциального диагноза ООО и ДМПП, оценки гемодинамической значимости ООО, в том числе у пациентов из *групп риска развития парадоксальных эмболий и криптогенных инсультов*. К категории последних относят: *технических дайверов, погружающихся на глубину более чем 30 метров, и лётчиков самолётов-истребителей, испытывающих перегрузки в несколько атмосфер*. Для остальных групп пациентов данного обследования может быть достаточно в случае отсутствия признаков функционирующего ООО при ТТ-ЭхоКГ.

6.1.7.1. ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ СЕРДЦА

При проведении исследования используются *парастернальная позиция по короткой оси, апикальная четырёхкамерная, субкостальная четырёхкамерная (фронтальная), субкостальная по короткой оси (сагиттальная)*. Для лучшей визуализации МПП возможно использование *дополнительных модифицированных позиций*. Диагностическую значимость исследования увеличивает выполнение *маневра Вальсальвы (выполнение вдоха и натуживания пациента по команде врача)*, что позволяет выявить ООО малых размеров.

6.1.7.2. 2D-ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЧП-ЭхоКГ является более информативным эхокардиографическим методом для диагностики ООО (рис. 4.3). Относительная точность самой ЧП-ЭхоКГ в обнаружении ООО уточнена в систематическом обзоре базы данных Medline (2014 г.) Чувствительность и специфичность ЧП-ЭхоКГ для выявления ООО составили соответственно 89,2% и 91,4% [291]. ЧП-ЭхоКГ рассматривается как процедура визуализации и выбора / предпочтения у взрослых пациентов с *подозрением на парадоксальную эмболию*.

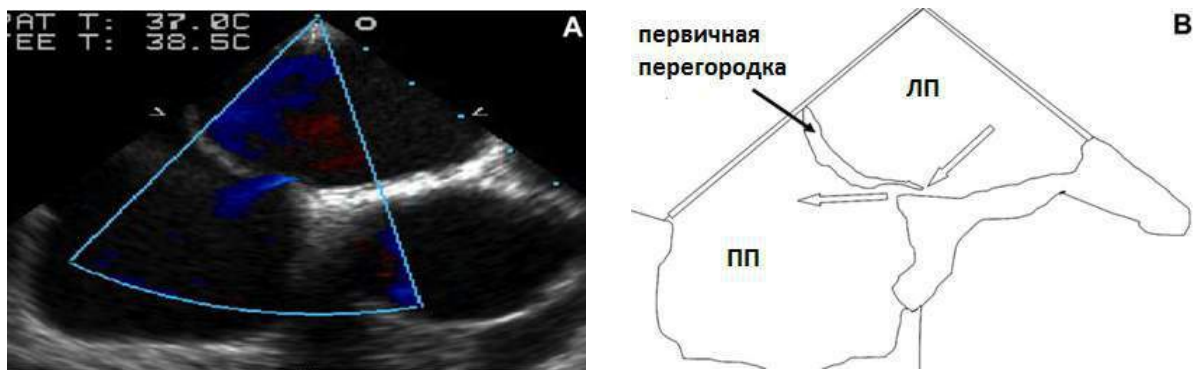


Рис. 4.3. - Чреспищеводная 2D-эхокардиография: (А) - небольшое овальное окно со спонтанным шунтированием (сбросом) из левого предсердия в правое. (В) – схема более подробно показывает первичную перегородку, овальную ямку и открытое овальное окно (заимствовано из Pinto F.J., 2005) [286].

Методика проведения ЧП-ЭхоКГ. Для оптимальной визуализации ООО датчик размещают в средней части пищевода в стандартных позициях по короткой оси или четырёхкамерной позиции, и используют шаг угла в 15° до момента достижения при визуализации зоны интереса. При использовании режима ЦДК шкала скорости должна соответствовать 25-40 см/с для улавливания потоков через МПП при малом ООО или фенестрациях МПП.

Применение *импульсно-волнового* и, иногда, *постоянного доплера* необходимо для измерения:

- скорости шунтирования (часто используют трансептальный градиент);
- уточнения направления сброса (особенно при смешанных лево-правых и право-левых сбросах);
- длительности сброса через коммуникацию.

Для выявления других межпредсердных коммуникаций, ассоциированных состояний и взаимоотношений соседних структур с ООО или ДМПП, при 2D-чреспищеводной эхокардиографии применяют другую глубину и позиции для сканирования.

Для улучшения визуализации ООО любых размеров 2D-ЧП-Эхо-КГ должна быть дополнена контрастированием правых отделов сердца с выполнением пробы Вальсальвы.

6.1.7.3. КОНТРАСТНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ (К-ЭХОКГ)

Методика К-ЭхоКГ основана на фиксации при наличии ООО «позитивного контрастирования» в ЛП при проведении контрастирования правых камер сердца с одновременным выполнением манёвра Вальсальвы. В частности, появляются характерные доплерографические сигналы (паттерны), получаемые от эхоконтрастных частиц вследствие их прямого сброса из ПП в ЛП через МПП.

Методика контрастирования. Для контрастирования правых отделов сердца наиболее часто используют взболтанный солевой раствор (0,9% раствор натрия хлорида) [292] (рис. 4.4.) Некоторые исследователи вместо физиологического раствора используют также доступную 0,3% перекись водорода. За рубежом существуют специальные контрастные вещества первого и второго поколений (в т.ч. полижелатиновые контрастирующие агенты), используемые для контрастирования правых отделов сердца (в Республике Беларусь не зарегистрированы).

При проведении исследования *смешивают 8 мл 0,9% физиологического раствора с приблизительно 1 мл венозной крови пациента и 1 мл воздуха, которые затем перемещают несколько раз через два шприца по 10 мл, соединенных посредством трёх-ходового запорного кран.* В результате получают мелкодисперсную смесь, которую затем вводят через канюлю не менее 20-го калибра, чтобы получить достаточный ударный объем вводимого контраста. Введение чаще проводят через правую локтевую вену [293]. Некоторые исследователи отмечают повышение чувствительности выявления ООС при использовании феморального, а не кубитального доступа для контрастирования, в особенности, при наличии удлиненного евстахиева клапана, направляющего поток крови к МПП [258]. *Сразу после введения контрастной смеси пациентом выполняется маневр Вальсальвы.* Это обязательный компонент исследования, ведущий к резкому кратковременному повышению давления в ПП и забросу пузырьков контраста в ЛП, что важно для функционирования как плохо визуализируемых малых, так и значимых лево-правых шунтирующих сбросов .



Рис. 4.4. - Оборудование для проведения К-ЭхоКГ: два шприца, периферический катетер и трёх-ходовый запорный кран.

Существует метод *продолжительной инфузионной контрастной ЭхоКГ*, предполагающий капельное введение 0,3% раствора перекиси водорода.

Вводимый раствор перекиси водорода образует внутри вен пузырьки кислорода. Микропузырьки кислорода являются относительно «безопасной моделью» газовых микроэмболов.

Иногда необходимо проведение нескольких болюсных введений контраста: в покое, в начале и конце манёвра Вальсальвы, а также биплановое сканирование для поиска мелких шунтирующих сбросов.

Оценка результатов исследования.

- ***При появлении пузырьков спустя 3-6 сердечных сокращений в зоне легочных вен может свидетельствовать об артерио-венозной мальформации – артерио-венозном пульмональном шунте***
- ***При отсутствии функционирующего ООО пузырьки контраста не должны появляться в этот период в ЛП, так как пузырьки такого размера не в состоянии преодолеть легочную капиллярную сеть.***

Для полуколичественной оценки шунтирующего сброса в 2D –режиме используется подсчёт пузырьков в ЛП в течение первых 3 циклов [254] :

- ***при малых шунтирующих сбросах не более 10 пузырьков;***
- ***при умеренных – от 10 до 20 пузырьков («облако пузырей»);***
- ***при значительных – более 20 пузырьков («интенсивное контрастирование»).***

Риск осложнений К-ЭхоКГ невелик и не превышает 0,06% случаев преходящей неврологической дисфункции, обусловленной воздушной эмболией.

6.1.7.4. 3D-ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

3D-чреспищеводная эхокардиография является оптимальной для уточнения морфологии канала ООО, величины сброса через ООО и расположенных поблизости с ООО структур в режиме реального времени с контрастированием правых отделов сердца и выполнением манёвра Вальсальвы.

На рисунке 4.5 показаны современные представления о морфологической классификации ООО, полученные в 3D-режиме.



Рис. 4.5. - 3D-ЧП-ЭхоКГ в режиме реального времени с визуализацией морфологии канала ООС:

1 тип – полное перекрытие между первичной и вторичной перегородками;

2 тип – частичное перекрытие (≥ 4 мм);

3 тип – малое перекрытие или его отсутствие (< 3 мм);

Оценка величины шунтирующего сброса через ООС при использовании данной методики проводится также при контрастировании с выполнением манёвра Вальсальвы и оценкой количества пузырьков в ЛП за 3 сердечных цикла [294]:

- *степень 1* – малый сброс (менее 9 пузырьков, малоинтенсивное контрастирование ЛП);
- *степень 2* – умеренный сброс (10-29 пузырьков, контрастирование ЛП средней интенсивности)
- *степень 3* – большой сброс (более 30 пузырьков, высокоинтенсивное контрастирование ЛП)

Хотя эта техника и демонстрирует хорошие результаты в определении размеров межпредсердных коммуникаций, типов и гемодинамических характеристик, однако при малых ООС, когда сброс минимальный и динамический, само по себе 3D-ЭхоКГ без контрастирования правых камер сердца часто не может его регистрировать.

6.1.7.5. ИНТРАКАРДИАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Методика интракардиальной эхокардиографии в кардиохирургических стационарах применяется для оценки морфологии «изнутри» [295]. Данная методика позволяет хорошо визуализировать нижнюю часть МПП и край нижней полой вены, т.е. труднодоступные для визуализации места при ЧП-ЭхоКГ, с целью исключения дополнительных межпредсердных коммуникаций.

Однако, проведение интракардиальной эхокардиографии требует определенного оборудования и опыта специалиста по выполнению данного исследования, и поэтому используется ограниченно [36]:

- 1) в случаях с необычной морфологией межпредсердных коммуникаций;
- 2) в связи с процедурой закрытия коммуникации окклюдером:
 - а) для исключения образования тромбов в момент доставки окклюдера и, соответственно, тромбоэмболических осложнений при проведении этой процедуры;
 - б) для финальной оценки расположения окклюдера по отношению к первичной и вторичной перегородкам, оценки захвата окклюдером перегородки и его положения относительно корня аорты и передней створки митрального клапана;
 - в) для снижения лучевой нагрузки процедуры, а у беременных женщин – для её отсутствия.

На рисунке 4.6 показано проведение интракардиальной эхокардиографии у пациента с закрытием ООС окклюдером:

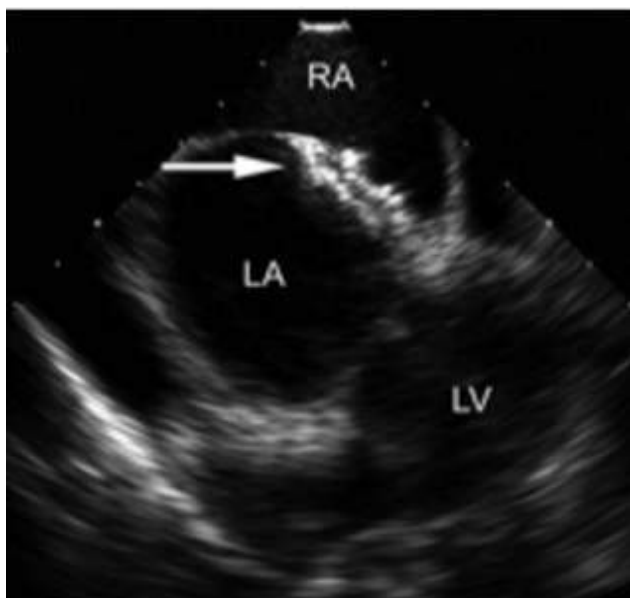


Рис. 4.6. – Интракардиальная эхокардиография: LA – left atrium (левое предсердие), LV – left ventricle (левый желудочек), RA – right atrium (правое предсердие) *Примечание: Стрелка указывает расположение окклюдера (заимствовано из Yared K. et al., 2009) [296].*

6.1.7.6. КОНТРАСТНАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Контрастная транскраниальная доплерография сосудов головного мозга (ТКДС) - высокочувствительная неинвазивная методика для диагностики право-левого шунтирования. Позволяет в М-режиме сканировать потоки на глубине от 30 до 90 мм, с помощью которой выявляют микропузырьки, достигающие церебрального кровотока.

Контрастная ТКДС с выполнением манёвра Вальсальвы способна доказать наличие функционирующего право-левого шунта, а также определить его значимость, т.е. позволяет выявить лиц с высоким риском эмболизации сосудов мозга и церебральной ишемии

Методика транскраниальной доплерографии (ТКД) с контрастированием и эмболодетекцией. Методика обнаруживает готовность к парадоксальной эмболии у пациентов с краниостремительным вариантом прохождения контрастных микропузырьков из венозного русла в большой круг кровообращения, т.е. направленным в сторону сосудов головного мозга, благодаря право-левому шунтированию через левые отделы сердца, аорту и сонные артерии в средние мозговые артерии. Отмеченные микропузырьки проявляют себя на доплер-спектрограмме кровотока в мозговых артериях характерными короткими и высокоамплитудными сигналами (паттернами) и имеют специфические характеристики, что позволяет дифференцировать их от других микроэмболических частиц и артефактов (рис. 4.7).

Изначально подсчёт пузырьков проводят в покое, но максимальное количество микропузырьков в мозговых артериях отмечается при выполнении функциональных проб (манёвр Вальсальвы).

Для мониторинга используется головной шлем с фиксированными к нему двумя ультразвуковыми датчиками с частотой сигнала 2 мГц. В случае положительного результата теста на наличие право-левого шунта также производится подсчет числа сигналов с последующей классификацией, характеризующей размер шунта.

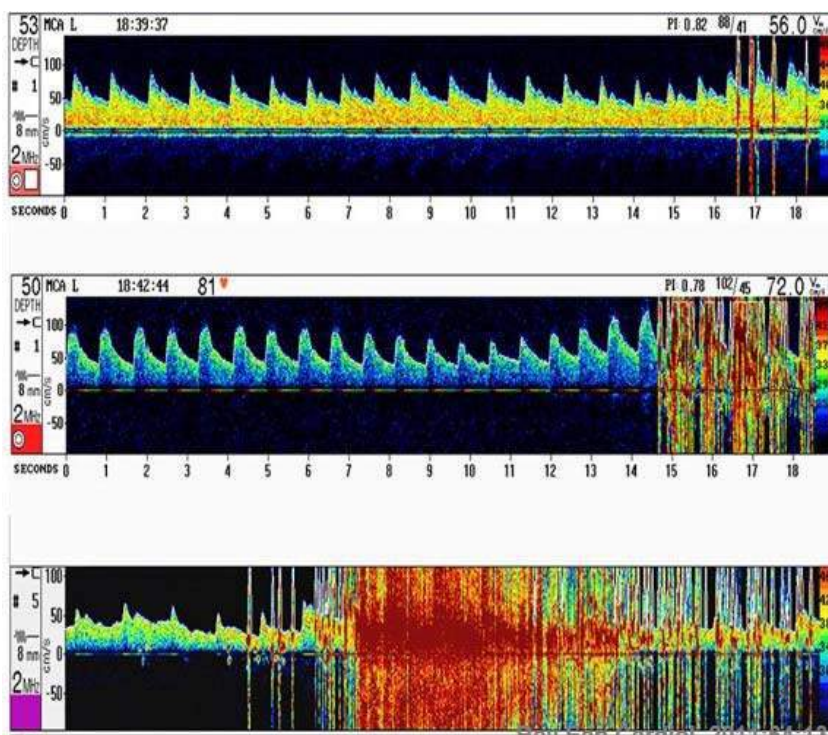


Рис. 4.7. - ТКД с контрастированием и эмболодетекцией (сверху-вниз): малое, умеренное и выраженное право-левое шунтирование крови (заимствовано из *González-Alujas T. et al., 2011*) [297].

Согласно данным Американской академии неврологии (2004), чувствительность контрастной ТКД составляет 70-100%, а специфичность – более 95%, по данным Arquizan C. et al. (2001) – 90,5 и 82,9% соответственно [2752]. Однако, в отличие от ЧП-ЭхоКГ, ТКД с контрастированием и

эмболодетекцией не может самостоятельно определить ни морфологию коммуникации между правыми и левыми отделами сердца, ни её локализацию.

6.1.7.7. ОГРАНИЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ООО

Существует ряд ограничений в диагностических возможностях функциональных методов исследования ООО.

- Плохая визуализация и узкое акустическое окно у некоторых пациентов при ТТ-ЭхоКГ
- Сложности выполнения манёвра Вальсальвы с использованием седативных препаратов для угнетения рвотного рефлекса или анестезией во время процедуры ЧП-ЭхоКГ
- При проведении ЧП-ЭХоКГ с использованием доплера за шунтирующий поток через МПП могут быть приняты другие потоки в правом предсердии (например, поток из нижней полой вены, аномальный дренаж легочной вены в ПП или поток через приросшую к МПП сеть Хиари).
- Состояния, ассоциированные с высоким давлением в левом предсердии, иногда затрудняют диагностику шунтирующих сбросов в результате изменения направления сброса. Например, из-за значимой митральной регургитации при транзитном лево-правом шунтировании крови через ООО [259].
- В результате того, что в ООО направляется кровоток (и возможные тромбэмболы) из нижней полой вены, тогда как контрастное исследование использует кубитальные вены (бассейн верхней полой вены), ООО может быть пропущено даже на ЧП-ЭхоКГ с контрастированием, так как контраст может смываться потоком из нижней полой вены при персистирующем Евстахиевом клапане (Eur Heart Journal – EACVI, 2005).
- Наличие артерио-венозного пульмонального шунта может приводить к появлению специфического контрастного «мусора» около легочных вен в ЛП при контрастировании правых отделов сердца и «ложно-положительных» результатов на наличие ООО при исследовании.
- Плохая визуализации пузырьков при контрастировании малых шунтирующих сбросов даже при использовании второй гармоники при записи на цифровые носители (часть лабораторий стала снова использовать аналоговые носители – видеокассеты, как более чувствительные для определения таких сбросов при ретроспективном просмотре).
- Ограничениями для широкого использования интракардиальной Эхо-КГ являются стоимость катетера, стандартный риск внутривенного доступа, необходимые для проведения процедуры опыт исследователя и условия.

6.1.7.8. ПРОТОКОЛ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Рабочий протокол эхокардиографического исследования при выявлении ООО представлен в табл. 4.3.

Таблица 4.3.

Эхокардиографические параметры, рекомендуемые для внесения в протокол исследования при выявлении открытого овального окна

<i>Размер ООО [⁴] (от 1 до 19 мм)</i>
менее 2 мм (малое ООО)
2 – 4 мм (среднее ООО)
более 4 мм (большое ООО)
<i>Тип перекрытия первичной и вторичной перегородок</i>
1 тип – полное перекрытие между первичной и вторичной перегородками
2 тип – частичное перекрытие (≥ 4 мм)
3 тип – малое перекрытие или его отсутствие (< 3 мм).
<i>Особенности канала ООО [⁵]</i>
длина
размер со стороны ЛП
размер со стороны ПП
общая длина МПП
<i>Направление сброса</i>
лево-правый,
право-левый
двунаправленный (смешанный)
<i>Дополнительные шунтирующие сбросы через МПП (ДМПП, ассоциированные с ООО)</i>
есть
нет
<i>Размер сброса при контрастировании</i>
при малых шунтирующих сбросах не более 10 пузырьков;
при умеренных – от 10 до 20 пузырьков («облако пузырей»);
при значительных – более 20 пузырьков («интенсивное

⁴ Примечание: Измерение следует проводить не только в режиме ЦДК, но и в 2D или 3D-режиме, т.к. из-за настроек цветного доплера размер ширины потока меняется, а размер ООО может быть преувеличен.

⁵ Примечание: Очень длинный и извилистый по форме канал ООО обязательно должен быть отражен в протоколе для выбора адекватного для пациента устройства при его закрытии. Таким образом, желательно указать в значимых случаях длину канала ООО и размер его со стороны правого и левого предсердий, а также общую длину МПП

контрастирование»)

Ассоциированные с ООС САС и ВПС

Аневризма / мобильная МПП

Дополнительные структуры в ПП (сеть Киари и удлинённый Евстахиев клапан) [6]

Аномалия Эбштейна

Аномальный дренаж легочных вен

Расстояние от ООС до нижней полой вены

В случае гемодинамически значимых сбросов (чаще это относится к ДМПП или «растянутому»^[7] ООС на фоне сопутствующих нарушений), в протоколе ЭхоКГ-исследования также необходимо указать следующие сопутствующие состояния и параметры:

- 1) транссептальный градиент или скорость сброса через МПП;
- 2) дилатация правых отделов сердца и/или легочной артерии;
- 3) парадоксальное движение МЖП и легочная гипертензия (с расчётом давления в легочной артерии);
- 4) Qp/Qs (отношение легочного кровотока к системному >1,5:1 с признаками объёмной перегрузки ПЖ – показание к закрытию коммуникации);
- 5) неинвазивное определение легочного сопротивления (отношения пиковой скорости трикуспидальной регургитации в м/с к VTI ВТ ПЖ в см);
- 6) при необходимости оценить систолическую и диастолическую функции ПЖ или ЛЖ.

6.1.7.9. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ВЫБОРУ МЕТОДА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

- Обычная ТТ-ЭхоКГ обладает чувствительностью 7%, которая увеличивается до 50% при использовании контраста и до 62,5% при использовании контраста / режима тканевой (второй) гармоники.
- Диагностическая точность ТТ-ЭхоКГ с контрастированием правых камер приближается к простой ЧП-ЭхоКГ.
- ЧП-ЭхоКГ с введением контраста является наиболее чувствительной методикой для выявления ООС и считается «золотым стандартом»

⁶ Указанные САС могут перенаправлять потоки крови в ПП через ООС, увеличивая риск парадоксальной эмболии, осложняя эндovasкулярное закрытие коммуникации.

⁷ О «растянутом» ООС говорят в случае возникновения значительных объёмных перегрузок предсердий. В этом случае размеры ООС значительно увеличиваются, сопровождаясь лево-правым или право-левым шунтированием крови через МПП. Встречается при тяжёлой клапанной митральной недостаточности, митральном стенозе, карциноидной болезни сердца, легочной гипертензии при ТЭЛА, инфаркте миокарда ПЖ, обструкции ВТЛЖ и т.д.

диагностики с чувствительностью 89% и специфичностью 91,4%

- Обычная ТТ-ЭхоКГ не подходит для решения экспертных вопросов и обследования пациентов из групп риска.
- Целесообразнее дополнять изначально более чувствительную и специфичную 2D-ЧП-ЭхоКГ введением контраста и выполнением манёвра Вальсальвы, повышая чувствительность методики до 89%, а её специфичность до 91,4% [38].
- Введение контраста в правую бедренную вену также повышает чувствительность метода по сравнению с инъекцией в правую кубитальную вену при ЧП-ЭхоКГ с контрастированием правых отделов (Timothy D. Woods et al., J Am Soc Echocardiogr 2006).
- Наличие 3D-чреспищеводной эхокардиографии в режиме реального времени с контрастированием правых отделов сердца и выполнением манёвра Вальсальвы даёт преимущества при оценке морфологии ООС, величины шунтирующего сброса, наличия предсердных дополнительных структур и их топографических взаимоотношений с ООС.
- ТКД с контрастированием и эмболодетекцией доказывает наличие право-левого шунтирующего сброса (чувствительность и специфичность достигает 95%), но само по себе не даёт исследователю представления ни о морфологии коммуникации ни о её локализации; в мире применяется как рутинный метод обследования пациентов, перенесших инсульт неясной этиологии и позволяет выявлять среди них кандидатов на проведение ЧП-ЭхоКГ.
- Интракардиальная эхокардиография не имеет широкого распространения вне кардиохирургических стационаров, используется, преимущественно, при проведении процедуры закрытия ООС окклюдером, при последующем наблюдении и для морфологически сложных случаев предсердных коммуникаций.

6.1.8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ООС необходимо дифференцировать с прочими межпредсердными коммуникациями, прежде всего с дефектом МПП (ДМПП, atrial septal defect) и аневризмой МПП, имеющей фенестрации.

С точки зрения клинициста ДМПП рассматривается как простой легочно-системный порок, как правило всегда с гемодинамическим сбросом. Кардинальным морфологическим отличием между ДМПП и ООС является понятие «дефицита ткани». ДМПП, в отличие от ООС, является отверстием, возникшим за счет дефицита ткани первичной или вторичной перегородки. Однако понятие дефицита ткани остается достаточно неопределенным. К примеру, затруднения в трактовке могут возникать при отсутствии клапана у отверстия в области овального окна. Прижизненная диагностика с помощью ТТ-ЭхоКГ редко позволяет визуализировать этот

клапан, оставляя на усмотрение специалиста, как обозначить обнаруженное отверстие.

С другой стороны, дополнительные трудности создает ситуация, когда выявляют избыток ткани в области овальной ямки, который интерпретируют как аневризму МПП. В большинстве случаев она имеет одно или несколько небольших отверстий, через которые происходит шунтирование крови. Таким образом, даже избыток ткани не предотвращает функционирования МПП, в то время как его локализация может не соответствовать принципам эмбрионального развития овального окна [38].

Принципиальные различия ООО и ДМПП 2 типа обобщены в таблице 4.4.

Таблица 4.4.

Критерии дифференциальной диагностики ООО и ДМПП

	ООО	ДМПП
Эхо-КС признаки	Наличие четкого наложения первичной и вторичной перегородок с формированием канала межпредсердной коммуникации	Дефицит ткани перегородки – «минус-ткань»*
Принципиальные анатомические различия	Несостоятельность <i>первичной</i> перегородки (недостаточность «клапана» овального отверстия) или незаращение предсердной заслонки	Имеется органический дефект – отсутствие большей или меньшей части <i>вторичной</i> перегородки
Сброс крови	<i>Не имеет принципиального значения: вначале чаще лево-правое шунтирование (~ в 95% случаев), при декомпенсации - право-левое шунтирование; гемодинамическая значимость сбросов в настоящее время не расценивается как определяющая.</i>	
Размеры	<i>Не имеют принципиального значения</i>	

*Примечание : * - морфологическое понятие «минус-ткань» при ДМПП 2 типа предполагает 4 его разновидности: 1) полное отсутствие первичной перегородки; 2) дефицит первичной перегородки; 3) множественная фенестрация первичной перегородки с образованием множественных ДМПП; 4) множественная фенестрация при дефиците первичной перегородки с образованием множественных ДМПП [20].*

Таким образом, современные позиции в отношении размера дефекта определяющими при проведении дифференциальной диагностики ДМПП и ООО. Вариабельность размера как ООО, так и ДМПП имеет широкий диапазон. Средние размеры ООО - от 4 мм до 7 мм, но могут достигать и 19 мм [298], ДМПП - от нескольких миллиметров до 3 см в диаметре. В случае

возникновения значительных объемных перегрузок предсердий более вероятным является наличие «растянутого ООО» (см. выше).

6.1.9. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ / КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА И ПРОГНОЗ

В постнатальном периоде возможны три основных варианта течения ООО:

- спонтанное закрытие дефекта;
- сохранение постоянного размера дефекта;
- увеличение дефекта со временем.

До сих пор четко не определены факторы, которые могут влиять на развитие процесса по одному из трех путей. Высказываются предположения, что в этом принимают участие такие процессы, как формирование аневризмы перегородки, разрастание верхней межпредсердной складки, фиброзные отложения и формирование тромба на перегородке, эллипсоидное вытягивание краев отверстия и их сближение при росте сердца. Наибольшие шансы на закрытие имеют отверстия до 4–5 мм в диаметре.

С другой стороны, внезапные колебания величины шунта при физических нагрузках или задержках дыхания могут способствовать поддержанию проходимости отверстия и даже его увеличению. Не последнюю роль играют в этом индивидуальные особенности перегородки – повышенная растяжимость или потеря контрактильности [299].

Прижизненная диагностика ООО играет очень важную роль в изучении проблемы ПЭ. Увеличение интереса к ООО как к фактору риска развития инсультов сопровождается развитием различных методов инструментальной диагностики, которые могли бы с максимальной точностью и достоверностью выявлять либо сам вариант строения МПП, либо готовность к реализации ПЭ. При этом диагностическая процедура должна быть неинвазивной, доставлять как можно меньший дискомфорт пациенту и не вызывать осложнений.

Связь ООО с первичными криптогенными инсультами.

Рассмотрение стратификации риска эмболических осложнений при ООО обусловлено позиционированием этой САС как абсолютного фактора риска криптогенного инсульта. Вместе с тем единого мнения о степени риска инсульта при ООО в настоящее время не выработано.

Так, в Лозаннском регистре инсульта ООО не фигурирует как фактор риска наравне с прочей эмбологической патологией сердца, но указывается как возможная причина при инсульте неустановленной этиологии. Аналогичный подход отмечается в классификация GENIC [300], в которой наличие ООО, наряду с изолированным повышением уровня антифосфолипидных антител, АМПП, ПМК, кальцинозом митрального кольца, бляшки дуги аорты без

мобильного компонента, относят к сопутствующим факторам инсульта неизвестной этиологии. В классификации НИИ неврологии РАМН [301] не уточняется стратификация риска любой кардиоэмболической патологии, в том числе и ООС.

В настоящее время в различных исследованиях, а также в клинической практике, наибольшее распространение получила классификация TOAST [302]. В 1993г. ООС, наряду с АМПП, ПМК, кальцинозом митрального кольца или митральным стенозом без ФП и пр., был отнесен к факторам (критериям) среднего риска кардиоэмболического подтипа ИИ. В 2014 г. стратификация риска при ООС, АМПП/ДМПП была пересмотрена [265, 303]. Таким образом, в настоящее время:

- *ООС рассматривают в рубрике кардиальных причин криптогенных ИИ, как вариант с низкой или со средней (при определенных условиях) степенью риска кардиоэмболии головного мозга;*
- *С позиций гетерогенности ИИ, ООС лежит в основе его кардиоэмболического патогенетического подтипа;*

В таблицах 4.5. и 4.6. представлены основные факторы риска, повышающие вероятность возникновения первичного ИИ при ООС по механизму пароксизмальной тромбоемболии по клиническим, анамнестическим и эхокардиографическим критериям.

Таблица 4.5.

Основные факторы риска тромбоемболических осложнений при ООС

- молодой возраст (< 55 лет);
- семейный анамнез криптогенных инсультов у пациентов с ООС;
- сопутствующий флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей и малого таза;
- различные инвазивные медицинские манипуляции;

Отдельную категорию лиц, подверженных риску криптогенного инсульта, могут составлять:

- *женщины молодого возраста с наличием мигренозной головной боли (особенно если мигрень сопровождается аурой);*
- *пациенты с различными тромбофилическими состояниями;*

Эхокардиографические предикторы криптогенного инсульта, ассоциированного с ООС представлены в табл.

Таблица 4.6.

Эхокардиографические предикторы криптогенного инсульта,

связанного с ООО (по данным D.E. Thaler, J.L. Saver. с соавт., 2008) [³⁰⁴]

- Напряжение при маневре Вальсальвы (в качестве вероятного триггерного фактора в анамнезе)
- Большой размер овального окна (> 4,0 мм)
- Евстахиев клапан.
- Спонтанный шунт справа налево
- Положительный тест с контрастированием солевыми растворами и высокая степень контрастирования
- Анатомическая топография ООО, предполагающая к эмболизации

Примечание: максимальная сепарация между первичной и вторичной перегородками при провокативных маневрах (маневр Вальсальвы или кашель), измеренная при двухмерной ЧПЭхоКГ, коррелирует с риском развития инсульта, достигая максимума при диаметре более 4 мм [³⁰⁵].

6.1.10. СВЯЗЬ ООО С ВТОРИЧНЫМИ КРИПТОГЕННЫМИ ИНСУЛЬТАМИ

Отдельному анализу подвергнут вопрос о связи ООО с повторными криптогенными инсультами. Мета-анализ Messe S.R. с соавторами (2002) [306], а также исследование Arauz A. et al. [307] не показали связи риска рецидива криптогенных цереброваскулярных событий у пациентов с ООО на фоне антитромбоцитарной терапии. Из четырех, отобранных по строгим критериям, исследований данного метаанализа, только в одном (European PFO-ASA) была продемонстрирована вероятность повышенного риска развития повторного инсульта при ассоциированном ООО на 2,3%, а при сочетании АМПП и ООО – на 15,2% [308; 59]. В последнем систематическом обзоре 2014 года с проведением мета-анализа (PRISMA) установлено, что пациенты с инсультом и ООО не имеют более высокого риска повторного инсульта и ТИА в сравнение с пациентами, перенесших инсульт без ООО [309].

Таким образом, молодые пациенты с криптогенным ишемическим инсультом с и без ООО имеют низкую частоту рецидивов при долгосрочном наблюдении и в большинстве случаев имеют благоприятный исход. Предикторы высокого риска рецидива среди пациентов с ООО и криптогенным инсультом являются неопределенными.

6.1.11. ЛЕЧЕНИЕ

Врачебная тактика при ООО определяется величиной и клиническим значением шунта, степенью повышения давления в легочной артерии, увеличением правых отделов сердца, а также рисками эмболических осложнений, прежде всего церебральных. В настоящее время методы лечения,

направленные на устранение анатомического дефекта ООО, могут быть разделены на хирургические и нехирургические. Медикаментозная терапия подразумевает, прежде всего, назначение дезагрегантов и антикоагулянтов, а также симптоматическую терапию при развитии сердечной недостаточности.

Поскольку большинство пациентов с изолированным ООО не имеет симптоматики, не существует показаний для профилактического закрытия его у бессимптомных лиц. К закрытию отверстия хирургическим путем или, чаще, эндоваскулярным способом с помощью окклюдера, прибегают при развитии перегрузки правых отделов сердца, сердечной недостаточности, в том числе связанных с профессиональной деятельностью (ныряльщики, пилоты и т.д.). **Однако, несмотря на быстрый рост, относительную легкость, безопасность и эффективность транскатетерных закрытий, в настоящее время нет никаких одобренных показаний для выполнения этой методики у пациентов с ООО.**

6.1.11.1. ТРАНСКАТЕТЕРНОЕ ЗАКРЫТИЕ ООО

Первое сообщение о транскатетерном закрытии дефекта МПП было опубликовано в 1974 году, с помощью окклюдирующего устройства - в 1992 г.

В настоящее время существует множество устройств, способных неинвазивно закрыть отверстие в области овальной ямки (рис. 4.7).

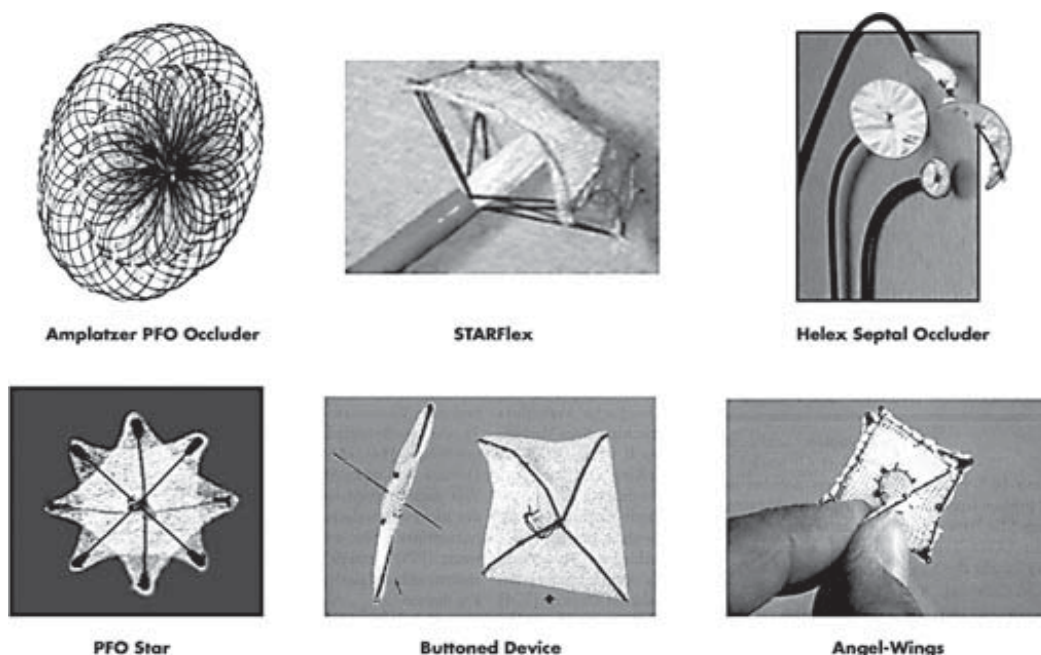


Рис. 4.7. - Различные приборы, используемые для чрескожного транскатетерного закрытия открытого овального окна.

Неинвазивное закрытие отверстия в области овальной ямки с помощью окклюдера («duct occlude») может быть выполнено в любой стандартной катетеризационной лаборатории под флюороскопическим, чреспищеводным

или интракардиальным эхокардиографическим контролем и требует госпитализации всего на один день.

Окклюдированные устройства производят многие фирмы: AmplatzerR PFO occluder, AGA Medical; STARFlexR, NMT Medical; BioSTARR, NMT Medical; HELEXR, Gore Medical; PremereR PFO occluder, St Jude Medical; INTRASEPT™, CardiaOcclutech; FigullaR PFO Occluder N, Occlutech. Окклюдеры представляют собою двойные диски с перешейком (рис. 4.8). Они различаются длиной и диаметром перешейка, диаметром и толщиной дисков, а также материалом. Выбор окклюдированного устройства обусловлен анатомическими особенностями ООО и окружающих структур [260].



Рис. 4.8. - Схематичное изображение расправленного с обеих сторон от ООО окклюдера (www.goremedical.com); механическое окклюдированное устройство Amplatzer.

Серьезные перипроцедурные осложнения после транскатетерного закрытия ООО встречаются от 0% до 4,2%. Ранние осложнения операции встречаются в 0,5–1% случаев (табл. 4.7).

Таблица 4.7.

Возможные осложнения транскатетерного закрытия ООО

Тип осложнения	Частота
• Ранние	
Эмболизация окклюдером	Очень редко
Инфекции	Менее 1%
Эрозии перикарда или аорты	
Новый дефект межпредсердной перегородки ^[1]	
Пароксизм или стойкая фибрилляция предсердий ^[2]	10%
Тромбоз окклюдера ^[3]	1-6%
• Поздние	
Резидуальный шунт	3%
Образование тромба на окклюдере	2%

Примечание: ¹ – вызванный смещением тонкой первичной перегородки; ² – чаще в раннем периоде после имплантации, купирующиеся спонтанно; ³ – выявляемый при ЧП-ЭхоКГ

6.1.11.2. ЗАКРЫТИЕ ООС БЕЗ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

В качестве альтернативного метода закрытия ООС разработана методика лечения туннелевидной формы ООС с помощью противовоспалительного нестероидного средства (НПВС) из группы ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [254, 258]. Для этого проводят по меньшей мере один курс лечения, включающий выполнение пациентом в течение 2-4 недель несколько раз в сутки стресс-теста (маневр Вальсальвы), максимально активирующего межпредсердный шунт крови. Затем вводят НПВС из группы ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в максимальной терапевтической дозе в течение 2-3 недель. Способ обеспечивает закрытие ООС без оперативного вмешательства. Предварительная активация через ООС кровотока, возникающая на фоне провокационных функциональных проб, способствует усилению метаболических процессов эндокардиальной выстилки просвета ООС, в связи с чем метаболическая (цитокиновая) активность, на которую действуют ингибиторы ЦОГ-2, возрастает. Благодаря этому достигается локальное усиление фиксации протромбиновых факторов в просвете ООС и инициируется процесс его облитерации.

6.1.11.3. АНТИАГРЕГАНТНАЯ И ГИПОКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Доказанным во многих РКИ является факт превосходства антикоагулянтов над антиагрегантами по снижению вероятности эмболического инсульта при кардиогенных источниках эмболии высокого риска - фибрилляция предсердий, тяжелой дисфункции ЛЖ. В свете схожих механизмов тромбоза эмболии представляется разумной гипотеза о том, что пероральные антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты снизят риск повторных ОНМК более эффективно по сравнению с антиагрегантами у пациентов с криптогенным инсультом при источниках кардиоэмболии низкого риска, к которым относят в том числе и ООС. Вместе с тем, в настоящее время нет РКИ, посвященных влиянию антикоагулянтов на прогноз эмболических осложнений у пациентов с криптогенным инсультом при сопутствующем ООС. Кроме того, все имеющиеся исследования посвящены вопросам только вторичной профилактики.

По данным единственного многоцентрового проспективного исследования **WARSS** (1993-2000гг.) [310, 311], у пациентов с криптогенным инсультом существенных отличий в эффективности вторичной профилактики

фатальных и нефатальных эмболических осложнений для варфарина и аспирина выявлено не было. Однако в подгруппе пациентов, у которых по данным ЧП-ЭхоКГ было выявлено ООС [254] (45% обследованных), частота первичных исходов (повторный ИИ или смерть в течение 2 лет) была почти в 2 раза меньше при приеме варфарина, нежели при приеме аспирина, даже при более низких значениях МНО по сравнению с рекомендуемыми. Вместе с тем, однозначно признать превосходство варфарина над аспирином не позволяет недостаточная статистическая мощность исследования, а также включение преимущественно пожилых лиц.

Рассмотренный ранее мета-анализ Messe S.R. (2002) также не продемонстрировал преимуществ дезагрегантной либо антикоагулянтной терапии в отношении темпов развития повторного инсульта / смерти у пациентов с ООС или АМПП и криптогенным инсультом в анамнезе.

По данным французского исследования **European PFO-ASA**, включившем 581 пациентов, перенесших криптогенный инсульт, вероятность повторного инсульта в последующие четыре года при ООС составила 2,3%, при сочетании АМПП и ООС – 15,2%, несмотря на профилактический прием 300 мг аспирина. Каждый второй (n=267/45,9%), перенесший первую атаку, имел ООС [312]. При этом пациенты с ООС были достоверно моложе и имели в два раза меньше таких традиционных факторов риска, как АГ, гиперхолестеринемия или курение. Этот регистр заставил пересмотреть стратегии превентивных мер, в частности вторичных профилактик инсультов у данной когорты лиц.

Мета-анализ по оценке профилактики повторных инсультов у пациентов после закрытия ООС окклюдирующим устройством продемонстрировал преимущество антикоагулянтов над антиагрегантами.

Перспективными являются возможности крупного многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования (**RE-SPECT-ESUS**), где планируется сравнение перорального антикоагулянта дабигатрана с ацетилсалициловой кислотой у больных ИИ с неустановленным источником эмболии [19].

Убедительных преимуществ антикоагулянтной терапии над антиагрегантной для вторичной профилактики КИ у пациентов с ООС в настоящее время не получено (Класс IIb, Уровень доказательности B) (AHA/ASA)

6.1.11.4. ЧРЕЗКОЖНЫЙ МЕТОД ЗАКРЫТИЯ ООС ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ / ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА

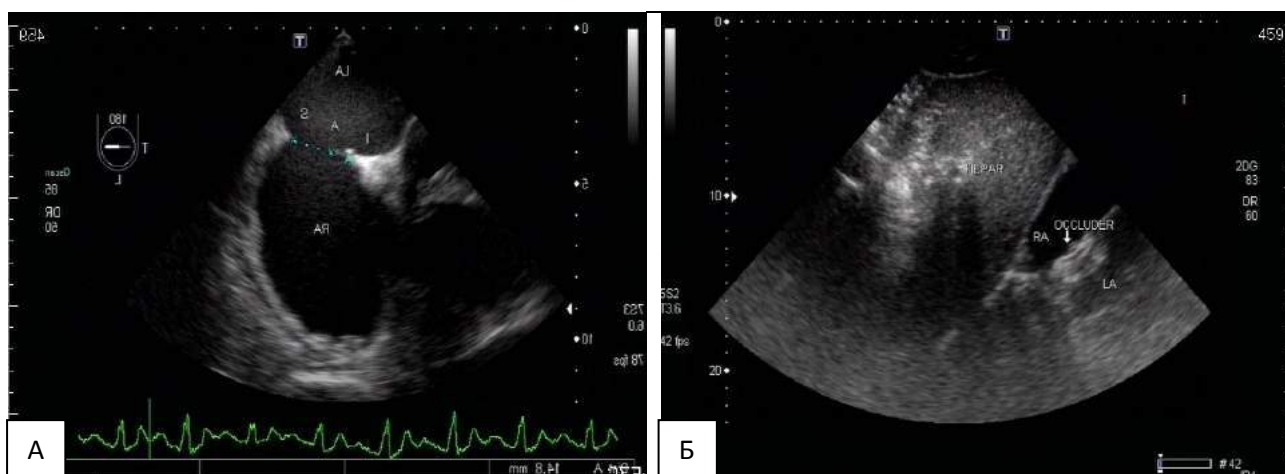


Рис. 4.9. А - ЧП-Эхо-КС. Вторичный ДМПП (*ostium secundum*) с шунтированием крови слева направо. Дилатация правых отделов сердца. Дефект в средней её части МПП, 14,8 мм с наличием небольшого участка перегородки в нижнем сегменте. В режиме ЦДК выявлен лево-правый сброс с максимальным транссептальным градиентом 14,9 мм рт. ст. ПП размерами 48*54 мм. Б. - Пациент Н. Состояние после закрытия ДМПП окклюдером (архив данных 432 ГВКМЦ, 2015).

Многочисленные наблюдения показали существенное снижение повторных неврологических осложнений у пациентов с установленным окклюдером по сравнению с медикаментозной терапией 0–4,9% и 3,8–12% соответственно (рис. 4.9.). Однако по данным клинических исследований последних лет частота рецидивов ИИ при транскатетерном закрытии и медикаментозной терапии колебалась от 0,6% до 1,5% в год [313, 314, 315].

На сегодняшний день опубликованы данные трех РКИ (RESPECT, CLOSURE, MIST), в которых сравнивается эффективность транскатетерного закрытия ООС с помощью девайсов и медикаментозной терапии [60, 314, 264]. Все 3 РКИ включали пациентов в возрасте до 60 лет, которые не имели никаких других этиопатогенетических оснований для ИИ, кроме как парадоксальной эмболии. Исследования RESPECT [61], MIST и др., полностью или частично подтвердили эффективность этой процедуры в различных подгруппах пациентов с ООС, особенно при сочетании с АМПП. Однако завершённое в 2010 г. исследование CLOSURE I не выявило достоверного различия между группами пациентов с ООС, скорректированным с помощью окклюдера STARFlex и медикаментозной терапией, по таким конечным точкам как инсульт и ТИА [60]. Следует отметить, что в предыдущем РКИ RESPECT не включались пациенты с ТИА.

Для пациентов с мигренью, ассоциированной с ООС, ретроспективные исследования показывают существенное улучшение состояния и даже исчезновение заболевания в 34% случаев после транскатетерного закрытия

ООО. Вместе с тем, проспективные данные, поддерживающие эту тактику, немногочисленны.

Напротив, у пациентов с синдромом *orthodeoxia-platypnea*, ООО должно быть закрыто во всех случаях. Закрытие приводит к немедленному устранению шунтирования справа налево и нормализации насыщения крови кислородом.

Кессонная болезнь у дайверов также может быть предотвращена при закрытии ООО, хотя имеющиеся данные о целесообразности этого вмешательства немногочисленны

Существующие на сегодняшний день принципы доказательной медицины по тактике ведения пациентов с ООО и их изменения в сравнении с рекомендациями 2011г. приведены в табл. 4.8.

Таблица 4.8.

Изменение тактики ведения пациентов с ООО в обновлённых рекомендациях АНА / ASA (Американская ассоциация сердца / Американская ассоциация инсульта) по вторичной профилактике мозгового инсульта и ТИА у пациентов с острым инсультом (2014).

<i>Рекомендации 2014 года</i>	<i>Описание изменений с 2011 г.</i>
<p>Пациентам с ИИ / ТИА и сопутствующим ООО, не принимающим антикоагулянтную терапию, рекомендуются антиагреганты</p> <p><i>Класс I; Уровень доказательности B</i></p>	Класс изменился с IIa в I
<p>Пациентам с ИИ / ТИА при ассоциированном ООО и имеющемся источнике венозной эмболии, антикоагулянты назначаются в зависимости от течения / характеристики инсульта</p> <p><i>Класс I; Уровень доказательности A</i></p> <p>При противопоказаниях к проведению антикоагулянтной терапии, показана установка фильтра нижней полой вены</p> <p><i>Класс IIa; Уровень доказанности C</i></p>	Новые рекомендации
<p>Пациентам с криптогенными ИИ / ТИА и ассоциированным ООО без доказательств ТГВ, имеющиеся данные не поддерживают преимущества закрытия ООО (установки окклюдирующего устройства)</p> <p><i>Класс III, уровень доказательности A</i></p>	Класс изменился с IIb в III

При наличии ООО и ТГВ может быть рассмотрено закрытие ООО с помощью транскатетерного устройства в зависимости от риска повторного ТГВ^{*?}

Новые рекомендации

Класс IIb, Уровень доказательности C

Сокращения: ИИ - ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТГВ – тромбоз глубоких вен. *Примечание:* * - Согласно АССР (2012) у пациентов с криптогенным ТИА / инсультом, при наличии ООО и ТГВ, в настоящее время рекомендуется АВК-терапия (непрямые гипокоегулянты – антагонисты витамина К) в течение 3 месяцев с дальнейшим рассмотрением закрытия ООО, а не терапия аспирином [316]. У молодых пациентов с криптогенным инсультом, ТИА или ИИ при наличии ООО исключается флеботромбоз нижних конечностей и малого таза, наличие которых является показанием для назначения антикоагулянтов. Однако при больших обширных острых инсультах надежной альтернативой служит установка фильтра нижней полой вены, т.к. полноценные дозы антикоагулянтов не рекомендуются.

Таким образом, современная тактика ведения пациентов с ООО не имеет универсальных подходов. В связи с чем каждого пациента с ООО нужно рассматривать индивидуально, в зависимости от клинических проявлений, гемодинамической значимости имеющегося шунта.

6.1.12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ООО представляет собой проблему не только в диагностике, но и в тактике ведения пациентов. Несмотря на бурный рост малоинвазивных, транскатетерных вмешательств, определение круга лиц, которым необходима интервенционная коррекция, остается неясным (т.е. однозначного мнения о показаниям к ним у пациентов с ООО не выработано).

Для пациентов, у которых наблюдался криптогенный инсульт или парадоксальная эмболия, варианты лечения включают прием дезагрегантов или антикоагулянтов и рекомендуется закрытие с помощью транскатетерных методик.

Поскольку проспективные, РКИ не обеспечили категорического ответа относительно того, какая терапия обеспечивает лучшую долгосрочную профилактику от повторного нарушения мозгового кровообращения, необходимы дальнейшие исследования.

Продолжающиеся проспективные наблюдения пациентов, включая RESPECT [317] и другие РКИ помогут уточнить позиции эффективности транскатетерного вмешательства и эффективности окклюдирующих ООО устройств.

Общие положения можно сформулировать следующим образом:

- Криптогенный инсульт считается наиболее вероятным, самым частым и клинически значимым осложнением ООС.
- Четкой взаимосвязи между ООС и риском повторных нарушений мозгового кровообращения у пациентов, получающих медикаментозное лечение, не установлено.
- При инсультах криптогенного характера или отличной от классической этиологии у молодых лиц в обязательном порядке должен проводиться целенаправленный скрининг на структурные аномалии сердца (АМПП, межпредсердную коммуникацию в виде ООС).
- Существует устойчивая тенденция к вероятной патофизиологической взаимосвязи между первичным криптогенным инсультом и ООС, особенно в сочетании с АМПП.
- Выявление ООС влечет за собой необходимость дальнейшего обследования для выявления межпредсердных коммуникаций, сочетание с которыми существенно повышает риск эмболических осложнений, в том числе у молодых пациентов.

6.2. АНЕВРИЗМА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

С позиций САС аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) является первичной аномалией развития МПП с возможным вовлечением не только области овальной ямки, но и всей МПП. Как провоцирующий фактор формирования АМПП рассматривается разница в межпредсердном давлении. У детей 5-6 лет АМПП может формироваться на месте спонтанного закрытия ДМПП [318, 319].

6.2.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И НОЗОЛОГИЯ

МПП формируется по мере развития плода из 3 разных структур:

1) первичной перегородки (*septum primum*), локализуемой в нижней части предсердия, примыкающей к фиброзному кольцу атриовентрикулярных клапанов и формирующей клапан для отверстия в области овальной ямки;

2) вторичной перегородки (*septum secundum*), располагающейся в верхней части предсердия;

3) остатков правого рога венозного синуса (зона от верхней полой вены (ВПВ) до нижней полой вены (НПВ)).

Строение МПП неоднородно: в верхней части она представлена преимущественно миокардом, который ближе к краю отверстия сменяется фиброзной тканью [320]. Нижний край и клапан овального окна представлены тонкой тканью с отдельными волокнами кардиомиоцитов, слоями коллагена и эластических волокон. Таким образом, перегородка обладает определенной контрактильностью и возможностью сопротивляться растяжению.

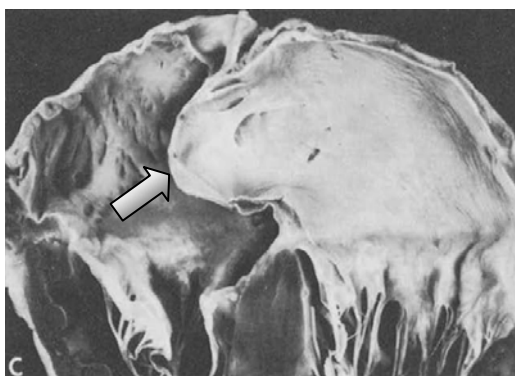


Рис. 4.2.1. - Секционный случай аневризмы МПП (стрелка) с фенестрациями (из Hanley P.C. et al.) [321].

Анатомически АМПП представляет собой *выраженное выпячивание МПП, чаще в проекции овальной ямки вследствие избытка ткани*. Вместе с тем, до 70% АМПП имеют одно или несколько небольших отверстий, через которые происходит шунтирование крови, локализация которых может не

соответствовать принципам эмбрионального развития овального окна [322] (рис. 4.2.1). В таких случаях возникает вопрос: к какой категории относить такие аномалии, так как с позиций анатомического определения АМПП ассоциирована с избытком ткани, а дефект – с его недостатком. Вероятно, к истинной аневризме МПП следует относить только те случаи, которые не сопровождаются фенестрацией (30%), а остальные варианты рассматривать как сочетание АМПП с малыми дефектами МПП. В этой ситуации клиническое значение АМПП, как и при изолированном дефекте МПП и функционирующем овальном окне, будет определяться не только ее размерами, но и объемом сброса через имеющиеся фенестрации, а также гемодинамическими нарушениями, которые этот сброс будет вызывать.

6.2.2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Сведения о распространенности АМПП значительно варьируют в зависимости от группы выборки и метода обследования.


В общей популяции при аутопсии АМПП встречается в 1% случаев, возрастая при скрининговых ЧП- и ТТ-ЭхоКГ исследованиях до 4,9% и даже 10% [323, 324, 325, 326].





6.2.3. КЛАССИФИКАЦИЯ

Первые классификации АМПП включали 3 типа, характеризовавшие преимущественные направления и глубину движения аневризмы в периоды сердечного цикла [4]. В 1989г. Roudant R. et al. [327] определили первый тип с локализацией аневризмы только в области овальной ямки, второй – в области овальной ямки с вовлечением задней части МПП, третий – с вовлечением всей МПП. Первый и второй типы были ассоциированы с выбуханием аневризмы только в ПП, третий – только в ЛП. В 1991г. Pearson A. et al. [328] описали дополнительный тип – 1С. В четырех случаях ТТ-ЭхоКГ наблюдали преимущественное движение АМПП в ПП, но с экскурсией в ЛП в период ранней систолы или при выполнении маневра Вальсальвы. В классификации, которую широко используют в настоящее время, выделено 5 типов АМПП (табл. 4. 2.1, рис 4. 2.2) [329].

Таблица 4.2.1

Классификация аневризм межпредсердной перегородки (Olivares-Reyes A. et al., 1997)

Тип аневризмы	Эхокардиографическая характеристика
	<p>Тип 1R Выбухание АМПП от срединной линии предсердий в правое предсердие в течение кардиореспираторного цикла.</p>

	Тип 2L Выбухание АМПП от срединной линии предсердий в левое предсердие в течение кардиореспираторного цикла.
	Тип 3RL Максимальная экскурсия АМПП к правому предсердию с меньшей последующей экскурсией в левое предсердие.
	Тип 4LR Максимальная экскурсия аневризмы в сторону левого предсердия с последующей меньшей экскурсией в сторону правого предсердия
	Тип 5 АМПП движется двунаправленно и на равное расстояние как в сторону правого так и левого предсердий в течение кардиореспираторного цикла

Некоторые авторы предлагают подразделять все АМПП на *локальные и генерализованные*, соответственно при частичном или полном вовлечении МПП в аневризматическое выпячивание [330].

Этиологически различают *вторичную и первичную* АМПП. Как уже упоминалось, с позиций САС АМПП является первичной аномалией МПП. Вторичная АМПП обусловлена заболеваниями, вызывающими повышение давления в правом или левом предсердиях.

6.2.4. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Визуализация АМПП достаточно хорошо обеспечивает стандартная ЭхоКГ.

Общие положения. Эхокардиографические сечения для визуализации АМПП при ТТ-ЭхоКГ аналогичны тем, которые используют для оценки МПП — это левая парастернальная позиция по короткой оси, апикальная и субкостальная четырёхкамерные позиции.

На рис. 4.2.2 – 4.2.6 представлены эхокардиографические изображения (ТТ Эхо-КГ) *локальной АМПП* (тип 1R, 2L, 3RL, 4LR, 5) полученные из четырёхкамерной апикальной позиции (4КАП) (*из Jatav R.A. et al., 2014*) [13].

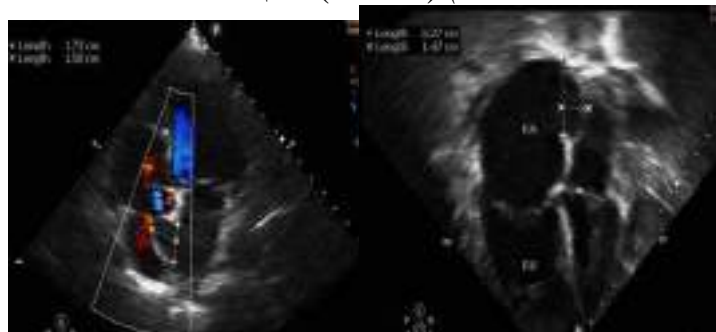


Рис. 4. 2.2 Тип 1R

Рис. 4. 2.3 Тип 2L

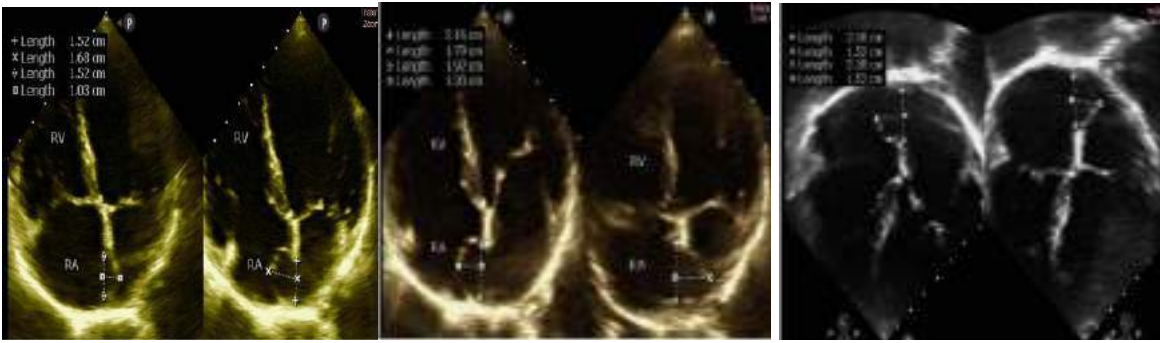


Рис. 4.2.4 Тип 3RL

Рис. 4.2.5 Тип LR

Рис. 4.2.6 Тип 5

На рис. 4.2.7 – 4.2.11 эхокардиографические изображения (ТТ-ЭхоКГ) генерализованной АМПП - тип 1R, 2L (4 КАП), 3RL (а) (4 КАП) и (b) (субкостальная позиция), 4LR (а) (4КАП) и (b) (парастеральная позиции на уровне АО по короткой оси), 5 (субкостальная 4КП) (из *Jatav R.A. et al., 2014*) [13].

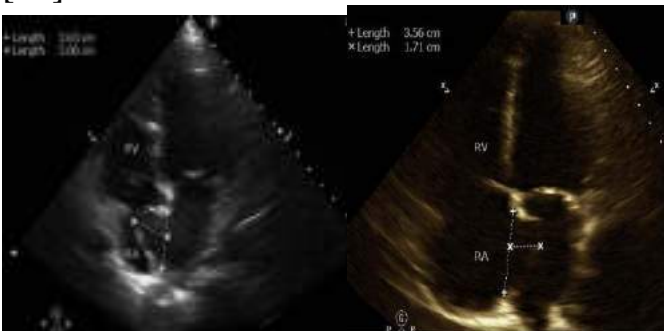


Рис. 4.2.7 Тип 1R 4

Рис. 4.2.8 Тип 2L

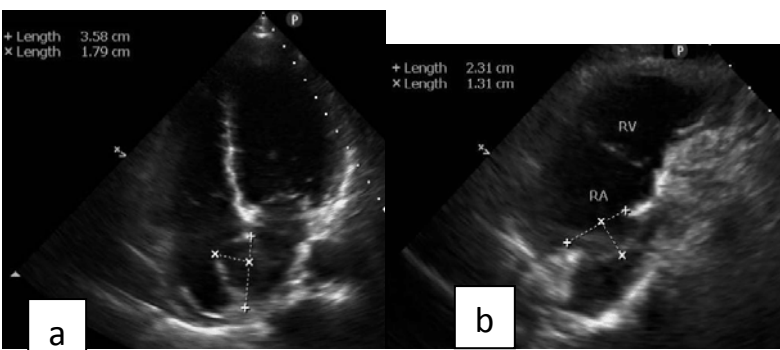


Рис. 4.2.9 Тип 3 RL (a) и (b)

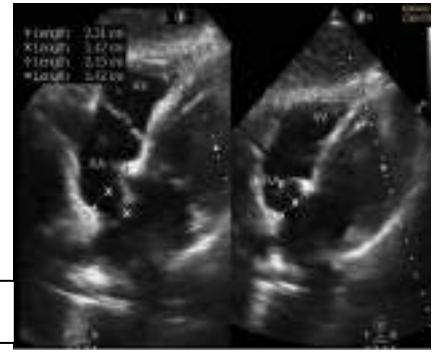
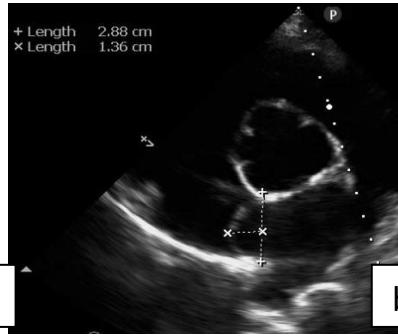
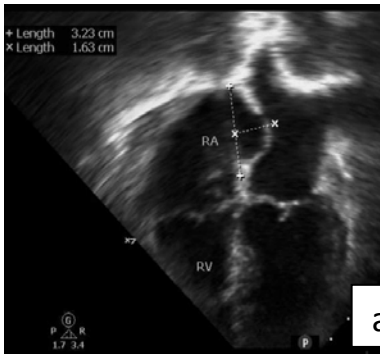


Рис. 4.2.10 Тип 4LR (a) и (b)

Рис. 4.2.11 Тип 5

Чрестлицеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ) обладает большей чувствительностью в распознавании АМПП, а также позволяет выявить состояния, которые часто сочетаются с АМПП и не всегда хорошо визуализируются при ТТ-ЭхоКГ (ООО, вторичный дефект МПП). Вместе с тем, при ЧП-ЭхоКГ увеличивается риск получения ложноположительных результатов диагностики АМПП, также как при ТТ-ЭхоКГ – ложноотрицательных.

Эхокардиографические диагностические критерии АМПП

Представления об оптимальных количественных критериях АМПП по данным Эхо-КГ формировались на протяжении десятилетий. Отсутствие единого мнения привело к широкой вариабельности данных о распространенности АМПП, при этом применение более «мягких» критериев уменьшало специфичность диагностики этой САС.

До последнего времени наиболее часто использовались критерии, предложенные Silver M.D. и Dorsey J.S. (1978 г.) [318], которые долгое время считались «золотым стандартом» диагностики АМПП [331, 332, 333]. Применялись следующие параметры – максимальная экскурсия аневризматического выпячивания в правое или левое предсердие (или суммарная экскурсия) - более 10 мм, длина основания - более 15 м (рис. 4.2.12).

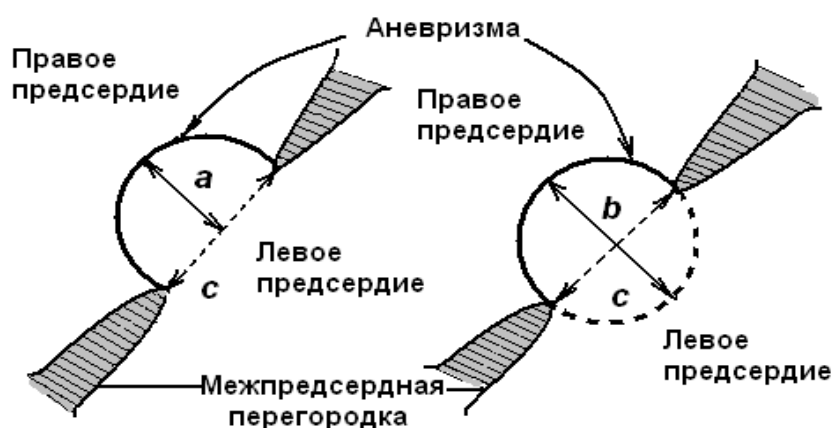


Рис. 4.2.2 – Схематичное изображение АМПП и ее основных количественных параметров: а – величина экскурсии аневризмы в одну сторону, б- величина экскурсии в правое и левой предсердия суммарно, с – длина основания аневризмы (*адаптировано из Agton Y., 1999*) [18]

В последующих работах основные параметры АМПП варьировали как в сторону увеличения, так и уменьшения [4, 334, 335, 336, 337, 324]. В одном из последних проспективных исследований 2014г. колебания величины экскурсии АМПП составили 10 - 40 мм (среднее значение 14 мм), основания –15 - 30 мм (среднее – 20 мм) [13]. В данном исследовании АМПП была диагностирована у 370 из 15 232 (2,42%) при использовании вышеприведенных критериев.

В рекомендациях 2015г. по эхокардиографической диагностике [338] диаметр основания аневризмы не упоминается в качестве критерия. Диагностировать АМПП предложено при:

величине максимальной экскурсии части или всей МПП в сторону левого или правого предсердия более 10 мм, или суммарно (общий размер экскурсии в правое и левое предсердия) более 15 мм.

В случаях с меньшей экскурсией применяют термин «*мобильная МПП*» [339].

В стандартный протокол эхокардиографического исследования целесообразно включать параметры, указанные в табл. 4. 2.2

Таблица 4.2.2

Основные параметры эхокардиографического исследования при выявлении аневризмы МПП

Параметр	
1.	Тип аневризмы по классификации Olivares-Reyes с соавт. (1997)
2.	Длина основания аневризмы с определением вовлечения МПП в аневризматический дефект (локальная или генерализованная)

3.	Максимальная величина провисания в полость предсердия (диагностический критерий - более 10 мм) / суммарная амплитуду экскурсии (диагностический критерий - более 15 мм)
4.	Наличие или отсутствие шунтирующего сброса через АМПП, в случае сброса указать: а) направление сброса (лево-правый, право-левый, смешанный); б) вид и количество шунтирующих сбросов (множественные фенестрации, единичный ДМПП, ООО); в) размер ДМПП (любой с дефектом тканей) или функционирующего ООО (от 1 мм до 19 мм без дефекта тканей); г) для гемодинамически значимых сбросов - транссептальный градиент, Qp/Qs, давление в легочной артерии, дополнительные структуры в ПП

6.2.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев АМПП протекает благоприятно, без гемодинамических изменений и клинической манифестации.

При аускультации АМПП может быть заподозрена по наличию щелчков вдоль левого края грудины, аналогичным таковым при ПМК.

Существуют данные о связи АМПП с предсердными нарушениями ритма, изменениями зубца Р на ЭКГ [19]. Часто встречается блокада ПППГ – в 21,9% случаев [340]. Дети с АМПП предрасположены к развитию суправентрикулярных аритмий, синдрома слабости синусового узла [319].

АМПП может быть предиктором появления криптогенного инсульта, а в случае сочетания с функционирующим ООО – и мигрени [323, 333].

6.2.6. СОЧЕТАНИЕ АМПП С ПРОЧИМИ СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА

АМПП может выступать в качестве изолированной структурной аномалии, но не редко сочетается с другими САС и признаками ННСТ, свидетельствуя о системном дефекте соединительной ткани.

Частое выявление фенестраций аневризматического выпячивания в сопоставлении с понятием ДМПП обсуждалось выше (раздел 4.2.1). Значимо возрастает клиническая значимость АМПП при ООО, сети Киари, удлинённом ЕК [341, 342, 343].

В литературе имеются многочисленные данные о взаимосвязи АМПП и ПМК [344, 345, 346, 347, 348]. Однако в Фремингемском исследовании, при использовании современных критериев ПМК, эта взаимосвязь не была подтверждена [349]. Тем не менее, при обследовании различных подгрупп пациентов, например, перенесших инсульт и имеющих нормальные

коронарные артерии, удалось выявить взаимосвязь между АМПП и ПМК, в особенности у молодых пациентов [337].

В исследовании РЕПЛИКА (Земцовский В.Э., Малев Э.Г., 2012) [350] у лиц молодого возраста отмечена взаимосвязь аневризматичной или мобильной МПП с ПМК и базальными и/или множественными ложными хордами (ЛХ). Обращает внимание, на указание авторами отсутствие значимых ассоциаций между АМПП и ООО. Вероятной причиной данного обстоятельства послужило несоответствие ТТ-ЭхоКГ, используемой в данном исследовании, методу выбора для диагностики ООО - ЧП-ЭхоКГ. Имеются данные, что при малых шунтирующих сбросах только ЧП-ЭхоКГ с контрастированием и пробой Вальсальвы является достаточно информативными.

Таким образом, выявление АМПП влечет за собой необходимость нацеленного поиска прочих межпредсердных коммуникаций и САС, сочетание с которыми повышает клиническую значимость АМПП

6.2.7. СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АМПП, ОСЛОЖНЕНИЯ

Выше, в разделе ООО, подробно описана взаимосвязь между АМПП и ООО, которая приводит к существенному увеличению риска развития ишемических церебральных осложнений.

Связь АМПП с первичными криптогенными инсультами. Метаанализ исследований J.R. Overell с соавт. (2000) [351] показал существенное повышение риска развития инсультов при наличии АМПП и ООО. Причем, соотношение рисков в субгрупповом анализе для лиц младше 55 лет было даже больше при АМПП - 6,14 (95% ДИ, 2,47-15,22), чем при ООО - 3,1 (95% ДИ, 2,29-4,21), увеличиваясь при сочетании АМПП и ООО - 15,59 (95% ДИ, 2,83-85,87). Во всех возрастных категориях ОШ соответственно составили 2,35, 1,83 и 4,96.

В исследовании Y. Agmon с соавт. (1999) [18] также было определено достоверно более частое выявление АМПП в группе пациентов, перенесших инсульт и/или ТИА во всех исследованных возрастных категориях (от 45 до 85 лет) – 7,9% против 2,2% группы контроля.

Связь АМПП с вторичными криптогенными инсультами. Исследование Lamu et al. (2002) продемонстрировало нарастание вероятности повторного инсульта при сочетании АМПП и ООО в 7 раз по сравнению с риском инсульта при изолированном ООО, несмотря на прием 300 мг аспирина [352]. В целом, АМПП, наряду с мобильной МПП и размерами ООО являются, по данным мультивариантного анализа J.Y. Lee с соавт. (2010), независимыми предикторами повторного инсульта при ООО [353].

Связь АМПП с мигренью рассматривается только в контексте ее ассоциированности с функционирующим ООО в силу патогенетических особенностей возникновения мигрени с аурой при право-левом шунтировании

(потенциальной возможностью попадания вазоактивных субстанций через межпредсердную коммуникацию в мозговой кровоток) [354].

У пациентов, перенесших криптогенный инсульт, требуется целенаправленный поиск АМПП, особенно при развитии инсульта в молодом возрасте. Диагноз мигрени должен предполагать исключение АМПП, ассоциированной с функционирующим ООО.

6.2.8. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА, ПРОГНОЗ

Данные соотношения АМПП к фактору риска и/или критерию криптогенного инсульта и/ли эмбологенной патологии сердца подробно описаны в рубрике ООО.

Учитывая формальный приоритет классификации TOAST по этиологическим причинам криптогенного инсульта, АМПП, так же как и ООО, может быть отнесена к факторам низкого, а при определенных условиях к средней степени риска мозгового инсульта / кардиоэмболии головного мозга [355].

АМПП в настоящее время рассматривают в рубрике кардиальных причин криптогенных ИИ, как вариант с низкой, а при определенных условиях - средней степенью риска кардиоэмболии головного мозга;

С позиций гетерогенности ИИ, АМПП лежит в основе его кардиоэмболического патогенетического подтипа.

Взаимосвязь АМПП с ООО и риском развития инсульта может быть обусловлена несколькими факторами. Прежде всего, при значительных размерах аневризмы и избыточных ее амплитудных характеристиках создаются предпосылки для тромбоэмболических осложнений [337]. Присутствие высоко подвижной МПП также является существенным фактором риска ООО и парадоксальной эмболии (Земцовский В.Э., Малев Э.Г., 2012). В частности, подвижная аневризма МПП может способствовать более широкому открытию ООО и тем самым — парадоксальной эмболии. Кроме того, мобильная АМПП может вести к ухудшению систолической функции ЛП и к обусловленному этим замедлению кровотока со спонтанным контрастированием, что повышает риск тромбообразования в ЛП [356].

Чаще же, мобильная МПП самостоятельного значения не имеет, описывается при очень близких к критериям аневризмы значениях при ТТ-ЭхоКГ или как ассоциированное состояние: при прогрессивном повышении давления в полости ЛП или ПП, при наличии сброса через неё, наличии предсердных аритмий.

Медикаментозная терапия. Антиагрегантная терапия пациентам с изолированной АМПП без наличия ООО не показана.

Хирургические вмешательства. При транскатетерном закрытии ООО, сочетающегося с АМПП, отмечено значительное снижение амплитуды ее колебаний и снижение вероятности повторных эмболических эпизодов [357]. Вместе с тем АМПП ассоциирована с большей частотой резидуальных шунтов после чрескожного закрытия ООО, даже при использовании окклюдеров максимального диаметра [358].

6.2.9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- АМПП является первичной аномалией развития МПП, а при наличии фенестраций может рассматриваться как вариант межпредсердных коммуникаций наряду с ООО и ДМПП.
- Инструментальная диагностика АМПП должна включать ТТ-ЭхоКГ, при необходимости - ЧП-ЭхоКГ, с обязательным указанием типа аневризмы, размера экскурсии за линию МПП.
- Выявление АМПП подразумевает обязательный поиск прочих САС с использованием ЧП-ЭхоКГ, применением провокационных тестов.
- Сочетание АМПП и ООО существенно повышает риск развития инсультов.
- Антиагрегантная терапия пациентам с изолированной АМПП без наличия ООО не показана

6.3. СЕТЬ CHIARI (Киари)

6.3.1. АНАТОМИЯ

Сеть Chiari (Киари) представляет собой неправильную сетевидную фиброзно-нитевидную структуру, состоящую из множества нитевидных и/или мембранозных компонентов (рис. 4.3.1). Сеть Chiari исходит из области клапана нижней полой вены (Евстахиева клапана) и крепится в различных отделах ПП:

- к клапану коронарного синуса (Тебезиев клапан);
- терминальному гребню, расположенному в зоне устья верхней полой вены;
- МПП;
- стенке самого предсердия.

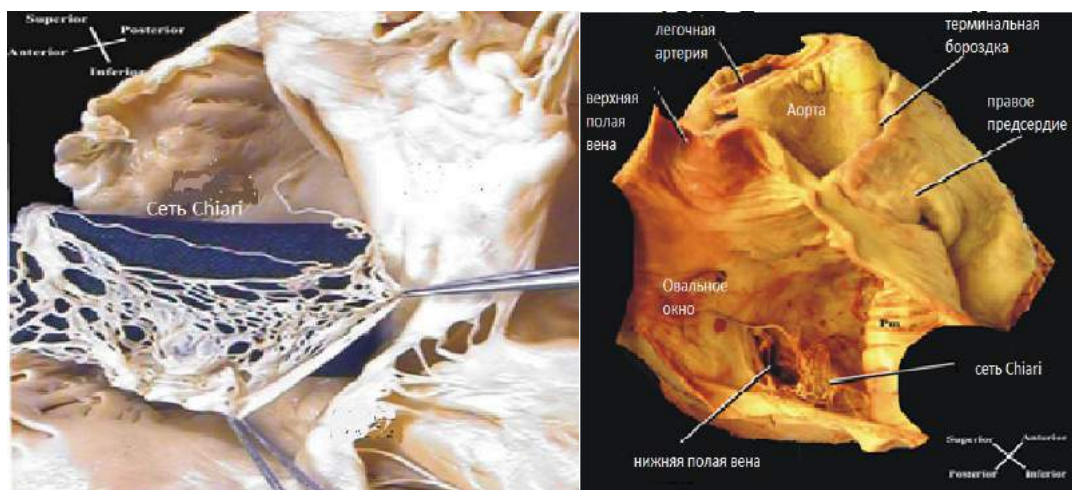


Рис. 4.3.1- Анатомическая визуализация сети Chiari (Заимствовано из *M. Loukas et al.*) [³⁵⁹].

6.3.2. ЭМБРИОЛОГИЯ

Сеть Chiari является *остатком эмбрионального правого клапана* венозного (коронарного) синуса и образуется в случае неполной резорбции последнего (рис. 4.3.2). Коронарный синус анатомически представляет собой вытянутый и округлый резервуар, в который впадают наиболее крупные вены сердца. Он пролегает в венечной борозде сзади и открывается специальным отверстием в ПП. Там же крошечными отверстиями самостоятельно заканчиваются более мелкие венозные стволы, названные именами А. Тебезия и Р. Вьессена. Устья вен, впадающих в сердце, снабжены своеобразным замыкательным аппаратом, регулирующим поступление крови в предсердия. Замыкательную функцию по отношению к устьям полых и легочных вен выполняют миокардиальные сфинктеры, а по отношению к устью нижней полой вены - еще и заслонка нижней полой вены [360, 361]. Заслонка нижней полой вены направляется от овальной ямки к переднему краю устья нижней полой вены. По своей форме и размерам она является образованием весьма переменным - ряд авторов выделяет полулунную, сетчатую, полостную и ступенчатую ее форму [362, 363, 364]. Источником развития заслонки нижней полой вены является правый венозный клапан. Путем расщепления нижнего конца он превращается в клапан при устье нижней полой вены (Евстахиев) и клапан при устье венечного синуса (Тебезиев). Это превращение протекает на 2-ом месяце внутриутробного развития [365, 366, 367]. У взрослых Евстахиев клапан встречается значительно реже, чем во внутриутробном периоде, что можно объяснить его возрастной инволюцией (он может либо полностью исчезать, либо значительно уменьшаться в размерах). Но наряду с этим наблюдается закономерный рост оформленных заслонок нижней полой вены, который пропорционален росту окружности нижней полой вены, а, следовательно, росту размеров предсердий и сердца [363, 364, 362].

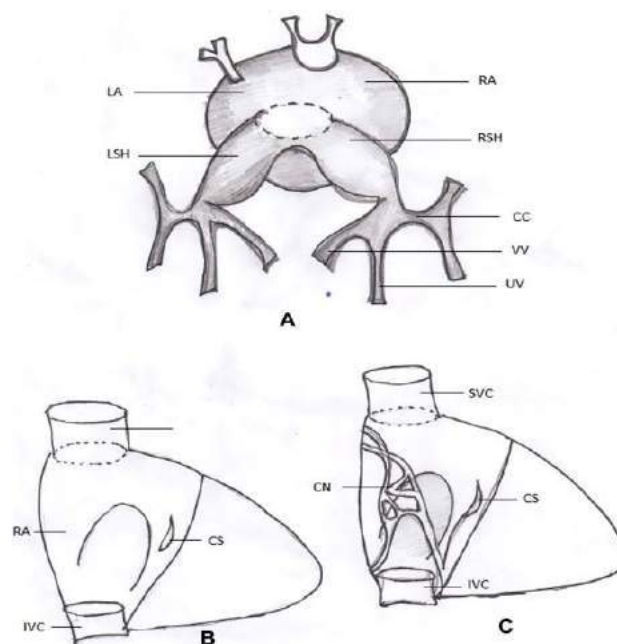


Рис. 4.3.2 - Схематическое изображение развития сети Chiari. (А) Развитие венозного синуса (позиция сзади). (Б) Места впадения в правое предсердие нижней полой вены и коронарного синуса (вид изнутри). (С) Вид изнутри правого предсердия на места впадения нижней полой вены, коронарного синуса и локализацию сети Chiari. Сокращения LA - левое предсердие, RA - правое предсердие, RSH- правый рог венозного синуса, LSH- левый рог венозного синуса, CC- общаякардиальная вена, VV- желточная вена, UV– пупочная (умбиликальная вена), IVC- нижняя полая вена, CS- коронарный синус, CN - сеть Chiari [368]. РИСУНОК УБРАТЬ

6.3.3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Общая популяционная распространенность сети Chiari составляет около 2% [369]. По морфологическим исследованиям частота выявления сети Chiari колеблется от 1,3 до 4,0%, при более строгом подходе к диагностическим критериям – 0,34% [370]. Частота выявления по данным ТТ-ЭхоКГ колеблется от 0,3 до 9,5%. Данные российских исследователей - 0,9% при ТТ Эхо КГ и 1,6% - при ЧП Эхо КГ [371].

Существенная вариабельность частоты выявления сети Chiari вероятнее всего связана с тем, что ряд авторов наряду с сетью Chiari учитывают и прочие особенности и аномалии строения венозных клапанов, чаще всего Евстахиева клапана [372]. Распространенность не имеет возрастных и гендерных различий [11]. Часто сеть Chiari диагностируют вместе с ООС (83% случаев, контроль 28%), АМПП (21%, контроль 1,6%), Евстахиевым клапаном (79%) [373].

6.3.4. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Для визуализации сети Chiari при ТТ-ЭхоКГ используют позиции, в которых обычно исследуется ПП: апикальная четырехкамерная,

модифицированная парастеральная бикавальная позиция и короткая ось на уровне аортального клапана из левого парастерального доступа, а также субкостальные позиции (четырёхкамерная, длинная ось нижней полой вены и короткая ось на уровне аортального клапана) (рис. 4.3.3).



Рис. 4.3.3. - Сеть Chiari (стрелка) в правом предсердии при ТТ Эхо КГ из субкостальной четырёх-камерной позиции.

Для оценки места прикрепления сети Chiari необходимо полипозиционное исследование с включением не только стандартных, но и промежуточных позиций. При этом используемые рутинно двухмерные позиции двухкамерного ТТ-ЭхоКГ исследования не всегда позволяют точно определить места прикрепления сети Chiari, так как Евстахиев клапан, и клапан коронарного синуса, и другие возможные места прикрепления сети Chiari не визуализируются в одной плоскости.

Трёхмерное ЭхоКГ исследование позволяет в ряде случаев преодолеть вышеуказанное ограничение двухмерного сканирования и установить места крепления сети Chiari.

При ЧПЭхоКГ основной является позиция из средних отделов пищевода, в которой визуализируются задние и нижние отделы ПП в зоне впадения нижней полой вены: бикавальная позиция и позиция короткой оси на уровне аорты (рис. 4.3.4). Выявление линейных высокоподвижных структур в указанных позициях с их прикреплением к Евстахиеву клапану, характеризующиеся кнотовидными движениями, позволяет заподозрить наличие сети Chiari. Так как в указанных позициях удастся визуализировать



только одно место прикрепления сети Chiari к Евстахиеву клапану, то создается впечатление, что сеть Chiari свободно флотирует в полости ПП.

Рис. 4.3.4 – Сеть Chiari в правом предсердии при ЧП Эхо-КГ

(Заимствовано из Chevallier S., Cook S. 2011 [374]).

Использование при ЧП-ЭхоКГ прицельного полипозиционного обследования с выведением МПП и коронарного синуса позволяет установить и другие точки прикрепления сети Chiari. Оценить устье коронарного синуса наилучшим образом удастся из средних отделов пищевода в четырехкамерной позиции. При этом необходимо ротировать датчик вправо до получения правого предсердия в центре экрана. Дальнейшая модификация позиции путем введения датчика или отклонения его назад позволяет вывести коронарный синус [371].

6.3.5. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Клиническое значение сети Chiari определяется в первую очередь высокой сопряженностью с ООС - 83% случаев [369]. По данным Rigatelli G. et al., 2008 [375] 82% пациентов, отобранных для эндоваскулярного закрытия ООС, имели ЕК или сеть Chiari. При наличии сети Chiari чаще выявляется право-левое шунтирование у пациентов с ООС, чем при ее отсутствии. ЕК и сеть Chiari способны препятствовать закрытию овального окна, предрасполагая к формированию аневризмы МПП и парадоксальной эмболии, направляя поток крови из нижней полой вены к МПП. Также установлена связь между наличием сети Chiari и мигренью с аурой у пациентов с ООС [375].

Описаны случаи инфекционного эндокардита с поражением сети Chiari [376, 377]. Кроме того, сеть Chiari может выглядеть подобно опухолевому образованию и тем самым приводить к ложному диагнозу. М.Н. Алехиным и Е.Д. Докиной (2014)[371] приводится случай выявления дополнительного эхопозитивного образования в ПП, флотирующего по ходу тока крови и имевшего типичные для сети Chiari места прикрепления, которое в определенные моменты «сворачивалось» и имитировало дополнительное образование. С. Kozs соавт. (2008) [378] было опубликовано сообщение о случае гигантской сети Chiari, которая была похожа на опухоль ПП, исходящую из МПП.

Не исключается возможность опухолевого поражения сети Chiari с осложнением в виде инфекционного эндокардита [379] (рис. 4.3.4).



Рис. 4.3.4 - Эхокардиографическое (ТТ-ЭхоКГ, образование в ПП указано стрелкой), макроскопическое (интраоперационное) и микроскопическое изображения фиброэластомы, локализованной в сети Хиари. Клинический случай 41-летней женщины, которая поступила с жалобами на эпизоды лихорадки с ознобами на протяжении 2 месяцев и болями в спине. В анамнезе год до госпитализации – лечение по поводу инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus* (Заимствовано из Latif F. et al., 2008 [379]).
УБРАТЬ

Высказано предположение о двоякой роли сети Chiari с позиций тромбоэмболических осложнений. С одной стороны, сеть Chiari может способствовать формированию тромбов *in situ*, с другой – выступать в качестве ловушки для тромбоэмболов, предохраняя пациента от фатальной ТЭЛА [380].

Н. Chiari в одном из 11 представленных им случаев наблюдал множественные тромбы в описанной им сети в ПП, а также в правой и левой легочных венах [1]. Позднее W.M. Yater [381] представил случай большого эмбола в сети Chiari у больного 39 лет с тромбозом глубоких вен проксимального отдела нижней конечности. Очевидно, первоначально сеть Chiari задержала продвижение эмбола, часть которого в последующем преодолела мембрану и привела к эмболии легочной артерии. Похожий случай был представлен Yuen S.T., Dickens P., 1992 [382] у 86-летней женщины с фатальным переломом шейки бедра. Сеть Chiari содержала тромб, а в правой легочной артерии был обнаружен эмбол, содержащий материал костного мозга и тромбоциты с фибрином. Авторы предположили, что захваченный сетью Chiari эмбол костного мозга, инициировал развитие большего по размерам тромба и привел к фатальной ТЭЛА. Существуют данные об отрыве фрагментов сети Chiari с их последующей миграцией в легкие [383, 371].

Опубликованы работы, в которых обсуждается возможная связь сети Chiari и аритмий. Основанием для такого мнения является ранее установленная связь между предсердными аритмиями и структурами венозного синуса [384]. Устья легочных вен, коронарного синуса или полых вен нередко являются инициатором фибрилляции предсердий [385, 386, 387]. В связи с этим некоторыми авторами рассматривается возможная аритмогенность сети Chiari как структуры, тесно связанной с аритмогенными участками венозного синуса

[1]. Кроме того, Venbow E.W. с соавт. (1987) [388] предположили, что наличие миокардиальных волокон в ретикулярной структуре сети Chiari также может приводить к аритмии. Prajapat L. с соавт. (2007) [389] представили три случая наличия сети Chiari и нарушений внутрипредсердного проведения с продолжительностью зубца Р более 110 мс, что оказалось предиктором предсердных тахиаритмий. Аналогичные данные о связи сети Chiari с предсердными нарушениями ритма были представлены Alegma-Barrero E. с соавт. (2011) [390]. И все же до настоящего времени отсутствуют публикации, которые бы указывали на определенный аритмогенный эффект сети Chiari.

Исходя из патологоанатомической картины некоторых вариантов сети Chiari Powell E.D., Mullaney J.M. (1960) [391] предположили, что сеть Chiari может препятствовать кровотоку. Однако даже мощные и ригидные нити, туго натянутые в полости ПП, не стали причиной обструкции ни в одном из летальных случаев.

Laguna G. и соавт. (2015г.) [34] описали клинический случай 78 летнего пациента с эмболическим инсультом в анамнезе без значимого цереброваскулярного поражения, обратившегося за медицинской помощью в связи с нарастающими признаками сердечной недостаточности, в том числе диспноэ. Эхокардиографически, а затем и интраоперационно была выявлена сеть Chiari больших размеров, которая, по мнению авторов, обусловила клиническую картину (рис. 4.3.5).

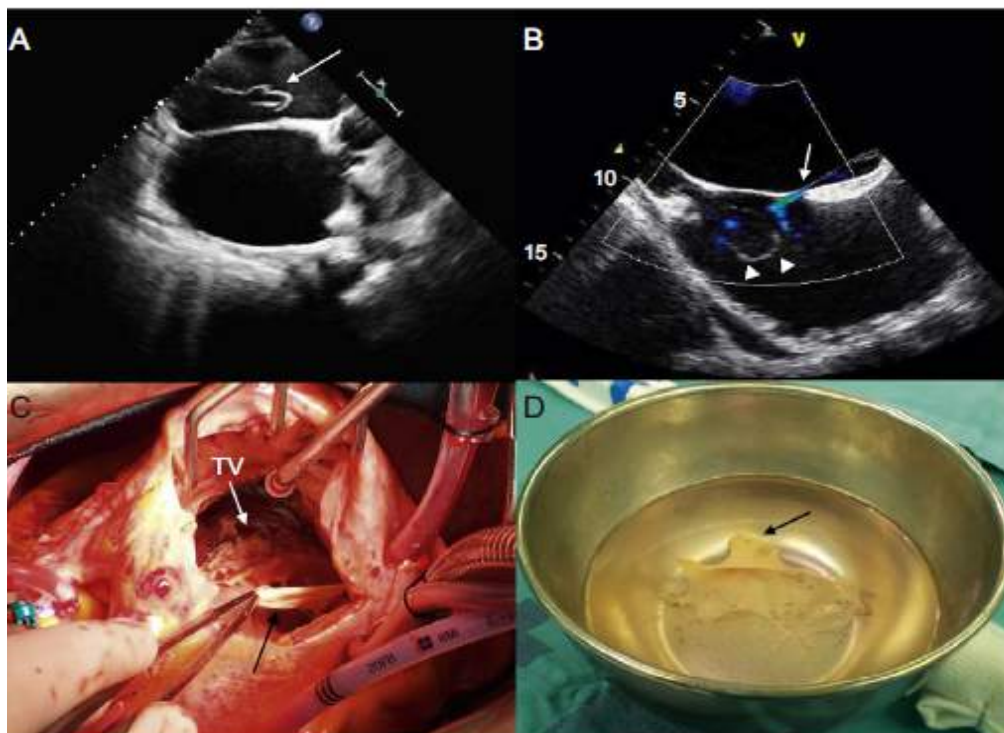


Рис. 4.3.5 - Эхокардиографическая визуализация (ТТ-ЭхоКГ) сети Chiari с своеобразным выпячиванием (А); турбулентный поток через ФОО, направленный из левого предсердия в правое предсердие (В); интраоперационная визуализация и иссеченная сеть Chiari больших размеров 6,2 x 6,0 см (С, D) (Заимствовано из G.Laguna, N.Arce, M.Blanco, 2015 [392]).

В редких случаях сеть Chiari может препятствовать проведению катетеров в правые отделы сердца или в коронарный синус [393, 394]. Описаны случаи хирургического удаления катетера в ситуациях, когда катетер запутывался в сети и его было невозможно продвинуть или удалить [395, 396]. Описан случай катетеризации сердца по поводу вторичного дефекта МПП, когда не удалось извлечь кончик катетера. После неоднократных неудачных попыток удаления катетера пришлось выполнить торакотомию и атриотомию ПП. Кончик катетера оказался запутан в фиброзных нитях сети Chiari. Подобный случай описан у 86 летней женщины при имплантации кардиостимулятора.

Ключевые позиции

- Сеть Chiari значительно чаще встречается в сочетании с межпредсердными коммуникациями, чем изолированно. Выявление сети Chiari и удлиненного ЕК должно служить основанием для прицельного поиска ФОО, АМПП, поскольку такие сочетания повышают риск развития инсульта и мигрени с аурой.
- Для оценки места прикрепления сети Chiari необходимо полипозиционное исследование с включением не только стандартных, но и промежуточных позиций, так как обычные места крепления сети Chiari не могут быть визуализированы в одной плоскости.
- Клиническое значение сети Chiari определяется возможностью тромбоэмболических осложнений (тромб in situ), инфекционного эндокардита, дифференциально-диагностическими трудностями с различными внутрипредсердными образованиями (опухоли, тромбы, кисты), возможными проблемами при эндоваскулярных доступах к сердцу.

6.4. УДЛИНЕННЫЙ ЕВСТАХИЕВ КЛАПАН

6.4.1. АНАТОМИЯ И ЭМБРИОЛОГИЯ

Евстахийев клапан (ЕК) или клапан нижней полой вены (*valvula venae cavae inferioris*) — остаток эмбрионального правого клапана венозного синуса. Клапан представляет собой складку эндокарда шириной в среднем до 1 см. Функция ЕК в эмбриональном периоде – обеспечение тока венозной оксигенированной крови из нижней полой вены к овальному окну (рис. 4.4.1). После рождения при отсутствии сообщения между предсердиями эта функция заслонки теряет свое значение и постепенно рудиментируется.[8]

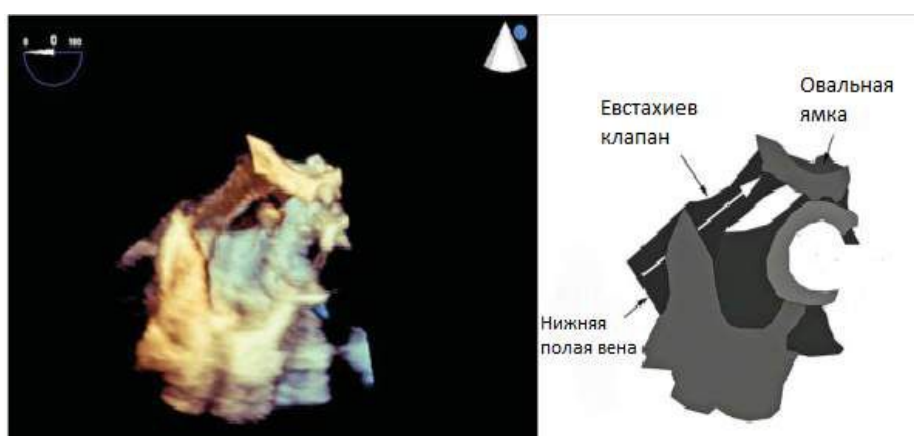


Рис. 4.4.1. - 3D ТТ–ЭхоКГ в режиме реального времени демонстрирует направление потока крови из нижней полой вены вдоль Евстахьева клапана к МПП и овальному окну (заимствовано из Vale T. A. et al., 2011 [407]).

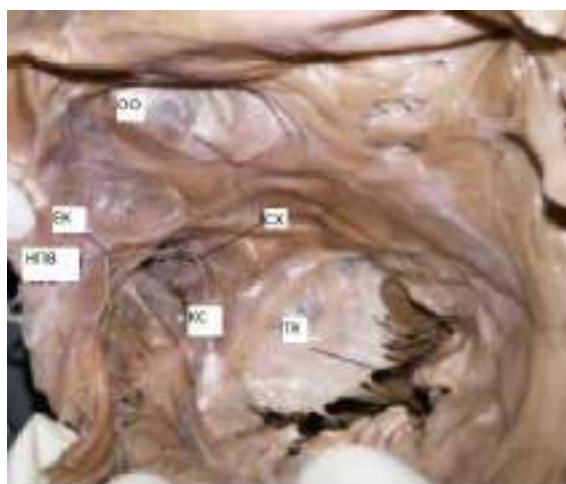


Рис. 4.4.2 - Анатомическая визуализация ЕК, продолжением которого служит сеть Chiari, прикрывающая отверстие коронарного синуса (ОО – отверстие овального окна, ЕК – Евстахийев клапан, СХ – сеть Chiari, ТК – отверстие трикуспидального клапана, КС – отверстие коронарного синуса, НПВ – нижняя полая вена в развернутом виде) (заимствовано из Jain A. et al., 2013 [397])

Анатомия ЕК вариабельна. Патологоантомически наиболее часто описываются мембранозный тип и в

8 - см. дополнительные сведения в разделе сеть Chiari – эмбриология.

виде гребешка (хребта) (рис. 4.4.2) [397]. Средняя длина ЕК около 3,6 мм. Удлиненным считается клапан более 10 мм с диапазоном от 1,5 до 23 и даже 35 мм [398, 399, 400].

6.4.2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

При популяционных исследованиях с использованием ЭхоКГ, удлиненный ЕК определяется у 0,2 % населения [401]. Частота выявления удлиненного ЕК у детей 17,6 – 25,9% (чаще в младших возрастных группах до 5-7 лет), у взрослых - 7,4% [402, 403]. По данным секционного материала ЕК обнаруживается у 86% детей [405] и 67,5% у взрослых [404].

6.4.3. ЭХО-КГ-ДИАГНОСТИКА

Удлиненный ЕК визуализируется при двухмерной ЭхоКГ в виде клапаноподобной структуры более 10 мм в ПП в области впадения нижней полой вены. ЕК может выглядеть как удлиненная подвижная или, напротив, как малоподвижная мембраноподобная структура. При этом отсутствует объемная перегрузка правых отделов сердца, характерная для значимых сбросов.

Хорошую визуализацию морфологии этой структуры можно получить при внутрисердечной (рис. 4.4.3.) и 3D-эхокардиографии [405].

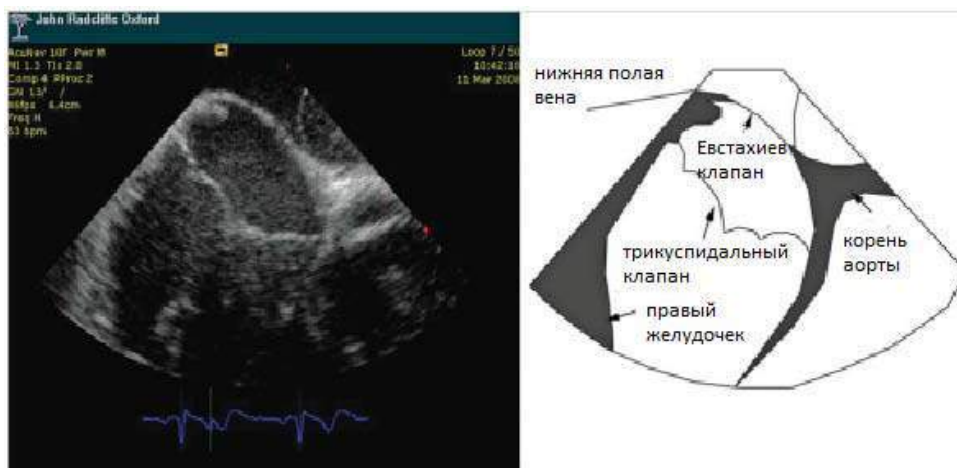


Рис. 4.4.3 - Изображение, полученное при внутрисердечной эхокардиографии. Зонд расположен в ПП. На рисунке схематично представлена анатомия ЕК, выступающего из нижней полой вены в нижней части МПП (заимствовано из Vale T. A. et al., 2011) [407].

Для оптимизации визуализации используют субкостальные позиции с локализацией места впадения полых вен в правое предсердие и верхушечная четырехкамерная позиция. В дифференциально-диагностических ситуациях проводится ЧП-ЭхоКГ (рис. 4.4.4).

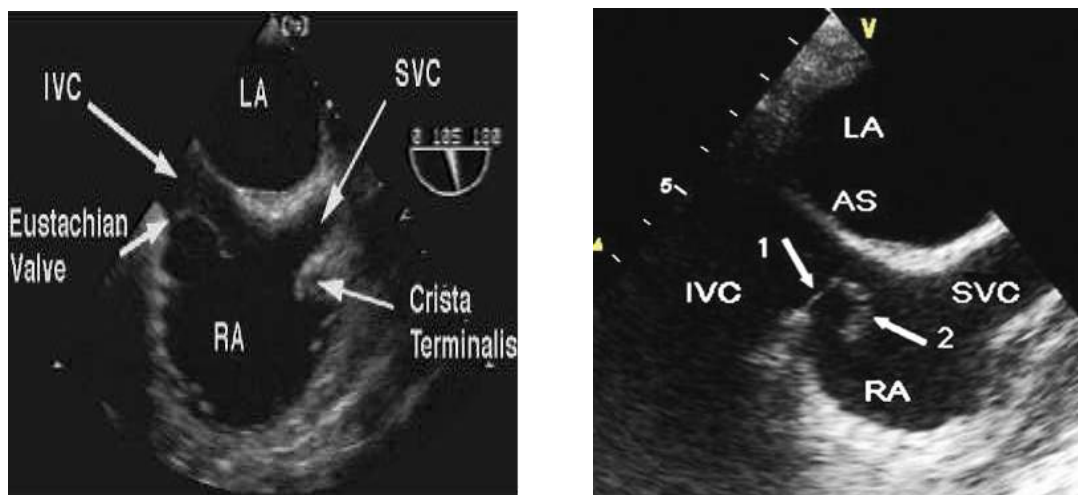


Рис. 4.4.4 – Бикавальные позиции при ЧП-Эхо-КГ (IVC-нижняя полая вена, SVC – верхняя полая вена, LA –левое предсердие, RA – правое предсердие, AS – межпредсердная перегородка, Eustachian Valve - Евстахийев клапан, Crista Terminalis – пограничный гребень)

6.4.4. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Удлиненный ЕК не имеет специфических клинических проявлений. Клиническое значение удлиненного ЕК определяется ассоциированными осложнениями, прежде всего тромбоэмболическими.

Удлиненный ЕК может способствовать возрастанию риска парадоксальной эмболий, ассоциированного с ООС при возникновении правого левого сброса крови через МПП [406, 407].

При одновременном сочетании трех аномалий – удлиненного ЕК, аневризмы МПП и ООС у молодых лиц часто отмечают клинические проявления в виде цефалгического синдрома, синкопальных состояний, которые опосредованно могут рассматриваться как следствие микротромбозов в большом круге кровообращения [402]. Кроме того сам ЕК может являться субстратом для образования тромбов, что ассоциируется с тромбоэмболизмом легочной артерии [408, 409, 410].

У пациентов с ЕК больших размеров может появляться цианоз, обусловленный перенаправлением крови из нижней полой вены в ЛП через дефект МПП [411, 412].

Кроме того, персистирующий ЕК больших размеров может вызывать обструкцию нижней полой вены [413, 414].

Описаны клинические случаи образования на ЕК опухолевых и псевдоопухолевых образований (миксома, фиброэластома, киста) [415, 416, 417], развития инфекционного эндокардита [418, 419].

Имеются данные, что эта структурная аномалия предрасполагает к суправентрикулярным аритмиям, с наиболее вероятным рефлекторным

патофизиологическим механизмом вследствие раздражения пейсмекерных образований предсердия [420, 421]

Установлена связь между удлинненным ЕК и пролапсом атриовентрикулярного клапана [422]. Также у обследованных с этой САС достоверно чаще выявляются добавочные папиллярные мышцы, а также базальные ЛХ [402].

6.4.5. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ

Отдельно следует упомянуть о возможных диагностических ошибках и интраоперационных трудностях, связанных с удлинненным ЕК.

Удлинненный ЕК при Эхо-КГ может быть ошибочно принят за перегородку при трёхкамерном предсердии, опухоль или тромб предсердия [423, 424, 425].

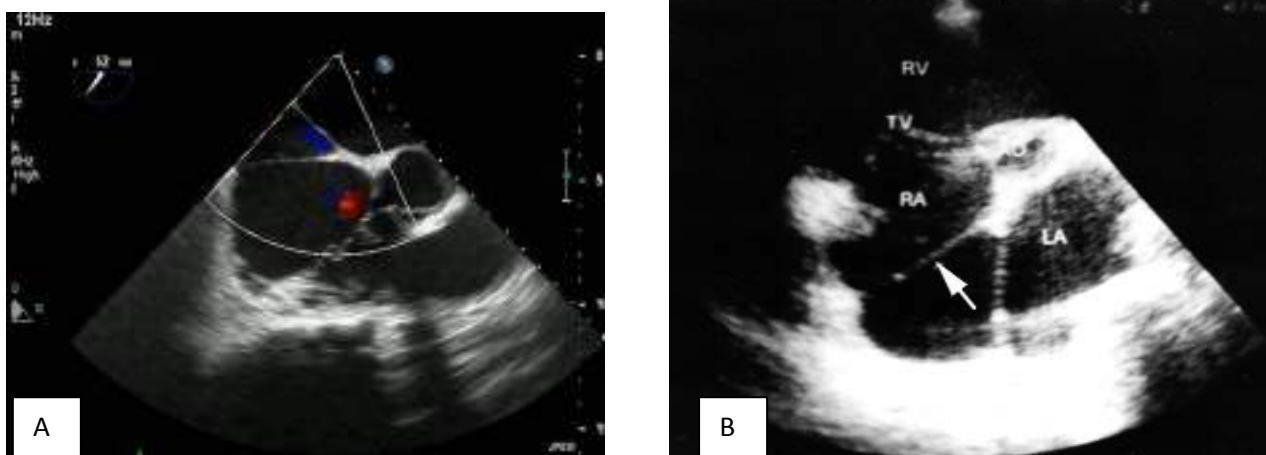


Рис. 4.4.5. – Феномен «ласточкина хвоста» при ЧП- Эхо-КГ (А) и ТТ-Эхо-КГ (В) (заимствовано из Yavuz T. et al. [423]). ЕК визуализирован в виде ригидной мембраноподобной структуры (стрелка на рис. В) между левым и правым предсердиями

В случае, когда клапан малоподвижен, то есть прирастает к МПП, появляется эхокардиографический феномен «ласточкиного хвоста». Синонимами этого феномена в литературе являются «псевдотрёхпредсердное сердце» и «удвоенная МПП» (рис. 4.4.5). Добавочную ткань приросшего к перегородке клапана следует отличать от мальпозиции, девиации и аномального прикрепления первичной перегородки, которые часто сочетаются с аномальным дренажем легочных вен, синдромом гипоплазии левого сердца и тоннельным ООС и дают аналогичную эхокардиографическую картину данного феномена. При сочетании с ДМПП слишком длинный клапан способен проникать через дефект в ЛП и прирастать к устьям легочных вен. Такие варианты необычной морфологии приросшего к другим структурам ЕК вызывают затруднения при эхокардиографии, создают трудности хирургам при

малоинвазивных вмешательствах и повышают шансы пациента на парадоксальные эмболии [426, 427, 428].

Описан случай ошибочной хирургической фиксации персистирующего ЕК, который был принят за МПП, что привело к обструкции потока из нижней полой вены [429].

С ЕК могут быть сопряжены ряд интраоперационных затруднений при:

- чрескожном закрытии дефекта МПП [430, 431];
- имплантации электродов при кардиостимуляции [432];
- раскрытии правого предсердного диска при транскатетерном закрытии ООС [433].

Послеоперационный период может осложняться формированием резидуального шунта после установки окклюдера [433].

6.4.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ЕК является рудиментарной, анатомически вариабельной структурой.
- Симптоматика и клиническое значение определяются в большинстве случаев ассоциацией с прочими САС, трудностями в дифференциальной диагностике при Эхо-КГ, возможными осложнениями, прежде всего тромбоэмболическими, а также проблемами при интраоперационных манипуляциях.

7. ПРОЛАПСЫ КЛАПАНОВ

7.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

- Под пролапсом клапана понимают смещение его створок при закрытии (в систолу — для митрального и трикуспидального или в диастолу — для аортального и пульмонального) за уровень кольца клапана.
- Пролапс клапана может приводить к формированию его недостаточности, т.е. появлению регургитации различной степени выраженности.

Утолщение створок при пролапсе может свидетельствовать об их миксоматозной дегенерации, которая характеризуется утолщением и пролиферацией спонгиозного слоя с накоплением гликозаминогликанов. Спонгиозный слой выдвигается в фиброзный, играющий роль каркаса створки, что приводит к снижению механической прочности створок. Повреждение коллагена характеризуется фрагментацией коллагеновых пучков в пределах фиброзного слоя. Наблюдается также фрагментация эластиновых волокон с формированием аморфных глыбок [434].

На сегодняшний день согласованных данных о распространенности пролапса того или иного клапана в общей популяции нет. Данные, приводимые в когортных исследованиях различны и зачастую противоречивы.

Основным методом диагностики пролапсов клапанов сердца в настоящее время является двумерная ТТ-ЭхоКГ. Относительно согласованные критерии диагностики разработаны сегодня лишь для ПМК [435; 436]. Во избежание гипердиагностики важным является использование строго определенных эхокардиографических позиций, а также современных рекомендаций по методике оценки тяжести регургитации при выявлении пролапсов клапанов сердца [437; 438].

Пролапсы аортального, трикуспидального и пульмонального клапанов редко выступают в качестве самостоятельной патологии и в большинстве случаев ассоциированы с ПМК.

Сочетание миксоматозных пролапсов нескольких клапанов позволяет говорить о «миксоматозной болезни сердца» [439; 440], основным проявлением которой является первичный пролапс МК и в основе которого может лежать мутация ряда уточненных генов, кодирующих один из компонентов соединительной ткани, например, филамин А [441].

На рис. 5.1 представлена анатомическая схема клапанного аппарата сердца [442]

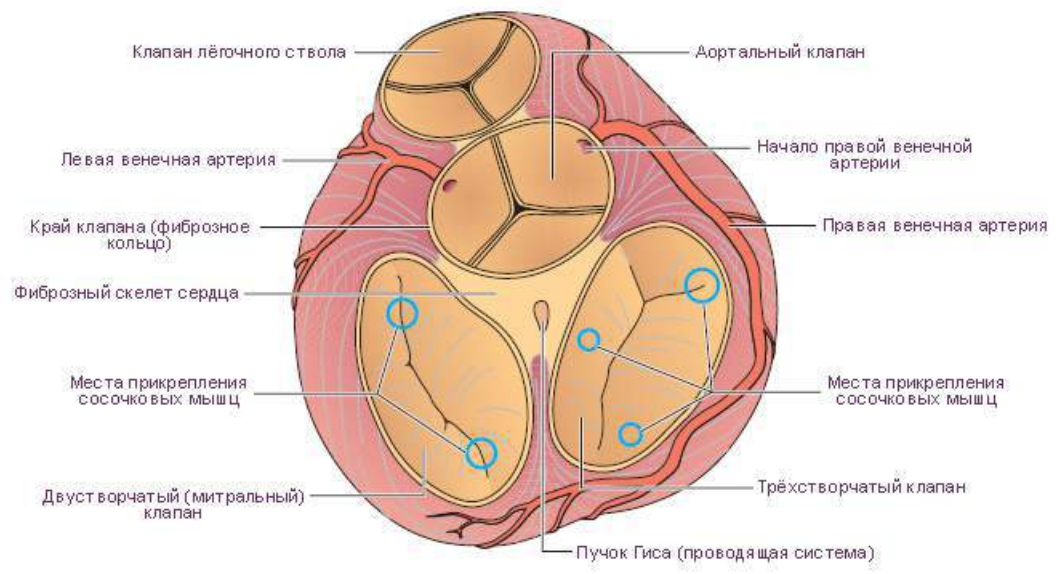


Рис. 5.1 Плоскость клапанов сердца (схема). Вид сверху. Предсердия удалены. Места прикрепления сосочковых мышц показаны кружками.

7.2. ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

7.2.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И НОЗОЛОГИЯ

Пролапс митрального клапана (ПМК) – смещение митральной створки (створок) более чем на 2 мм выше уровня фиброзного кольца митрального клапана в левое предсердие во время систолы (по результатам эхокардиографического исследования) (рис. 5.1.1.)

За полвека, прошедших с тех пор, как J.R. Barlow с соавт. (1963) продемонстрировали с помощью киноангиографии митральную регургитацию (МР), вызванную пролапсом митрального клапана, представления об этом заболевании существенно изменились.

В последние годы синдром ПМК интенсивно изучается благодаря успехам молекулярной генетики, возросшим техническим возможностям и внедрению в клиническую практику Эхо-КГ и кардиохирургии [443]. Тем не менее, множество вопросов остается не разработанными. Прежде всего сохраняются разногласия, связанные с терминологическим разнообразием определения ПМК, который может рассматриваться в качестве 1- варианта нормы, 2- малой аномалия сердца (МАС), 3 - самостоятельного ННСТ, и/или 4 - проявления плейотропии⁹ мутантных генов, ответственных за развитие менделирующих ННСТ.

Отсутствие в клинической практике современных работ по стратификации риска при ПМК затрудняет решение практических вопросов, связанных с тактикой ведения, экспертизой труда и профпригодности. Остаются не открытыми многие вопросы диагностики, коррекции и профессионального прогноза в Вооруженных силах РФ. Однотипная тактика в отношении ведения пациентов с ПМК обуславливает, с одной стороны, недооценку развития серьезных осложнений (инфекционный эндокардит, митральная недостаточность, жизнеугрожающие аритмии и др.), а с другой – потенциальную опасность роста необоснованных ограничений и неправильной оценки перспективности военнослужащих по состоянию здоровья. С другой стороны, несмотря на повышение качества диагностической ультразвуковой аппаратуры, в нашей стране до сих пор существует гипердиагностика ПМК у детей, подростков, что послужило стимулом к изучению данной патологии и в молодом возрасте. Часто нормальный вариант («Эхо-феномен» ПМК) ошибочно принимают за «синдром ПМК», что отражается на психическом здоровье, качестве жизни лиц молодого возраста, приводит к необоснованным ограничениям и терапевтическим мероприятиям.

⁹ Плейотропия – влияние одного гена на несколько фенотипических признаков.

7.2.2. Распространенность

Единые согласованные данные о распространенности пролапса того или иного клапана в общей популяции в настоящее время отсутствуют и зачастую противоречивы. Согласно широко цитируемым данным, опубликованным АСС/АНА и ориентированными на данные Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study), истинная распространенность ПМК в популяции (с оговоркой на то, что средний возраст лиц, включенных в него был 56,7 лет) составляет 2,5% (1,3 % для классического ПМК и 1,1 % для неклассической формы) [444].

Более мягкие профили патологии со стороны клапана и других внутрисердечных структур с незначительными различиями распространенности ПМК в этнических группах населения (2,7 % у жителей Южной Азии, 3,1 % – у европейцев и 2,2 % у китайцев) оспорили ранние сообщения о частоте в 5-15% и даже 38% среди здоровых подростков.

Ретроспективный анализ гендерной детерминированности ряда других исследований показывает, что ПМК чаще встречается у женщин (7,6%), нежели у мужчин (2,5%). При этом распространенность ПМК изменяется с возрастом, чаще всего выявляясь в возрасте 7–15 лет. Среди спортсменов эта цифра значительно варьирует - в пределах 11–18% [445]. По данным Российского исследования РЕПЛИКА, изучавших пациентов молодого возраста, частота встречаемости ПМК составила 4,3% (классический ПМК - 1,3%) [446].

Несмотря на то, что частота ПМК в общей, а также детской популяциях по последним данным не превышает 2,4% [447, 448], у лиц призывного возраста этот диагноз выставляется гораздо чаще.

При анализе данных по освидетельствованию граждан частота выявления ПМК в масштабе Республики Беларусь в течение 2007-2009 гг. при приписке к призывным участкам (в 16 лет) колебалась в пределах 4,9-5,6 %; при призыве на срочную военную службу (в 18 -27 лет) – 7,6-8,1 %. С одной стороны, следует признать, что массив статистических данных, состоящий из более чем 500 тыс. освидетельствованных лиц, являлся весьма неоднородным. С другой – итоговый размер отобранной части обследуемой популяции всего населения страны составил практически 100% от общего количества лиц, удовлетворяющих критериям включения (выборки лиц 16 – 27 лет) и не был основан на вероятностях, что приблизило данное исследование к РКИ.

7.2.3. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.

7.2.3.1. АНАТОМИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.

Клапанный комплекс МК включает фиброзное кольцо, створки, хорды и папиллярные мышцы. Также для его нормального функционирования важны: мускулатура ЛП, переходящая в створки МК, и мускулатура ЛЖ, в которую внедряются папиллярные мышцы [449].

Левое предсердие. Миокард стенки ЛП в виде отдельных волокон проникает в кольцо и атриальную поверхность задней створки МК. Это может приводить к расширению кольца и смещению задней створки при дилатации ЛП и появлению, соответственно, митральной регургитации (МР). При миксоматозном ПМК наблюдается смещение линии крепления задней створки от кольца МК в сторону ЛП (атриализация), что может приводить к нарушению ее целостности с формированием тромбов или кальциноза [450].

Митральное кольцо. Кольцо МК в горизонтальной плоскости имеет форму, напоминающую латинскую букву D. В сагиттальной плоскости кольцо имеет седловидную форму. Соответственно, имеются более высоко и низко лежащие точки кольца митрального клапана, что важно для эхокардиографической диагностики ПМК, поскольку различные эхокардиографические сечения проходят через различные (высоко или низко лежащие) точки кольца (рис. 5.1.2)

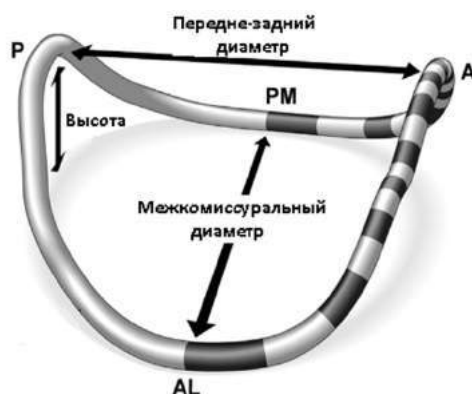


Рис. 5.1.2 – Седловидная форма кольца МК. *A* и *P* – высоко лежащие точки кольца МК, *PM* и *AL* – низко лежащие точки кольца МК, *A* – передний край кольца, *P* – задний край кольца, *PM* – задне-медиальная комиссура, *AL* – передне-латеральная комиссура ([451]; с изменениями Малева Э.Г. [452]).

Диаметр кольца МК при фиброэластиновой недостаточности (ФЭН) (см. ниже) не увеличен и составляет 28-32 мм [453], при болезни Барлоу (Barlow's disease) - ≥ 36 мм [454; 455].

Створки митрального клапана. В норме створки МК тонкие, мягкие, полупрозрачные. Передняя (септальная) и задняя (заднебоковая) створки МК приблизительно равны по площади (4 – 6 см²), хотя в закрытом состоянии передняя створка визуально воспринимается как имеющая большие размеры.

Линия смыкания (коаптации) створок имеет арковидную форму. Различают передне-латеральную и задне-медиальную комиссуры - крайние участки линии смыкания. Поскольку линия смыкания не доходит до кольца митрального клапана приблизительно на 5 мм, то нет явной линии раздела между задней и передней створкой. Иногда в норме створки могут легко

прогибаться за линию кольца атриовентрикулярного клапана, но зона коаптации при этом остается ниже уровня кольца [449].

Задняя створка, в отличие от передней, подразделяется на три гребня (сегмента) – латеральный, срединный и медиальный, для краткости обозначаемые как P1, P2 и P3, соответственно. Примыкающие к гребням задней створки сегменты единой передней створки обозначаются, соответственно, как A1, A2 и A3 (рис. 5.1.3).

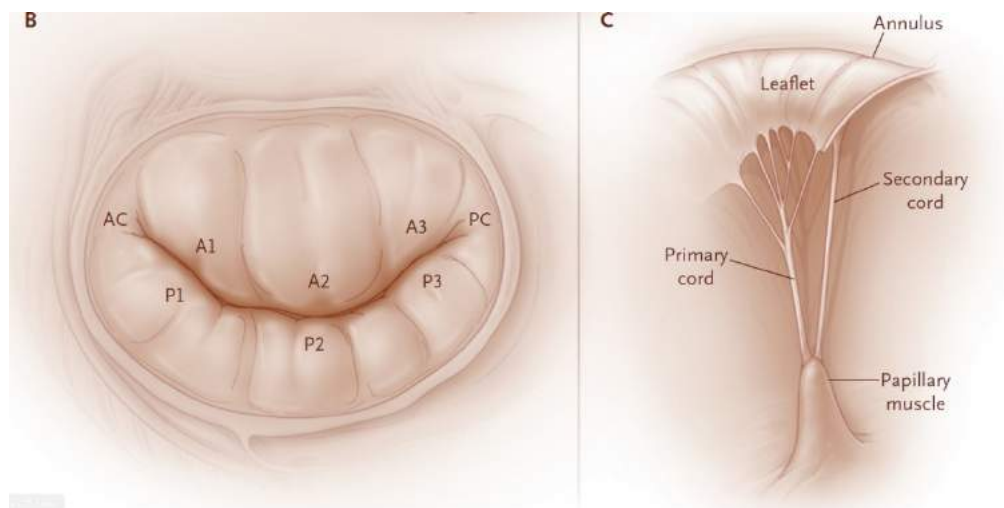


Рис. 5.1.3 - Анатомия митрального клапана. АС - передне-латеральная комиссура, ЗС - задне-медиальная комиссура; А1-А3 – сегменты передней створки, P1 – P3 - сегменты задней створки.

В некоторых случаях может наблюдаться выраженная дилатация кольца, его кальциноз, фиброз и кальциноз подклапанных структур и папиллярных мышц (чаще передней) [456].

По форме провисания различают два типа пролапса: при одном створки клапана выбухают в полость ЛП, но сохраняют способность к смыканию, обеспечивая нормальную функцию МК (ballooning - надувающийся клапан); при другом - свободный край пораженной створки в закрытом состоянии выходит за линию смыкания, что неизбежно приводит к появлению МР (floppy - провисающий клапан) [446].

Хорды митрального клапана. Исследование хордального аппарата при ПМК выявляет выраженную дезорганизованность в делении хорд на ветви и их крепления к определенным зонам створок, что, наряду с изменениями самих створок, вносит свой вклад в его формирование. При первичном миксоматозном ПМК (болезни Барлоу) наблюдается удлинение, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд. При ФЭН хорды удлинены и истончены, что может привести к их отрыву (рисунок 1.12) [453; 455; 456; 457; 458].

7.2.3.2. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

Гистологически в строении МК выделяют три слоя: фиброзный (плотная соединительнотканная основа, соединенная с хордами), фиброзно-эластический слой, представляющий собой вентрикулярную поверхность створок; спонгиозный - богатый протеогликанами.

Изменения МК при ПМК варьирует от простого отрыва хорды, приводящего к пролапсу изолированного сегмента МК, сохраняющего в остальном нормальную форму (фиброэластиновая недостаточность, ФЭН), до пролапса нескольких сегментов с вовлечением одной или обеих створок при избыточности тканей клапана и расширении кольца (болезнь Барлоу) (рисунок 5.1.4).



Рис. 5.1.4 – Варианты изменений митрального клапана при ПМК [453]
ФЭН – фиброэластиновая недостаточность

Фиброэластиновая недостаточность (fibroelastic dysplasia, fibroelastic deficiency) определяется как *состояние недостатка фибриллярных структур в митральном клапанном комплексе*, которое приводит к отрыву одной или более истонченных и удлинненных хорд, чаще всего, срединного гребня задней створки. В одном случае пролабирующие сегменты могут быть абсолютно нормальными при наличии изолированной истонченной хорды. В другом случае в пролабирующем сегменте развиваются миксоматозные изменения (накопление мукополисахаридов в спонгиозном слое), приводящие к его утолщению (второй пример на рисунке 5.1.4).

Гистологически повреждение коллагена характеризуется фрагментацией коллагеновых пучков в пределах фиброзного слоя. Наблюдается также фрагментация эластиновых волокон с формированием аморфных глыбок.

Миксоматозная дегенерация (МД) обусловлена пролиферацией спонгиозного слоя с накоплением гликозаминогликанов. Спонгиозный слой выдается в фиброзный, выполняющий роль каркаса митральной створки, что приводит к снижению механической прочности створок. Утолщение створок

при миксоматозной дегенерации может достигать двукратного по сравнению с нормой [452].

Процесс миксоматозной дегенерации зачастую не ограничивается створками МК и в патологический процесс вовлекается фиброзное кольцо и хорды. Не менее важно и то обстоятельство, что первичный ПМК очень часто сочетается с другими САС, свидетельствующими о системном дефекте соединительной ткани. Речь идет о частом сочетании первичного ПМК с пролапсами других клапанов, аневризмой межпредсердной перегородки и АТАК.

7.2.4. ЭТИОЛОГИЯ

Условно среди причин возникновения первичного / вторичного ПМК выделяют клапанную, миокардиальную, нейрогуморальную теорию и/или формирование ПМК вследствие дисбаланса электролитов и макроэлементов.

1. *Теория врожденных микроаномалий архитектуры* створок, хорд и атриовентрикулярного кольца, которые со временем из-за повторяющихся микротравм на фоне гемодинамических воздействий становятся более выраженными, сопровождаясь избыточной продукцией в строме клапана коллагена преимущественно III типа.

2. *Теория первичного дефекта развития соединительнотканного аппарата МК.* Согласно этой теории дефект развития СТ створок МК связан с миксоматозом. Однако данная теория не подтверждается данными эпидемиологических исследований частоты ПМК в процессе онтогенетического развития. Согласно данной теории ПМК должен встречаться чаще у детей раннего возраста, что не подтверждается популяционными исследованиями.

3. *"Миокардиальная" теория* основана на том, что у больных с ПМК обнаруживают при ангиографических исследованиях изменения сокращения и расслабления ЛЖ (нижне-базальный гипокинез, неадекватное укорочение длинной оси ЛЖ, гиперкинез, преждевременная релаксация передней стенки ЛЖ). Такие варианты асинергического сокращения и расслабления могут приводить к дисфункции МК и его провисанию в ЛП во время систолы.

4. *Теория нарушения обмена микроэлементов.* Известно, что дефицит магния снижает активность магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена [459] и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген [460]. Несомненна роль магния в функционировании вегетативной нервной системы, поскольку дефицит ионов магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови, изменению тонуса папиллярных мышц и формированию ПМК.

5. *Теория нарушения клапанной иннервации,* возникающей при различных вегетативных и психоэмоциональных нарушениях. Установлена тесная

взаимосвязь между ПМК и паническими расстройствами, нервной анорексией. Однако, этиопатогенез ПМК в связи с нарушенной клапанной иннервацией более сложен. Так, при нервной анорексии наряду с иннервационными аномалиями определяется нарушение обмена веществ и микроэлементов, главным образом гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипофосфатемия, гипогликемия и гиперазотемия.

6. *Теория клапанно-желудочковой диспропорции.* Данная причина обуславливает возникновение ПМК при большинстве врожденных пороков сердца (ВПС), сопровождающихся "недогрузкой" левых отделов сердца: атриовентрикулярная коммуникация, дефект межпредсердной перегородки и др.

Таким образом, на сегодняшний день ПМК считается полиэтиологическим заболеванием, в генезе его имеют большое значение как генетические так и внешнесредовые факторы. Каждая из приведенных гипотез возникновения ПМК находит подтверждение в клинике, что и обуславливает фенотипический полиморфизм синдрома.

7.2.5. КЛАССИФИКАЦИЯ

Единой классификации ПМК в настоящее время не существует. В МКБ X-го пересмотра ПМК фигурирует под шифром I34.1. «Синдром ПМК» внесен в каталог OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – режим онлайн менделирующей наследственности человека) Национального центра по вопросам биотехнологической информации.

I. В большинстве классификаций имеется разделение ПМК на **первичный** и **вторичный** [461; 462; 463; 464].

Первичный ПМК является *самостоятельным генетически детерминированным заболеванием* и подразделяется в свою очередь, согласно рекомендациям АСС/АНА, на **семейный и несемейный** (спорадический) [462].

Комментарии. **Первичный ПМК** является наследуемым нарушением СТ [465]. ПМК рассматривается как генетически гетерогенная патология с аутомно-доминантным типом наследования и вариабельностью пенетрантности 30-50%, зависимой от пола и возраста. Идентифицированы три самостоятельных генных локуса на 16, 11 и 13 хромосомах, ответственных за развитие соответственно ПМК 1-3 (MPV1-MPV3) [466; 467]. Связанная с X-хромосомой рецессивная форма ПМК, известная под названием X-сцепленная миксоматозно-клапанная дистрофия, более редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом. Недавно были выявлены мутации гена филамина А, ответственных за данную патологию [468]. В целом известно более 16 кандидат-генов, ответственных и/или причастным к развитию ПМК, а

указанные генные локусы только лишь первые шаги к идентификации окончательного дефекта.

Вторичный ПМК может быть обусловлен разнообразными причинами, представленными ниже в таб. 5.1

Таб. 5.1

Основные заболевания или состояния, ассоциированные с вторичным ПМК (J.V.Barlow, 1987).

Ревматический эндокардит	Синдром Виллебрандта
Ишемическая болезнь сердца	Тромбоцитопатия
Кардиомиопатии	Мигрени
Травма сердца	Гипомагниемия
Миксома левого предсердия	Неврозы
Аневризма левого желудочка	Вегетососудистая дистония
Врожденные пороки сердца	Синдромы предвозбуждения
Узелковый периартериит	Синдром удленного QT
Системная красная волчанка	Синдром Тернера
Эмфизема легких	Синдром Нуан
Тиреотоксикоз	Врожденные нарушения обмена (с-мы Хантера, болезнь Фабри и пр.)
Спортивное сердце	Синдром Марфана
Миастения	Синдром Элерса-Данлоса
Синдром прямой мышцы	
Возвратный полихондрит	

Комментарий. Вторичный ПМК встречается чаще, чем первичный. Для вторичного ПМК характерным морфологическим признаком является местное фиброэластическое утолщение нижней поверхности пролабирующей створки при гистологической сохранности внутренних ее слоев. Повышенная частота ПМК при болезни Вилленбранда и других коагулопатиях, различных вышеприведенных заболеваниях СТ подтверждают концепцию, согласно которой высокая распространенность ПМК – результат дефектного эмбриогенеза клеток мезенхимального происхождения. Поэтому при моногенных ННСТ (синдроме Марфана и др.) ПМК предлагается также относить к группе вторичных проявлений, хотя единого взгляда на этот вопросе пока не выработано [462, 463].

II - По наличию системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) на основании шкалы системных признаков, представленных в новом пересмотре

Гентских критериев синдрома Марфана, и в качестве попытки объединить различные этиопатогенетические классификации [446; 469].

1. **Плейотропное проявление некоторых классифицируемых ННСТ** (синдромы Марфана, Элерса — Данло и др.). Рассматривается также в структуре *MASS – синдрома* (MASS SYNDROME, OMIM 604308); синонимы: MASS – фенотип (MASS PHENOTYPE); локус на хромосоме 15q21.1.

2. **Самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром:** первичный семейный ПМК (familial mitral valve prolapse — MIM 157700), первичный миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse — MIM 607829 или 610840) – при отсутствии признаков одного из моногенных ННСТ, в случае выявления у лиц молодого возраста ПМК с гемодинамически значимой митральной регургитацией и/или миксоматозной дегенерацией створок.

3. **Малая структурная аномалия сердца**, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы. При исключении синдрома ПМК, пограничное пролабирование створок, без их утолщения и значимой митральной регургитации может быть расценено как один из вариантов малых структурных аномалий сердца.

Комментарии. В Национальных российских рекомендациях по ННСТ (со ссылкой на Гентские критерии синдрома Марфана) сочетание ПМК с расширением аорты и признаками СВСТ в 7 и более баллов дает основание рассматривать его в качестве плейотропного проявления (т.е. связанного и вторичного по отношению к СМ). Следует подчеркнуть, что лишь 1–2% (0,25%) пациентов с ПМК имеют одно из моногенных ННСТ [465].

При исключении синдрома и/или первичного ПМК, пролабирование створок, без их утолщения и значимой МР, может быть расценено как один из вариантов САС, количество которых, как известно, тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков дизэмбриогенеза [470]

Еще один пример *синтеза эхокардиографического и морфологического подходов к диагностике ПМК* был предпринят Griffin В.Р. (2009) [471] в руководстве по клапанным порокам сердца [464] в виде схемы, представленной на рисунке 5.1.6.

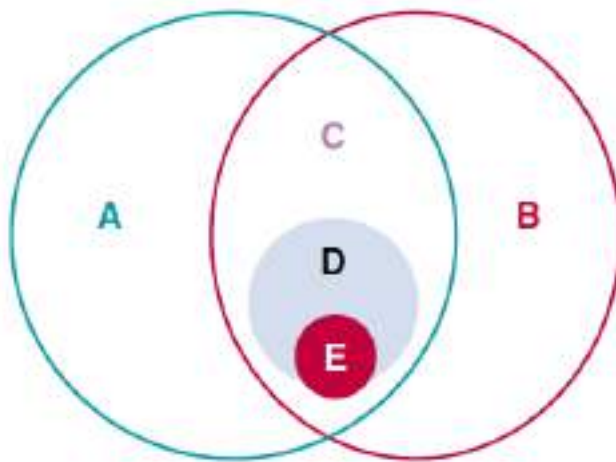


Рис. 5.1.6 – Соотношение миксоматоза (А) и эхокардиографически диагностированного пролапса митрального клапана (В). Объяснение в тексте [29].

На рисунке представлено соотношение миксоматоза (А) и пролапса митрального клапана (В). Зона пересечения кругов (С) – это миксоматозный ПМК. Зона В – немиксоматозный (неклассический) ПМК, а зона А – более редкое состояние, доклиническая стадия миксоматоза, до формирования пролапса. Область D описывает пациентов высокого риска, с большей вероятностью развития осложнений, таких как – тяжелая митральная недостаточность, требующая хирургического вмешательства (область Е).

III - На основании ЭХО-КГ критериев¹⁰:

Утолщение створок в диастолу

- «классический» ПМК - 5 мм и более, свидетельствующий об их миксоматозной дегенерации;
- «неклассический» ПМК - без миксоматоза при пролабирования 3 мм и более;
- «вероятный» ПМК - пограничные степени прогиба створок, равные 2 мм или менее.

Локализация пролабирования: *передняя, задняя, обе створки.*

Степень пролабирования: *1-я степень – 3–6 мм, 2-я степень – 6–9 мм, 3-я степень – более 9 мм.*

Степень митральной регургитации: *первая, вторая и третья степени*

Комментарии. По мнению некоторых авторов, не следует включать в понятие ПМК пограничные степени прогиба створок (< 2 мм), поскольку

¹⁰ Такая классификация, основанная исключительно на данных ЭхоКГ-обследования, предполагает, что необходимо в каждом конкретном случае проводить дифференциальный диагноз между возможными причинами, лежащими в основе ПМК.

выявлено отсутствие связи с утолщением створок, МР, увеличением ЛП, клапанными осложнениями или дальнейшей прогрессией. Однако, исходя из того, что миксогматозная дегенерация может встречаться и при минимальной степени пролабирования створок, Земцовский Э.В. с соавт. (2012), считают целесообразным, помимо классического и неклассического вариантов ПМК, ввести понятие «вероятный» (possible) ПМК (при пролапсе на 1-2 мм). Такой подход был впервые использован в исследовании CARDIA, 1999 г. [472].

Небольшая степень пролабирования (до 2 мм), т.н. «вероятный» ПМК, отсутствие признаков МР и утолщения створок позволяет рассматривать эту ЭхоКГ-находку как одну из малых аномалий сердца (МАС).

Классические пролапсы могут быть разделены на симметричные и асимметричные, в последнем случае прогноз хуже в силу вероятности разрыва натянутых хорд и развития молотящей створки.

7.2.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Необходимо помнить о возможности многообразного клинического спектра проявлений ПМК — от отсутствия симптомов при неклассическом ПМК и/или ПМК, выступающим в качестве МАС, до тяжелой МР и проявлений ХСН при классическом ПМК.

Основные направления по изучению клинического спектра можно сгруппировать следующим образом:

- выявление дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС);
- определение фенотипа и физического развития;
- изменения сердечно-сосудистой системы;
- полиорганные нарушения и ассоциированные синдромы и заболевания.

1. Дисфункция ВНС часто определяет характер субъективных ощущений пациента с ПМК [473; 469; 474].

Боли/дискомфорт в прекардиальной области. Часто сопровождаются тревогой, страхом за свою жизнь, раздражительностью. Учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца возникают в покое, иногда ночью, при физической нагрузке исчезают.

Респираторные расстройства, в том числе гипервентиляционный синдром, который может являться как признаком дисфункции ВНС, так и следствием врожденных органических изменений трахеи, крупных и мелких бронхов. У лиц пожилого возраста с ПМК одышка чаще обусловлена развитием сердечной недостаточности [475].

Неврологическая симптоматика: головокружения, головные боли мигреноподобного характера и развитие пресинкопальных и синкопальных состояний. Типичным признаком ПМК считаются «панические атаки».

Преобладают личностные черты астенического, невротического, ипохондрического характера. У пациентов выявляются признаки длительного стойкого состояния эмоциональной напряженности, что сопровождается плохим самочувствием, гипоактивностью и плохим настроением. Нередко определяются депрессивные расстройства.

Сосудистые нарушения в конечностях проявляются изменением цвета кожи (бледность, синюшность, мраморность), похолоданием и онемением пальцев кистей и стоп (синдром Рейно), покалыванием, жжением кожи в дистальных отделах конечностей.

Лабильность артериального давления (АД) — транзиторное понижение или повышение АД, вызванное ситуационными расстройствами, метеоусловиями, гормональными изменениями, не сопровождающееся признаками стабильности и повреждением органов-мишеней.

Суставной синдром, вывихи и подвывихи в коленных, локтевых суставах могут наблюдаться вследствие гипермобильности суставов.

Могут наблюдаться *нарушения функции желудочно-кишечного тракта*, изменения со стороны мочевыделительной системы и почек, расстройства терморегуляции функционального характера. Нарушения терморегуляции и вегетативная дисфункция нередко ведут к появлению бледности и мраморного рисунка кожи.

Геморрагический синдром проявляется в виде носовых кровотечений, петехиально-пятнистых кровоизлияний в кожу, длительных и/или обильных менструальных кровотечений, повышенной кровоточивости десен, длительных кровотечений при порезах.

2. Определение фенотипа и физического развития. При осмотре пациентов следует обращать внимание на их телосложение и внешние признаки ННСТ. Вероятность клинически и гемодинамически значимого ПМК крайне низка у лиц, не имеющих внешних стигм дизэмбриогенеза и не предъявляющих жалоб. Обычно пациенты с ПМК имеют астеническое телосложение, низкий индекс массы тела, недостаточно развитую мускулатуру. ПМК может протекать как без существенных системных нарушений, так и с выраженными признаками СВСТ. При фенотипическом и физикальном обследовании удастся выявить костные, кожные и суставные признаки СТД.

Самые характерные изменения скелета — арахнодактилия, арковидное нёбо, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки. Часто у таких пациентов выявляются различные нарушения осанки, сколиотическая деформация позвоночника, крыловидные лопатки и плоскостопие, а также синдром прямой спины. К характерным признакам вовлечения кожи при ПМК относятся ее повышенная растяжимость, наличие атрофических стрий, не связанных с ожирением или беременностью. Проявлением слабости сосудистой стенки и недостаточности клапанного аппарата вен являются варикозное

расширение вен и геморрой. Слабость связочного аппарата может проявляться наличием грыж различной локализации и гипермобильностью суставов.

3. Изменения сердечно-сосудистой системы. Место наилучшего выслушивания систолических щелчков и шумов при ПМК — верхушка сердца, а также прекардиальная область между верхушечным толчком и левым краем грудины в 3-4-м межреберье, значительно реже — кнутри от левого края грудины или середины грудины на уровне прикрепления 3-4-го ребер слева.

Выделяют 8 аускультативных феноменов ПМК: 1. изолированный мезосистолический щелчок; 2. изолированный поздний систолический щелчок; 3. ранний систолический щелчок; 4. множественные систолические щелчки; 5. мезосистолический щелчок на фоне позднего систолического шума; 6. изолированный поздний систолический шум; 7. пансистолический (голосистолический) шум; 8. прекардиальный «писк» или «клик». «Немая» форма не является каким-то исключительным проявлением пролабирования створок МК и её следует искать у пациентов, предъявляющих жалобы на боли в области сердца, при аритмиях.

Рекомендуется проводить аускультацию и выявлять звуковые признаки ПМК в различных положениях пациента:

- лежа на спине (в т.ч. при сильном надавливании на брюшную аорту выше пупка) и и/или левом боку;
- стоя с натуживанием (проба Вальсальвы);
- сидя / стоя определенным наклоном туловища (чаще вперед и влево) и задержкой дыхания на полном вдохе;
- сидя на корточках, с задержкой дыхания на вдохе и выдохе (в т.ч. после 20 приседаний в течение минуты).

Проба Вальсальвы, ортостатическая проба, с изопротеренолом, вдыханием амилнитрита и ходьба относят к провоцирующим в формировании раннего щелчка и систолического шума за счет уменьшения объема ЛЖ (КДО) и увеличения ЧСС. Пробы противоположной направленности по действию — приседание, прием пропранолола — задерживают формирование звуковой симптоматики сердца, систолического щелчка и шума.

7.2.7. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) — самый информативный неинвазивный метод («золотой стандарт») диагностики ПМК (чувствительность и специфичность метода составляют соответственно 87-96% и 87-100%). Вместе с тем, при планировании хирургической коррекции МК используются ЧП-ЭхоКГ и 3D-ЭхоКГ.

Эхокардиографическая методика выведения сегментов створок МК при ТТ, ЧП. И 3D Эхо-КГ приведены на рис. 5.1.7 – 5.2.12.

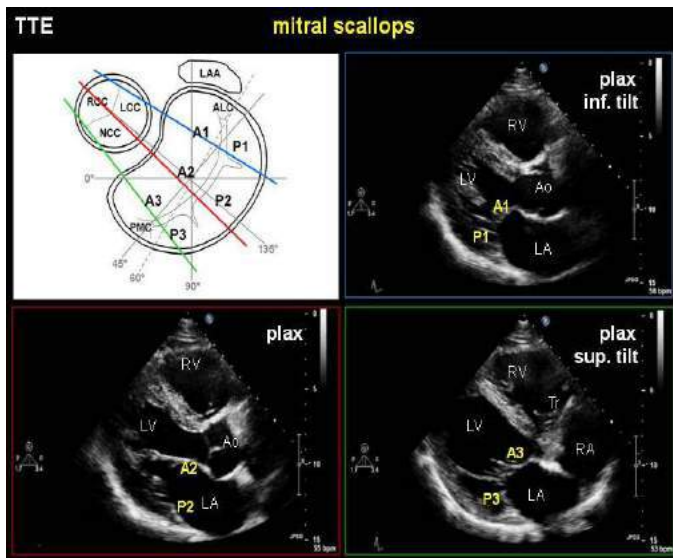


Рис. 5.1.7 - Сегменты створок МК при ТТ-Эхо-КГ, парастеральная позиция, длинная ось в классическом варианте (сегменты МК: А2 и Р2), с наклоном вниз (сегменты МК: А1 и Р1) или вверх (сегменты МК: А3 и Р3) (Заимствовано из Wikiecho, ESC/EACVI) [476].

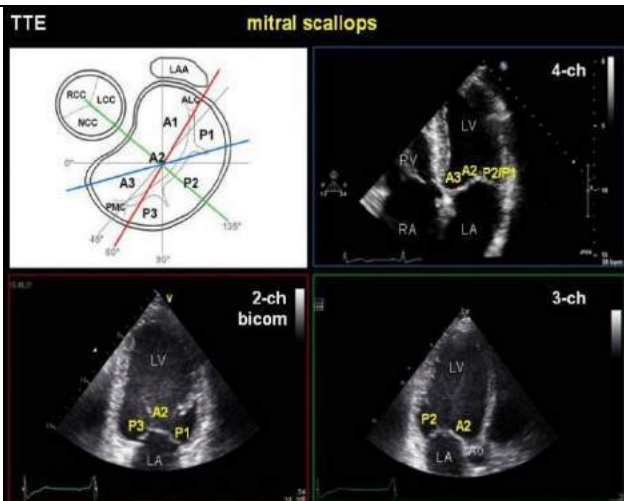


Рис. 5.1.8 - Сегменты створок МК при ТТ-Эхо-КГ, апикальные позиции: четырёхкамерная (сегменты МК: А2, А3 и Р2, Р1), двухкамерная (сегменты МК:

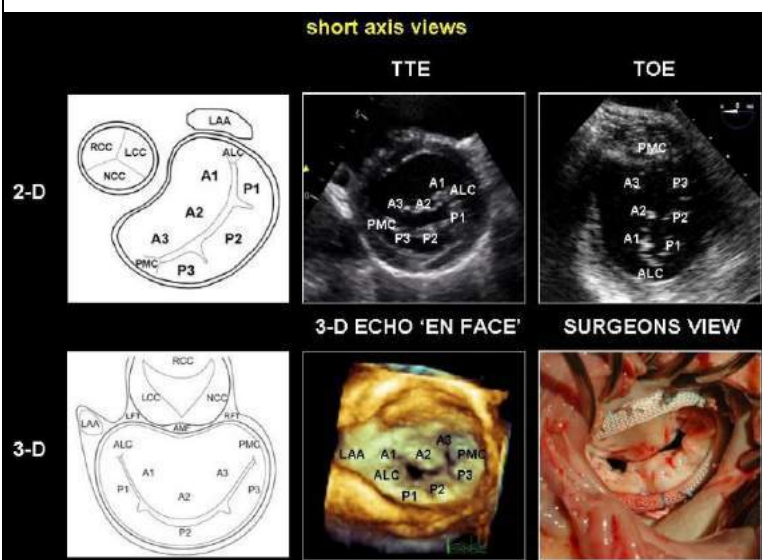


Рис. 5.1.9 - Все сегменты створок МК по короткой оси при ТТ-Эхо-КГ в парастеральной позиции, при 2D-ЧП-ЭхоКГ, при 3D-Эхо-КГ и аналогичный хирургический вид митрального клапана (Заимствовано из Wikiecho, ESC/EACVI).

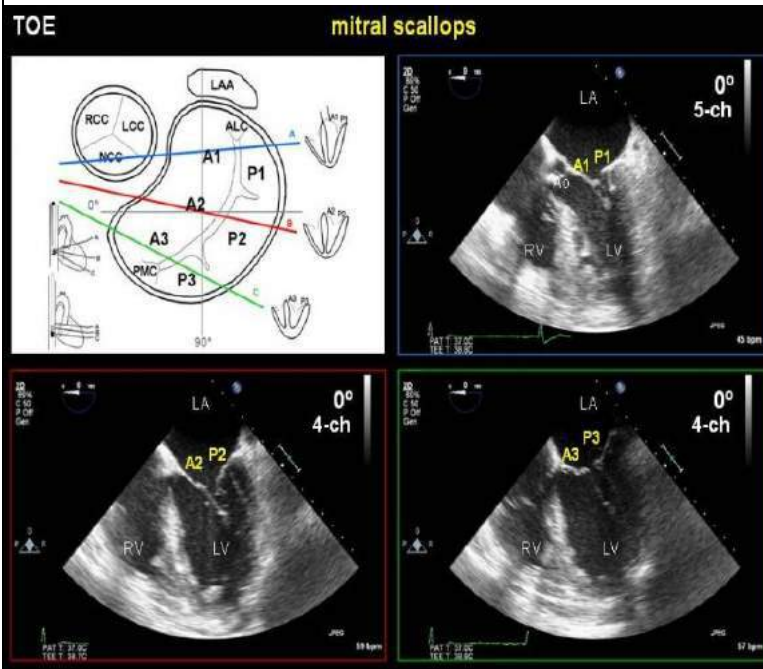


Рис. 5.1.10 - Сегменты створок МК при 2D-ЧП-ЭхоКГ из четырёхкамерных и пятикамерной позиций, 0° (Замствовано из Wikiecho, ESC/EACVI).

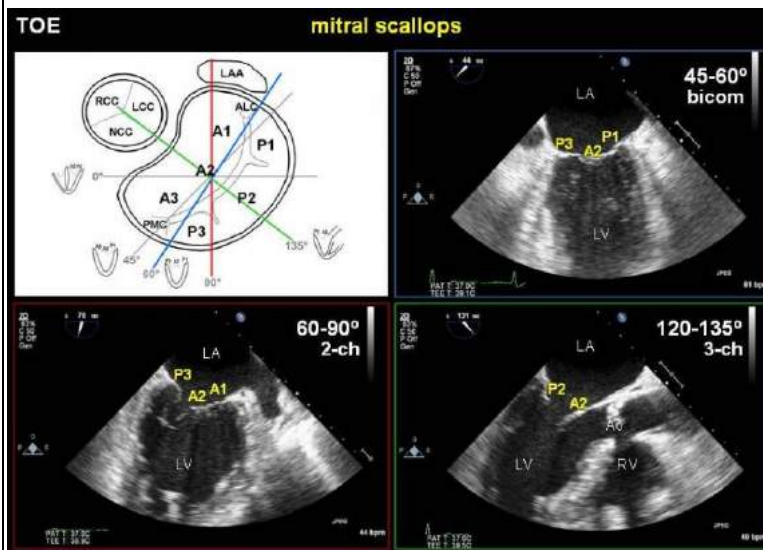


Рис. 5.1.11 - Сегменты створок МК при 2D-ЧП-ЭхоКГ из двукамерных (45-60° и 60-90°) и трёхкамерной позиций (120-135°) (Замствовано из Wikiecho, ESC/EACVI).

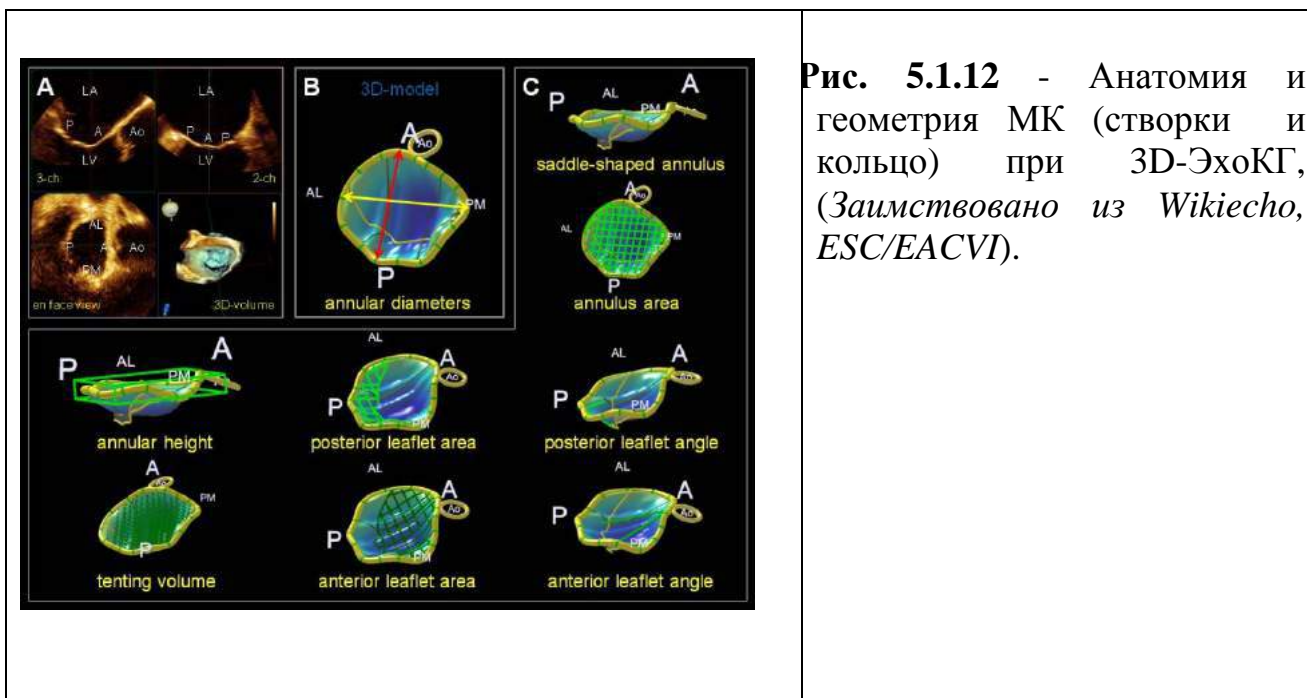


Рис. 5.1.12 - Анатомия и геометрия МК (створки и кольцо) при 3D-ЭхоКГ, (Займствовано из Wikiecho, ESC/EACVI).

❶ А. В соответствии с относительно согласованными международными критериями диагностики, заимствованными из руководства по лечению пациентов с клапанными болезнями сердца, ПМК диагностируют при максимальном систолическом смещении створок МК за линию кольца в парастернальной позиции по длинной оси **более чем на 2 мм**, в особенности при смещении зоны коаптации створок за линию кольца при полисегментном пролапсе обеих створок.

В отечественной школе критерием диагностики ПМК служит систолический прогиб одной или обеих створок митрального клапана в левое предсердие в парастернальной продольной позиции на **3 мм и более** с выделением **трех степеней смещения створок МК**: **I степень** — на 3-5,9 мм, **II степень** — на 6-8,9 мм, **III степень** — > 9 мм.

❷ Б. Степень выраженности МД оценивается на основании толщины створки МК в фазу диастолы в средней части вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об ее утолщении. Общепринятые нормативы толщины створок (2–4 мм), **увеличение более 5 мм** свидетельствует о патологических изменениях (миксоматоз и др.). С 2006г. (рекомендации АНА/АСС, 2006) [477] имеются два типа разграничений:

- *менее 5 мм* - обозначается как *неклассический ПМК*
- *5 мм и более* - обозначается как *классический ПМК*.

❸ В ЭХО-КГ заключении необходимо указывать длину створок с оценкой показателей, характеризующих особенности смыкания (длину и глубину коаптации) створок (рис. 5.1.13). Неклассический ПМК может проявляться

лишь удлиненными, гибкими створками, что рассматривается в рабочей классификации, предложенной С. Ф. Гнусаевым и Ю. М. Белозеровым (1997) [478] в качестве самостоятельной САС. Именно поэтому при проведении ЭхоКГ-исследовании следует измерять длину створок МК для выявления их удлинения. Нормальные значения длины передней створки МК составляет 21–24 мм, задней — 12–14 мм. Учитывая давность разработки этих нормативов, необходимо иметь данные о пограничных значениях длины створок в современной популяции в различных возрастных подгруппах.

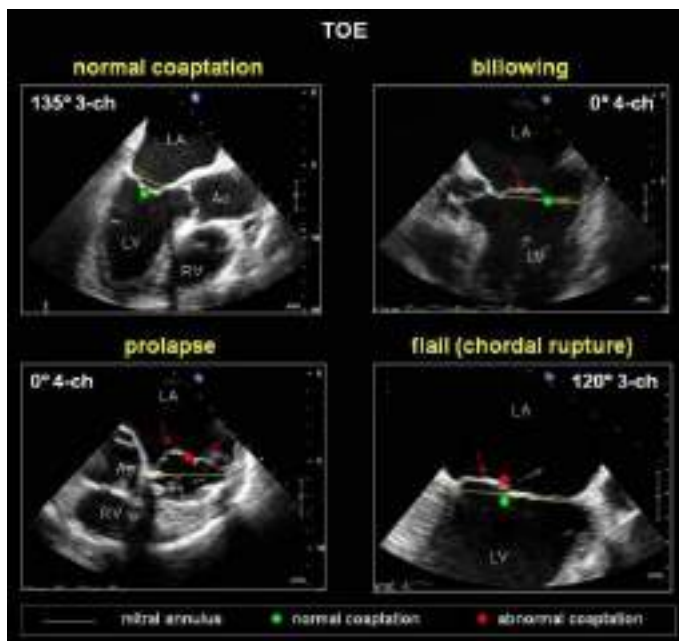


Рис. 5.1.13 - Варианты коаптации створок МК при 2D-ЧП-ЭхоКГ: нормальная коаптация, пролапс створок, приподнятая створка и молотящая створка (при отрыве хорды) (Заимствовано из Wikiecho, ESC/EACVI)

④ Допплер-эхокардиографический метод позволяет выявить и оценить степень выраженности МР (табл. 5.1.1).

Таблица 5.1.1

Допплер-эхокардиографическая оценка тяжести митральной регургитации (варианты эхокардиографических критериев регургитации)

Показатель	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Специфичные (качественные) признаки тяжести (по данным цветного доплеровского картирования)			
Ангиографический класс	1 степень 1+	2 степень 2+	3-4 степень 3-4+
Допплерография	Небольшая, центрально расположенная струя с тонким устьем (<4 см ²) или <20% от площади ЛП.	Присутствуют признаки лёгкой митральной регургитации, при отсутствии	Ширина струи регургитации в месте её формирования (<i>vena contracta</i>) ≥0,7 см с широкой центральной струей регургитации (>40% площади ЛП) или струя

	Ширина струи регургитации в месте её формирования (vena contracta) <0,3 см. Минимальная конвергенция потока или её отсутствие	признаков тяжёлой митральной регургитации	регургитации любого размера, циркулирующая вдоль стенок ЛП Выраженная конвергенция потока Обратное движение крови в лёгочных венах в систолу «Молотящая» створка митрального клапана или разрыв папиллярной мышцы
Ширина сокращения vena contracta, см	<0,3	0,30–0,69	≥0,70
Количественные признаки			
Эффективная площадь регургитационного отверстия*, см ²	<0,20	0,20–0,39	≥0,40
Объём регургитации* (мл на 1 сердечное сокращение), мл/уд	<30	30–59	≥60
Фракция регургитации, %	<30	30–49	≥50
<i>Примечание * - рассчитанные по площади проксимальной равноскоростной поверхности (PISA).</i>			

В целом, наиболее надёжными специфическими ЭхоКГ-диагностическими признаками являются:

- позднее систолическое заднее провисание створок МК при исследовании в М-режиме;
- провисание створок МК (при двумерной ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси);
- утолщенные, чрезмерно увеличенные, гибкие створки МК

Менее достоверны следующие признаки:

- голосистолический пролапс при исследовании в М-режиме
- прогиб МК в двумерном режиме в четырехкамерной позиции

Допплерографическими признаками ПМК служат:

- позднесистолическая регургитация (МР, возникающая в конце систолы); как правило, высоко-скоростная и эксцентричная
- эксцентричный поток регургитации.

7.2.8. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Электрокардиографические признаки при ПМК:

Основные электрокардиографические нарушения, обнаруживаемые при ПМК наблюдаются у 1/3 пациентов и включают изменения конечной части желудочкового комплекса, нарушения сердечного ритма и проводимости.

Изменения процесса реполяризации на стандартной ЭКГ регистрируются в различных отведениях, при этом можно выделить 3 типичных варианта:

1. изолированная инверсия зубцов Т в отведениях от конечностей: II, III, avF без смещения сегмента ST;
2. инверсия зубцов Т в отведениях от конечностей и левых грудных отведениях (преимущественно в V5-V6) в сочетании с небольшим смещением сегмента ST ниже изолинии;
3. инверсия зубцов Т в сочетании с подъемом сегмента ST.

Если ранее причину изменений 1-го и 2-го варианта на ЭКГ при ПМК связывали с ишемическим нарушением коронарного кровообращения, или рассматривали как сочетанное проявление диспластического процесса в сердце, то в настоящее время большинство авторов видят причину реполяризационных нарушений при ПМК в гиперсимпатикотонии.

Третий вариант ST-T нарушений у пациентов с ПМК обусловлен синдромом ранней реполяризации миокарда желудочков. В основе синдрома лежат врожденные индивидуальные особенности электрофизиологических процессов в миокарде, приводящие к ранней реполяризации его субэпикардальных слоев.

Нарушения сердечного ритма при ПМК встречаются довольно часто, их обнаружение зависит от метода регистрации ЭКГ. На ЭКГ покоя различного характера аритмии регистрируются в единичных случаях, частота их выявления возрастает в 2-3 раза на фоне физической нагрузки (тредмил, велоэргометрия) и в 5-6 раз при проведении суточного мониторинга ЭКГ. Среди большого разнообразия аритмий чаще всего обнаруживаются синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолы, наджелудочковые формы тахикардий, реже – синусовая брадикардия, парасистолия, мерцание и трепетание предсердий. Есть данные о том, что при ПМК в 8 раз чаще, чем у здоровых, встречается синдром WPW [479]. Для лиц с ПМК более характерна правожелудочковая локализация эктопического фокуса, особенно в случае желудочковой тахикардии [480; 481]. Установлена тесная ассоциация желудочковых аритмий с уровнем циркулирующих катехоламинов, преимущественно адреналовой фракцией.

7.2.9. ПОЛИОРГАНЫЕ НАРУШЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ (ЗАБОЛЕВАНИЯ)

К полиорганным нарушениям, ассоциированным состояниям и заболеваниям при ПМК могут быть отнесены относятся:

- ранний остеохондроз, грыжи Шморля, болезнь Шейермана-Мау;
- плоскостопие, чаще поперечное, hallux valgus, молоткообразные пальцы стопы, II > I пальца;
- расширение трахеи, крупных бронхов, бронхоэктазы, трахеобронхи-альная дискинезия, буллезная эмфизема;
- висцероптоз, расширение пищевода, недостаточность кардии, дискинезия желчного пузыря, удлинение, и/или расширение отделов толстого кишечника;
- язвенная болезнь, воспалительные заболевания желчного пузыря, поджелудочной железы и т.д.;
- метаболическая нефропатия, пиелонефрит;
- варикозное расширение вен, синдром Рейно;
- расстройства свертывания крови;
- ранний кариес, нарушение прорезывания зубов, эмалеобразования;
- ринит, синуситы, искривление носовой перегородки;
- хронический тонзиллит;
- снижение гуморального и клеточного иммунитета;
- неврологическая рассеянная симптоматика, нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт;
- тревожные расстройства;
- невротический, ипохондрический характер.

7.2.10. ОСЛОЖНЕНИЯ

. Осложнения ПМК нередко развиваются у больных молодого возраста и занимают важное место в статистике медицинских учреждений. Тем не менее, в большинстве случаев ПМК протекает благоприятно и лишь в 2-4% приводит к серьезным осложнениям [482; 483]:

1. острая (разрыв сухожильных хорд и/ или папиллярной мышцы) или хроническая митральная недостаточность
2. дисфункция / прогрессирующее расширение ЛЖ и ЛП с развитием сердечной недостаточности;
3. присоединение инфекционного эндокардита;
4. тромбоэмболические осложнения с миксоматозно измененных митральных створок;
5. нарушения сердечного ритма, фибрилляция предсердий и пр.;
6. жизнеугрожаемые аритмии, внезапная смерть (ВСС).

Представляется очень важным, что осложнения ПМК в 95-100% случаев отмечены только при наличии миксоматозной дегенерации створок (табл. 5.1.2).

Таблица 5.1.2

Использование ЭхоКГ для стратификации риска при ПМК				
Исследование, год	Кол-во	Особенности обследования	Результаты	p<
Chandraratna и др., 1984	86	Створки МК \geq 5,1 мм	↑ сердечно-сосудистые аномалии (60% против 6%; синдром Марфана, ПТК, МР, дилатированная восходящая аорта)	0,001
Nishimura и др., 1985	237	Створки МК \geq 5 мм; размер ЛЖ \geq 60 мм	↑ сумма внезапной смерти, эндокардита и церебральной эмболии	0,02
			замены митрального клапана (26% против 3,1%)	0,001
Marks и др., 1989	456	Створки МК \geq 5мм	↑ эндокардит (3,5% против 0)	0,02
			↑ умеренная / тяжелая МР (11,9% против 0)	0,001
			↑ замена МК (6,6% против 0,7%)	0,02
			↑ инсульт (7,5% против 5,8%)	<0,05
Takamoto и др., 1991	142	Створка МК \geq 3 мм провисание, низкая эхоплотность	↑ разрыв хорды (48% против 5%)	
Babuty и др., 1994	58	Недиагностированное утолщение МК	Не имеет отношения к сложным желудочковым аритмиям	<0,05
Zuppirolli и др., 1994	119	Створка МК > 5 мм	↑ сложные желудочковые аритмии	0,001

Митральная недостаточность. Одним из грозных осложнений течения ПМК и МД является разрыв хорд с развитием «молотящего митрального клапана» (*flail mitral valve*) и развитием тяжелой МР. «Молотящий митральный клапан» определяется как отсутствие смыкания кончиков створок с быстрым систолическим движением пораженной створки в ЛП. Как правило, при

разрыве хорд поражается задняя створка – в 82% случаев, в 16% – передняя створка и в 2% – обе створки МК. Клиническая картина складывается из появления интенсивного голосистолического шума и признаков острой митральной недостаточности. Феномен «*молотящего митрального клапана*» сопровождается эксцентрично направленной в противоположную от пораженной створки сторону струей регургитации при цветном доплеровском исследовании. При разрыве хорд задней створки систолический шум проводится в аортальную зону и на сосуды шеи, а при разрыве передней – в аксиллярную область и на спину. Обычно разрыв хорд возникает в зрелом возрасте. Предрасполагающим фактором может явиться тупая травма грудной клетки или чрезмерная физическая нагрузка.

Риск развития хронической МН у больных с синдромом ПМК увеличивается с возрастом и развивается обычно после 40 лет. Показано, что у взрослых пациентов в основе МН в 60% случаев лежит ПМК. МН чаще развивается при преимущественном пролапсе задней створки МК и носит более выраженный характер. Неблагоприятное течение ПМК заключается в нарастании МР, приводящей к дилатации ЛЖ и ЛП, развитию фибрилляции предсердия, систолической дисфункции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности. Возникновение и быстрое прогрессирование МР может быть обусловлено разрывом миксоматозно измененных хорд.

Инфекционный эндокардит (ИЭ). Наличие измененных створок при ПМК повышает риск развития ИЭ, хотя в целом его вероятность – абсолютная частота в популяции пациентов с ПМК является крайне низкой, что вносит определенные противоречия в оценке степени риска (см. табл. 5.2.3). ПМК с регургитацией и/или с МД створок относится к категории *умеренного (промежуточного) риска ИЭ*; без регургитации – к категории минимального риска. Профилактика ИЭ показана только для пациентов, имеющих высокую или среднюю степень риска. В частности, антибиотикопрофилактика рекомендуется только для пациентов с определенным диагнозом ПМК: при наличии МР или миксоматозной дегенерации, а также с расширением левых отделов. Стандартная схема антибиотикопрофилактики ИЭ при ПМК заключается в назначении амоксициллина в дозе 2 г внутрь за 1 ч до предполагаемого вмешательства, при невозможности приема внутрь ту же дозу препарата следует ввести внутримышечно за 30 мин до процедуры. В случае непереносимости пенициллинового ряда, альтернативой служит клиндамицин 600 мг.

Тромбоэмболические осложнения. Мозговая эмболия является основной причиной неврологической симптоматики у пациентов с ПМК. Риск эмболии у них выше, чем в общей популяции. Обсуждается роль ПМК в возникновении инсультов в молодом возрасте. У лиц, перенесших инсульт в молодом возрасте (до 40 лет), отмечается высокая частота ПМК в сочетании с открытым овальным окном (43-50%). Риск ишемического инсульта возрастает в

33 раза при экскурсии аневризматического выпячивания межпредсердной перегородки более 10 мм.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) - является редким осложнением ПМК (менее 2% случаев при длительном наблюдении, с ежегодной смертностью менее 1%) [484]. Вероятная причина ВСС – желудочковые тахикардии, принимая во внимание наличие сложных желудочковых эктопий при холтеровском мониторинговании, с наибольшей частотой при семейных формах ПМК. Кроме того, факторами риска ВСС у пациентов с ПМК являются наличие выраженной МР и систолической дисфункции ЛЖ. К сожалению, до сих пор остается неясным, влияет ли хирургическое вмешательство на МК на риск ВСС.

Частота ВСС при синдроме ПМК зависит от многих факторов, основными из которых являются электрическая нестабильность миокарда при наличии синдрома удлиненного интервала QT, желудочковых аритмий, сопутствующая МН, нейрогуморальный дисбаланс и др. факторы. ПМК является третьей по частоте (3-5%) причиной ВСС у спортсменов после врожденных аномалий коронарных артерий и ГКМП. По данным Bourdarias J. (1991) риск ВСС при отсутствии МР низкий и не превышает 0,02% в год, в то время как при сопутствующей МР увеличивается в 50-100 раз. В большинстве случаев ВСС у больных с ПМК носит аритмогенный генез, и обусловлена внезапным возникновением идиопатической желудочковой тахикардии (фибрилляции) или на фоне синдрома удлиненного интервала QT.

7.2.11. ПРОГНОЗ

Вопросам стратификации риска развития осложнений и ВСС при ПМК посвящена большая литература как у нас в стране, так и за рубежом. Ранее в основу первого варианта стратификации были положены клинические данные: возраст, мужской пол и наличие шума митральной недостаточности [485].

В соответствие с общепризнанными сегодня подходами стратификация риска при ПМК должна основываться прежде всего *на оценке степени выраженности митральной регургитации и определении толщины створок МК* [486]. При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность ВСС, эндокардита и церебральных эмболий, вероятность развития митральной недостаточности (26% vs. 3,1%;), разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма и такие пациенты могут быть отнесены к группе высокого риска. Большинство пациентов с ПМК, без признаков МД створок и МР менее II степени, могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом. Ожидаемая продолжительность жизни них соответствует таковой в общей популяции.

Средняя продолжительность жизни мужчин и женщин с ПМК не отличается от таковой в популяции в целом, что свидетельствует о хорошем прогнозе у подавляющего большинства подобных пациентов. Однако,

возрастная и особенно сердечно-сосудистая выживаемость пациентов с ПМК находится в зависимости от сопутствующих факторов риска (ФР) [487] (табл. 5.1.3).

Таблица 5.1.3

Факторы риска развития осложнений у пациентов с ПМК

Большие (первичные)
<ul style="list-style-type: none"> • митральная регургитация \geq II степени, • миксоматоз \geq 5 мм, • фракция выброса $<$ 50%;
Малые (вторичные)
<ul style="list-style-type: none"> • митральная регургитация I степени, • миксоматоз $<$ 5 мм, (т.е. 3-4 мм) • левое предсердие $<$ 40 мм, • «молотящая створка», • возраст \geq 50 лет • фибрилляция предсердий
<p><i>Примечание</i> – Группы риска осложнений:</p> <p>1 – Низкий риск – миксоматоз отсутствует (толщина створки $<$ 5 мм), МР 0-1;</p> <p>2 – <i>Средний риск</i> – один большой или два малых фактора риска;</p> <p>3 – <i>Высокий риск</i> – два больших или три и более малых фактора риска;</p> <p>4 – <i>Очень высокий риск</i> – два больших фактора риска у лиц старше 50 лет на фоне разрыва хорд или кардиомегалии или признаков ХСН</p>

Мультивариантный анализ показывает, что возраст, минимальная и стресс-индуцированная митральная регургитация являются независимыми предикторами прогрессии заболевания и неблагоприятных событий. Атриовентрикулярное ремоделирование с увеличением объема левого предсердия, конечно-диастолического и систолического объемов отмечается у 8,7 % больных с классическим ПМК. Первичный ПМК также можно назвать «болезнью с длительным латентным промежутком времени».

7.2.12. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение, проводимое при пролабировании клапанов, может быть медикаментозным и хирургическим в зависимости от наличия и тяжести регургитации.

В целом, подходы к лечению больных ПМК согласованы и изложены в недавно опубликованных рекомендациях АНА/АСС и РОК [443, 446, 462, 488] Большинству пациентов с ПМК может быть рекомендован обычный образ жизни и регулярные физические тренировки. В особенности это относится к пациентам, у которых ПМК не сопровождается клинической симптоматикой. При наличии изолированного ПМК отсутствуют противопоказания для беременности.

Бессимптомные пациенты с ПМК и пациенты с ПМК без МР могут клинически обследоваться каждые 3-5 лет. Повторное ЭхоКГ обследование не показано и выполняется только при выявлении признаков высокого риска при первичном ЭхоКГ обследовании, а также в случае появления симптомов, позволяющих предположить возникновение значимой МР или иного сердечно-сосудистого заболевания.

Пациенты с ПМК и жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию бета-блокаторами. В ряде случаев бывает достаточным отказ от таких стимуляторов как кофеин, алкоголь и курение. Ортостатическая симптоматика (постуральная гипотензия и сердцебиение) может быть уменьшена увеличением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут потребовать дополнительного лечения.

Есть все основания рекомендовать в таких случаях с учетом клинической картины регулярный прием биологически активных добавок, микро- и макроэлементов и витаминов, влияющих на метаболизм СТ. Среди них особое место занимают препараты магния, поскольку дефицит магния весьма распространен, а его роль в процессе коллагенообразования не вызывает сомнений. Несмотря на пока недостаточный уровень доказательности (С и D), в литературе имеются весьма убедительные данные об эффективности оротата магния для лечения ПМК и нередко сопутствующих ему вегетативных нарушений.

Медикаментозная терапия систолической дисфункции необходима пациентам с тяжелой МН при фракции выброса менее 60%, если им не планируется выполнение хирургического вмешательства. Она должна включать бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или сартаны и, возможно, антагонисты альдостерона (IIa класс показаний с уровнем доказательности C). Использование вазодилататоров не показано нормотензивным бессимптомным пациентам с тяжелой МН и сохранной фракцией выброса ЛЖ (III класс показаний с уровнем доказательности B).

Использование *антибиотиков для профилактики ИЭ* при всех манипуляциях, сопровождающихся бактериемией, показано пациентам с ПМК при наличии МР, утолщения створок, дилатации ЛЖ или ЛП.

В соответствии с рекомендациями АНА/АСС 2014 [488] в развитых странах пролапс *МК является наиболее частой причиной хронической первичной МР*, наряду с менее распространенными причинами (инфекционный эндокардит, заболевания соединительной ткани, ревматическую болезнь и радиационное поражение сердца).

ПМК имеет несколько критериев соответствия *хронической первичной МР* - патология ≥ 1 из компонентов клапана (створки, сухожильные хорды,

папиллярные мышцы, кольцо), вызывающая его функциональную недостаточность с систолической регургитацией крови из ЛЖ в левое предсердие (ЛП). Критерии оценки тяжести первичной МР приведены в табл. 5.1.4.[488].

Таблица 5.1.4.

Стадии первичной митральной регургитации

А	
Определение	Риск МР
Анатомия клапана	Пролапс МК легкой степени с нормальной коаптацией Утолщение МК легкой степени и ограничение движения створок
Трансклапанная гемодинамика	Отсутствие МР или небольшой поток центральной регургитации <20% отверстия ЛП по данным доплер-ЭхоКГ Vena contracta (перешеек регургитации) <0,3 см
Следствие	нет
Симптомы	нет
В	
Определение	Прогрессирующая МР
Анатомия клапана	Пролапс МК тяжелой степени с нормальной коаптацией Ревматические изменения клапана с ограничением движения створок и нарушением центральной коаптации Перенесенный инфекционный эндокардит
Трансклапанная гемодинамика	Поток центральной регургитации 20–40% отверстия ЛП или поздний систолический эксцентричный поток МР Vena contracta <0,7 см Объем регургитации <60 мл Фракция регургитации <50% ЭРО <0,40 см ² Степень по данным ангиографии 1–2+
Следствие	Небольшое увеличение ЛП Отсутствие увеличения ЛЖ Нормальное давление в легочной артерии
Симптомы	нет
С	
Определение	Бессимптомная тяжелая МР
Анатомия клапана	Пролапс МК тяжелой степени с нарушением коаптации Ревматические изменения клапана с ограничением движения створок и нарушением центральной коаптации Перенесенный инфекционный эндокардит Утолщение створок при радиационном поражении сердца

Трансклапанная гемодинамика	Поток центральной регургитации >40% отверстия ЛП или голосистолический эксцентричный поток МР Vena contracta $\geq 0,7$ см Объем регургитации ≥ 60 мл Фракция регургитации $\geq 50\%$ ЭРО $\geq 0,40$ см ² Степень по данным ангиографии 3–4+
Следствие	Умеренно выраженное или значительное увеличение ЛП Увеличение ЛЖ Повышенное давление в легочной артерии может быть выявлено в покое или при нагрузке С1: ФВ ЛЖ >60% и КСР <40 мм С2: ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ и КСР ≥ 40 мм
Симптомы	нет
D	
Определение	Симптомная тяжелая МР
Анатомия клапана	Пролапс МК тяжелой степени с нарушением коаптации Ревматические изменения клапана с ограничением движения створок и нарушением центральной коаптации Перенесенный инфекционный эндокардит Утолщение створок при радиационном поражении сердца
Трансклапанная гемодинамика	Поток центральной регургитации >40% отверстия ЛП или голосистолический эксцентричный поток МР Vena contracta $\geq 0,7$ см Объем регургитации ≥ 60 мл Фракция регургитации $\geq 50\%$ ЭРО $\geq 0,40$ см ² Степень по данным ангиографии 3–4+
Следствие	Умеренно выраженное или значительное увеличение ЛП Увеличение ЛЖ Повышенное давление в легочной артерии
Симптомы	Снижение толерантности к физическим нагрузкам Одышка при физических нагрузках

Примечания: КСР – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; ФВ – фракция выброса; ЭРО – эффективное регургитационное отверстие.

У молодых людей чаще выявляется тяжелая миксоматозная дегенерация с большой избыточностью как передней, так и задней створки и хорд (синдром Барлоу). У пожилых преобладает фиброэластиновая недостаточность, следствием которой являются разрывы хорд. Дифференциация этих двух причин имеет большое значение при оперативном вмешательстве.

Современные рекомендации по хирургическому ведению пациентов с первичной митральной недостаточностью представлены в табл. 5.1.5.

Таблица 5.1.5

Рекомендации по хирургическому лечению первичной митральной недостаточности АНА/АСС (2014)

Рекомендация	Класс показаний	Уровень доказательности
Хирургическое вмешательство рекомендована симптомным пациентам с хронической тяжелой первичной МР (стадия D) и ФВ ЛЖ >30%	I	B
Операция на митральном клапане рекомендована бессимптомным пациентам с хронической тяжелой первичной МР и дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 30–60% и/или КДР ЛЖ \geq 40 мм, стадия C2)	I	B
Пластика МК более предпочтительна по сравнению с ПрМК у пациентов с хронической тяжелой первичной МР, ограниченной задней створкой, которым показано хирургическое лечение	I	B
Пластика МК более предпочтительна по сравнению с ПрМК у пациентов с хронической тяжелой первичной МР, с вовлечением передней створки или обеих створок, которым показано хирургическое лечение, в случае, когда успешная и надежная пластика может быть выполнена	I	B
Пластика МК или ПрМК показаны пациентам с хронической тяжелой первичной МР, которым проводится операция на сердце по другим причинам	I	B
Выполнение пластики МК целесообразно у бессимптомных пациентов с хронической тяжелой первичной МР (стадия C1) с сохраненной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ >60% и КСР ЛЖ <40 мм), у которых вероятность успешной и надежной пластики без резидуальной МР >95% при ожидаемой смертности <1%	IIa	B
Выполнение пластики МК целесообразно у бессимптомных пациентов с хронической тяжелой неревматической первичной МР (стадия C1) с сохраненной функцией ЛЖ, которые имеют высокую	IIa	B

вероятность успешной и надежной пластики и 1) вновь возникшую фибрилляцию предсердий или 2) повышенное давление в легочной артерии в покое (систолическое артериальное давление в легочной артерии >50 мм рт.ст.)		
Выполнение пластики МК целесообразно у пациентов с хронической первичной МР средней тяжести (стадия В), которым проводится операция на сердце по другим причинам	Па	С
Операция на МК может быть рассмотрена у симптомных пациентов с хронической тяжелой первичной МР и ФВ ЛЖ ≤30% (стадия D)	Пб	С
Выполнение пластики МК может быть рассмотрено у пациентов с ревматическим поражением МК, которым показано хирургическое лечение, если надежность и успешность пластики вероятна или возможность длительной антикоагулянтной терапии сомнительна	Пб	В
Выполнение транскатетерной пластики МК может быть рассмотрено у тяжелых симптомных пациентов (СН III/IV класса по NYHA) с хронической тяжелой первичной МР (стадия D), у которых ожидаемая продолжительность жизни является целесообразной, но операционный риск вследствие тяжелой сопутствующей патологии – очень высокий	Пб	В
ПрМК не должно выполняться с целью лечения изолированной тяжелой первичной МР, ограниченной менее чем одной половиной задней створки, за исключением случаев, когда делалась попытка выполнения пластики МК, и она была безуспешной	III: вред	В

Примечания: КСР – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; ПрМК – протезирование митрального клапана; ФВ – фракция выброса.

В отличие от предыдущих рекомендаций не подтвержден высокий уровень доказательности в отношении эффективности хирургической реконструкции МК для пациентов с сохраненными ФВ и конечным систолическим объемом ЛЖ.

Необходимо иметь в виду, что больные с ПМК, сочетающимся с признаками системного вовлечения СТ, и гемодинамически значимой МР, как правило, склонны к быстрому прогрессированию сердечной недостаточности, развитию легочной гипертензии, фибрилляции предсердий и имеют высокий

риск ВСС. В силу сказанного пациенты с выраженными признаками СВСТ, даже при условии адекватно выполненного первичного оперативного вмешательства, могут рассматриваться как пациенты высокого риска повторного хирургического вмешательства в результате прогрессирования основного заболевания.

Рекомендации по ведению пациентов с первичной и вторичной МР суммированы в рис. 5.1.14.

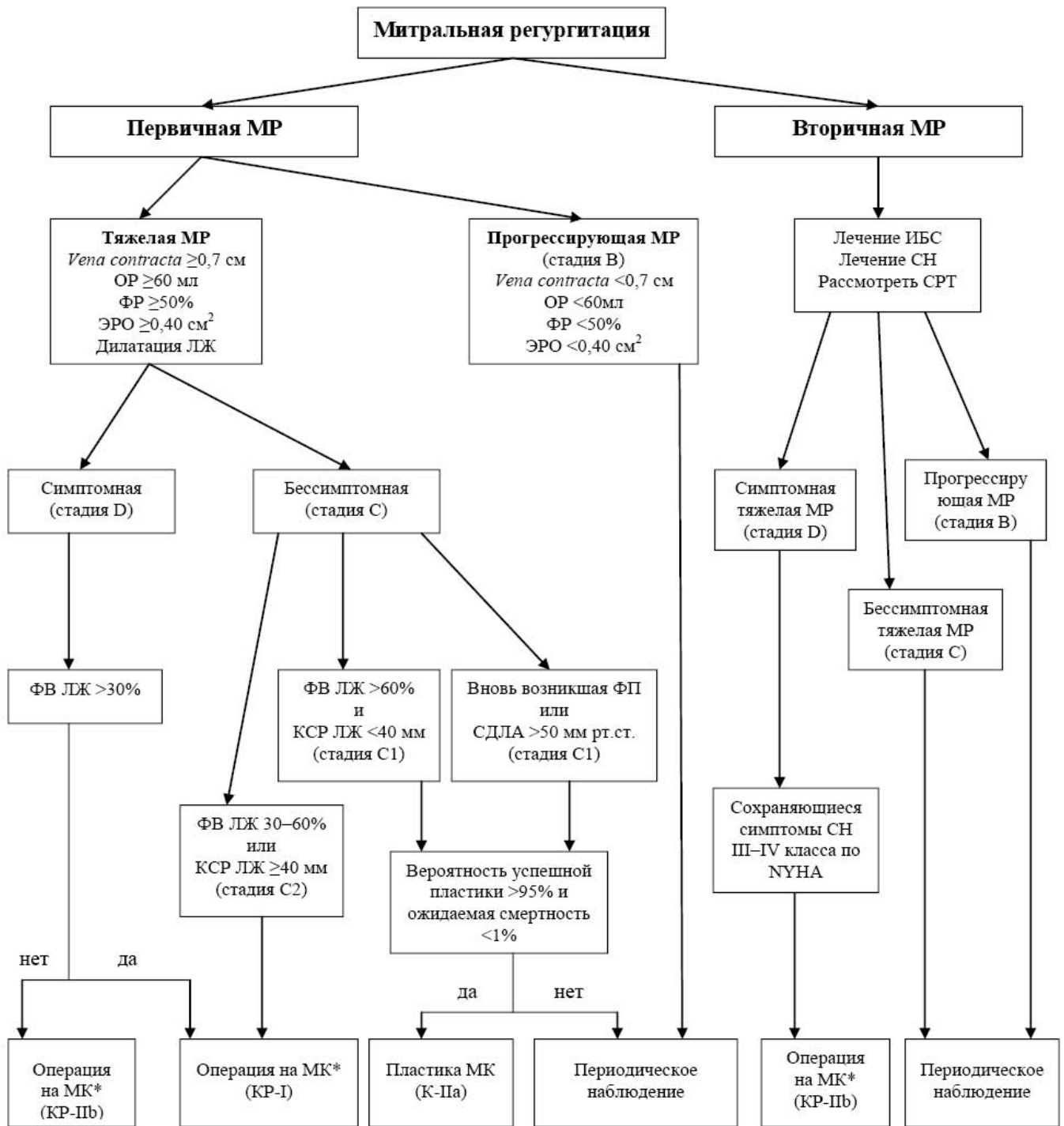


Рис. 5.1.14 - Показания к хирургическому лечению

Примечания: * – пластика МК предпочтительнее протезирования; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; КСР – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; ОР – объем регургитации; СН – сердечная недостаточность; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; ФР – фракция регургитации; ЭРО – эффективное регургитационное отверстие; КР – класс рекомендаций.

Ключевые положения:

- Вариативность распространенности ПМК обусловлена изменениями в эхокардиографической диагностике с учетом эволюции представлений о трехмерной структуре кольца митрального клапана и подходов к эхокардиографической диагностике.
- ПМК классифицируется с нескольких позиций: 1. генетической детерминированности; 2. по степени системного вовлечения СТ; 3. Эхокардиографическая; 4. объединяющая морфологические и эхокардиографические данные.
- Основным методом диагностики ПМК является ЭхоКГ, при выполнении которой следует учитывать анатомические особенности МК и использовать современные подходы инструментальной диагностики
- На сегодняшний день не устранены разногласия по количественному эхокардиографическому критерию минимального пролапса МК, и требуется дальнейшее уточнение клинической значимости отдельных вариантов ПМК
- Современные рекомендации АНА/АСС 2014 не подтверждают высокого уровня доказательности в отношении эффективности хирургической реконструкции МК для пациентов с сохраненными ФВ и конечным систолическим объемом ЛЖ.

7.3. ПРОЛАБИРОВАНИЕ СТВОРОК АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

7.3.1. АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Клапанный аортальный комплекс является объемной структурой воронкообразной или цилиндрической формы, состоящей из трех синусов (синусы Вальсальвы), трех межстворчатых треугольников Генле, трех полулунных створок (правая и левая коронарные и некоронарная (задняя)) и фиброзного кольца (рис. 5.2.1).

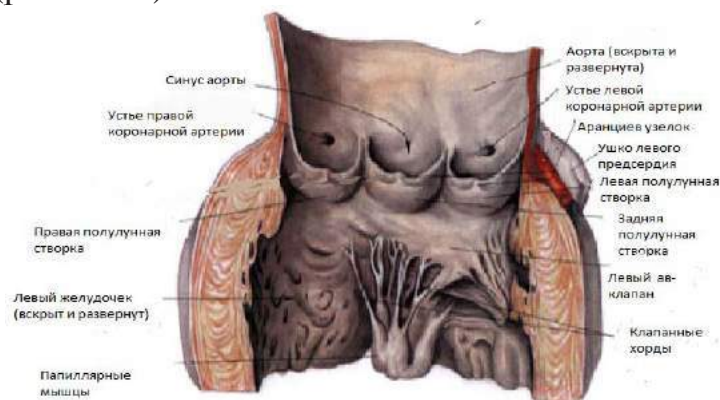


Рис. 5.2.1 - Анатомия аортального клапана (пояснения в тексте)

Проксимальной и дистальной границами клапанного комплекса являются вентрикуло-аортальное и синотубулярное соединения. Три полулунные створки крепятся к кольцу клапана; они треугольной формы; на кончике каждой из них имеется небольшой фиброзный узелок (Аранциев узелок), обеспечивающий плотную коаптацию кончиков створок. Линия коаптации полулуний проходит чуть ниже свободного края створки [489]. Все три полулуния равны по площади, но в нормально функционирующем клапане может наблюдаться и легкая асимметрия полулуний (разница больше 5% по площади двух или всех трех полулуний) [490]. Более подробно аспекты асимметрии створок изложен в разделе АТАК.

Гистологически аортальные полулуния состоят из трех слоев: фиброэластиновый (плотный слой, составляющий желудочковую поверхность полулуния), богатый протеогликанами средний слой и тонкий фиброэластиновый слой (составляющий артериальную поверхность). При миксоматозной дегенерации АК отмечаются утолщение среднего слоя с накоплением кислых мукополисахаридов и нарушение целостности фиброэластинового слоя, что приводит к формированию пролапса полулуний [491].

7.3.2. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Основной причиной пролабирования створок аортального клапана (ПАК) являются ННСТ. В частности, миксоматозное изменение полулуний АК с удлинением свободных краев и увеличением поверхности наблюдается при синдроме Марфана [492]. Также пролабирование АК может сопутствовать процессу миксоматозной дегенерации МК [493].

Пролабирование полулуний АК часто наблюдается при двустворчатом АК (пролабирует преимущественно большая створка), что может быть основным механизмом аортальной регургитации (АР) при отсутствии кальциноза полулуний. Причем вероятность пролабирования выше при вертикально, нежели горизонтально ориентированных комиссурах [494].

Формирование пролапса АК также может быть обусловлено врожденным пороком сердца — дефектом межжелудочковой перегородки, приводящим к недостаточной поддержке аортального клапана. При субаортальном мышечном дефекте в отверстие дефекта пролабирует правое коронарное полулуние, при перимембранозном — некоронарное [495]. В некоторых случаях дефект может прикрываться аневризматически изменённым синусом Вальсальвы с его последующим разрывом [496]. В плане дифференциального диагноза следует учитывать возможность развития ПАК вследствие травмы грудной клетки.

7.3.3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

В общей популяции распространенность ПАК составляет около 1,2% [18]. У большинства пациентов выявляют и другую клапанную и сосудистую патологию: бicuspidальный АК, ПМК, синдром Марфана с дилатацией корня аорты. Значительно чаще ПАК встречается в сочетании с ПМК – 10 – 20% [5]. При сочетании пролапса двух клапанов характерно пролабирование обеих створок митрального и не менее двух створок трикуспидального клапана [18].

7.3.4. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

В норме при визуализации AoК по длинной оси парастернально коаптация его створок происходит вертикально посередине расстояния между синусами Вальсальвы и горизонтально посередине отрезка между вентрикуло-аортальным соединением и синотубулярной частью корня аорты. Сами створки не опускаются в диастолу ниже фиброзного кольца аортального клапана.

Пролапс створок AoК представляет их диастолический прогиб в сторону выходного тракта левого желудочка более 1 мм от линии фиброзного кольца [497].

В целом, любой диастолический прогиб створки ниже фиброзного кольца Аок в сторону выносящего тракта левого желудочка при условии корректного выведенной позиции может расцениваться как пролапс. Однако, пролабирование менее 1 мм даёт большую операторозависимую погрешность измерения за счёт толщины створки и не учитывает анатомические вариации нормального строения аортального клапана в популяции [498].

Диагностируется ПАК при проведении Эхо-КГ в парастернальном продольном сечении при смещении свободного края одного или больше полулуний ниже уровня кольца АК, но хорошо выявляется и в сечении по короткой оси на уровне выносящего тракта ЛЖ непосредственно ниже уровня клапана. При этом появляется круглая или овальная структура в проекции одного или более полулуний [499, 500].

ПАК может быть полным или частичным (рис. 5.2.2). При частичном ПАК в выносящий тракт ЛЖ пролабирует только дистальная часть полулуния (А), при этом формируется его изгиб (ясно видим в продольной позиции или позиции по короткой оси). При полном ПАК пролабирует вся створка (В).

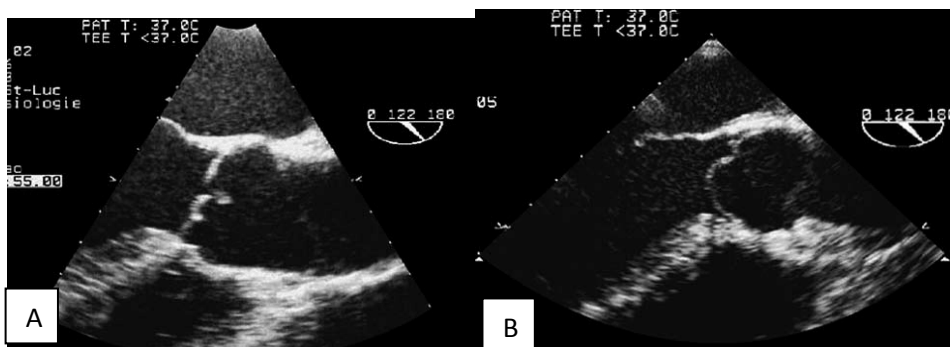


Рис. 5.2.2. - Чреспищеводная эхокардиография при частичном (А) и полном (В) ПАК (заимствовано из AllenM.N., 1999) [501]

Также пролабировать может одна или несколько створок. Если пролабирует одна створка, то оценка проводится по отношению к нормальным створкам и в большинстве случаев не вызывает диагностических затруднений. Если пролабирует несколько створок, то заподозрить пролабирование можно по смещению зоны коаптации створок в сторону фиброзного кольца Аок. Это непросто оценить, т.к и нормальные створки могут быть незначительно, равномерно и симметрично смещены ниже фиброзного кольца, не изменяя свою коаптацию. Если пролабируют все три створки равномерно, то значимой аортальной регургитации временно может не быть, однако зона коаптации при этом смещена, а длина коаптации уменьшена.

При проведении ЧП-Эхо-КГ (рис. 5.2.3 (А) и (В)) можно более точно оценить толщину полулуний, уровень и длину их коаптации, наличие пролапса с локализацией зоны пролабирования, анатомию корня аорты (в сечении по

длинной оси), а также симметрию корня аорты и наличие избыточной ткани полулуний (в сечении по короткой оси).

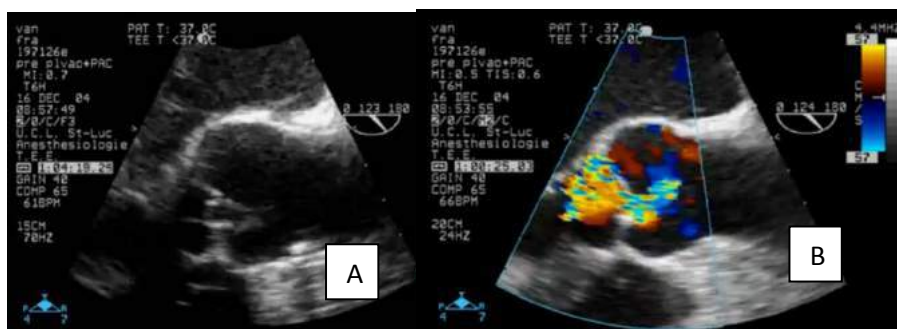


Рис. 5.2.3 - Пациент П. – частичный пролапс некоронарной створки AoК (А) и эксцентричная струя регургитации (В) створки AoК при ЧП- ЭхоКГ

Вместе с тем, в отличие от ПМК, для пролапса AoК, а также других клапанов, не разработаны нормативы толщины и длины створок, которые позволили бы не только с помощью визуальной оценки, но и количественно судить о наличии или отсутствии миксоматоза створок.

С помощью цветовой доплерографии определяется направление струи регургитации в выносящем тракте ЛЖ – наличие эксцентричной струи свидетельствует о пролапсе одного или более полулуний [499]. Однако, эксцентричность струи регургитации может ограничивать количественную оценку аортальной регургитации с использованием «vena contracta» и PISA. Визуальная оценка струи AP в выносящем тракте ЛЖ может ввести в заблуждение исследователя и привести к недооценке степени аортальной недостаточности из-за «расплющивания» струи регургитации о стенку ЛЖ. Окончательная количественная оценка ПАК проводится при хирургическом вмешательстве [498].

Таким образом, эхокардиографические особенности пролапса створок AoК включают три основных признака [10]:

- 1) эксцентричность струи аортальной регургитации в противоположном направлении от пролабирующей створки;
- 2) визуализация створок клапана ниже уровня кольца аорты во время диастолы;
- 3) уменьшение длины коаптации створок AoК.

7.3.5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Пролапс АК не сопровождается какой - либо специфической клинической симптоматикой. При появлении значимой АР на первый план выступают признаки хронической сердечной недостаточности [490].

При объективном исследовании следует обращать внимание на выявление костных признаков, характерных для марфаноподобного фенотипа и марфаноидной внешности [502].

Аускультативно выявляются ослабление второго тона и убывающий диастолический шум в проекции АК [495].

7.3.6. ТЕЧЕНИЕ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Пролапс АоК в отсутствие дилатации корня аорты является одной из частых причин развития АР, чаще не более 1 степени, которая не выходит за пределы выходного тракта ЛЖ [497]. Данный тип нарушения внутрисердечной гемодинамики с изолированной аортальной недостаточностью долго бывает компенсирован [499]. Увеличению степени пролапса, АР способствует прогрессирование миксоматозной дегенерации, фиброза, кальциноза АоК.

Другим осложнением ПАК может быть фенестрация АК, приводящая к формированию тяжелой АР и необходимости хирургического вмешательства (закрытие перикардальной заплаткой) [491]. Молотящая створка АК (следствие разрыва либо отрыва хорды) является еще одним закономерным, но редким осложнением миксоматозно измененного ПАК [499].

7.3.7. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА.

Пролапс АоК требует коррекции только при появлении тяжелой АР с соответствующей симптоматикой или систолической дисфункцией ЛЖ (I класс) [503] (рис 5.2.4 и табл. 5.2.1).

Таблица 5.2.1

Показания для хирургического лечения при гемодинамически значимой аортальной регургитации (А) и заболевания корня аорты (В) (независимо от тяжести аортальной регургитации)

	Класса	Уровень
А. Показания для хирургического лечения при значимой аортальной регургитации		
Операция показана симптомным пациентам	I	В
Операция показана асимптомным пациентам с ФВЛЖ	I	В

$\leq 50\%$		
Операция показана пациентам после АКШ, или перенесшим оперативное вмешательство на восходящей аорте или других клапанах	I	C
Оперативное вмешательство должно быть рассмотрено у асимптомных пациентов с ФВ > 50%, но с тяжелой дилатацией ЛЖ: КДД ЛЖ > 70 мм, или КСД ЛЖ > 50 мм или КСД ЛЖ > 25 мм/м ² ППТ	IIa	C
В. Показания для хирургического лечения при болезнях корня аорты (независимо от тяжести АР)		
Хирургическое лечение показано пациентам, которые имеют заболевания корня аорты с максимальным диаметром восходящей аорты ≥ 50 мм	I	C
Хирургическое лечение показано пациентам с заболеваниями корня аорты с максимальным диаметром восходящей аорты: ≥ 45 мм для пациентов с синдромом Марфана, имеющих факторы риска ≥ 50 мм для пациентов с бicuspidальным клапаном с факторами риска ≥ 55 мм для прочих категорий пациентовd	IIa	C

a Класс рекомендации.

b Уровень доказательности

c Семейная история диссекции аорты и/или увеличение размера аорты 2 мм в год, тяжелая аортальная или митральная регургитация, планируемая беременность

d Коарктация аорты, артериальная гипертензия, семейная история диссекции или расширения аорты 2 мм/год

(АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДД – конечный диастолический размер; КСД – конечный систолический размер; ППТ – площадь поверхности тела) **ДОБАВИЛА КУРСИВ**

Для коррекции ПАК используются следующие хирургические техники: пликация створок, треугольная резекция и ресуспендирование створок непрерывным швом из гортекса. Все они показали хорошие кратко- и среднесрочные результаты с минимальной интрагоспитальной смертностью и низкой потребностью в повторной операции даже при наличии значимого сопутствующего пролапса других клапанов сердца [504].

7.3.8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ННСТ, в частности миксоматозные изменения АОК при синдроме Марфана, являются ведущей причиной пролабирования створок аортального клапана, часто сочетаясь с миксоматозной дегенерацией МК.
- Вместе с тем, для пролапса АОК не разработаны нормативы толщины и длины створок, которые позволили бы не только с помощью визуальной оценки, но и количественно судить о наличии или отсутствии миксоматоза створок.
- Пролапс АОК в отсутствие дилатации корня аорты является одной из частых причин развития АР, но требует коррекции только при появлении тяжелой АР с соответствующей симптоматикой или систолической дисфункцией ЛЖ.

7.4. ПРОЛАПС ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА

7.4.1. АНАТОМИЯ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА

Трикуспидальный клапанный комплекс включает: три створки (переднюю, заднюю и септальную), хорды, папиллярные мышцы, фиброзное кольцо и миокард ПП и желудочка.

Папиллярных мышц может быть от 2 до 9. Анатомически чаще встречаются три (септальная, передняя и задняя) или две папиллярные мышцы (септальная и передняя). Задняя может отсутствовать или быть гипотрофичной. Передняя крепится к модераторному пучку, иногда имитируя тромб верхушки ПЖ или новообразование.

Все папиллярные мышцы имеют хорды, крепление которых очень вариабельно. Так, до 50% случаев хорды передней мышцы крепятся только к передней створке [505]. Кроме того, дополнительные хорды к створкам ТК могут отходить от свободной стенки ПЖ и модераторного тяжа [506]. При ПТК может наблюдаться удлинение хорд ТК, что часто ассоциируется с миксоматозной дегенерацией самих створок [507].

Функционирование ТК зависит от координации функции всех этих компонентов. Передняя створка — самая большая, следующей по величине является задняя, состоящая из нескольких гребней; септальная створка — наименьшая, она отходит непосредственно от части кольца ТК, расположенной выше межжелудочковой перегородки [2].

Чаще всего наблюдается пролапс передней, реже — септальной и задней створок. Сами створки при этом могут быть удлинены, при миксоматозной дегенерации — утолщены, избыточны.

Кольцо ТК имеет сложную трехмерную структуру и отличается от более симметричной седловидной формы кольца МК. По данным трехмерной ЭхоКГ, кольцо ТК имеет эллипсоидную форму с более низколежащими (ближе к верхушке) заднесептальным и более высоколежащим переднесептальным участком (рис. 5.3.1) [508].

мм

Рис. 5.3.1 - Трехмерная модель кольца ТК (заимствовано из Shapiro L.M. et. al., 1985) [509]. А – передний сегмент кольца. L–латеральный сегмент кольца. Р –задний сегмент кольца. S–септальный сегмент кольца.

При пролапсе дилатация кольца ТК выражена даже больше, чем при легочной гипертензии и ишемической трикуспидальной регургитации. Кольцо

при этом приобретает более округлую форму, растягиваясь преимущественно в септально-латеральном направлении.

7.4.2. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время, нет данных о роли самостоятельных генных локусов в формировании ПТК. Он может быть одним из частных проявлений самых разных ННСТ (прежде всего синдрома Марфана), сопутствовать ПМК [510, 511].

Формирование ПТК возможно при отсутствии его миксоматозного поражения, чему способствуют особенности строения ТК. В частности, большая длина зоны смыкания створок, наличие большого количества групп хорд, гребенчатое строение задней створки [3].

7.4.3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

УБРАЛА ВЫДЕЛЕНИЕ Распространенность ПТК по данным ряда больших аутопсийных исследований соответствует таковой при ПМК и составляет от 0,3 до 3,2% [512, 513]. В отобранных группах она, соответственно, больше. Так, среди пациентов с изолированной трикуспидальной недостаточностью, ПТК по данным аутопсии был выявлен в 16% случаев [514], среди мужчин призывного возраста – 7,7% [9]. При наличии первичного ПМК вовлечение в процесс миксоматозной дегенерации трикуспидального клапана, по данным аутопсии, может достигать 33-40% [515].

В целом, ПТК можно считать относительно редким эхокардиографическим феноменом, который чаще всего ассоциируется с ПМК. Так, по данным Morganroth J. et al. (1980) [7], при ЭхоКГ-исследовании ПТК выявляется у 50% лиц с ПМК. Исследования Ribeiro C.L. (1989) [6] в 92% случаев выявили пролапс септальной, в 43% - передней створки ТК и в 15% - задней створки. У лиц молодого возраста и подростков в ходе популяционного ЭхоКГ-исследования ПТК также достоверно чаще встречался при ПМК (7,1%), чем без него (0,4%; $p < 0,001$). При этом у девушек ПТК при ПМК встречается в три раза чаще, чем у юношей [516].

При использовании минимального диагностически значимого уровня пролабирования по аналогии с ПМК - прогибание створок более 2 мм - распространенность ПТК в популяции лиц молодого возраста составила 1,7% (4 субъекта из выборки в 234 человека) [517, 518].

7.4.4. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Эхокардиографическая диагностика ПТК затрудняется отсутствием четких критериев (например, глубина пролабирования, достаточная для

постановки диагноза), невозможностью визуализации из стандартных сечений всех трех створок одновременно [519].

При ТТ Эхо-КГ пролапс ТК диагностируют при арковидном смещении створок ТК выше уровня его кольца в трёх позициях: парастеральной, апикальной и субкостальной.

При этом используют четырёх-камерные сечения для апикальной и субкостальной позиций, и сечения по короткой оси АК парастеральной и субкостальной позиций для визуализации передней и септальной створок ТК (рис. 5.3.2).

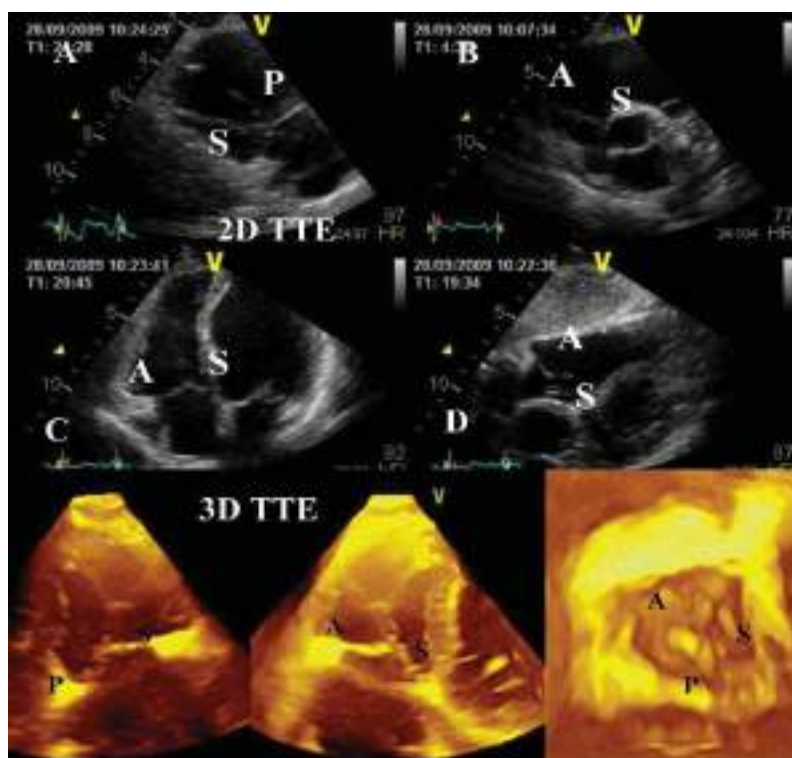


Рис. 5.3.2 - 2D и 3D эхокардиографическая визуализация ТКК: (А) парастеральная позиция по длинной оси; (В) парастеральная позиция по короткой оси на уровне АОК; (С) апикальная четырехкамерная позиция; (D) субкостальный доступ. А – передняя створка; S септальная створка; Р – задняя створка [1].

Выведение парастеральной позиции длинной оси приточного отдела ПЖ достигается наклоном датчика от стандартного парастерального сечения по длинной оси ЛЖ вниз и медиально с одновременной ротацией датчика по часовой стрелке. При этом сечение проходит через высоко лежащие точки ТК. Использование этого доступа позволяет повысить специфичность диагностики

ПТК вследствие сложного пространственного строения ТК и невозможности визуализации трёх створок одновременно.

При использовании для диагностики ПТК четырех-камерного верхушечного сечения (рис. 5.3.3), плоскость которого проходит через низколежащие точки кольца ТК, повышается вероятность ложноположительного заключения о наличии ПТК. Такое изолированное смещение створок за линию кольца ТК, видимое в четырехкамерной верхушечной позиции, является основной причиной его гипердиагностики.



Рис. 5.3.3 - Пролапс МК и ТКК. У обоих клапанов пролабирует более одной створки (ТТ Эхо-КГ, апикальная четырех-камерная позиция).

Рекомендуется использовать все доступные и максимально перпендикулярные кольцу ТК сечения из возможных описанных доступов [520].

При проведении Эхо-КГ возможно также измерение диаметра кольца ТК, которое может значительно расширяться при ПТК. У взрослых в норме его КСД не должен превышать 28 ± 5 мм. Дилатации кольца ТК соответствует диаметр более 35 мм или индексированный диаметр 22 мм/м^2 [1].

Для оценки регургитации на ТКК (в большинстве случаев она легкая и не коррелирует с выраженностью пролапса) цветное доплеровское исследование следует проводить, по меньшей мере, в двух ортогональных сечениях [521]. Выполняется:

- 1) измерение перешейка регургитации (vena contracta);
- 2) расчёт регургитирующего объёма, фракции регургитации и эффективной площади отверстия ТК по PISA (proximalis isovelocity surface area),
- 3) оценка направления струи регургитации и расчёта её площади по отношению к площади ПП.

Ограничениями данных количественных методик оценки тяжести трикуспидальной недостаточности могут являться выраженная эксцентричность струи регургитации при пролапсе и множественные, разнонаправленные потоки трикуспидальной регургитации.

Погранично умеренная и тяжелая регургитация на ТКК подтверждается выявлением ретроградного кровотока в систолу при импульсном доплеровском исследовании печеночных вен и служит дифференциально-диагностическим признаком тяжести трикуспидальной недостаточности [522].

Позднесистолическая трикуспидальная регургитация не является патогномоничным признаком ПТК и может наблюдаться у здоровых лиц [15].

Эхокардиографический дифференциальный диагноз при пролапсе ТК включает следующие нозологии [523]:

- малые формы аномалии Эбштейна;
- травматическое повреждение клапанного аппарата ТК;
- аритмогенная дисплазия ПЖ.

При миксоматозе ТК с его пролапсом необходимо проводить дифдиагноз:

- с эндокардитом ТКК (рис. 5.3.4);
- карциноидной болезнью сердца;
- ревматической болезнью сердца;
- лекарственно-индуцированной сердечной вальвулопатией.

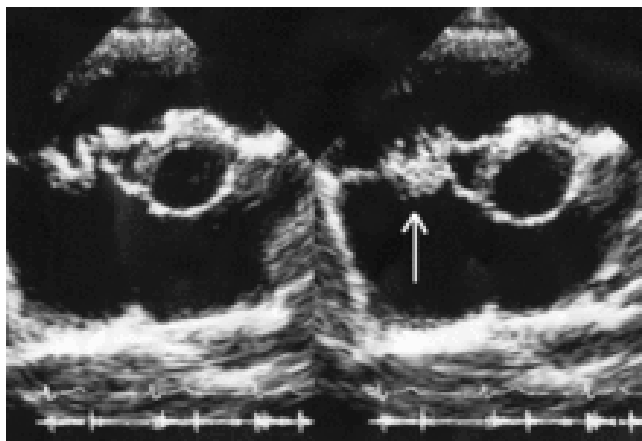


Рис. 5.3.4. - Инфекционный эндокардит ТК, имитирующий «псевдомиксоматоз»

С целью дифференциального диагноза, при недостаточной визуализации трансторакально, используется 2D-ЧПЭхоКГ [18]. Использование в режиме реального времени 3D-ЧПЭхоКГ, в отличие от других доступов и методик эхокардиографии, позволяет одновременно визуализировать все три створки ТК в диагностически сложных случаях и перед оперативными вмешательствами.

7.4.5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У пациентов с ПТК появление жалоб следует ожидать при развитии выраженной изолированной трикуспидальной недостаточности. При этом на первое место выходят такие неспецифические симптомы, как быстрая утомляемость, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, могут появиться признаки правожелудочковой сердечной недостаточности [524].

По сравнению с ПМК для лиц с ПТК характерны более позднее развитие симптомной ХСН при большей частоте неврологической симптоматики и наджелудочковых нарушений ритма [525].

Аускультативная картина при ПТК трудноотличима от таковой при ПМК. Однако систолический клик и систолический шум смещаются ко второму тону сразу после глубокого вдоха или приседания, тогда как при ПМК данные изменения аускультативной картины проявляются лишь после нескольких ударов сердца [526].

Пролапс ТКК может протекать как без существенных системных проявлений, так и с выраженными признаками вовлечения СТ. Такие пациенты могут иметь астеническое телосложение, низкий индекс массы тела, недостаточно развитую мускулатуру. Нарушения терморегуляции и вегетативная дисфункция нередко ведут к появлению бледности и мраморного рисунка кожи. Наиболее характерными изменениями скелета являются арахнодактилия, арковидное небо, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки. Часто выявляются различные нарушения осанки, сколиотическая деформация позвоночника, крыловидные лопатки и плоскостопие, а также синдром прямой спины [21, 527].

7.4.6. ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Течение немиксоматозного ПТК считается относительно благоприятным. При данной патологии риск формирования тяжелой трикуспидальной недостаточности, требующей хирургической коррекции, низок. Прогрессирование миксоматоза ТКК может протекать в рамках основного заболевания, таких как синдром Марфана, миксоматозный ПТК, с формированием значимой трикуспидальной недостаточности, которая без соответствующей коррекции может со временем прогрессировать, приводя к утяжелению симптоматики (слабость, снижение толерантности к физической нагрузке), появлению бивентрикулярной сердечной недостаточности и смерти [528].

Тяжесть трикуспидальной регургитации является маркером худшей выживаемости пациентов вне зависимости от других показателей, таких как, например, фракция выброса ЛЖ [20].

В отличие от ПМК, из-за отсутствия ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований, не разработано критериев основанных на морфологии створок трикуспидального клапана, которые могли бы служить для стратификации риска при ПТК.

Выраженный (миксоматозный) ПТК может быть маркером более тяжелого поражения клапанного аппарата при ННСТ (в частности, при синдроме Марфана) и более плохого прогноза при сопутствующем ПМК [21].

7.4.7. ЛЕЧЕНИЕ

Вопросы терапии при ПТК отдельно не разработаны [529] (ACC/AHA, 2006). Нет сомнений, что при ПТК с профилактической и лечебной целью могут использоваться препараты, влияющие на метаболизм соединительной ткани. Хирургическая коррекция возможна лишь при наличии тяжелой трикуспидальной регургитации [530] (рекомендации ESC/EACTS, 2012) в сочетании с соответствующей симптоматикой (IIa класс) и/или необходимостью коррекции патологии митрального клапана (I класс). Наиболее часто используются различные варианты аннулопластики ТК, позволяющие уменьшить диаметр кольца и тем самым улучшить смыкание створок ТК [6].

7.4.8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ КЛЮЧЕВЫЕ ПОЗИЦИИ

- ПТК в целом относят к относительно редким эхокардиографическим феноменам, чаще выявляемого в ассоциации с ПМК. Он может быть частным проявлением различных ННСТ, прежде всего синдрома Марфана.
- В настоящее время отсутствуют критерии морфологических изменений створок ТКК, которые могли бы служить для стратификации риска при его пролапсе.
- Эхокардиографическая диагностика ПТК затруднена из-за невозможности визуализации из стандартных сечений всех трех створок одновременно.
- Немиксоматозный ПТК при отсутствии умеренной или тяжелой трикуспидальной регургитации, по аналогии с ПМК, может быть отнесен к категории низкого риска.

7.5. ПРОЛАБИРОВАНИЕ КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В соответствии с имеющимися данными пролапс клапана легочной артерии (ПКЛА) в настоящее время не позиционируется как самостоятельная, клинически значимая, клапанная патология. Наблюдается ПКЛА преимущественно при миксоматозной дегенерации полулуний, которая в свою очередь формируется лишь как сопутствующее состояние при каком-либо моногенном ННСТ, например, синдроме Марфана или ПМК [531].

Анатомия пульмонального клапана представлена на рис. 5.4.1.

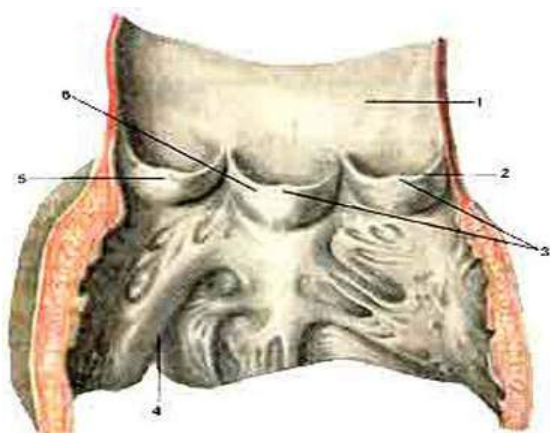


Рис. 5.4.1. - Легочный ствол и правый желудочек в разрезе с разворотом в стороны. 1-легочный ствол (вскрыт и развернут); 2-передняя полулунная заслонка; 3-узелки полулунных заслонок (Аранциевы узелки); 4-правый желудочек (вскрыт и развернут); 5-правая полулунная заслонка; 6-левая полулунная заслонка.

Пульмональный клапан состоит из трех полулунных створок — передней, левой и правой (рис. 5.4.1). Каждая из них состоит из центрального слоя коллагена (*lamina fibrosa*) с утолщением на кончике (Аранциев узелок). Эндокардиальный слой полностью покрывает фиброзный с желудочковой и артериальной поверхности. Полулуния КЛА крепятся к фиброзному кольцу, над которым имеется расширение проксимальной части легочной артерии (синусы Вальсальвы). Аналогично строению аортального клапана у пульмонального клапана имеется синотубулярная зона [532].

7.5.1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Сведения о распространенности ПКЛА в общей популяции немногочисленны и по данным Эхо-КГ исследования составляют не более 0,5% [533] [534] возрастая у мужчин молодого возраста 4,2% [535]. По данным аутопсийных исследований известно, что при наличии ПМК вовлечение в процесс миксоматозной дегенерации пульмонального клапана составляет 10% (без его клинически значимой прижизненной дисфункции) [536, 531].

7.5.2. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

В целом, оценка морфологии и степени недостаточности КЛА сложная, стандарты не всегда применимы. ЭхоКГ-диагностику ПКЛА выполняют в парастернальном доступе в сечении по короткой оси на уровне Аок.

При пролапсе выявляется диастолический прогиб полулуний ПК в выносящий тракт ПЖ за уровень фиброзного кольца клапана. Для правильной диагностики ПКЛА позиция должна быть максимально продольной по отношению к легочной артерии и выносящему тракту правого желудочка, а прогиб - строго перпендикулярным фиброзному кольцу, т.е. линии, соединяющей точки крепления полулуний клапана к стенкам.

Трансторакальная оценка КЛА менее эффективна, чем других клапанов сердца. Причинами являются:

- плохое акустическое окно за счёт узких межреберий и наслаения легочной ткани, особенно у пациентов с недостаточной общей визуализацией;
- меньшая, чем у Аок, толщина створок КЛА из-за более низкого давления в правых отделах по сравнению с системным давлением;
- возможность визуализировать одновременно только одну или две створки клапана из трёх.

Как правило, чаще это передняя створка (ближе к внешней стороне) и, в зависимости от наклона датчика, правая или левая (ближе к Аок). Если одновременно с КЛА удаётся визуализировать ТКК, то в срез вместе с передней створкой КЛА попадает его правая створка, иначе – левая. Получить дополнительную информацию иногда позволяет субкостальный доступ в сечении по короткой оси Аок или 3D-ЭхоКГ (рис. 5.4.2) [537].

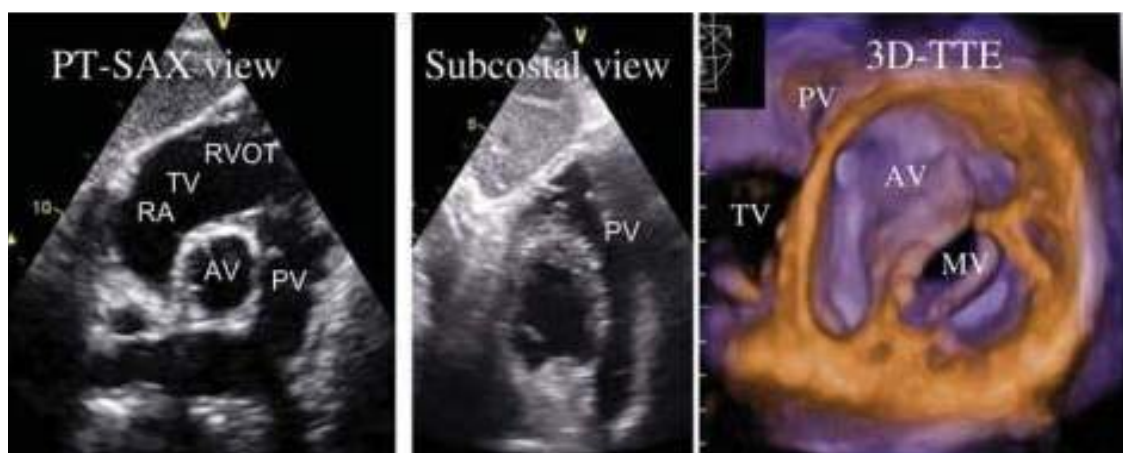


Рис. - 5.4.2. Визуализация КЛА из парастерального, субкостального доступов 2D-ЭхоКГ в сечении по короткой оси АоК и сечение на уровне основания сердца 3D-ЭхоКГ. RA- правое предсердие, RVOT – выносящий тракт правого желудочка, PA – пульмональная артерия, PV – клапан легочной артерии, MV – митральный клапан, TV – трикуспидальный клапан.

При ЧП-ЭхоКГ оценка КЛА затруднена дальним расположением от высокочастотного датчика и расположением кольца КЛА параллельно направлению ультразвуковых лучей [537, 538, 539].

Лучшими позициями для оценки ПКЛА будут трансагстральный доступ в сечении выносящего тракта ПЖ, доступ из средней части пищевода с визуализацией приточного и выносящего отделов ПЖ и доступ из верхней части пищевода в сечении дуги аорты по короткой оси (рис. 5.4.3 (а, b, с)) [9]

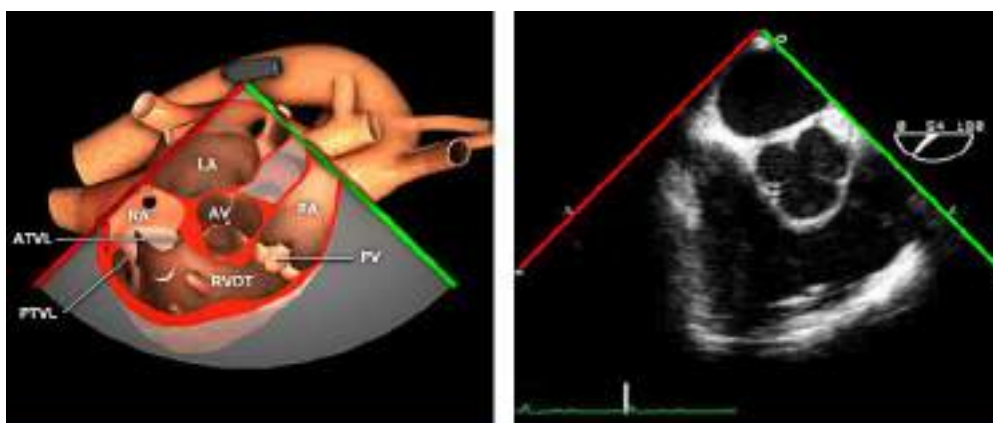


Рис. 5.4.3.а. - Визуализация пульмонального клапана при ЧП-ЭхоКГ из среднего отдела пищевода. LA – левое предсердие, RA- правое предсердие, RVOT – выносящий тракт правого желудочка, PA – пульмональная артерия, PV – клапан легочной артерии, ATVL, PTVL – створки ТКК

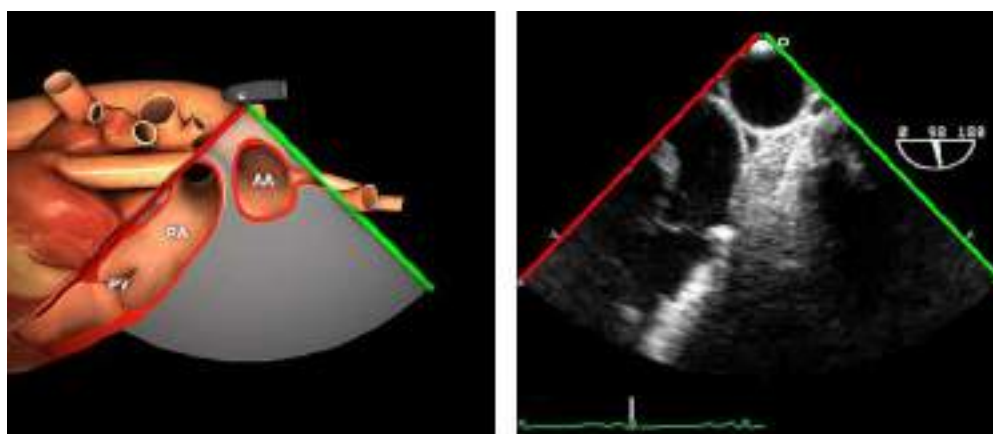


Рис. 5.4.3. б - Визуализация КЛА из верхней части пищевода в сечении по короткой оси дуги аорты



Рис. 5.4.3. с - Визуализация КЛА из трасгастрального доступа при ЧП-ЭхоКГ

Пулмональная регургитация при ПКЛА хорошо визуализируется при трансторакальном исследовании за счет близости к датчику, редко достигает умеренной или тяжелой степени. Лёгкая недостаточность КЛА не будет сопровождаться дилатацией ПЖ. При цветовом доплеровском исследовании ширина потока регургитации в выносящем тракте ПЖ менее 10мм, а при исследовании в режиме непрерывного доплера имеет низкую скорость замедления и слабую плотность потока. При этом функциональная, лёгкой степени, регургитация имеется у большинства лиц с неизменным КЛА [540].

У ряда лиц регургитация на КЛА может быть обусловлена врождённой аномалией, когда имеются не три, а две или четыре створки КЛА. В этих случаях ТТ-ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ, дополненные 3D-ЭхоКГ, позволяют дифференцировать и аномалии количества створок (бикуспидальный или квадрикуспидальный КЛА) и характер их движения (куполообразное или пролапс) и особенности структуры (гипоплазия, дисплазия или полное отсутствие КЛА). Миксоматоз створок КЛА с их выраженным утолщением, пролабированием и умеренной или тяжёлой недостаточностью КЛА, возникает крайне редко. В этом случае диффдиагноз, как и в случае пролапса ТКК, следует проводить с карциноидным синдромом, инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца [537].

7.5.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ПКЛА не вносит практически никаких изменений в клиническую картину при ННСТ и у практически здоровых лиц. Даже появление значимой легочной регургитации длительное время не приводит к формированию симптоматики, характерной для сердечной недостаточности [531]. Аускультативно выявляются ослабление второго тона и слабый диастолический шум в проекции КЛА [536].

7.5.4. ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Пролапс пульмонального клапана в качестве САС имеет благоприятное течение и не влияет на прогноз основного заболевания, в рамках которого он развивается. Появление значимой пульмональной регургитации при ППК маловероятно и обусловлено, скорее всего, иными причинами (например, дилатацией легочной артерии при синдроме Марфана) [541]. При этом даже выраженные миксоматозные изменения с глубоким пролабированием значимой недостаточностью ПК редко приводят к существенному ухудшению качества жизни.

7.5.5. ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с ПКЛА нуждаются в проведении эхокардиографического мониторинга за размером и функцией правого желудочка с целью определения оптимального времени возможного хирургического вмешательства (протезирования клапана) [537,542].

7.5.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ПКЛА является одним из наиболее благоприятных в клиническом течении вариантов САС.
- Вместе с тем, эхокардиографический доступ и визуализация структур КЛА затруднена ввиду особенностей его анатомического расположения и строения.

8. АСИММЕТРИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

8.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК) выделена в качестве САС ввиду высокой частоты анатомической асимметрии створок АК (97,5% аутопсийных исследований) [543], а также обоснованного предположения, что указанные отклонения от нормы вызывают изменение гемодинамической нагрузки на створки клапана и являются причиной более раннего склероза и кальциноза АОК [544, 545].

Проблема кальцинированного аортального стеноза на сегодняшний день полностью не решена, хотя за последние два десятилетия выявлены новые патогенетические механизмы этой патологии - взаимосвязь с генетическими факторами, воспалительной инфильтрацией и костным метаболизмом [546]. По результатам одного из исследований клиники Кливленда, опубликованного в 2014г. 71 пациент из 34 326 с эхокардиографическими признаками стеноза АОК исходно не имели органической патологии трехстворчатого аортального клапана (ТАК). Однако через 3 - 6 лет у этих пациентов был диагностирован аортальный стеноз. Средний показатель асимметрии створок в этой группе оказался с высокой достоверностью выше, чем в контрольной. Турбулентный поток, создаваемый при асимметрии створок АОК, по мнению авторов, может являться убедительной причиной развития аортального стеноза у этой категории пациентов. Таким образом, рассмотрение АТАК, как возможного предиктора раннего кальциноза АОК, является одним из перспективных научных гипотез в этом направлении [544].

Кроме того, выделение АТАК представляется актуальным с позиции дифференциального диагноза с двустворчатым АОК (ДАК), т.к. они «имитируют» друг друга при скрининговой диагностике, а тактика ведения пациентов при этом различна.

АТАК предлагают рассматривать как пограничное состояние между нормой, к которой следует относить нормальный АК, и явной аномалией, проявляющейся одно-, двух- или четырехстворчатым аортальным клапаном [547, 548, 549, 550, 551].

Как проявление ННСТ АТАК впервые была включена в классификации МАС у детей С.Ф. Гнусаевым и Ю.М. Белозеровым в 1997г. [552].

Разработка диагностических критериев АТАК стало следствием изучения внедрения эхокардиографических параметров ДАК. До появления двухмерной эхокардиографии асимметрия смыкания аортальных полулуний была единственным диагностическим критерием ДАК и диагностировалась при

смещении линии смыкания этих полулуний от центра с величиной эксцентриситета (Ех) более или равной 1,3 [553]. С появлением двухмерного режима стало понятно, что не всегда критический Ех связан с наличием ДАК, он может появляться и при выраженной асимметрии ТАК.

Нормальная анатомия ТАК представлена на рис. 6.1. и 6.2.

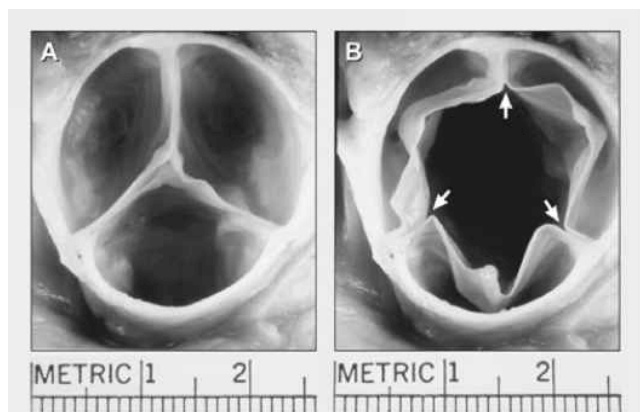


Рис. 6.1 - Модель аортального клапана в закрытой (А) и открытой (В) позициях. Каждая створка полулунного клапана имеет карманообразную форму. Стрелками

указаны комиссуры [554].

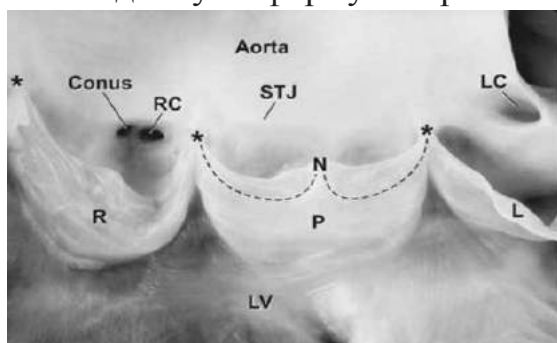


Рис. 6.2 - Аортальный клапан в развернутом виде. Пунктирными линиями отмечена линия смыкания створок. Между свободным краем и местами крепления каждой створки выделяют две лунулярные области, представляющие противоположные поверхности между смежными клапанами в закрытом состоянии. Сокращения : R – правая, L – левая коронарные створки, P – задняя (некоронарная) створка. Комиссуры (*) располагаются на уровне синотубулярного соединения (STJ) аорты; N – Аранциев узелок; LC – левый коронарный синус; RC – правый коронарный синус; Conus - конус коронарного синуса; STJ - синотубулярное соединение аорты [11].

По данным [543] чаще имеет место увеличение одного из полулуний: некоронарного — 32%, правого коронарного 36%, левого коронарного — 17,5% случаев, реже уменьшение одного из полулуний: некоронарного — 3,5%; правого коронарного — 4%; левого коронарного — 4,5% случаев.

Допустимая вариативность строения нормально функционирующего клапана определяется разницей площади полулуний до 10%. При превышении этого предела следует рассматривать АТАК в качестве САС.

8.2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Морфологическая и эхокардиографическая распространенность АТАК по результатам исследований последних лет составляет от 10 до 20% [555, 556,

557]. У лиц старших возрастных групп АТАК выявляется реже (14,7%), что с большей вероятностью обусловлено гиподиагностикой вследствие затруднений визуализации внутрисердечных структур у лиц пожилого возраста [555].

Вероятность выявления АТАК возрастает с увеличением количества внешних фенотипов соединительнотканной дисплазии (СТД), но в 4 % случаев встречается и изолированная асимметрия аортальных полулуний, не ассоциированная с большим количеством признаков дизэмбриогенеза [558, 556].

8.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

На математической модели доказано, что чем больше различие между площадями аортальных полулуний, тем более неравномерно распределена на них нагрузка, достигая крайних пределов при ДАК [559]. При этом выраженная асимметрия полулуний способствует гемодинамической перегрузке и микротравматизации аномально развитой (наибольшей) створки и запуску патологической цепи событий, ведущих в итоге к формированию более раннего склероза и кальциноза АК [5].

Среди последних называют накопление ЛПНП, активацию металлопротеаз, инфицирование с исходом в склероз и обызвествление с развитием стеноза аортального клапана. Морфологической основой служит мезенхимальная дисплазия [560], запускающая местные реакции дефектного коллагена в ответ на гемодинамическую перегрузку.

Многие авторы отмечают, что патогенетические механизмы кальциноза при ДАК и АТАК едины. Это подтверждается одинаковой микроскопической картиной полулуний при кальцифицирующем стенозе АК и кальцинозе ДАК [561, 562, 563].

Кальцификация при АТАК наступает позже, чем при нормально функционирующем ДАК (в последнем случае к третьему и четвертому десятилетиям жизни) [564].

8.4. ДИАГНОСТИКА

Для диагностики АТАК разработаны эхокардиографические и патоморфологические критерии. В дополнение к инструментальному исследованию целесообразно оценивать фенотипические признаки ННСТ, особенно на предмет марфаноидной внешности и скелетных аномалий [565].

8.4.1. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

В норме при трансторакальном исследовании в 2D-режиме из парастернального доступа по короткой оси АК состоит из трех симметрично расположенных створок. Последние, закрываясь в диастолу, образуют фигуру, похожую на перевернутую эмблему автомобиля «Мерседес». При этом комиссуры располагаются на 2, 6 и 10-м часах условного циферблата соответственно (рис. 6.3).

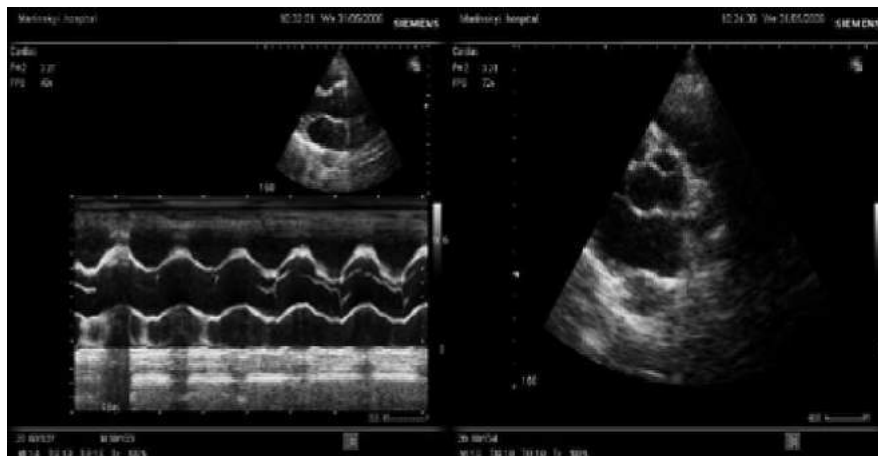


Рис. 6.3 – Визуализация нормального АК при ТТ Эхо-КГ из парастернального доступа по короткой оси (А) и при ЧП Эхо-КГ (В) с правильным взаимоотношением его створок. Сокращения: (RCC – правая коронарная створка, LCC – левая коронарная створка, NCC – некоронарная створка, LA – левое предсердие, RA – правое предсердие, PA – клапан пульмональной артерии, TV – трикуспидальный клапан).

Модифицированная методика по выявлению АТАК была основана на расчете показателя эксцентриситета, разработанного исходно для диагностики ДАК [566]. Расчет эксцентриситета производится по формуле $E_x = 0,5 * DAo / B$, где DAo — диаметр аорты на уровне аортального кольца, B — расстояние от передней стенки аорты до линии смыкания полулуний. Диагностически значимой величиной для верификации ДАК является показатель $\geq 1,3$.

Земцовским Э.В. и соавт. на основании Эхо-КГ-обследования 145 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 23 лет, предложены ЭхоКГ-алгоритм и нормативы, позволяющие обнаруживать случаи нарушения пропорциональности аортальных полулуний [567] (рис. 6.4). Это единственная работа отечественных авторов, предлагающая новый количественный критерий эксцентриситета створок АК для диагностики их асимметрии, в отличие от используемого ранее.

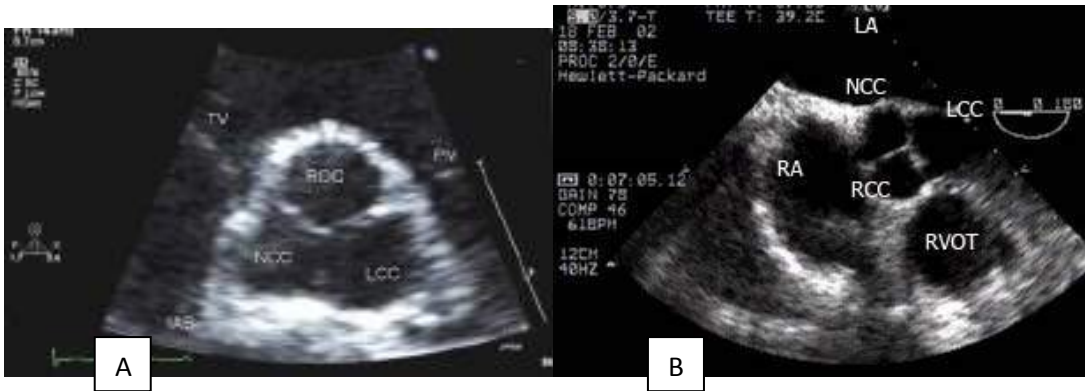


Рис. 6.4. - Выявление АТАК: слева — эксцентricность линии смыкания аортальных створок в диастолу (М — режим); справа — асимметрия полулуний АК (парастернальное сечение по короткой оси) (заимствовано из Земцовский Э.В., Малев Э.Г., 2012 [13])

Следует учитывать, что при ТТ-ЭхоКГ может возникать как гипо-, так и гипердиагностика АТАК, или ошибочная диагностика ДАК. Это связано с ограничениями парастернального доступа ТТ-ЭхоКГ для визуализации из-за узких межреберий или особенностей расположения сердца в грудной клетке, а также при плохой общей визуализации. Тогда у оператора не всегда получается достичь корректного сечения АОК или получить изображение нужной чёткости. В некоторых случаях улучшить визуализацию АОК по короткой оси помогает субкостальный доступ.

Разновеликие створки АТАК следует дифференцировать с ДАК, который в диастолу может казаться трёхстворчатым. Для этих целей используется ЧП-ЭхоКГ, которая в случаях сложной морфологии АОК при ТТ-ЭхоКГ помогает дифференцировать эти два состояния (рис. 6.5).



Рис. 6.5 - Вариант разновеликости створок АОК при ДАК с перемычкой на одной из створок (ЧП-ЭхоКГ).

Наиболее перспективной методикой количественной оценки внутрисердечных структур, в том числе створок АОК, является 3D-ЧП-ЭхоКГ.

Используется автоматический алгоритм моделирования и количественной оценки при 3D-ЧП-ЭхоКГ, демонстрирующий более точный количественный подход к оценке размера клапанов и корня аорты, чем другие эхокардиографические методики [568] (рис. 6.6).

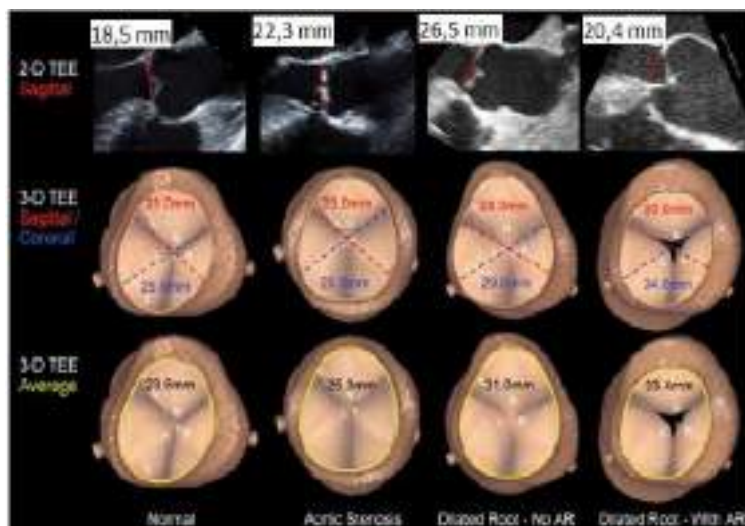


Рис. 6.6. – Пример сопоставления результатов ручного измерения при 2D-ЧП-ЭхоКГ и автоматического при 3D-ЧП-ЭхоКГ, демонстрирующий существенную разницу в измерении диаметра фиброзного кольца АК как в норме, так и при патологии (заимствовано из Calleja A. et al., 2013) [26].

Рекомендуемая методика эхокардиографической диагностики АТАК

1. М-режим ТТ-ЭхоКГ: эксцентричность линии смыкания аортальных створок в диастолу $\geq 1,2$ (чувствительность 90%, а специфичность — 97,3%) [13].

При корректной позиции позволяет заподозрить и подтвердить асимметрию створок АОК, изолированно не позволяет дифференцировать АТАК от ДАК.

2. 2D-режим ТТ-ЭхоКГ : смещение хотя бы одной из комиссур АК на 1 час и более условного циферблата из створок АК в парастернальном доступе по короткой оси АОК.

Такое смещение оценивается как выраженное и требует подтверждения при ЧП-ЭхоКГ. Данный режим позволяет у ряда пациентов дифференцировать норму, АТАК и ДАК.

3. 2D-режим ЧП-ЭхоКГ: хорошо дифференцирует АТАК и ДАК.

4. 3D-режим ЧП-ЭхоКГ: является оптимальным в оценке морфологии АОК.

8.4.2. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Морфо-анатомическим критерием АТАК предлагается величина отношения площади створок АК к площади просвета корня аорты на уровне клапанного кольца. Величина этого отношения от 29 до 37% расценивается как вариант нормы, равной или более 38% - как АТАК [3].

8.5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления АТАК малоспецифичны. Значимо чаще выявляют жалобы на пресинкопальные состояния, снижение работоспособности, нарушения сердечного ритма, которые в большей степени связывают с вегетативной дисфункцией [569]. Аускультативные феномены, характерные для поражения АОК, следует ожидать при прогрессировании фиброза, кальциноза полулуний, формировании гемодинамически значимой регургитации.

Объективное исследование позволяет выявить внешние признаки, характерные для ННСТ (см. признаки системного вовлечения соединительной ткани).

Частота выявления АТАК нарастает по мере увеличения числа внешних фенов СТД, что подтверждает наличие взаимосвязи этой САС с системным дефектом соединительной ткани [5]. В частности, в работе С.И Хасановой (2010 г.) пациенты с склерозом и кальцинозом АК достоверно чаще имели марфаноидную внешность, а также скелетные маркеры наследственных нарушений, количество которых имело прямую зависимость с выраженностью стеноза. Это позволило автору сделать вывод о существовании взаимосвязи между марфаноидной внешностью и специфическим фиброзом аортальных створок с рассмотрением этого фенотипа в качестве предиктора развития кальцинированного стеноза аорты [23].

8.6. ТЕЧЕНИЕ И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

АТАК следует рассматривать как САС с длительным латентным периодом от момента выявления до клинической манифестации.

Течение АТАК можно считать благоприятным, с формированием незначительной аортальной регургитацией и медленным развитием краевого фиброза и кальциноза полулуний. Формирования кальциноза, приводящего к стенозу АК, можно ожидать не ранее, чем на 5—6 десятилетия жизни [555].

Стратификацию риска при АТАК следует основывать на выраженности асимметрии полулуний.

При развитии кальцифицирующего стеноза АК показания к оперативному вмешательству определяются согласно рекомендациям АНА/АСС (2006) и

ESC/EACTS (2012) - площадь отверстия АК менее 1 см², признаки сердечной недостаточности или систолической дисфункции ЛЖ [570; 571].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- ✓ АТАК одна из САС, клиническая значимость которой требует уточнения, прежде всего с точки зрения риска развития склеродегенеративных изменений АО в более молодом возрасте.
- ✓ Выявление регургитации на АОК без значимых морфологических изменений следует рассматривать как показание для расчета критерия эксцентриситета АОК.
- ✓ Лиц молодого возраста с АТАК целесообразно выделять в качестве группы риска по развитию склеродегенеративных изменений АК для поиска путей профилактики и лечения этой патологии [555].
- ✓ Необходимо дальнейшее изучение и накопление доказательной базы с использованием имеющихся эхокардиографических и морфологических критериев АТАК для определения стратификации риска его раннего дегенеративного поражения и необходимости профилактики инфекционного эндокардита.

9. ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.

С учетом того, что САС являются проявлением системного дефекта СТ при ННСТ, возможность сочетания у одного человека нескольких САС является закономерной. С клинических позиций важно иметь представления о возможных отрицательных синергических влияниях различных САС.

ЕК, сеть Киари, АМПП, являясь близкими по эмбриональному происхождению, часто сочетаются с ООС и в ряде случаев отягощают его клиническое течение.

Изолированное ООС встречается реже, чем в сочетании с АМПП [572]. В 70% случаев ООС сочетается с ЕК [573] и в 83% - с сетью Киари [574]. Близкие данные по сочетанию ООС, ЕК, сети Киари получены при внутрисердечной эхокардиографии пациентов, отобранных для эндоваскулярного закрытия ООС - 82% [575]. В тоже время в Российском исследовании «РЕПЛИКА» из 7,4% обследованных с удлинненным ЕК сочетаний с ООС выявлено не было; лишь в одном случае ЕК сочетался с аневризмой МПП. Аналогичная ситуация была определена и по сочетанию АМПП и ООС – только 2 случая из 234. Указанное противоречие с данными зарубежных исследователей, авторы связывают с использованием данных ТТ-ЭхоКГ, которое не является методом выбора диагностика ООС в отличие от ЧП- ЭхоКГ («РЕПЛИКА») [576].

В связи с этим уместным является представление рекомендации целевого назначения ЧП-ЭхоКГ, предложенных А. Merante et al. [577] (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Параметры для оценки при выполнении чреспищеводной Эхо-КГ

- Измерение длины и толщины МПП
- Длина тоннеля и амплитуда ООС
- Наличие/отсутствие и измерение параметров межпредсердной аневризмы (размер основания и амплитуды движения)
- Измерение передне-верхнего размера ООС
- Наличие / отсутствие множественных фенестраций МПП
- Измерение Евстахиева клапана
- Наличие/отсутствие сети Киари
- Количественная оценка шунта по микропузырькам (как клинически значимый оценивается шунт при прохождении 20 пузырьков)

В исследовании этих же авторов у лиц молодого возраста с аневризматичной или мобильной МПП достоверно чаще выявлялся ПМК, а также базальные и множественные АРХ, чем у лиц без аномальной МПП [576]. Кроме того, у обследованных с удлинённым ЕК с таким же уровнем достоверности выявлялись добавочные папиллярные мышцы, а также базальные АРХ [576].

Важным и доказанным является тот факт, что сочетание ООО и АМПП является независимым предиктором эмболических эпизодов и существенно повышает риск развития инсультов [578, 579]. Пациенты с сочетанием этих двух морфологических аномалий имеют максимальное соотношение рисков, опережая пациентов с изолированной АМПП и изолированным ООО.

Изолированная АМПП и мобильная МПП совместно с размером ООО также являются независимыми предикторами повторного инсульта [580, 581].

Предпосылкой повышенного риска тромбоэмболических осложнений могут служить значительные размеры аневризмы и избыточность амплитуды ее движений [582]. Кроме того, подвижная аневризма МПП может способствовать более широкому открытию ООО и тем самым — парадоксальной эмболии. Подобный механизм рассматривается и в отношении ЕК и сети Киари. Считается, что САС, сохраняясь в постнатальном периоде, продолжают направлять поток крови из нижней полой вены к МПП, мешая тем самым закрытию открытого овального окна, что, в свою очередь, предрасполагает к формированию аневризмы МПП и парадоксальной эмболии [574].

Также рассматривается возможность влияния мобильной МПП на внутрипредсердный кровоток с его замедлением и формированием феномена спонтанного контрастирования, повышающего риск тромбообразования в ЛП [583].

При обследовании подгрупп пациентов, перенесших инсульт и имеющих нормальные коронарные артерии, удалось выявить наличие связи между АМПП и ПМК, и прежде всего у молодых пациентов [578]. При этом, в литературе также часто приводились данные об указанной взаимосвязи - АМПП и ПМК, но следует отметить, - до изменения критериев эхокардиографической диагностики ПМК [584, 585, 586, 587, 588]. Фремингемское исследование такой взаимосвязи не подтвердило [589]. Окончательный вывод не позволяет сделать возрастной критерий обследованных, который составил около 55 лет.

Можно утверждать, что пролапсы аортального, трикуспидального и пульмонального клапанов редко выступают в качестве самостоятельной патологии и в большинстве случаев сопровождают ПМК.

Среди пациентов с ПМК пролапс АК встречается с частотой 10-20% [590, 591]. По данным Ribeiro C.L. с соавт. (1989) у пациентов с пролапсом АК часто

выявляется ПМК с вовлечением обеих створок и ПТК с поражением, по меньшей мере, двух из трех створок [591]. В исследовании РЕПЛИКА изолированного ПАК диагностировано не было. В двух выявленных случаях он сочетался с классическим ПМК [576].

Отдельно следует остановиться на вовлечение пролабирующих клапанов в процесс миксоматозной дегенерации. При наличии ПМК миксоматозное поражение ПК составляет 10% (без его клинически значимой прижизненной дисфункции) [592], а ТКК (по данным аутопсии) может достигать 33-40% [593]. Сочетание миксоматозных пролапсов нескольких клапанов позволяет говорить о «миксоматозной болезни сердца» [594, 595], основным проявлением которой является первичный пролапс МК и в основе которого может лежать мутация гена, кодирующего один из компонентов СТ, например, филамин А [596].

Наиболее полная информация об ассоциации АТАК с прочими САС получена в исследовании. У обследованных с АТАК достоверно чаще выявлялись пролапсы трикуспидального ($p=0,02$) и пульмонального ($p=0,0004$) клапанов, аномальные трабекулы ЛЖ ($p=0,0007$) и хордальная сеть в верхушке ЛЖ [576]. По данным Е.Ф. Онищенко (2000) [597], у лиц с АТАК часто выявляются дилатация синусов Вальсальвы и пролабирование створок АК.

Ряд САС могут быть объединены не только с анатомических позиций, но и с точки зрения однотипных клинических проявлений, обусловленных общим патогенетическим механизмом их возникновения. При удлинённом ЕК, АМПП и ООС значимо чаще отмечены липотимические состояния и тенденция к цефалгическому синдрому [576]. Подобные жалобы трактуются как следствие с потенциальной возможностью попадания вазоактивных субстанций через межпредсердную коммуникацию в мозговой кровоток, минуя малый круг кровообращения, где в норме должны разрушаться [598, 599, 600].

7.1. Заключение

- Сочетание различных САС характерно для лиц с ННСТ.
- Внутрипредсердные САС (ЕК, сеть Киари, ООС, АМПП, мобильная МПП), пролапсы трикуспидального, аортального и пульмонального клапанов, а также АТАК чаще встречаются в различных сочетаниях, чем изолированно.
- Пролапсы аортального, трикуспидального и пульмонального клапанов редко выступают в качестве самостоятельной патологии и в большинстве случаев сопровождают ПМК
- С учетом высокой частоты сочетания различных вариантов суправентрикулярных САС, выявление одной морфологической единицы

требует целенаправленный поиск ассоциированных САС, в том числе с проведением ТТ Эхо КГ.

- Выявление АМПП влечет за собой необходимость дальнейшего обследования для выявления межпредсердных коммуникаций, сочетание с которыми существенно повышает риск эмболических осложнений даже у молодых пациентов.

- С позиций сочетания пролабирования нескольких клапанов, в том числе в рамках «миксоматозной болезни», у таких пациентов следует предполагать более неблагоприятный прогноз по скорости развития сердечной недостаточности.

- Отдельные клинические проявления (мигрень, липотимия, синкопальные состояния и пр.), позволяют заподозрить наличие определенных вариантов внутрипредсердных САС.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМ МАРФАНА

Диагноз устанавливается на основании Гентских критериев 2010 года (табл.А).

Таблица А

Критерии диагностики синдрома Марфана (Ghent, 2010)

Отсутствие семейного анамнеза синдрома Марфана	
1.	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и подвывих хрусталика
2.	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и подтвержденная мутация FBN1
3.	Расширение аорты ($Z \geq 2$) и системное вовлечение соединительной ткани (≥ 7 баллов)
4.	Подвывих хрусталика и подтвержденная мутация FBN1 с увеличением размера аорты
Положительный семейный анамнез синдрома Марфана	
5.	Подвывих хрусталика и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана
6.	Системное вовлечение соединительной ткани (≥ 7 баллов) и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана
7.	Расширение аорты ($Z \geq 2$ при возрасте старше 20 лет, $Z \geq 3$ младше 20 лет) и наличие семейного анамнеза синдрома Марфана

Примечание: диагноз синдром Марфана выставляется в 1 из 7 случаев, представленных в таблице. Обозначения: Z – критерий расширения аорты.

При диагностике эктопии хрусталика в независимости от системной вовлеченности соединительной ткани (СВСТ) и мутации FBN1 не ассоциированной с расширением корня аорты или недоказанной мутации FBN1 выставляется **синдром эктопии хрусталика**.

При диагностике расширения корня аорты ($Z < 2$) и СВСТ (≥ 5 и одним костным признаком) без эктопии хрусталика выставляется **MASS – фенотип**.

При диагностике пролапса митрального клапана и расширения корня аорты ($Z < 2$) и СВСТ (< 5) без эктопии хрусталика выставляется **синдром пролапса митрального клапана**.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Оценка вовлеченности соединительной ткани строится на подсчете суммы баллов, выявленных симптомов (табл.Б).

Таблица Б

Бальная оценка признаков системного вовлечения при синдроме Марфана

Признаки системного вовлечения	Баллы
Признак запястья и большого пальца	3
Признак запястья или большого пальца	1
Воронкообразная или асимметричная деформация грудной клетки	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Спонтанный пневмоторакс	2
Дуральная эктазия	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Отношение верхнего сегмента тела/к нижнему сегменту $<0,85$ и размах рук/рост $>1,05$ без выраженного сколиоза	1
Сколиоз или кифоз	1
Недоразгибание локтя	1
Лицевые признаки (от трех из пяти) (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)	1
Миопия	1
Стрии на коже	1
Пролапс митрального клапана	1

Ниже приводиться методология оценки основных признаков СВСТ.

1. Признак большого пальца

Диагностируется при сгибании и укладывании большого пальца поперек ладони. В случае выступания концевого отдела ногтевой фаланги большого пальца за край ладони тест считается положительным (рис В.1, В.2).



Рисунок В1. Положительный признак большого пальца (Штайнберга)

2. Тест запястья

Считается положительным при перекрывании концевых фаланг большого пальца и мизинца при охвате ими запястья противоположной руки (рис.В.3).

При наличии только одного из этих двух симптомов начисляется лишь один балл.

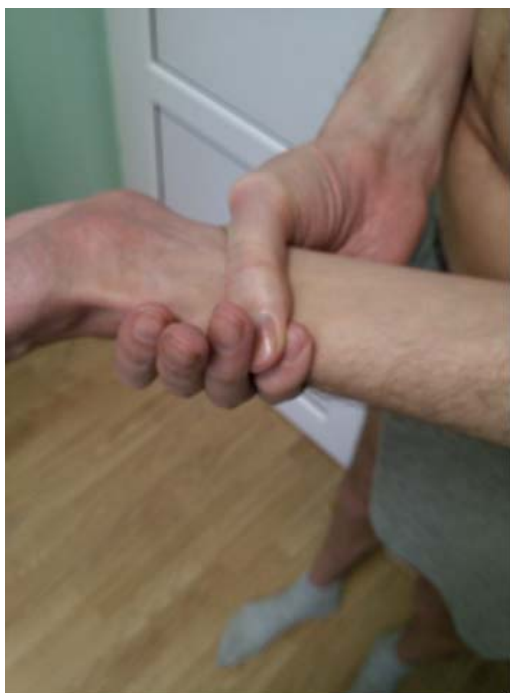


Рис. В.3. Положительный признак запястья (Уолкера)

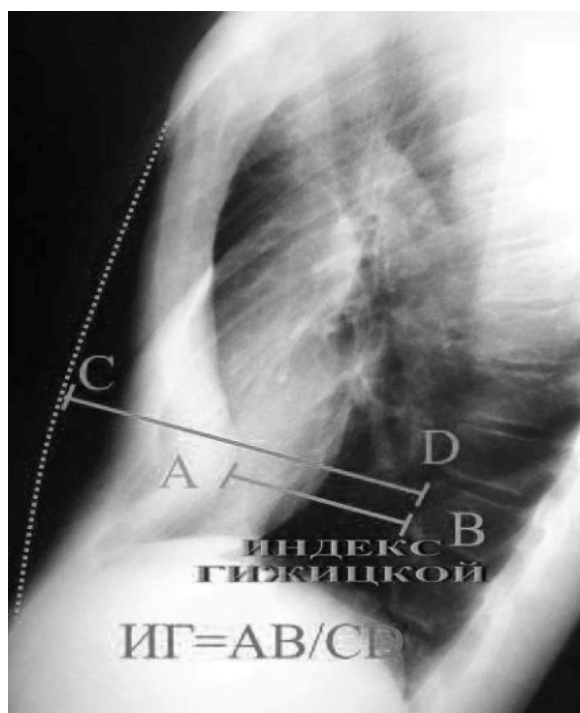


Рис. В.4. Расчет индекса Гижикой²²⁵(ИГ) для оценки степени

3. Диагностика деформация грудной клетки

Деформация грудной клетки встречается в двух видах: килевидная (*pectus carinatum*) и воронкообразная (*pectus excavatum*).

3.1. *Воронкообразная грудная клетка (ВДГК)* как правило, сочетается с вдавленными спереди ребрами. Для определения степени деформации используется индекс Гижицкой (ИГ) с выполнением бокового снимка грудной клетки. Индекс Гижицкой – это отношение имеющегося расстояния между внутренней поверхностью грудины и вентральной поверхностью позвоночника к должному расстоянию (рис. 7).

$$\text{Индекс Гижицкой} = AB/CD, \quad (1)$$

где В – расстояние между внутренней поверхностью грудины и вентральной поверхностью позвоночника, CD - должное расстояние. Определение степени воронкообразной деформации по индексу Гижицкой приведено в В.1.

Таблица В.1. – Оценка степени воронкообразной деформации при синдроме Марфана по индексу Гижицкой

Степень	I	II	III
ИГ	0,9 – 0,75	0,75 – 0	0,5 – 0

Первая (легкая) степень деформации характеризуется незначительной импрессией грудино-реберного комплекса и отсутствием отклонений со стороны кардиореспираторной системы; вторая (средняя) степень проявляется умеренным вдавлением грудино-реберного комплекса и возможными нарушениями функции внешнего дыхания; третья (тяжелая) степень сочетает выраженное западение грудино-реберного комплекса и обязательные кардиореспираторные нарушения.

3.2. *Килевидная деформация грудной клетки (КДГК)* является второй по частоте после ВДГК и первой по многообразию проявлений; обладает высокой специфичностью для синдрома Марфана. Характеризуется выступанием грудины и ребер.

Диагностика КДГК осуществляется на основе измерения угла Louis – между рукояткой грудины и телом, измеряют по наружному контуру грудины на боковых рентгенограммах. В норме составляет 145°-175°.

Выделяют:

– *манубрио-костальный тип* (выступание рукоятки грудины и ребер) с западением нижней части тела грудины и без западения (Рис. В.6.).

– *корпоро-костальный тип* (выступание рукоятки грудины и ребер) (Рис. В.7.)

Манубрио-костальный тип КДГК характеризуется выступанием вперед рукоятки грудины, нижние сегменты грудины при этом могут быть смещены назад. Величина угла Louis , варьирует в пределах 110°- 135°.

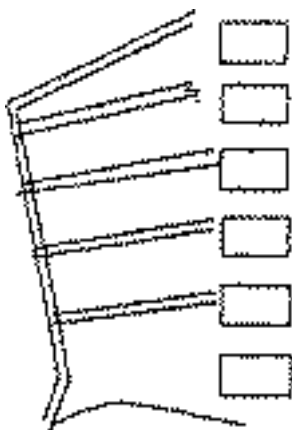


Рисунок В.5. Схема манубрио-костального типа килевидной деформации грудной клетки с западением нижней части тела грудины

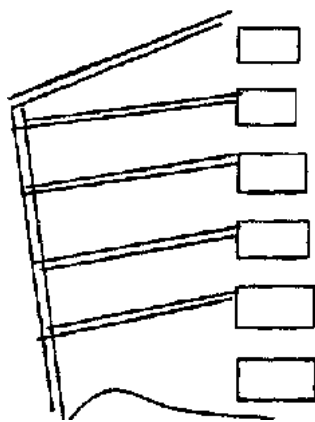


Рисунок В.6. Схема манубрио - стернального типа килевидной деформации грудной клетки без западения тела грудины

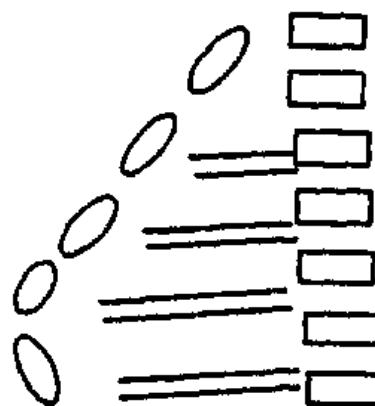


Рисунок В.7 Схема корпоро-костального типа килевидной деформации

Манубрио-костальный тип КДГК с западением нижней части тела грудины (Рис. В.5.) полный углообразный синостоз всей грудины. Чем меньше угол Люиса, тем больше вероятность западения нижней половины тела грудины, уменьшение передне - заднего диаметра грудной клетки и смещения сердца.

Манубрио - стернальный тип килевидной деформации грудной клетки без западения тела грудины представлен на рисунке Рис. В.6.

Корпоро-костальный тип килевидной деформации (Рис. В.7.) встречается чаще других и характеризуется наибольшим разнообразием внешних проявлений. Здесь можно выделить две крайние формы с определёнными отличительными особенностями.

Круглая грудь – характеризуется тем, что грудина изогнута кпереди больше в средней или средней и нижней частях.

Пирамидальная форма – грудина направляется косо вниз и кпереди по прямой линии от рукоятки к мечевидному отростку. Угол Люиса приближается к 180°. Передне - задний размер грудной клетки увеличен. За счёт-большого ретростернального пространства на рентгенограммах в боковой проекции виден отрыв передних концов ребер от грудины..

Костальный тип килевидной деформации – характеризуется боковым выступанием передней грудной стенки за счет деформированных ребер. У этих

пациентов имеется ротация грудины вокруг продольной оси. При этой деформации рёбра на одной стороне выступают вперед, а на другой находятся в нормальном состоянии или западают; грудина повернута в сторону менее выступающих ребер. Данный тип деформации всегда асимметричный. При этом на боковой рентгенограмме край контура выступающих ребер будет выходить за пределы полосы контрастного вещества, нанесенной по продольной оси.

4. Диагностика плоскостопия

Диагностика продольного плоскостопия основывается на данных рентгенографии и подометрии. Определяется индекс Фридленда (уплощения свода стопы) по формуле:

Высота стопы \times 100: Длина стопы (2)

В норме индекс Фридленда равен 28-30.

Имеют место следующие варианты деформаций:

- чрезмерное отклонение I плюсневой кости кнутри, а I го пальца кнаружи – hallux valgus;
- избыточное отклонение I плюсневой кости кнаружи;
- веерообразное расхождение плюсневых костей;
- молоточкообразные пальцы.

5. Диагностика дуральной эктазии

Дуральная эктазия – это дилатация дурального мешка с последующим расширением костномозгового канала. Диагностируется двумя методами: с помощью магниторезонансной томографии и рентгенографическим методом.

5.1. Золотым стандартом для диагностики дуральной эктазии признано является МРТ, которая выполняется по методу T. Oosterhof и соавт. (2001г.). Выполняют измерения переднезаднего размера диаметра тела позвонка и переднезадний размер диаметра дурального мешка перпендикулярно длинной оси тел позвонков и дурального мешка. Значения диаметров тела позвонка и дурального мешка получают в средней трети на уровнях L₁-S₁.

О дуральной эктазии можно говорить при отношении сагиттального размера позвоночного канала к переднезаднему размеру тела позвонка более или равно 0,47 (L₃) и более или равно 0,57 (S₁).

5.2. с помощью компьютерной томографии по методу G.M. Villeirs с соавт. (1999г.) (рис. 12). Для выполнения необходимых измерений выполняются аксиальные сечения на уровне ножек дуг позвонков L₅-S₁. Далее производят измерение поперечного диаметра тел позвонков, позвоночного канала и дурального мешка L₁-L₄. На уровне L₅-S₁ измеряется поперечный диаметр только спинномозгового канала и дурального мешка.

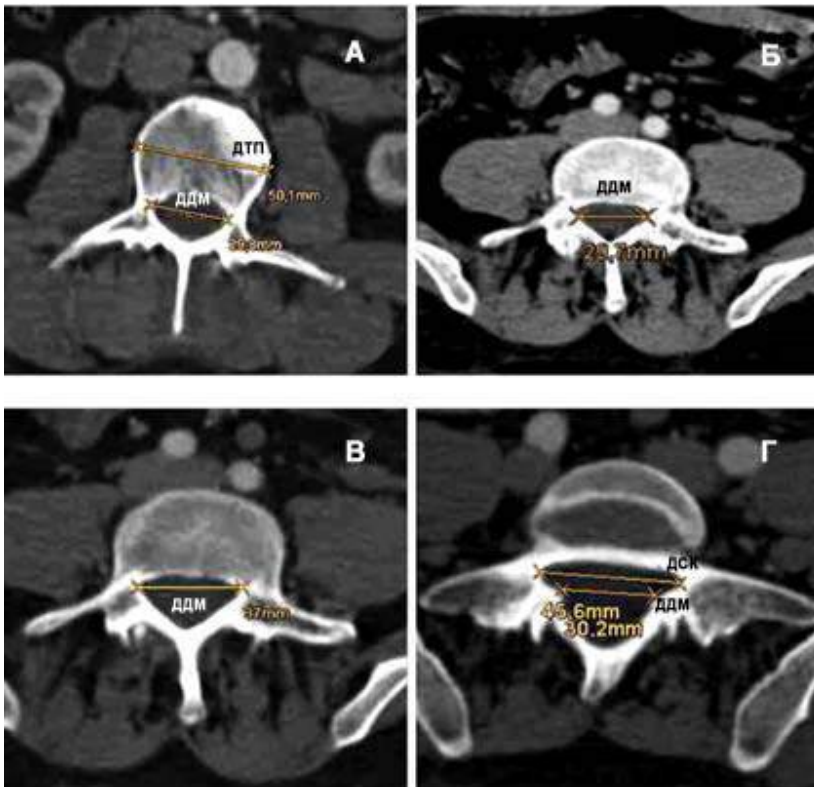


Рисунок В.8.

Диагностика дуральной эктазии КТ методом Villeirs G.M. и соавт.

А - измерение в L1 - 4 (L3), поперечного диаметра тела позвонка (ДТП), позвоночного канала и дурального мешка (ДДМ); Б, В – измерение на уровне L5 поперечного диаметра позвоночного канала и дурального мешка; Г - измерение на уровне S1 поперечного латеролатерального диаметра позвоночного канала и дурального мешка.

В дальнейшем по формулам производится расчет индекса дурального мешка (ИДМ) и индекса спинномозгового канала (ИСК).

$$\text{ИДМ} = 4(\sum \text{ДДМ}(L_1-S_1)) / \sum \text{ДТП}(L_4-S_1), \quad (3)$$

где ДДМ – диаметр дурального мешка, ДТП – диаметр тела позвонка;

$$\text{ИСК} = 4(\sum \text{ДСК}(L_1-S_1)) / \sum \text{ДТП}(L_4-S_1), \quad (4)$$

где ДСК – диаметр спинно-мозгового канала, ДТП – диаметр тела позвонка;

Патологическим считается ИДМ > 3,75; ИСК > 4,50.

5.3. Рентгенографический метод Ahn и соавт. (2001г.). Наравне с МРТ может использоваться классический рентгенологический метод. Чувствительность 57,1%, специфичность 91,7%, Предсказательная ценность положительного результата 92,3%, предсказательная ценность отрицательного результата 55,0%. Для диагностики дуральной эктазии рентгенологическим методом необходима оценка рентгенограмм пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях. При этом для дуральной эктазии диагностически значимыми считаются следующие показатели:

– Расстояние между ножками позвонка на уровне L₄ ≥ 38,0 мм (рис. В.9.);

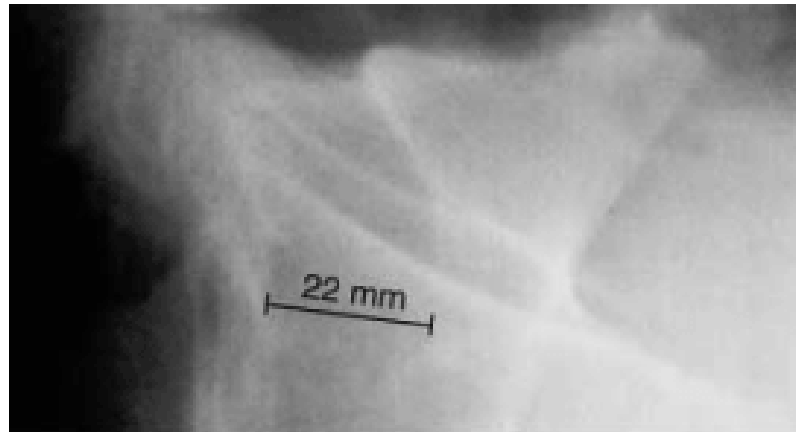
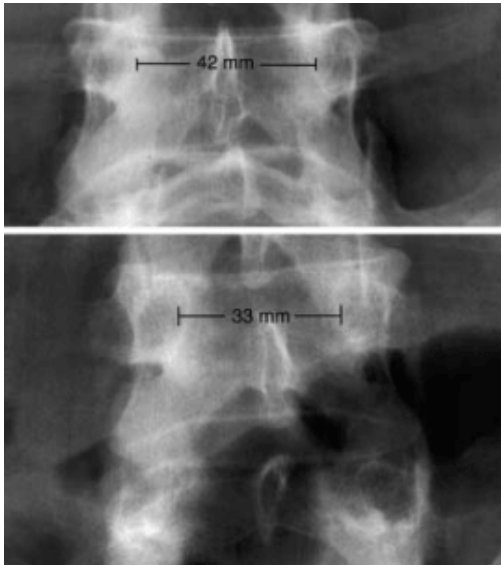


Рисунок В.9. – Измерение расстояния между ножками позвонка на уровне L₄ для диагностики дуральной эктазии рентгенологическим методом.

Рисунок В.10. – Измерение сагитального диаметра спинномозгового канала на уровне S1 для диагностики дуральной эктазии рентгенологическим методом.

– Сагитальный диаметр спинномозгового канала на уровне S₁ ≥ 18,0 мм; Измерение проводится в средней трети позвонка в боковой рентгенологической проекции. Оценивается расстояние между задним краем тела позвонка и передним краем остистого отростка (рис. В.10);

– Степень сужения тела позвонка на уровне L₅ ≥ 5,5 мм (рис. В.11). Производится измерение ширины верхней и нижней замыкательных пластинок L₅, а также в средней трети.

Степень сужения высчитывается по следующей формуле:

$$CC = (ШВЗП + ШНЗП) / 2 - ШСТП, \quad (5)$$

где CC – степень сужения, ШВЗП – ширина верхней замыкательной пластинки, ШНЗП – ширина нижней замыкательной пластинки, ШСТП – ширина средней трети тела позвонка.

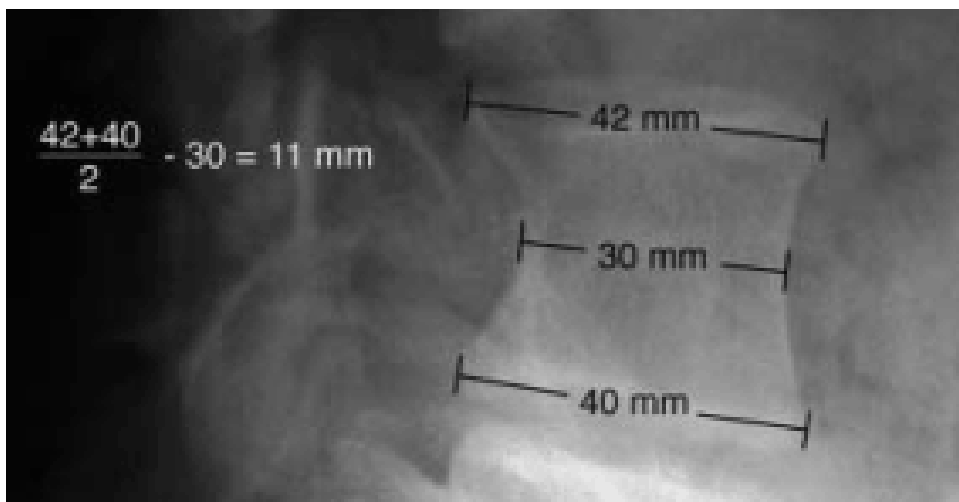


Рисунок В.11. – Измерение степени сужения тела позвонка на уровне L5 для диагностики дуральной эктазии рентгенологическим методом.

6. Диагностика протрузии вертлужной впадины

Протрузия вертлужной впадины - заболевание, характеризующееся углублением вертлужной впадины и глубоким погружением в нее головки бедренной кости (рис. В.12). Состояние сочетается с истончением тела безымянной кости и выпячиванием дна вертлужной впадины в полость таза. Протрузия вертлужной впадины диагностируется на основе рентгенограмм методом Кульмана, включающего:

- Линия вертлужной впадины проецируется медиальнее илиоисхиальной линии на 3 мм у мужчин и 6 мм у женщин;
- Угол Виберга составляет более 40°;
- Пересечение «слезы» Келлера илиоисхиальной линией.

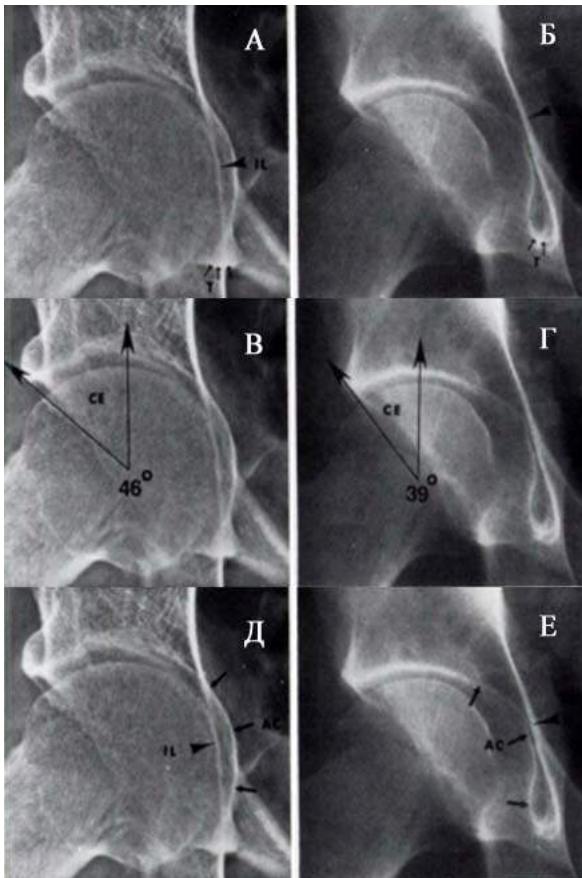


Рисунок В.12. – Диагностика протрузии вертлужной впадины:

- линия вертлужной впадины проецируется медиальнее илиоисхиальной линии на 3 мм у мужчин и 6 мм у женщин

(А – при синдроме Марфана, Б – норма);

- измерение угла Виберга

(В - более 40° при синдроме Марфана, Г – норма);

- пересечение «слезы» Келлера илиоисхиальной линией

(Д – при синдроме Марфана, Е – в норме).

7. Долихостеномиелия.

Долихостеномиелия выставляется при отношении верхнего сегмента тела к нижнему сегменту тела $< 0,85$ и размах рук/рост $> 1,05$ без выраженного сколиоза. Нижний сегмент определяется как расстояние от верхней части лобкового симфиза до пола в положении стоя, верхний сегмент представляет собой разность роста минус величина нижнего сегмента (рис. В.13.).

Важно отметить, что ни одно из этих соотношений не обеспечивает точное измерение костной диспропорции в присутствии сильного сколиоза или кифоза.

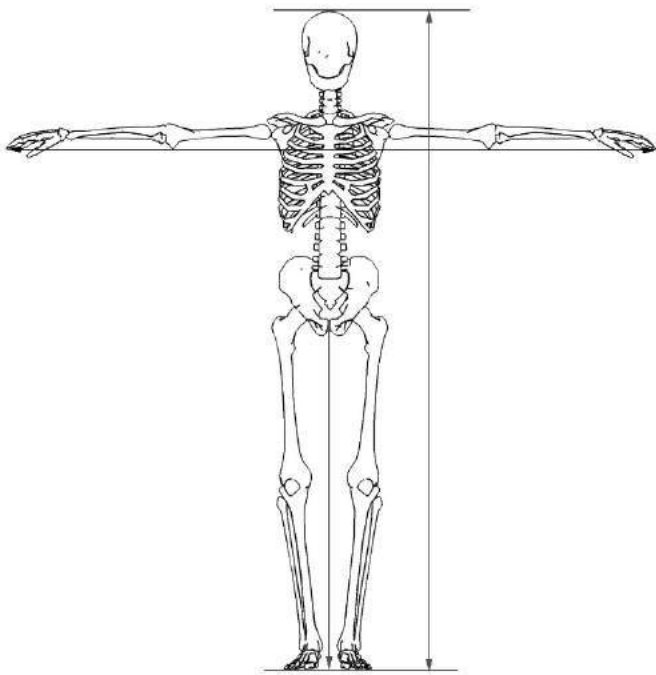


Рисунок В.13. – Размеры тела, измеряемые для диагностики долихостеномиелии.

8. Сколиоз.

Диагностика сколиоза является рутинной практикой, применяемой в большинстве лечебно-диагностических учреждений и не требует дополнительных пояснений. Диагностически значимым при синдроме Марфана является I степень и выше.

9. Лицевые признаки (долихоцефалия, экзофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия).

9.1. Долихоцефалия – форма головы, при которой отношение максимальной ширины головы к максимальной длине составляет <75,9 % у мужчин и < 75% у женщин. Данный показатель называется черепной индекс (ЧИ).

$$\text{ЧИ} = \frac{\text{ПРГ}}{\text{ПРГ}} * 100, \quad (5)$$

где ЧИ – черепной индекс, ПРГ – поперечный размер головы, ПРГ – продольный размер головы.

Измерение проводится штангенциркулем. Измерение продольного диаметра головы от точки глабелла (glabella) до точки опистокранион (opisthokranion). Измерение поперечного размера черепа между точками эурион (euiron). Данные точки являются наиболее выступающими участками черепа в соответствующих плоскостях (рис. В.14.).

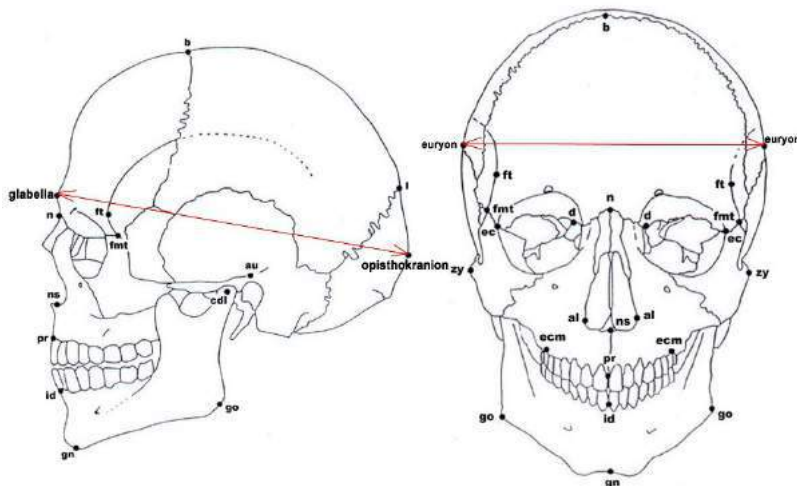


Рисунок В.14.1 – Расположение анатомических точек черепа для проведения оценки черепного индекса.



Рисунок В.14.2
 долихоцефалия,
 гипоплазия скуловых
 костей

9.2. Объективным методом *диагностики энтофтальма* является стандартное исследование экзофтальмометром Хертэля (Рис. В.15.).

Измерение производится расстояния от орбитального края до роговицы.



Рисунок В.15.1-2. - Экзофтальмометр Хертэля.

При смещении глазного яблока кзади происходят сужение глазной щели, образование складок на верхнем веке, иногда ограничение подвижности глазного яблока с диплопией, снижение зрения.

Гипоплазия скуловых костей представляет собой субъективный симптом, представляющий собой недоразвитость скуловой кости.

Ретрогнатия представляет собой субъективный симптом, для которого характерно расположенная кзади нижняя челюсть, которая находится в стороне от плоскости лица, если смотреть в боковой проекции, при этом во фронтальной проекции смещения не отмечается.

Антимонголоидный разрез глаз (скошенные вниз глазные щели) представляет собой субъективный симптом, для которого характерно нахождение наружных углов глазных яблок ниже внутренних.

10. Кожные проявления

Характерным диагностическим признаком являются атрофические стрии, не связанные с гормональными нарушениями, ожирением, беременностью. Наиболее частыми локализациями стрий являются участки кожи в области наружной поверхности плеча, бедра, нижней трети спины и встречаются у 65 – 80% пациентов с синдромом Марфана (Рис. В.16.1-2.).



Рисунок В.16.1-2. Кожные признаки синдрома Марфана в виде атрофических стрий с наиболее характерными локализациями в области наружной поверхности плеча и нижней трети спины.

11. Диагностика пролапса митрального клапана осуществляется по стандартной методике. Оценка данного критерия производится вне зависимости от степени пролапса и вида.

ПРИЛОЖЕНИЕ С

«OVERLAP» - фенотип

(марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип, MASS-фенотип)



Рисунок С.1 – Фенотип пациента Н. с признаками СВСТ: а – внешний вид: долихостеномелия (отношение верхний сегмент/нижний сегмент $\leq 0,86$ и размах рук/рост $\geq 1,05$), деформация костей черепа (гипоплазия скуловых костей, долихоцефалия, узкое «лицо»); б – арахнодактилия («симптом большого пальца»); с – ассиметричная грудная клетка; d – ассиметричная лопатка; «высокий» сколиоз (в шейном отделе позвоночника); e – продольное плоскостопие; f – медиальная ротация медиальной лодыжки.

Примечание: 1 – рост (Р), см; 2 – размах рук (РР), см; 3 – нижний сегмент (НС), см (определяется как расстояние от края лобкового симфиза в положении «стоя» до пола, а верхний сегмент, как Р - НС). Признаки вовлечения костно-мышечной системы: арахнодактилия, «симптом запястья» (на рис.не указан); «высокий сколиоз» - хорошо заметна асимметрия шейно-плечевого контура, которая объясняется искривлением верхнего отдела позвоночника (классическим признаком шейного сколиоза является расположение одного уха ниже другого) и изменением рельефа мышц шеи и затылка, имеют место деформация костей лица; «асимметричная

лопатка» представляет собой аномалию развития костей пояса верхних конечностей в виде косо восходящего в сравнении с горизонтальным в норме отхождения ости лопатки (*spina scapulae*) в ее средней трети (имеется внешняя асимметрия спины из-за разной высоты стояния костных ориентиров и соответствующей диспропорциональности в развитии мышц, выполняющих над- и подостные ямки лопатки (*fossa supraspinata et infraspinata scapulae*)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Erbel R. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases //European heart journal. – 2014. – Т. 35. – №. 41. – С. 2873-2926.
- 2 Silvestry F. E. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Т. 28. – №. 8. – С. 910-958.
- 3 Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.:ЭЛБИ-СПб,2009;704 с.
- 4 Земцовский Э.В. и соавт. Цикл работ по наследственным нарушениям соединительной ткани.
- 5 Milewicz, DM, Alicia A. Carlson, M.S. Genes Predisposing to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Associated Phenotypes, Gene-Specific Management, and Genetic Testing / // Cardiol. Clin. - 2010 ; 28(2): 191–197.
- 6 Biddinger, A., Rocklin, M., Coselli, J. and Milewicz, D.M. (1997) Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. J. Vasc. Surg.,25, 506-511.
- 7 Coady MA, Davies RR, Roberts M. et. al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. Arch Surg. 1999;134:361–7.
- 8 Elefteriades, J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks / Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol.;74(5). - S1877-80.
- 9 Trimarchi S. et al. Influence of clinical presentation on the outcome of acute B aortic dissection: evidences from IRAD. J Cardiovasc Surg (Torino) 2012;53:161–168.
- 10 Wang Y, et al. TGF- β activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice. J. Clin. Invest. 2010;120:422–432.
- 11 Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. Am J Hum Genet 2009; 84:617-27.
- 12 Pearson G., Devereux R., Loeys B. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 785–791.
- 13 Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр). Рос. кардиолог. общ-во; ком. экспертов. Рос. кард. журнал. 2013; 99(1): 32 с.-Прил.№1.
- 14 Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, Rakowski H, Struyven J, Radegran K, Sechtem U, Taylor J, Zollikofer C, Klein WW, Mulder B, Providencia LA. Diagnosis and management of aortic dissection. Eur Heart J 2001;22:1642–1681.
- 15 Nishimura, Rick A., et al. "2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." Journal of the American College of Cardiology 63.22 (2014): 2438-2488.
- 16 Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK. Aortic diameter \geq 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;116:1120–7.
- 17 Rylski B, Suedkamp M, Beyersdorf F., et al. Outcome after surgery for acute aortic dissection type A in patients over 70 years: data analysis from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). Eur J Cardiothorac Surg 2011;40:435–440.

18 Svensson LG., 3rd, Szeto WY, Wheatley GH 3rd. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S1–S41.

19 Fattori R. et al. Interdisciplinary expert consensus document on management of type B aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1661–1678.

20 Hiratzka, Loren F., et al. "2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease." *Journal of the American College of Cardiology* 55.14 (2010): e27-e129.

21 Sampson UKA. et al. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms. *Global Heart* 2014;8:171–180.

22 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.

23 Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF. et al. Population based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation* 2013; 127:2031–2037.

24 Grabenwoger M. Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) for the treatment of aortic diseases: a position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2012;33:1558–1563.

25 Рудой, А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(2):23-26.

26 Rudoy, A.S. Marfan-"like" syndrome, arterial aneurysms and their genotype-phenotype association with TGFβ -dependent molecular defects. // *Eurasian Journal Of Internal Medicine*. № 02 (02) 2015.

27 Rudoy, A.S. Herebital aneurysm of the thoracic aorta: molecular mechanisms and "anti-TGFβ therapeutic paradigm" // *Eurasian Journal Of Internal Medicine*. № 01 (01) 2016.

28 Рудой, А.С. Синдром семейных аневризм и расслоений грудного отдела аорты: генетическая диссекция и дифференциальная диагностика // А.С. Рудой, Бова А.А. // *Мед.новости*. — 2015. — № 3. - С. 6-13.

29 Рудой, А.С. Аневризма и расслоение грудной аорты: вопросы дифференциальной диагностики через призму генетической диссекции. Сообщение №1. / А.С. Рудой, А.М. Урываев // *Военная медицина*. 2014. – № 4. – С.131-136.

30 Рудой, А.С. Аневризма и расслоение грудной аорты: вопросы дифференциальной диагностики через призму генетической диссекции. Сообщение №2. / А.С. Рудой, А.М. Урываев // *Военная медицина*. - 2014. – № 4. – С.136 - 141.

31 Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.

32 Silvestry F. E. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions // *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Т. 28. №.8. С. 910-958.

33 Nishimura, R.A. et al. "2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Journal of the American College of Cardiology* 63.22 (2014): 2438.

- 34 Vahanian A. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451 – 2496. Или Guidelines on the management of valvular heart disease (ESC/EACTS). *European Heart Journal* 2012;19 (33):2451-2496.
- 35 Lang R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Т. 28. – №. 1. – С. 1-39. e14.
- 36 Porter T. R. et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2014. – Т. 27. – №. 8. – С. 797-810.
- 37 Hiratzka L.F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. ACCF / AHA / AATS / ACR / ASA / SCA / SCAI / SIR / STS / SVM // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, № 4. — P. 27–129. 2010; 55(14):1509-1544.
- 38 Ghent criteria, De Paepe A. et al., 1996, Loeys B.L., Dietz H. C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome *J Med Genet* 2010;47:476-485.
- 39 Beighton, P. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann, P. Tsipouras, R.J. Wenstrup // *Am. J. Med. Genet.* – 1998. – Vol. 77, № 1. – P. 31–37.
- 40 Grahame R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000;27:1777–1779.
- 41 Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр). *Рос. кардиолог. общ-во; ком. экспертов. Рос. кард. журнал.* 2013; 99(1): 32 с.-Прил.№1.
- 42 Кадурина Т.И. «Наследственные и мульти-факториальные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций / *Медицинский вестник северного кавказа* // 2015. Т. 10. № 1.
- 43 Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани Национальные клинические рекомендации. БОК, 2014 г.
- 44 Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.:ЭЛБИ-СПб,2009;704
- 45 Наследственные болезни: нац. руководство / гл.ред. : акад. РАМН Н.П. Бочков, акад. РАМН Е.К. Гинтер, акад. РАМН Вл. Пузырев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 936 с.
- 46 Lindsay M. E., Dietz H. C. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions // *Nature*. – 2011. – Т. 473. – №. 7347. – С. 308-316.
- 47 Ramanath V. S. et al. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier, 2009. – Т. 84. – №. 5. – С. 465-481.
- 48 Elefteriades J. A. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook // *Current problems in cardiology*. – 2008. – Т. 33. – №. 5. – С. 203-277.
- 49 Coady MA, Davies RR, Roberts M. et. al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg.* 1999;134:361–7.
- 50 Biddinger, A., Rocklin, M., Coselli, J. and Milewicz, D.M. (1997) Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J. Vasc. Surg.*,25, 506-511.
- 51 Elefteriades, J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks / *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol.;74(5). - S1877-80
- 52 Pomianowski P., Elefteriades J. A. The genetics and genomics of thoracic aortic disease // *Annals of cardiothoracic surgery*. – 2013. – Т. 2. – №. 3. – С. 271.
- 53 Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:2437–43.
- 54 Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*; 92: 1103-9, 1982.
- 55 Arias E. et al. Deaths : Preliminary Data for 2001 / E. Arias et al // *National Vital Statistics Reports*. - 2003 – N. 5, Vol.51. – P.1-45.

-
- 56 Hoyert, D. - Deaths : Preliminary Data for 2009 / D. Hoyert, et al. // National Vital Statistics Reports. - 2011 – N. 4, Vol.59. – P.1-69.
- 57 Sutton J.P., Ho S.Y., Anderson R.H. // Ann. Thorac. Surg. 1995. Vol. 59, P. 419-427
- 58 Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, Kitzman D, Lee ET, Mosley TH Jr., Weder A, Roman MJ. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. Am J Cardiol 2012;110:1189–1194.
- 59 Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O’Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989; 64:507–512.
- 60 Kalsch H, Lehmann N, Mohlenkamp S, Becker A, Moebus S, Schmermund A, Stang A, Mahabadi AA, Mann K, Jockel KH, Erbel R, Eggebrecht H. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. Int J Cardiol 2013;163:72–78.
- 61 Rogers IS, Massaro JM, Truong QA, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, Thanassoulis G, Isselbacher EM, Hoffmann U, O’Donnell CJ. Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 2013;111: 1510–1516.
- 62 Lam CS, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Aragam J, Redfield MM, Mitchell GF, Benjamin EJ, Vasan RS. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study. Circulation 2010;122:884–890.
- 63 Vríz O, Driussi C, Bettio M, Ferrara F, D’Andrea A, Bossone E. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. Am J Cardiol 2013; 112:1224–1229.
- 64 Milewicz, DM Genes Predisposing to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Associated Phenotypes, Gene-Specific Management, and Genetic Testing / Milewicz, DM, Alicia A. Carlson, M.S. // Cardiol. Clin. - 2010 ; 28(2): 191–197.
- 65 Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. Am J Med Genet A. 2010;152A:2437–43.
- 66 Pees C, Laccone F, Hagl M, Debrauwer V, Moser E, Michel-Behnke I. Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome. Am J Cardiol 2013;112:1477 – 1483.
- 67 Faivre L, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. Am J Hum Genet 2007;81:454 – 466.
- 68 Zhu L., Vranckx R., Khau Van Kien P. et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 38. — P. 343–349.
- 69 Guo D.C., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. Nat. Genet 2007; 39:1488–1493.
- 70 Guo D.C., Papke C.L., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and moyamoya disease, along with thoracic aortic disease // Am. J. Hum. Genet. — 2009. — Vol. 84. — P. 617–627.
- 71 Wang L, Guo DC, Cao J, Gong L, Kamm KE, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. Am J Hum Genet. 2010;87:701–7.
- 72 Clifton MA. Familial abdominal aortic aneurysms. Br J Surg 1977;64:765–766.
- 73 Barbier, M., Gross, M.-S., Aubart, M. et al. MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrix alteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections. Am. J. Hum. Genet. 95: 736-743, 2014

74 Guo D. et al. MAT2A mutations predispose individuals to thoracic aortic aneurysms //The American Journal of Human Genetics. – 2015. – Т. 96. – №. 1. – С. 170-177.

75 Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Scherer S, Liu Y, et al. MYH11 mutations result in a distinct vascular pathology driven by insulin-like growth factor 1 and angiotensin II. Hum Mol. Genet. 2007;16:2453–62.

76 Vaughan C.J., Casey M., He J. et al. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 2469–2475.

77 Guo D., Hasham S., Kuang S.Q. et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14 // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 2461–2468.

78 Mátyás G, Arnold E, Carrel T, Baumgartner D, Boileau C, Berger W, Steinmann B. Identification and in silico analyses of novel TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Marfan syndrome-related disorders. Hum Mutat. 2006;27:760–9.

79 Milewicz DM, Michael K, Fisher N, Coselli JS, Markello T, Biddinger A. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. Circulation. 1996;94:2708–11.

80 Francke U, Berg MA, Tynan K, Brenn T, Liu W. Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. Am J Hum Genet. 1995;56:1287–96.

81 Milewicz D.M., Regalado E. (2006) Thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. In Gene Reviews at Gene Tests

82 Pomianowski P., Elefteriades J. A. The genetics and genomics of thoracic aortic disease //Annals of cardiothoracic surgery. – 2013. – Т. 2. – №. 3. – С. 271.

83 Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.

84 Рудой, А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения): автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.04;14.03.09. - ВМедА. – СПб., 2009. – 49 с.

85 Рудой, А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2009;15(2):23-26.

86 Rudoy, A.S. Marfan-"like" syndrome, arterial aneurysms and their genotype-phenotype association with TGFβ -dependent molecular defects. // Eurasian Journal Of Internal Medicine. № 02 (02) 2015.

87 Rudoy, A.S. Hereditary aneurysm of the thoracic aorta: molecular mechanisms and "anti-TGFβ therapeutic paradigm" // Eurasian Journal Of Internal Medicine. № 01 (01) 2016.

88 Рудой, А.С. Синдром семейных аневризм и расслоений грудного отдела аорты: генетическая диссекция и дифференциальная диагностика // А.С. Рудой, Бова А.А. // Мед.новости. — 2015. — № 3. - С. 6-13.

89 Рудой, А.С. Оценка профибротических иммуногистохимических показателей в слизистой оболочке желудка у пациентов с синдромом Марфана / Рудой А.С., Урываев А. М. // Материалы X Национального конгресса терапевтов, Москва, 14 – 16 октября 2015 г. Терапия. – 2015. — Приложение С. 138.

90 Рудой, А.С. Роль ТФРβ-индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита при синдроме Марфана и марфаноподобных состояниях / А.М. Урываев, А.С. Рудой // Новые исследования молодых ученых - 2015: сб. научн. работ / под ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулаги – Минск : БГМУ, 2015. – С.176 - 182 с.

-
- 91 Рудой, А.С. Роль TGF β -индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобными состояниями / А.С. Рудой, Т.А. Летковская, А.М. Урываев, И.П.Реуцкий // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016.
- 92 Москалев, А.В. Рудой, А.С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии. Учебное пособие. / А.В.Москалев, В.Б.Сбойчаков, А.С.Рудой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 352 с.
- 93 Рудой, А.С. Аневризма и расслоение грудной аорты: вопросы дифференциальной диагностики через призму генетической диссекции. Сообщение №1. / А.С. Рудой, А.М. Урываев // Военная медицина. 2014. – № 4. – С.131-136.
- 94 Рудой, А.С. Сывороточные уровни TGF β у пациентов с синдромом Марфана и «серологическая томография аорты» / Рудой А.С., Урываев А. М. // Материалы X Национального конгресса терапевтов, Москва, 14 – 16 октября 2015 г. Терапия. – 2015. — Приложение С. 137.
- 95 Gesell O. Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1928: 1–36.
- 96 Erdheim J. Medionecrosis aortae idiopathica (cystica). Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1929: 454–79.
- 97 Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, et al. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar system in the Marfan syndrome. N Engl J Med. 1990; 323: 152–9
- 98 Jeremy RW, Huang H, Hwa J, et al. Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. Am J Cardiol. 1994; 74: 369–73.
- 99 Dietz HC. TGF- β in the pathogenesis and prevention of disease: a matter of aneurysmic proportions. J. Clin. Invest. 2010; 120 :403–407.
- 100 Francke U, Berg MA, Tynan K, et al. A Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. Am J Hum Genet. 1995; 56: 1287–96.
- 101 Elefteriades JA. Indications for aortic replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:S5 – S9; discussion S45 – S51.
- 102 Szabo, Z. et al. Aortic aneurysmal disease and cutis laxa caused by defects in the elastin gene. J. Med. Genet. 43, 255–258 (2006).
- 103 Dasouki M, et al. Compound heterozygous mutations in fibulin-4 causing neonatal lethal pulmonary artery occlusion, aortic aneurysm, arachnodactyly, and mild cutis laxa. J. Med. Genet. A. 2007; 143A :2635–2641.
- 104 Bergen AA, et al. Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. Nature Genet. 2000; 25 :228–231.]
- 105 Guo D.C., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. Nat. Genet 2007; 39:1488–1493.
- 106 Reul GJ, Cooley DA, Hallman GL, Reddy SB, Kyger ER 3rd, Wukasch DC. Dissecting aneurysm of the descending aorta. Improved surgical results in 91 patients. Arch Surg 1975;110:632–640.
- 107 Svensson LG, Labib SB et al. Intimal tear without hematoma: an important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques. Circulation 1999;99:1331–1336.
- 108 Svensson LG, Labib SB et al. Intimal tear without hematoma: an important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques. Circulation 1999;99:1331–1336.
- 109 Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the sole screening test for acute aortic dissection: a review of the literature. Ann Emerg Med 2008;52:339–343.

-
- 110 Nozato T, Sato A, Hirose S, Hikita H, Takahashi A, Endo H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Aonuma K, Hiroe M. Preliminary study of serum tenascin-C levels as a diagnostic or prognostic biomarker of type B acute aortic dissection. *Int J Cardiol* 2013;168:4267–4269.
- 111 Rogers AM. et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation* 2011;123: 2213–2218.
- 112 Milewicz D.M., Regalado E. (2006) Thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. In *Gene Reviews at Gene Tests*
- 113 Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:2437–43.
- 114 Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, 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 :1960–7.
- 115 Hagan PG. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000; 283:897–903.
- 116 Januzzi JL. et al. . Acute aortic dissection presenting with congestive heart failure: results from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:733–735.
- 117 Gilon D. et al. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiac tamponade complicating type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2009;103:1029–1031.
- 118 Moro H, Hayashi J, Sogawa M. Surgical management of the ruptured aortic arch. *Ann Thorac Surg* 1999;67:593–594.
- 119 Moro H, Hayashi J, Sogawa M. Surgical management of the ruptured aortic arch. *Ann Thorac Surg* 1999;67:593–594.
- 120 Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002; 287:2262–2272.
- 121 Janosi RA, Buck T, Erbel R. Mechanism of coronary malperfusion due to type-a aortic dissection. *Herz* 2009;34:478.
- 122 Bonnefoy E. et al. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiol* 2005;60:165–170.
- 123 Lemaire SA. et al. Randomized comparison of cold blood and cold crystalloid renal perfusion for renal protection during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2009;49:11–19; discussion 19.
- 124 Di Eusano M. et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:p385–390e1.
- 125 Bossone E. et al. Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection. *Circulation* 2013;128:S175–S179.
- 126 von Kodolitsch Y. Intramural hematoma of the aorta: predictors of progression to dissection and rupture. *Circulation* 2003;107:1158–1163.
- 127 von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med* 2004;116:73–77.
- 128 Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:645–658.
- 129 Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22 :1470–6.
- 130 Evangelista A. et al. Diagnosis of ascending aortic dissection by transesophageal echocardiography: utility of M-mode in recognizing artifacts. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:102–10.

-
- 131 Ihara T. et al. Threedimensional workstation is useful for measuring the correct size of abdominal aortic aneurysm diameters. *Ann Vasc Surg* 2013;27:154–161.
- 132 Dugas A, Therasse E, Kauffmann C. et al. Reproducibility of abdominal aortic aneurysm diameter measurement and growth evaluation on axial and multiplanar computed tomography reformations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:779–787.
- 133 Agarwal PP. et al. MultidetectorCTof thoracic aortic aneurysms. *Radiographics* 2009;29:537–552.
- 134 Tokuda Y. et al. Detection of thoracic aortic prosthetic graft infection with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43: 1183–1187.
- 135 Campens L. et al. Gene panel sequencing in heritable thoracic aortic disorders and related entities—results of comprehensive testing in a cohort of 264 patients //Orphanet journal of rare diseases. – 2015. – T. 10. – №. 1. – C. 1-9.)
- 136 Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22 :1470–6.
- 137 Gupta PA, Wallis DD, Chin TO, et all. FBN2 mutation associated with manifestations of Marfan syndrome and congenital contractural arachnodactyly. *J Med Genet.* 2004; 41 :e56.
- 138 Wessels M.W., Catsman-Berrevoets C.E., Mancini G.M. et al. Three new families with arterial tortuosity syndrome // *Am.J. Med. Genet. A.* — 2004. — Vol. 131. — P. 134–143.
- 139 Burger H.G. Hormone therapy in the WHI era // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* — 2006. — Vol. 46(2). — P. 84–91.
- 140 Coucke P. J. et al. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome // *Nature genetics.* – 2006. – T. 38. – №. 4. – C. 452-457.
- 141 Dawson, P. A., Mychaleckyj, J. C., Fossey, S. C., Mihic, S. J., Craddock, A. L., Bowden, D. W. Sequence and functional analysis of GLUT10: a glucose transporter in the type 2 diabetes-linked region of chromosome 20q12-13.1. *Molec. Genet. Metab.* 74: 186-199, 2001.
- 142 McVie-Wylie, A. J., Lamson, D. R., Chen, Y. T. Molecular cloning of a novel member of the GLUT family of transporters, SLC2A10 (GLUT10), localized on chromosome 20q13.1: a candidate gene for NIDDM susceptibility. *Genomics* 72: 113-117, 2001.
- 143 Davis S.R, Dinatale I, Rivera-Woll L, Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches // *J Endocrinol.* — 2005. — Vol. 185 (2). — P. 207–222.
- 144 Valimaki M.J., Laitinen K.A., Tahtela R.K et al. The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189. — P. 1213–1220.
- 145 Paschalis E.P., Boskey A.L., Kassem M., Eriksen E.F. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18. — P. 955–959.
- 146 Tilson MD, Seashore MR. Fifty families with abdominal aortic aneurysms in two or more first-order relatives. *Am J Surg.* 1984; 147 :551–3.
- 147 Gretarsdottir, S et all, Baas AF, Thorleifsson G, / Genome-wide association study identifies a sequence variant within the DAB2IP gene conferring susceptibility to abdominal aortic aneurysm // Gretarsdottir, S et all, Baas AF, Thorleifsson G, *Nat Genet.* 2010;42:692–7.
- 148 Nistri S, Basso C, Marzari C, Mormino P, Thiene G. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol* 2005; 96:718 – 721.
- 149 Movahed M.R., Hepner A.D., Ahmadi-Kashani M. Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population // *Heart. Lung. Circ.* — 2006. — Vol. 15. — P. 297–299.
- 150 Basso C., Boschello M., Perrone C. et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 661–663.

-
- 151 Ando M, Okita Y, Morota T, Takamoto S. Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Cardiovasc Surg* 1998; 6:629 – 634.
- 152 Guo D.C., Papke C.L., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and moyamoya disease, along with thoracic aortic disease // *Am. J. Hum. Genet.* — 2009. — Vol. 84. — P. 617–627.
- 153 Zhu L., Vranckx R., Khau Van Kien P. et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P. 343–349.
- 154 Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Scherer S, Liu Y, et al. MYH11 mutations result in a distinct vascular pathology driven by insulin-like growth factor 1 and angiotensin II. *Hum Mol. Genet.* 2007;16:2453–62.
- 155 Wang L, Guo DC, Cao J, Gong L, Kamm KE, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. *Am J Hum Genet.* 2010;87:701–7.
- 156 Guo, D., Regalado, E., Casteel, D. E. et al. Recurrent gain-of-function mutation in PRKG1 causes thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections. *Am. J. Hum. Genet.* 93: 398-404, 2013.
- 157 Burgoyne, J. R., Madhani, M., Cuello, F., Charles, R. L., Brennan, J. P., Schroder, E., Browning, D. D., Eaton, P. Cysteine redox sensor in PKGI-alpha enables oxidant-induced activation. *Science* 317: 1393-1397, 2007.
- 158 Barbier, M., Gross, M.-S., Aubart, M. et al. MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrix alteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Am. J. Hum. Genet.* 95: 736-743, 2014
- 159 Rogers AM. et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation* 2011;123: 2213–2218.
- 160 Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, Froehlich JB, O’Gara PT, Montgomery DG, Cooper JV, Harris KM, Hutchison S, Evangelista A, Isselbacher EM, Eagle KA. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation* 2011;123:2213–2218.
- 161 Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the sole screening test for acute aortic dissection: a review of the literature. *Ann Emerg Med* 2008;52:339–343.
- 162 Nozato T, Sato A, Hirose S, Hikita H, Takahashi A, Endo H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Aonuma K, Hiroe M. Preliminary study of serum tenascin-C levels as a diagnostic or prognostic biomarker of type B acute aortic dissection. *Int J Cardiol* 2013;168:4267–4269.
- 163 Erbel R, Mohr-Kahaly S, Oelert H, Iversen S, Jakob H, Thelen M, Just M, Meyer J. Diagnostic goals in aortic dissection. Value of transthoracic and transesophageal echocardiography]. *Herz* 1992;17:321–337
- 164 Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006;166:1350–1356.
- 165 Quint LE, Francis IR, Williams DM, Bass JC, Shea MJ, Frayer DL, Monaghan HM, Deeb GM. Evaluation of thoracic aortic disease with the use of helical CT and multi-planar reconstructions: comparison with surgical findings. *Radiology* 1996;201:37–41.

-
- 166 Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, Siglow V, Piepho A, Brockhoff C, Koschyk DH, Spielmann RP. The diagnosis of thoracic aortic dissection by non-invasive imaging procedures. *N Engl J Med* 1993;328:1–9.
- 167 Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, Pasquet A, Pepi M, Perez de Isla L, Zamorano JL, Roelandt JR, Pierard L. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr* 2010;11: 557–576.
- 168 Johnston K.W. et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery // *J. Vasc. Surg.* — 1991. — Vol. 13, № 3. — P. 452–458
- 169 Hannuksela M., Lundqvist S., Carlberg B. Thoracic aorta: dilated or not? // *Scand. Cardiovasc. J.* — 2006. — Vol. 40, № 3. — P. 175–178.
- 170 Braverman AC, Thompson RW, Sanchez LA. Diseases of the aorta. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, (eds). *Braunwald's Heart Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, p1309–1337.
- 171 Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM. Aortic root dilatation in athletic population. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:432–437.
- 172 Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Muller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:674–681.
- 173 Albornoz G, Coady MA, Roberts M. et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1400 – 1405.
- 174 Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:565 – 571.
- 175 Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014;100: 126 – 134.
- 176 Elefteriades JA. Indications for aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S5 – S9; discussion S45 – S51.
- 177 Kari FA, Russe MF, Peter P, Blanke P, Rylski B, Euringer W, Beyersdorf F, Siepe M. Late complications and distal growth rates of Marfan aortas after proximal aortic repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:163–171.
- 178 Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL. et. al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476–491.
- 179 Loeys BL Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor / Loeys BL, Schwarze U, Holm T // *N Engl J Med*. 2006;355:788–98.
- 180 Tran-Fadulu V, Pannu H, Kim DH, Vick GW, Lonsford CM, Lafont AL, Boccalandro C, Smart S, Peterson KL, Hain JZ, Willing MC, Coselli JS, LeMaire SA, Ahn C, Byers PH, Milewicz DM. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations. *J Med Genet*. 2009;46:607–13.
- 181 Karthikesalingam A, Bahia SS, Patterson BO, Peach G, Vidal-Diez A, Ray KK, Sharma R, Hinchliffe RJ, Holt PJ, Thompson MM. The shortfall in long-term survival of patients with repaired thoracic or abdominal aortic aneurysms: retrospective case-control analysis of hospital episode statistics. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:533 – 541.
- 182 Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, Edwards MS, Kraemer KL, Kuller LH. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident

cardiovascular disease events: 10-year follow-up data from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2008;117:1010 – 1017.

183 Hultgren R, Larsson E, Wahlgren CM, Swedenborg J. Female and elderly abdominal aortic aneurysm patients more commonly have concurrent thoracic aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2012;26:918 – 923

184 Chaer RA, Vasoncelos R, Marone LK, Al-Khoury G, Rhee RY, Cho JS, Makaroun MS. Synchronous and metachronous thoracic aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:1261 – 1265.

185 Diwan A., Sarkar R, Stanley JC, Zelenock GB, Wakefield TW. Incidence of femoral and popliteal artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000;31:863 – 869.

186 Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890 – 2909

187 Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22 :1470–6.

188 Pomianowski P., Elefteriades J.A. Practical genetics of thoracic aortic aneurysm. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013 Jul-Aug;56(1):57-67. doi: 0.1016/j.pcad.2013.06.002.

189 Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS, Elefteriades JA. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169 – 177.

190 Guidelines on the management of valvular heart disease (ESC/EACTS). *European Heart Journal* 2012; 19 (33):2451-2496.

191 Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Delorme G, Mimoun L, Krapf L, Hamroun D, Beroud C, Roy C, Vahanian A, Boileau C. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012;125:226 – 232.

192 Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355:788–798.

193 Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Beroud G, Detaint D, Faivre L, Delrue MA, Cohen L, Francannet C, Beroud C, Claustres M, Iserin F, Khau Van Kien P, Lacombe D, Le Merrer M, Lyonnet S, Odent S, Plauchu H, Rio M, Rossi A, Sidi D, Steg PG, Ravaud P, Boileau C, Jondeau G. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2009;120:2541–2549.

194 Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, Sylven L, Baandrup U, Kristensen BO, Christiansen JS. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006;16:430 – 436.

195 Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM 3rd, Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306:1104–1112.

196 Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451 – 2496.

197 Groenink M. et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial / M. Groenink, W. Alexander, R. Franken1 et al. // *Eur. Heart J.* - 2013. (doi:10.1093/eurheartj/eh334).

198 Milleron O. et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial //European heart journal. – 2015. – C. ehv151.

199 Nishimura, Rick A., et al. "2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Journal of the American College of Cardiology* 63.22 (2014): 2438-2488.

200 Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451 – 2496.

201 Movahed M.R., Hepner A.D., Ahmadi-Kashani M. Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population // *Heart. Lung. Circ.* — 2006. — Vol. 15. — P. 297–299.

202 Basso C., Boschello M., Perrone C. et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 661–663.

203 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; 30:1809 – 1812.

204 Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve:a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet* 1996; 62:336 – 338.

205 Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005; 150:513 – 515.

206 Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1226 – 1233.

207 Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2789 – 2800.

208 Chandra S, Lang RM, Nicolarsen J, Gayat E, Spencer KT, Mor-Avi V, Hofmann Bowman MA. Bicuspid aortic valve: inter-racial difference in frequency and aortic dimensions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:981 – 989.

209 Reed CM, Richey PA, Pulliam DA, Somes GW, Alpert BS. Aortic dimensions in tall men and women. *Am J Cardiol* 1993; 71:608 – 610.

210 Kinoshita N, Mimura J, Obayashi C, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J* 2000; 139:723 – 728.

211 van Kimmenade RR, Kempers M, de Boer MJ, Loeys BL, Timmermans J. A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genet Med* 2013; 15:528 – 532

212 Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK. et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008; 94:1634 – 1638.

213 Della Corte A, Romano G, Tizzano F, Amarelli C, De Santo LS, De Feo M, Scardone M, Dialecto G, Covino FE, Cotrufo M. Echocardiographic anatomy of ascending aorta dilatation: correlations with aortic valve morphology and function. *Int J Cardiol* 2006; 113:320 – 326

214 Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P. et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1648 – 1651.

215 Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014; 100: 126 – 134.

-
- 216 Tzemos N, Therrien J, Yip J. et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008; 300:1317 – 1325.
- 217 Davies RR, Kaple RK, Mandapati D. et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1338 – 1344.
- 218 Etz CD, Zoli S, Brenner R. et al. When to operate on the bicuspid valve patient with a modestly dilated ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1884–1890; discussion 1891–1892.
- 219 Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014; 100: 126 – 134.
- 220 Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D, Herfkens R, Mitchell RS, Miller DC. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:901 – 907, 907 e1 – e2.
- 221 Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pellikka PA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008; 117:2776 – 2784.
- 222 Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S, David TE. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:677 – 683.
- 223 Girdauskas E, Disha K, Borger MA, Kuntze T. Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147:276 – 282.
- 224 Davies RR, Kaple RK, Mandapati D. et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1338 – 1344.
- 225 Guntheroth W. G. “A critical review of the American College of Cardiology/American Heart Association practice guidelines on bicuspid aortic valve with dilated ascending aorta,” *American Journal of Cardiology*, vol. 102, no. 1, pp. 107–110, 2008.
- 226 Ando M, Okita Y, Morota T, Takamoto S. Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Cardiovasc Surg* 1998; 6:629 – 634.
- 227 Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH. Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young. *Am J Cardiol* 2006; 98:1096 – 1102.
- 228 Fernandes S, Khairy P, Graham DA. Et al. Bicuspid aortic valve and associated aortic dilation in the young. *Heart* 2012;98:1014–1019.
- 229 Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, Gallego P, Sanchez-Recalde A, Cuesta E, Aroca A, Lopez-Sendon JL. Risk of aortic root or ascending aortic complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2009; 104:1001 – 1006.
- 230 Beaton AZ, Nguyen T, Lai WW, Chatterjee S, Ramaswamy P, Lytrivi ID, Parness IA, Srivastava S. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2009; 103:266 – 270.
- 231 Ferencik M, Pape LA. Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol*. 2003;92:43–6.
- 232 Novaro GM, Griffin BP. Congenital bicuspid aortic valve and rate of ascending aortic dilatation. *Am J Cardiol*. 2004;93:525–6.
- 233 Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:841 – 857.
- 234 Novaro G.M. et al. Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003; 92:99 – 101.]

-
- 235 Keane M.G. et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000; 102:III35 – III39.
- 236 Nistri S, Basso C, Marzari C, Mormino P, Thiene G. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol* 2005; 96:718 – 721.
- 237 Andrus BW, O'Rourke DJ, Dacey LJ, Palac RT. Stability of ascending aortic dilatation following aortic valve replacement. *Circulation* 2003; 108 Suppl 1:II295 – II299.
- 238 Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437:270 – 274.]
- 239 Guo D. et al. MAT2A mutations predispose individuals to thoracic aortic aneurysms //The American Journal of Human Genetics. – 2015. – T. 96. – №. 1. – C. 170-177.
- 240 Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, 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:1960 – 1967.,
- 241 Bonow RO. Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the ACC/ AHA practice guidelines recommendations. *Am J Cardiol* 2008; 102:111 – 114.
- 242 Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Reddy GP, Alley MT, Higgins CB. Evaluation of bicuspid aortic valve and aortic coarctation with 4D flow magnetic resonance imaging. *Circulation* 2008; 117:2818 – 2819.
- 243 Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, Amarelli C, Scardone M, Di Meglio F, Guerra G, Scarano M, Vitale S, Castaldo C, Montagnani S. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:504 – 511.
- 244 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; 30:1809 – 1812.
- 245 Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, 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:1960 – 1967.
- 246 Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2288 – 2295.
- 247 Van der Linde D, Rossi A, Yap SC. et al. Ascending aortic diameters in congenital aortic stenosis: cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography. *Echocardiography* 2013; 30:497 – 504.
- 248 Kang JW, Song HG, Yang DH, et al. Association between bicuspid aortic valve phenotype and patterns of valvular dysfunction and bicuspid aortopathy: comprehensive evaluation using MDCT and echocardiography. *J Am Coll Cardiol Img.* 2013;6:150–61.
- 249 Pietro DA, Voelkel AG, Ray BJ, et al. Reproducibility of echocardiography. A study evaluating the variability of serial echocardiographic measurements. *Chest.* 1981;79:29–32.
- 250 Hartnell GG. Imaging of aortic aneurysms and dissection: CT and MRI. *J Thorac Imaging.* 2001;16:35–46.
- 251 Svensson LG, Kim KH, Blackstone EH, et al. Bicuspid aortic valve surgery with proactive ascending aorta repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:622–9, 629.
- 252 Park CB, Greason KL, Suri RM, et al. Fate of nonreplaced sinuses of Valsalva in bicuspid aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:278–84.
- 253 Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 1991;67:781–2.
- 254 Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112:1063-72.

-
- 255 Meissner I. et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty?: evidence from a prospective population-based study //Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Т. 47. – №. 2. – С. 440-445.
- 256 Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. Mayo Clin Proc. 2006; 81: 602—608.
- 257 Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. J Am Coll Cardiol. 2007; 49:797— 802.
- 258 Онищенко Е. Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике //СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2005. – Т. 192.
- 259 Davison P, Clift PF, Steeds RP. The role of echocardiography in diagnosis, monitoring closure and post-procedural assessment of patent foramen ovale. Eur J Echocardiogr. 2010; 11(10):i27-34
- 260 Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. Nat Rev Cardiol. 2011;8(3):148-60.
- 261 Cohnheim J. Thrombose und Embolie. - Vorlesung iiber allgemeine Pathologie. - Berlin: Hirschwald, 1877. - P. 134
- 262 Scarvelis D., Wells P. S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis //Canadian Medical Association Journal. – 2006. – Т. 175. – №. 9. – С. 1087-1092.
- 263 Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. Stroke. 2004; 35(1):46-50.
- 264 Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up // Heart. - 2005. - Vol.91. - P.444-448.
- ²⁶⁵ Hart R. G. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct //The Lancet Neurology. – 2014. – Т. 13. – №. 4. – С. 429-438.
- 266 Guercini F. et al. Cryptogenic stroke: time to determine etiology //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Т. 6. – №. 4. – С. 549-554
- 267 Palomeras S. E. et al. [Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study] //Neurologia (Barcelona, Spain). – 2009. – Т. 24. – №. 5. – С. 304-308
- 268 Alsheikh-Ali A. A., Thaler D. E., Kent D. M. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Incidental or Pathogenic? //Stroke. – 2009. – Т. 40. – №. 7. – С. 2349-2355.
- 269 Иваницкий А.В., Голухова Е.З., Косенко А.И. Открытое овальное окно: роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний и методы их лечения // Журнал неврологии и психиатрии, 2004. – № 5. – С. 65-68.
- 270 Суслина, З.А. Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта и открытое овальное отверстие / З.А. Суслина, А.В. Фоякин, А.О. Чечеткин и др. // Клиническая неврология. – 2008. - №3 (Т.2). – С.4-7.
- 271 Di Tullio M., Sacco R.L., Venketasubramanian N. et al. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. Stroke 1993; 24: 1020–1024.
- 272 Diener H-C. Rationale, objectives and design of a secondary stroke prevention study of dabigatran etexilate versus acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT-ESUS). Abstracts of the European Stroke Conference. Cerebrovasc Dis. 2014;37(suppl 1):1–2.
- 273 Overell J. R., Bone I., Lees K. R. Interatrial septal abnormalities and stroke A meta-analysis of case-control studies //Neurology. – 2000. – Т. 55. – №. 8. – С. 1172-1179.

274 Srivastava T. N., Payment M. F. Paradoxical Embolism—Thrombus in Transit through a Patent Foramen Ovale //New England Journal of Medicine. – 1997. – T. 337. – №. 10. – C. 681-681

275 Arquizan C., Coste J. Touboul P-J. et al. Is Patent Foramen Ovale a Family Trait? Stroke 2001; 32: 1563-1566.

276 Caputi L, Usai S, Carriero MR, et al. Microembolic air load during contrast- transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura? Headache. 2010;50(8):1320-7.

²⁷⁷ Karttunen, V. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale / V. Karttunen, L. Hiltunen, V. Rasi et al. // Blood. Coagul. Fibrinolysis. – 2003. – Vol. 14. – P. 261–268.

²⁷⁸ Bezzi, G. Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke / G. Bezzi, W. Bolzani, V. Compagnoni et al. // eurol. Sci. – 2002. – Vol. 23. – P. 229–231.

²⁷⁹ Carod, F. Thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patients / F. Carod, N. S. Vilela, D. Portugal // Neurol. – 2006. – Vol. 21. – P. 710–716.

280 Sastry, S. Young adult myocardial infarction and ischemic stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study) / S. Sastry, G. Ridding, J. Morris et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 686–691.

²⁸¹ Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch et al. // Stroke. 2013;44:870-947.

282 Kernan W., Ovbiagele B., Black H., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke 2014; 45: 2160-236.

283 Cheng T.O. et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. Cathet Cardiovasc Interv . 1999; 47 : 64 –66.

284 Burchell HB, Helmholz HF Jr, Wood EH. Reflex orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypertension. Am J Physiol . 1949; 159 : 563 –564.

285 Medina A, Suarez de Lezo J, Caballero E, et al. Platypnea-orthodeoxia due to aortic elongation. Circulation. 2001; 104: 741

286 Pinto F.J. When and how to diagnose patent foramen ovale / F.J. Pinto. - Heart. 2005 Apr; 91(4): 438–440.

287 Sommer R.J., Hijazi Z.M., Rhodes J.F. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult. Part I: Shunt Lesions //Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 1090-1099.

288 Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. Eur Heart J 2004;25:1014–20.

²⁸⁹ Silvestry et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions Frank E. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:910-58

290 Hoffman JI. The Natural and Unnatural History of Congenital Heart Disease. Blackwell Pub; 2009. 1024 p.

291 Mojadidi M. K. et al. Diagnostic Accuracy of Transesophageal Echocardiogram for the

Detection of Patent Foramen Ovale: A Meta-Analysis //Echocardiography. – 2014. – T. 31. – №. 6.

– C. 752-758.

292 Buchholz S. et al. Diagnosis and management of patent foramen ovale //Postgraduate medical journal. – 2012. – C. postgradmedj-2011-130368

293 Porter T. R. et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2014. – Т. 27. – №. 8. – С. 797-810.

294 Tanaka J. et al. Classification of Patent Foramen Ovale Tunnel Morphology; A Real Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiographic Study //Circulation. – 2012. – Т. 126. – №. 21 Supplement. – С. A16788.

295 Newton J. D. et al. Intracardiac echocardiography for patent foramen ovale closure: justification of routine use //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2009. – Т. 2. – №. 4. – С. 369-369.

296 Yared K. et al. Echocardiographic assessment of percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure complications / Circ Cardiovasc Imaging. 2009 Mar;2(2):141-9.

297 González-Alujas T. et al. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcranial Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography //Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2011. – Т. 64. – №. 2. – С. 133-139.

298 Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца / Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. - 2 изд. - М: изд-во БИНОМ, 2009. - С. 111-122.

299 А.С.Шарыкин Кафедра госпитальной педиатрии №1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва. Открытое овальное окно – малая аномалия сердца или порок?. Педиатрия. 2013; 01.

300 Touboul P. J. et al. Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GENIC casecontrol study. The GENIC Investigators //Circulation. – 2000. – Т. 102. – №. 3. – С. 313-8.

301 Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. Consilium Medicum. 2001;3(5):218–21

302 Adams H. P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment //Stroke. – 1993. – Т. 24. – №. 1. – С. 35-41.

303 Finsterer J. Management of cryptogenic stroke //Acta Neurol Belg. – 2010. – Т. 110. – №. 2. – С. 135-47.

³⁰⁴ Thaler DE, Saver JL. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale / Curr Opin Cardiol. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 537-44.

³⁰⁵ Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S & Quehenberger F (2000) The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of cerebrovascular events. American Journal of Medicine, 109, 456–62

306 Messe S.R. et all. Recurrent Stroke With Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm // NEUROLOGY 2004;62:1042–1050

307 Arauz A. et al. Long-term risk of recurrent stroke in young cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale //International Journal of Stroke. – 2012. – Т. 7. – №. 8. – С. 631-634.

308 Mas JL, Arquizan C, Lamy C. et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Engl J Med. 2001; 345:1740–1746.

309 Katsanos A. H. et al. Recurrent Stroke and Patent Foramen Ovale A Systematic Review and Meta-Analysis //Stroke. – 2014. – Т. 45. – №. 11. – P. 3352-3359.

-
- 310 Mohr J. P. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Т. 345. – №. 20. – С. 1444-1451.,
- 311 Sacco R. L. et al. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study // *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. – 2006. – Т. 22. – №. 1. – С. 4-12.
- 312 Lamy, C. et al. Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale The PFO-ASA Study // *Stroke*. -2002;33:706-711
- 313 Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; for the CLOSURE Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991–999.
- 314 Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; for the RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092–1100.
- 315 Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Ыни P; for the PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083–1091.
- 316 Whitlock R. P. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *CHEST Journal*. – 2012. – Т. 141. – №. 2_suppl. – С. e576S-e600S.
- 317 Messë SR, Kent DM. Still no closure on the question of PFO closure. *N Engl J Med*. 2013;368:1152–1153.
- 318 Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102 : 62-5.
- 319 Жерко, О.М. Малые аномалии сердца у детей: учебно-методическое пособие / О.М. Жерко; Бел. мед. акад. Последиплом. Образования. – Минск: БелМАПО, 2007. – 39с.
- 320 Hara H, Virmani R, Ladich E et al. Patent foramen ovale: Curent pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Card* 2005; 46: 1768–76.
- 321 Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagker DJ et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensiona echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am coll cardiol*. 1985;6:1370-82.
- 322 Шарыкин, А.С. Открытое овальное окно – малая аномалия сердца или порок? // А.С. Шарыкин/ *Consiliummedicum, педиатрия.*– № 1. – 2013.– с.
- 323 Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: A prospective, long-term study. *AmHeartJ*. 2000; 139 (1 Pt 1):149-52.
- 324 Nihoyannopoulos P, Kisslo J. *Echocardiography*. SpringerVerlag; 2009: 504 p.
- 325 Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Издательский дом Видар-М, 2008. — 544 с.
- 326 Кужель, Г.В. Вопросы диагностики открытого овального окна // Д. А. Кужель, Г.В. Матюшин, Е.А. Савченко / *Сибирское медицинское обозрение*, - № 1. – 2014. – с. 70 – 75.
- ³²⁷ Roudant R, Gosse R, Chague E, Dehant P, Choussat A, Dallochio M. Clinical and echocardiographic feature of the aneurysm on the atrial septum in infants and adults: experiences with 44 cases. *Echocardiography*. 1989;6:357-62.
- ³²⁸ Pearson A, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am CollCardiol*. 1991; 18: 122 3—9.

-
- 329 Alexander Olivares-Reyes, Samuel Chan, Eliot J. Lazer, Kishore Bandlamudi et al. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soci Echocardiography*. 1997 July; 6:644-56.
- 330 Jatav RK et al. Atrial septal aneurysm in adult patients: spectrum of clinical, echocardiographic presentation and to propose a new classification on the basis of trans-thoracic-two-dimensional echocardiography *Int J Res Med Sci*. 2014 May;2(2):708-717.
- 331 Pearson A, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am CollCardiol*. 1991; 18: 122 3—9.
- 332 MuggeA, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995; 91(11):2785-92.
- 333 Ghosh S, Ghosh AK, Ghosh SK. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke. *Postgrad Med J*. 2007; 83(977):173-7.
- 334 Gallet B, Malergue MC, Adams C, et al. Atrial septal aneurysm — a potential cause of systemic embolism. An echocardiographic study. *Br Heart J*. 1985;53(3):292-7.
- 335 Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*. 1999; 99(15): 1942-4.
- 336 Janion M, Kurzawski J, Sielski J, Ciuraszkiewicz K, Sadowski M, Radomska E. Dispersion of P wave duration and P wave vector in patients with atrial septal aneurysm. *Europace*. 2007; 9(7):471-4.
- 337 Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M et al. The association between atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse in patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Ital Heart J*. 2003 Sep; 4(9):602-6.
- 338 Silvestry et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions Frank E. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:910-58
- 339 Garg R, Khaja A, Madsen R et al. Observer variation in the echocardiographic measurement of maximum atrial septal excursion: a comparison of M-mode with two-dimensional or transesophageal echocardiography. *Echocardiography*. 2009; 26(10):1122-6.
- 340 Bakalli A, Kamberi L, Pillana E, Gashi A. Atrial septal aneurysm associated with additional cardiovascular comorbidities in two middle age female patients with ECG signs of right bundle branch block: two case reports. *Cases J*. 2008;1(1):51.
- 341 Rahimtoola SH. Presence of patent foramen ovale (PFO). Foreword. *CurrProblCardiol*. 2009 Oct; 34(10):481.
- 342 Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? // *Heart*. – 2004. – Vol. 90. – P. 1245-1247.
- 343 Sommer R.J., Hijazi Z.M., Rhodes J.F. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult. Part I: Shunt Lesions // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 1090-1099.9,10.
- 344 Roberts WC. Aneurysm (redundancy) of the atrial septum (fossa ovale membrane) and prolapse (redundancy) of the mitral valve. *Am J Cardiol*. 1984; 54:1153-1154.
- 345 Iliceto S, Papa A, Sorino M, Rizzon P. Combined atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse: detection by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1984; 54:1151-1154.
- 346 Abinader EG, Rokey R, Goldhamern E, Kuo LC, Said E. Prevalence of atrial septal aneurysm in patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1988;62:1139—1140.
- 347 Rahko PS, Xu QB. Increased prevalence of atrial septal aneurysm in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1990; 62:235—237.
- 348 Mastroberto P, Chello M, Zofrea S, et al. Combined mitral valve prolapse and atrial septal aneurysm. A cause for embolic events. *J Cardiovasc Surg*. 1994; 35(6):507-9.

349 Freed LA, Levy D, Levine RA et al. Mitral valve prolapse and atrial septal aneurysm: an evaluation in the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol.* 2002 Jun 1; 89(11):1326-9.

³⁵⁰ Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.

³⁵¹ Overell J. R., Bone I., Lees K. R. Interatrial septal abnormalities and stroke A meta-analysis of case-control studies // *Neurology.* – 2000. – Т. 55. – №. 8. – С. 1172-1179.

³⁵² Lamy, C. et al. Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale The PFO-ASA Study // *Stroke.* -2002;33:706-711

³⁵³ Lee JY, Song JK, Song JM, et al. Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Am J Cardiol.* 2010; 106(1):129-34.

354 Caputi L, Usai S, Carriero MR, et al. Microembolic air load during contrast- transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura? *Headache.* 2010;50 (8):1320-7.

355 Finsterer J. Management of cryptogenic stroke // *Acta Neurol Belg.* – 2010.– Т.110. – №. 2. – С. 135-147.

356 Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Braggion G, et al. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with PFO: an intracardiac echo study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:973e6.

357 Wahl A, Krumdorf U, Meier B, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(3):377-80.

358 Greutmann M, Greutmann-yantiri M, Kretschmar O, et al. Percutaneous PFO closure with Amplatzer PFO occluder: predictors of residual shunts at 6 months follow- up. *Congenit Heart Dis.* 2009; 4(4):252-7.

³⁵⁹ Loukas M., Sullivan A., Tubbs R.S. et al. Chiari's network: review of the literature // *Surg. Radiol. Anat.* 2010. V. 32. No. 10. P. 895-901.

360 Жеденов В.Н. Легкие и сердце животных и человека.-М.: «Высшая школа», 1961.

361 Яровая И.М. Органные особенности гистологического строения венозных сосудов и возрастные их изменения // В кн.: Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. – М.: «Медицина», 1971. – С.45-107

362 Тен С.А. К морфологии клапана нижней поллой вены человека// 9-ый Всесоюз. съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: тез.докл. – Минск, 1981.-С.381

363 Ухов Ю.И., Колобаев А. В. Устьевого клапан нижней поллой вены – пятый клапан сердца (?) // *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.* – 1982. – Т. 82, № 3. – С. 95 – 100.

364 Ухов Ю.И., Колобаев А.В. Устьевого клапан нижней поллой вены; морфостатистическое обоснование функциональной роли// 9-ый Всесоюз. Съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: тез.докл. – Минск, 1981. – С.399

365 Новиков И.И. Нервы и сосуды сердца. – Минск: Наука и техника, 1975. – С. 19 – 49.

366 Пэттен Б.М. Эмбриология человека. – М.: Медгиз., 1959. – 768 с.

367 Станек И. Эмбриология человека. – Братислава: Веда, 1977. – 440 с.

368 Islam AKMM, Sayami LA, Zaman S. Chiari network: A case report and brief overview. *Journal of the Saudi Heart Association.* 2013;25(3):225-229.

369 Schneider B., Hofmann T., Justen M.H., Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. V. 26. No. 1. P. 203-210.

370 Юдина О.А. Морфологическая и клиническая характеристика малых аномалий сердца: автореф. .к.м.н. (специальность 14.00.15 – патологическая анатомия; 14.00.06 – кардиология). – Минск., 2009. – 25 с.

371 Алехин М. Н. Эхокардиографическая диагностика сети Хиари / Алехин М. Н., Докина Е. Д. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 5. - С. 119-127.

372 Yater W.M. Variations and anomalies of the venous valves of the right atrium of the human heart // Arch. Pathol. 1929. V. 7. P. 418-441.

³⁷³ Orbison J.L. Thrombosis of anomalous chordae in the right atrium (Chiari's network) // Am. Heart J. 1949. V. 37. No. 1. P. 119-122.

374 Chevallier S., Cook S. Shoulder pain after PFO closure: look at the Chiari network. – 2011. - [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.revespcardiol.org/en/giant-chiari-network-foramen-ovale/articulo/90387090/> - Date of access: 23.01.2016.

375 Rigatelli G. et al. Migraine-patent foramen ovale connection: role of prominent eustachian valve and large Chiari network in migrainous patients. Am J Med Sci. 2008;336(6):458–461.

376 Payne DM, Baskett RJF, Hirsch GM. Infectious endocarditis of a Chiari network. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1303-1305.

377 Mousavi N., Bhagirath K., Ariyarajah V. et al. Chiari network endocarditis: not just an innocent bystander // Echocardiography. 2008. V. 25. No. 6. P. 642-645.

378 Koz C., Yokusoglu M., Baysan O., Uzun M. Giant Chiari network mimics intracardiac tumor in a case of neurofibromatosis // Int. J. Cardiol. 2008. V. 130. No. 3. P. 488-489.

379 Latif F., Peyton M., Laszik Z., Sivaram C.A. Infective endocarditis of a papillary fibroelastoma on Chiari network of right atrium: a case report // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2008. V. 21. No. 2. P. 188.e3-188.e4.

380 Helwig F.C. The frequency of anomalous reticula in the right atrium of the human heart “Chiari network”. Report of eight cases // Am. J. Pathol. 1932. V. 8. No. 1. P. 73-79.

381 Yater W.M. The paradox of Chiari's network. Review and report of a case of Chiari's network ensnaring a large embolus. Am Heart J 1936;11:542—553.

382 Yuen S.T., Dickens P. Sudden death from secondary massive pulmonary embolism derived from marrow emboli trapped by Chiari's network. Forensic Sci Int 1992;52:211—214.

383 Powell E.D., Mullaney J.M. The Chiari network and the valve of the inferior vena cava // Brit. Heart J. 1960. V. 22. P. 579-584.

384 Jongbloed M.R., Schalij M.J., Poelmann R.E. et al. Embryonic conduction tissue: a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2004. V. 15. No. 3. P. 349-355.

385 Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Eng. J. Med. 1998. V. 339. No. 10. P. 659-666.

386 Kalman J.M., Olgin J.E., Karch M.R. et al. Cristal tachycardias: origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. 1998. V. 31. No. 2. P. 451-459.

387 Tsai C.F., Tai C.T., Hsieh M.H. et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation // Circulation. 2000. V. 102. No. 1. P. 67-74.

388 Benbow E.W., Love E.M., Love H.G., MacCallum P.K. Massive right atrial thrombus associated with a Chiari network and a Hickman catheter // Am. J. Clin. Pathol. 1987. V. 88. No. 2. P. 243-248.

-
- 389 Prajapat L., Ariyarajah V., Spodick D.H. Abnormal atrial depolarization associated with Chiari network? // *Cardiology*. 2007. V. 108. No. 3. P. 214-216.
- 390 Alegma-Barrero E, Alegma-Barrero A, GaviraGymezJJ, Rabago Juan-AracilG. Chiari's Network and Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Rev EspCardiol*. 2011;64(8):727-728.
- 391 Powell E.D.U., Mullaney J.M. The Chiari network and the valve of the inferior vena cava. *Br Heart J*. 1960;22:579–584
- 392 G. Laguna,* N. Arce, M. Blanco Giant Chiari Network, Foramen Ovale, and Paradoxical Embolism *Rev EspCardiol*. 2015;68(3):250
- 393 Teo E.Y., Ittleman F., Hamlin M.P. A Chiari network and difficult cannulation of the coronary sinus for retrograde perfusion // *Anesth. Analg*. 2010. V. 111. No. 1. P. 79-81.
- 394 Aydın A., Gürol T, Yılmaz MS, Dağdeviren B. Catheter entrapment around the Chiari network during percutaneous atrial septal defect closure. [cited 2012 Oct 15]. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. doi: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2011.047>. [PubMed]
- 395 Goldschlager A., Goldschlager N., Brewster H., Kaplan J. Catheter entrapment in a Chiari network involving an atrial septal defect // *Chest*. 1972. V. 62. No. 3. P. 345-346.
- 396 Salmeron O., Zarco P., Nunez L. Unusual complication of right catheterization: hooking of the catheter in Chiari's network // *Arch. Inst. Cardiol. Mex*. 1966. V. 36. No. 4. P. 387-390.
- 397 Jain A. et al. Persistens Eustachian valve in adults – a cadaveric study. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. 2013; 3 (3):132-137.
- 398 Limacher MC, Gutgesell HP, Vick GW, Cohen MH, Huhta JH. Echocardiographic anatomy of the Eustachian valve. *Am J Cardiol* 1986; 57: 363-5.
- 399 Asirdizer M, Tatlisumak E. The role of eustachian valve and patent foramen ovale in sudden death. *J ClinForensic Med* 2006; 13: 262-7.
- 400 Gulel O. et al. Unusual Elongation of the Eustachian Valve *Int Heart J* 2007; 48: 113-116)
- 401 Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.mks.ru/library/books/bum/kniga01/glava_13.htm. – Дата доступа: 10.01.2016
- 402 Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.
- 403 Жерко, О.М. Малые аномалии сердца у детей: учебно-методическое пособие / О.М. Жерко. – Минск: БелМАПО, 2007. – 39с.
- 404 Jain A. et al. Persistens Eustachian valve in adults – a cadaveric study. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. 2013; 3 (3):132-137.
- 405 3D echocardiography: the art of defining cardiac morphology [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.3dechocardiography.com/Cortriatriatum Dexter.html>. - Date of access: 24.01.2016.
- 406 Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am SocEchocardiogr* 2004; 17: 231-3.
- 407 Vale TA, Newton JD, Orchard E et al. Prominence of the Eustachian valve in paradoxical embolism. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12(1):33-6.
- 408 Barriales Alvarez V, Alvarez Tamargo JA, Garcia Aguado M, Martinez de Salinas ES. Floating thrombi on the eustachian valve as complication of venous thromboembolic disease. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 479. (Spanish).
- 409 Jolly N, Kaul UA, Khalilullah M. Right atrial thrombus over eustachian valve--successful lysis with streptokinase. *Int J Cardiol* 1991; 30: 354-6.

-
- 410 Maddury J. et al. Thrombus on the Eustachian valve leading to recurrent pulmonary embolism: A rare problem requiring aggressive management. *The Canadian Journal of Cardiology* 25(2): 422-423.
- 411 Kokkonen L, Anttonen O, Voutilainen S, Honkanen T, Talvensaari T. Central cyanosis and persisting Eustachian valve. *Duodecim* 2005; 121: 311-3.
- 412 Condoluci C, di Donato RM, Marcelletti C, Guccione P. Central cyanosis in a newborn infant due to a prominence of the eustachian valve. *G ItalCardiol* 1994; 24: 151-4. (Italian)
- 413 Suchato C, Kitiyakara K, Arkrawong K. Suprahepatic membranous obstruction of inferior vena cava. *J CanAssocRadiol* 1977; 28: 148-9.
- 414 Schmid E, Scheule A, Locke A, Rosenberger P. Echocardiographic-guided placement of venous cannula due to inferior vena cava obstruction through a large eustachian valve. *AnesthAnalg*. 2010 Jul; 111(1):76-8.
- 415 Bonde P, Sachithanandan A, Graham AN, Richardson SG, Gladstone DJ. Right atrial myxoma arising from the Eustachian valve in a patient with colonic polyposis. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 601-2.
- 416 Shigemitsu O, Hadama T, Mori Y, Miyamoto S, Sako H, Uchida Y. Surgical treatment of right atrial papillary fibroelastoma, originated from the eustachian valve - a case report. *Nippon KyobuGekaGakkaiZasshi* 1995; 43: 403-6. (Japanese)
- 417 Nkomo VT, Miller FA. Eustachian valve cyst. *J Am SocEchocardiogr* 2001; 14: 1224-6.
- 418 Pellicelli AM, Pino P, Terranova A, D'Ambrosio C, Soccorsi F. Eustachian valve endocarditis: a rare localization of right side endocarditis. A case report and review of the literature. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3: 30.(Review)
- 419 San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, Garcimartin I, Rollan MJ, Fernandez-Aviles F. Eustachian valve endocarditis: Is it worth searching for? *Am Heart J* 2001; 142: 1037-40.
- 420 Halimi F, Hidden-Lucet F, Tonet J, Fontaine G, Frank R. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter: role of the eustachian valve. *J Interv Card Electrophysiol* 1999; 3: 169-72.
- 421 Nakagawa H, Lazzara R, Khastgir T, et al. Role of the tricuspid annulus and the eustachian valve/ridge on atrial flutter. Relevance to catheter ablation of the septal isthmus and a new technique for rapid identification of ablationsuccess. *Circulation* 1996; 94: 407-24.
- 422 Schrem SS, Freedberg RS, Gindea AJ, Kronzon I. The association between unusually large eustachian valves and atrioventricular prolapse. *Am Heart J*. 1990; 120:204—206.
- 423 Yavuz T. et al. Giant Eustachian Valve: With Echocardiographic Appearance of Divided Right Atrium. *Texas Heart Institute Journal* 2002; 29(4): 336–338
- 424 Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Marrero-Santiago H, Santana-Montesdeoca J, López-Gude MJ. Cortriatriatum dexter versus prominent Eustachian valve in an adult congenital heart disease patient. *Congenit Heart Dis*. 2013 Nov-Dec; 8(6):589-91. Epub 2012 Apr 2.
- 425 Roberson, David A. et al. Double Atrial Septum with Persistent Interatrial Space: Echocardiographic Features of a Rare Atrial Septal Malformation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006; 19 (9): 1175 – 1181.
- 426 Modi K., Reddy P., Madhusudanannair V. Diagnosis of a Very Rare Variant of Cor Triatriatum Dexter by Contrast Echocardiography: A Case Report *Echocardiography* 2009 26(2), 220–223.
- 427 Seyfert H., Bohlscheid V., Bauer B. Double atrial septum with persistent interatrial space and transient ischaemic attack. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2008; 9 (5) : 707-708.
- 428 Javois A. J., Roberson D. A. Unusual Atrial Septal Anatomy Resulting in an Interatrial Chamber: The True Triatrial Heart? *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 224 -228.

-
- 429 Becker A, Buss M, Sebening W, Meisner H, Dohlemann C. Acute inferior cardiac inflow obstruction resulting from inadvertent surgical closure of a prominent Eustachian valve mistaken for an atrial septal defect. *PediatrCardiol* 1999; 20: 155-7.
- 430 Tarnowska A, Werner B, Godlewski K. Difficulties in transcatheter closure of atrial septal defect – persistent Eustachian valve. *Kardiologia Polonica* 2003; 59: 258-60.
- 431 Onorato E, Pera IG, Melzi G, Rigatelli G. Persistent redundant Eustachian valve interfering with Amplatzer PFO occluder placement: anatomico-clinical and technical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 521-4
- 432 Ugar O, Canbay A, Diker E, Aydoğdu S. Long Eustachian valve interfering with the access to coronary sinus during biventricular pacemaker implantation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010 Apr; 10(2):185-6.
- 433 Scacciatella P, Butera G, Meynet I, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Anatomical and Clinical High-Risk Characteristics: Long-Term Efficacy and Safety. *J Interv Cardiol.* 2011 Oct; 24(5):477-84.
- 434 Fornes P., Heudes D., Fuzellier J.F. et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments // *Cardiovasc. Pathol.* 1999. V. 8. № 2. P. 81–92.
- 435 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. V. 48. № 3. P. e1–e148.
- 436 Guidelines on the management of valvular heart disease (ESC/EACTS). *European Heart Journal* 2012; 33(33):2451-2496. Европейского Общества Кардиологов / Европейской Ассоциации Кардиоторакальной Хирургии (ESC/EACTS) 2012 года
- 437 Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A. et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease) // *Eur. J. Echocardiogr.* 2010. V. 11. № 3. P. 223–244.
- 438 Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A. et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) // *Eur. J. Echocardiogr.* 2010. V. 11. № 4. P. 307–332.
- 439 Emine BS, Murat A, Mehmet B et al. Flail mitral and tricuspid valves due to myxomatous disease. *Eur J Echocardiogr.* 2008 Mar; 9(2):304-5.
- 440 Grewal J, Suri R, Mankad S et al. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation.* 2010 Mar 30; 121(12):1423-31.
- 441 Kyndt F, Gueffet JP, Probst V et al. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation.* 2007 Jan 2; 115(1):40-9.
- 442 Faller A., Schuenke M. *The Human Body.* Thieme, 2004, 710 p.
443. Земцовский, Э.В. Проплап митрального клапана / Э.В. Земцовский. – СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с.
444. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1298–304.
445. Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. – СПб.: Гиппократ, 1995.- 448с.

-
446. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.
447. Royce, P.M. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects / P.M. Royce, B. Steinmann. – 2nd ed. – New York: Wiley-Liss, 2002. – 1201 p.
448. Judge, D.P. Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders / D.P. Judge, R. Rouf, J. Habashi, H.C. Dietz // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2011. – V. 4. – № 6. – P. 741-7.
449. Ho S.Y. Anatomy of the mitral valve. *Heart* 2002; 88;5-10.
450. Anyanwu, A.C. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency / A.C. Anyanwu, D.H. Adams // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2007. – V. 19. – № 2. – P. 90-6.
451. Grewal, J. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography / J. Grewal, R. Suri, S. Mankad et al. // *Circulation.* – 2010. – V. 121. – P. 1423–31.
452. Малев, Э.Г. Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана: дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.05 / Э.Г. Малев. – Санкт-Петербург, 2014. – 339с.
453. Adams, D.H. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution / D.H. Adams, R. Rosenhek, V. Falk // *Eur Heart J.* – 2010. – V. 31. – № 16. – P. 1958-66.
454. Barlow, J.B. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks / J.B. Barlow, W.A. Pocock // *Md State Med J.* – 1963. – V. 12. – P. 76-7.
455. Anyanwu, A.C. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency / A.C. Anyanwu, D.H. Adams // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2007. – V. 19. – № 2. – P. 90-6.
456. Carpentier, A. Fibroelastic dysplasia of the mitral valve. An anatomical and clinical entity [abstract] / A. Carpentier, F. Lacour-Gayet, J.P. Camilleri, C.H. DuBost // *Circulation.* – 1980. – V. 62. – Suppl II. – P. 111.
457. Shah, P.M. Current concepts in mitral valve prolapse – diagnosis and management / P.M. Shah // *J Cardiol.* – 2010. – V. 56. – № 2. – P. 125-33.
458. Guy, T.S. Mitral valve prolapse / T.S. Guy, A.C. Hill // *Annu Rev Med.* – 2012. – V. 63. – P. 277-92.
459. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. *Диспл. соединит. ткан.* 2008. №1. С. 25-34.
460. Клеменов А.В. Пролапс митрального клапана. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ИД Медпрактика-М. 2005. -40 с.
461. Bonow R.O. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby. – 9th ed. – Philadelphia, 2011. – 2048
- 462 Bonow R.O. 2008 focused update incorporated into the 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 / R.O. Bonow, B.A. Carabello, K. Chatterjee et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – V. 52. – P. e1-142.
463. Otto, C.M. Valvular Heart Disease / C.M. Otto, R.O. Bonow // *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* / R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby. – 9th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2011. – P. 1468-1539.
464. Otto, C.M. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease / C.M. Otto, R.O. Bonow. – 3th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2009. – 452 p.
465. Grau, J., Pirelli, L., Yu, P.-J., Galloway, A. and Ostrer, H. The genetics of mitral valve prolapse. *Clinical Genetics.* 2007. 72: 288–295.
466. Freed, L.A. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 / L.A. Freed, J.S. Acierno, D. Dai et al. // *American journal of human genetics.* – 2003. – V. 72. – № 6. – P. 1551–9.
467. Nesta, F. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies / F. Nesta, M. Leyne, C. Yosefy et al. // *Circulation.* – 2005. – V. 112. – № 13. – P. 2022-30.

468. Kyndt, F. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy / F. Kyndt, J.P. Gueffet, V. Probst et al. // *Circulation*. – 2007. – V.115. – № 1. – P. 40-9.
469. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47(7):476-85.
470. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: СтГМА, 2005. — 248 с.
471. Griffin, B.P. Muxomatous mitral valve disease / B.P. Griffin // *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease* / C.M. Otto, R.O. Bonow. – Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009. – P. 243-259.
472. Flack J.M., Kvasnicka J.H., Gardin J.M. et al. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J*. 1999 Sep; 138(3 Pt 1):486-92.
473. Клеменов А.В. Синдром вегетативной дистонии у юношей с пролапсом митрального клапана. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008. №2. С. 90-93.
474. Bourdarias J.P. Mitral valve prolapse: a severe abnormality? // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss*. – 1991 Jul. – Vol. 84 (№ 7). – P. 981-986.
475. DeGuire S., Gevirtz R., Kawahara Y., Maguire W. Hyperventilation syndrome and the assessment of treatment for functional cardiac symptoms // *Am. J. Cardiol*. – 1992 Sep 1. – Vol. 70 (№ 6). – P. 673-677.
476. Wikiecho [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.wikiecho.org/wiki/File:Figure_5_TV.jpg. _ Date of access: 29.01.2016.
477. Bonow R.O. 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 / R.O. Bonow, B.A. Carabello, C. Kanu et al. // *Circulation*. – 2006. – V. 114. – № 5. – P. e84-231.
478. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификации малых аномалий сердца у детей. *Ультразвуковая диагностика*. 1997. №3. С. 21-27.
479. Ягода А.В., Пруткова Н.А., Гладких Н.Н. Первичный пролапс митрального клапана у взрослых. *Диагностика, вопросы диспансеризации и врачебной экспертизы / Учебное пособие*. - Ставрополь, Изд: СтГМА, 2007. 72 с.
480. Ikeda T. Mitral valve prolapse in idiopathic ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics // *J. Cardiol*. – 1991. – Vol. 21 (№ 3). – P. 717-726.
481. Kavey R., Blackman M.S., Sondheimer H.M., Byrum C.J. Ventricular arrhythmias and mitral valve prolapse in childhood // *J. Pediatr. St. Louis*. – 1984. – Vol. 105 (№ 6). – P. 885-890.
482. Stoddard MF, Prince CR, Dillon S, et al: Exercise-induced mitral regurgitation is a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse // *J. Am. Col. Cardiol*. – 1995. – Vol. 25 (№ 3). – P. 693-699.
483. Farb A., Tang A.L., Atkinson J.B., et al. Comparison of cardiac findings in patients with mitral valve prolapse who die suddenly to those who have congestive heart failure from mitral regurgitation and to those with fatal noncardiac conditions // *Am. J. Cardiol*. – 1992 Jul 15. – Vol. 70 (№ 2). – P. 234-239.
484. Pocock WA, Bosman CK, Chester E, et al: Sudden death in primary mitral valve prolapse // *Am. Heart J*. – 1984. – Vol. 107 (№ 2). – P. 378-382.
485. Devereux RB, Frary CJ, Kramer-Fox R et al. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. *Am J Cardiol* 1994; 74:1024-9.
486. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Сердечная недостаточность*. 2001. № 6. С. 287-290.
487. Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J. 3rd et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106(11):1355-61.46. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2014. – Vol. 63 (22). – P. 2438–2488.
- 488 Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2014. – Vol. 63 (22). – P. 2438–2488.

-
- 489 Iaizzo P.A. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. NY: Humana Press, 2009.659p.
- 490 Otto C.M. Valvular Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004. 624 p.
- 491 Schafers H.J., Langer F., Glombitza P. et al. Aortic valve reconstruction in myxomatous degeneration of aortic valves: are fenestrations a risk factor for repair failure? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. V. 139. № 3. P. 660–664.
- 492 De Kerchove L., Glineur D., Poncelet A. et al. Repair of aortic leaflet prolapse: a ten_year experience // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008. V. 34. № 4.P. 785–791.
- 493 Ribeiro C.L., Ginefra P., AlbanesiFilho F.M. et al. Prevalence of tricuspid and aortic valve prolapse in patients with mitral valve prolapse // Arq. Bras. Cardiol. 1989. V. 53. № 5. P. 251–255.
- 494 Buchner S., Hulsmann M., Poschenrieder F. et al. Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance // Heart. 2010. V. 96. № 15. P. 1233–1240.
- 495 Crawford M.H. Current Diagnosis & Treatment in Cardiology. 2nd ed. NY: McGraw_Hill Companies, 2002. 627 p.
- 496 Maruo, A., Higami, T., Obo, H., and Shida, T. Ruptured sinus of Valsalva aneurysm associated with aortic regurgitation caused by hemodynamic effect solely. Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 24: 318–319
- 497 Жерко, О.М. Малые аномалии сердца у детей: учебно-методическое пособие/ О.М. Жерко. – Минск:БелМАПО, 2007. – 39с.
- 498 Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Noirhomme P, El Khoury G. Repair of aortic valve cusp prolapse. Multimed Man Cardiothorac Surg. 2009 Jan 1; 2009 (702)
- 499 Le Polain de Waroux J.B., Pouleur A.C., Goffinet C. et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, rediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography // Circulation. 2007.V. 116. № 11. Suppl. P. I264–I269.
- 500 El Khoury G, Vanoverschelde JL, Glineur D et al. Repair of aortic valve prolapse: experience with 44 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Sep; 26(3):628-33.
- 501 Allen M.N. Echocardiography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 652p.
- 502 Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга, 2007. 80 с.
- 503 Guidelines on the management of valvular heart disease (ESC/EACTS). European Heart Journal 2012; 19(33):2451-2496.
- 504 De Kerchove L, Glineur D, Poncelet A et al. Repair of aortic leaflet prolapse: a ten- year experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Oct; 34(4):785-91.
- 17 Morganroth J., Jones R.H., Chen C.C., Naito M. Two dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricuspid valve prolapse. The clinical problem, cardiac nuclear imaging considerations and a proposed standard for diagnosis // Am. J. Cardiol. 1980. V. 46. № 7. P. 1164–1177.
- 18 Shapiro L.M., Thwaites B., Westgate C. et al. Prevalence and clinical significance of aortic valve prolapse // Br. Heart J. 1985. V. 54. № 2. P. 179–183.
- 505 European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) P. Lancellotti, L. Moura, L. A. Pierard et al. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. May 2010, 11 (4): 307-332.
- 506 Iaizzo P.A. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. NY: Humana Press, 2009.659 p.

507 Rogers J.H., Bolling S.F. The tricuspid valve: current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation // *Circulation*. 2009. V. 119. № 20. P. 2718–2725.

508 Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y et al. Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: a real-time, 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation*. 2006 Jul 4; 114 (1Suppl):I492-8.

509 Shapiro L.M., Thwaites B., Westgate C. et al. Prevalence and clinical significance of aortic valve prolapse // *Br. Heart J*. 1985. V. 54. № 2. P. 179–183.

510 Ribeiro CL, Ginefra P, AlbanesiFilho FM et al. Prevalence of tricuspid and aortic valve prolapse in patients with mitral valve prolapse. *Arq Bras Cardiol*. 1989 Nov; 53(5):251-5.

511 Morganroth J, Jones RH, Chen CC et al. Two dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricuspid valve prolapse. The clinical problem, cardiac nuclear imaging considerations and a proposed standard for diagnosis. *Am J Cardiol*. 1980 Dec 18; 46(7):1164-77.

512 Davies A.O., Mares A., Pool J.L., Taylor A.A. Mitral valve prolapse with symptoms of beta-adrenergic hypersensitivity. *AmJournalofMed*. 1987;82(2):193-200.

513 Трисветова Е.Л. Малые аномалии сердца (клиника, диагностика, экспертное значение у мужчин молодого возраста) / Е.Л. Трисветова. – Мн.: ООО «Ковчег», 2005. – 200с.; ил.

514 Waller BF, Moriarty AT, Eble JN et al. Etiology of pure tricuspid regurgitation based on annular circumference and leaflet area: analysis of 45 necropsy patients with clinical and morphologic evidence of pure tricuspid regurgitation. *J Am CollCardiol*. 1986May; 7(5):1063-74.

515 Van Son JA, Miles CM, Starr A. Tricuspid valve prolapse associated with myxomatous degeneration. *Ann Thorac Surg*. 1995 May; 59(5):1237-9. Ribeiro CL, Ginefra P, AlbanesiFilho FM et al. Prevalence of tricuspid and aortic valve prolapse in patients with mitral valve prolapse. *Arq Bras Cardiol*. 1989 Nov; 53(5):251-5.

516 Sattur S, Bates S, Movahed MR. Prevalence of mitral valve prolapse and associated valvular regurgitations in healthy teenagers undergoing screening echocardiography. *ExpClinCardiol*. 2010Spring; 15(1):e13-5.

517 Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.:Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.

518 Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Проплапсы трикуспидального, аортального и пульмонального клапанов. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011. №3. С. 84-92.

519 Allen M.N. *Echocardiography*. Lippincott Williams &Wilkins, 1999. 652p.

520 Wikiecho [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.wikiecho.org/wiki/File:Figure_5_TV.jpg. _ Date of access: 29.01.2016.

521 Wikiecho [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.wikiecho.org/wiki/Tricuspid_regurgitation. Date of access: 29.01.2016

522 PrabhuMR. Trans-esophageal echocardiography for tricuspid and pulmonary valves. *AnnCardAnaesth*. 2009; 12(2):167. Taylor M.A. Tricuspid Valve and Pulmonic Valve. - [Electronic resource]. – Mode of access:

<https://www.scahq.org/sca3/events/2012/echo/fundamentals/submissions/tue/Tricuspid%20Valve%20and%20Pulmonic%20Valve%20-%20Taylor.pdf>. – Date of access: 27.01.2016

523 Taylor M.A. Tricuspid Valve and Pulmonic Valve. - [Electronic resource]. – Mode of access:

<https://www.scahq.org/sca3/events/2012/echo/fundamentals/submissions/tue/Tricuspid%20Valve%20and%20Pulmonic%20Valve%20-%20Taylor.pdf>. – Date of access: 27.01.2016

⁵²⁴ Nath J., Fornes P., Heudes D., Fuzellier J.F. et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments // *Cardiovasc. Pathol*. 1999. V. 8. № 2. P. 81–92.

-
- [525 Raichlen JS, Brest AN. Tricuspid valve prolapse. Cardiovasc. Clin. 1987; 17\(2\):97-109.](#)
- [526 Crawford M.H. Current Diagnosis & Treatment in Cardiology. 2nd ed. NY: McGraw Hill Companies, 2002. 627 p.](#)
- [527 Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга, 2007. 80 с.](#)
- [528 McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran Jetal. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127: 674—685.](#)
- [529 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.V. 48. № 3. P. e1–e148.](#)
- [530 Guidelines on the management of valvular heart disease \(ESC/EACTS\). European Heart Journal 2012; 19 \(33\):2451-2496. Европейского Общества Кардиологов / Европейской Ассоциации Кардиоторакальной Хирургии \(ESC/EACTS\) 2012 года](#)
- 531 Otto C.M. Valvular Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004. 624 p.
- 532 Iazzo P.A. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. NY: Humana Press, 2009. 659 p.
- 533 Трисветова Е.Л. Малые аномалии сердца (клиника, диагностика, экспертное значение у мужчин молодого возраста) / Е.Л. Трисветова. – Мн.: ООО «Ковчег», 2005. – 200 с.; ил.**
- 534 Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.
- 535 Трисветова Е.Л., Юдина О.А. Анатомия малых аномалий сердца. Минск: «Белпринт», 2006. – 104 с.
- 536 Crawford M.H. Current diagnosis & treatment in cardiology. Second edition. McGraw-Hill companies, Inc, 2002. 627 p.
- 537 Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A. et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease) // Eur. J. Echocardiogr. 2010. V. 11. № 3. P. 223–244.
- 538 Taylor M.A. Tricuspid Valve and Pulmonic Valve. - [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.scahq.org/sca3/events/2012/echo/fundamentals/submissions/tue/Tricuspid%20Valve%20and%20Pulmonic%20Valve%20-%20Taylor.pdf>. – Date of access: 27.01.2016
- 539 Virtual Transesophageal Echocardiography. Toronto General Hospital Department of Anesthesia and Pain Management. - [Electronic resource]. – Mode of access: <http://pie.med.utoronto.ca/TEE/index.htm> – Date of access: 27.01.2016
- 540 Prabhu M.R. Trans_esophageal echocardiography for tricuspid and pulmonary valves // Ann. Card. Anaesth. 2009. V. 12. № 2. P. 167.
- 541 De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2009. V. 71. № 6. P. 335–371.
- 542 Oosterhof T., Hazekamp M.G., Mulder B.J. Opportunities in pulmonary valve replacement. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009; 7(9):1117-1122

-
- 543 Vollebergh F.E., Becker A.E. Minor congenital variations of cusp size in tricuspid aortic valves; possible link with isolated aortic stenosis // *Br Heart J.* – 1977. – Vol. 39 – pp. 1006-1011
- 544 Joseph L. et al. Relation of cuspal asymmetry to development of aortic stenosis in adults with tricuspid aortic valves. *J Heart Valve Dis.* 2014 Jul;23(4):395-405
- ⁵⁴⁵ Земцовский Э.В., Красовская Ю.В., Парфенова Н.Н., Антонов Н.Н. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана Тер. Архив 2006 № 12 с. 50 – 55
- 546 Серговенцев А.А. Кальцинированный аортальный стеноз: итоги 15-летнего изучения в России // *РМЖ (Кардиология)* - 2013. - № 27.
- 547 Земцовский Э.В., Красовская Ю.В., Парфенова Н.Н. и др. Асимметрия смыкания аортальных полулуний – эхокардиографический феномен или клинически значимая аномалия сердца? // *Кардиология СНГ* – 2006. – Т. 3, №2 – с. 135-140
- 548 Mookadam F, Thota VR, Lopez AM, Emami UR, Tajik AJ. Unicuspid aortic valve in children: a systematic review spanning four decades. *J Heart Valve Dis.* 2010; 19(6):678-83.
- 549 Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(2):235-48.
- 550 Roberts WC, Ko JM. Weights of individual cusps in operatively-excised stenotic three-cuspid aortic valves. *Am J Cardiol.* 2004; 94(5):681-4.
- 551 Tutarel O. Quadricuspid aortic valves: a review. *ClinCardiol.* 2003; 26(5):A24.
- 552 Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификации малых аномалий сердца у детей. *Ультразвуковая диагностика.* 1997. №3. С. 21-27.
- 553 Feigenbaum's Echocardiography, 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1986
- 554 Clinical significance of transverse pericardial – coronary artery // 78 steps Health Journal [Electronic resource]. - Mode of access: <http://www.78stepshealth.us/coronary-artery/s-fje.html> - Date of access: 24.01.2016.
- 555 Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.
- 556 Красовская Ю.В. Асимметрия трехстворчатого клапана как малая аномалия сердца. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. - 20 с.
- 557 Жерко, О.М. Малые аномалии сердца у детей: учебно-методическое пособие/ О.М. Жерко; – Минск: БелМАПО, 2007. – 39с.
- 558 Парфенова Н.Н. Клинико-ультразвуковые сопоставления у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: автореф. дис. ... к.м.н. СПб., 2002. — 22 с.
- 559 Павловский В.А., Чечитова Ю.С., Парфенова Н.Н., Земцовский Э.В. Математическое моделирование механического стресса, возникающего в процессе функционирования асимметричных створок аортального клапана. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 10: Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.* 2008. № 4. С. 72-79.
- 560 Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца. *Архив патологии.* 2007. Т. 69. № 1. С. 24-31.

-
- 561 Otto CM. Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002; 88(4):321-2.
- 562 Gilon D, Cape EG, Handschumacher MD, et al. Effect of three-dimensional valve shape on the hemodynamics of aortic stenosis: three-dimensional echocardiographic stereolithography and patient studies. *J Am CollCardiol*. 2002; 40(8):1479-86.
- 563 Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am CollCardiol*. 2004; 44(8):1648-51.
- 564 Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008;117(21):2776-84.
- ⁵⁶⁵ Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана. Диссерт. канд. мед. наук – 2010. – 151 с.
- 566 Nanda NC, Gramiak R, Manning J et al. Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve. *Circulation*. 1974; 49(5):870-5.
- 567 Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Красовская Ю.В. и др. Расчет асимметрии трехстворчатого аортального клапана. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2007615221.
- 568 Calleja A. et al. Automated Quantitative 3-Dimensional Modeling of the Aortic Valve and Root by 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography in Normals, Aortic Regurgitation, and Aortic Stenosis: Comparison to Computed Tomography in Normals and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:99-108.
- 569 Парфенова Н.Н., Красовская Ю.В., Хасанова С.И. и др. Асимметрия аортальных полулуний – критерии эхокардиографической диагностики // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2010. – № 1. – с. 30-38.
- 570 Bonow R. O. et al. Focused Update Incorporated into the ACC / AHA Guidelines for the management of Patients with Valvular Heart Diseases. — 2008. — Vol. 52, № 13. — e1–142.
- 571 Guidelines on the management of valvular heart disease (ESC/EACTS). *European Heart Journal* 2012; 19 (33):2451-2496.
- 572 Rahimtoola SH. Presence of patent foramen ovale (PFO). Foreword. *CurrProblCardiol*. 2009 Oct; 34(10):481.
- 573 Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 231-3.
- 574 Schneider B., Hofmann T., Justen M.H., Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995. V. 26. No. 1. P. 203-210.
- 575 Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Braggion G, et al. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with PFO: an intracardiac echo study. *Catheter CardiovascInterv* 2008;72:973e6.
- 576 Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.
- 577 Merante A, Gareri P, Castagna A, et al. Transient cerebral ischemia in an elderly patient with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Clinical Interventions in Aging*. 2015;10:1445-1449. doi:10.2147/CIA.S80190.
- 578 Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M et al. The association between atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse in patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Ital Heart J*. 2003 Sep; 4(9):602-6.

-
- 579 Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a metaanalysis of case-control studies. *Neurology*. 2000; 55:1172—1179.
- 580 Lee JY, Song JK, Song JM, et al. Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Am J Cardiol*. 2010; 106(1):129-34.
- 581 Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1740–1746.
- 582 Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J*. 2001; 22(3):261-8.
- 583 Rigatelli G, Aggio S, Cardaioli P, et al. Left atrial dysfunction in patients with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: an alternative concurrent mechanism for arterial embolism? *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(7):655-62.
- 584 Roberts WC. Aneurysm (redundancy) of the atrial septum (fossa ovale membrane) and prolapse (redundancy) of the mitral valve. *Am J Cardiol*. 1984; 54:1153-1154.
- 585 Iliceto S, Papa A, Sorino M, Rizzon P. Combined atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse: detection by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1984; 54:1151-1154.
- 586 Abinader EG, Rokey R, Goldhamern E, Kuo LC, Said E. Prevalence of atrial septal aneurysm in patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1988;62:1139—1140.
- 587 Rahko PS, Xu QB. Increased prevalence of atrial septal aneurysm in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1990; 62:235—237.
- 588 Mastroberto P, Chello M, Zofrea S, et al. Combined mitral valve prolapse and atrial septal aneurysm. A cause for embolic events. *J Cardiovasc Surg*. 1994; 35(6):507-9.
- 589 Freed LA, Levy D, Levine RA et al. Mitral valve prolapse and atrial septal aneurysm: an evaluation in the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002 Jun 1; 89(11):1326-9.
- 590 Morganroth J, Jones RH, Chen CC et al. Two dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricuspid valve prolapse. The clinical problem, cardiac nuclear imaging considerations and a proposed standard for diagnosis. *Am J Cardiol*. 1980 Dec 18; 46(7):1164-77.
- 591 Ribeiro CL, Ginefra P, Albanesi Filho FM et al. Prevalence of tricuspid and aortic valve prolapse in patients with mitral valve prolapse. *Arq Bras Cardiol*. 1989 Nov; 53(5):251-5.
- 592 Crawford M.H. *Current diagnosis & treatment in cardiology*. Second edition. McGraw-Hill companies, Inc, 2002. 627 p.
- 593 van Son JA, Miles CM, Starr A. Tricuspid valve prolapse associated with myxomatous degeneration. *Ann Thorac Surg*. 1995 May; 59(5):1237-9.
- 594 Emine BS, Murat A, Mehmet B et al. Flail mitral and tricuspid valves due to myxomatous disease. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Mar;9(2):304-5.
- 595 Grewal J, Suri R, Mankad S et al. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation*. 2010 Mar 30; 121(12):1423-31
- 596 Kyndt F, Gueffet JP, Probst V et al. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation*. 2007 Jan 2; 115(1):40-9.
- 597 Онищенко Е.Ф. Клинико-эхокардиографическая характеристика внутрисердечных структур сердца в норме и при патологии. Дисс. ... д.м.н. — СПб. 2000.404 с.
- 598 Blankenship JC. Migraine and patent foramen ovale: headache for patient and cardiologist. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Mar 1;75(4):505-6.

599 Gersony WM, Gersony DR. Migraine headache and the patent foramen ovale. *Circulation*. 2010 Mar 30; 121(12):1377-8.

600 Gersony WM, Gersony DR. Migraine headache and the patent foramen ovale. *Circulation*. 2010 Mar 30; 121(12):1377-8.

Научно-практическое медицинское издание

Рудой Андрей Семенович
Бова Александр Андреевич
Нехайчик Татьяна Аркадьевна

**АНЕВРИЗМА ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ И
СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА ПРИ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Ответственный за выпуск А.С. Рудой
Редактор Нехайчик Т.К.
Компьютерная верстка
Китова А.Ю.

Подписано в печать 02.02.2016. Формат 60x90¹/₁₆. Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 8,8. Уч.-изд. л. 8,9. Тираж 100 экз. Заказ 601

Издатель-УП «Белпринт». ЛИ № 02330/0150378 от 19.11.2008
Ул. Филимонова, 7, г. Минск

Отпечатано УП «Белпринт». Лицензия 02330/0494264 от 30.04.2004 г.
Ул. Филимонова, 7, г. Минск