

Сравнительный анализ изменений морфологии стенки восходящей аорты у пациентов с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном при ее аневризме

Т.В. Сухачева^{1,2}, Е.В. Пеняева¹, М.А. Соборов^{1,3}, С.В. Гарманов¹,
М.Б. Кокоев¹, В.А. Мироненко¹, Р.А. Серов¹

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Аневризма аорты характеризуется расширением диаметра аорты в 1,5 раза и более и может приводить к расслоению и разрыву стенки аорты с фатальными последствиями. Цель исследования – сравнительный анализ изменений морфологии стенки восходящей аорты у пациентов с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном при ее аневризме.

Материалы и методы. В работе проведено исследование биоптатов восходящего отдела аорты с аневризмой у 49 пациентов с двустворчатым и 99 пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном.

Результаты. У пациентов с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном диаметр восходящей аорты составил, соответственно, $51,0 \pm 9,1$ мм и $54,6 \pm 11,5$ мм. Морфометрическое исследование толщины слоев стенки аорты продемонстрировало у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном по сравнению с пациентами с двустворчатым аортальным клапаном достоверное утолщение интимы ($71,7 \pm 52,3$ и $143,5 \pm 148,1$ мкм) и адвентиции аорты ($595,9 \pm 253,9$ и $801,3 \pm 388,6$ мкм) ($p < 0,05$), в то время как толщина меди (1127,0 ± 246,9 и 1177,9 ± 268,32 мкм) у этих пациентов практически не отличалась. Изменения в меди аорты (фрагментация эластических мембран, нарушение параллельного расположения гладкомышечных клеток, плотность распределения *vasa vasorum*) наблюдались достоверно реже у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном по сравнению с пациентами, имеющими трехстворчатый аортальный клапан. У пациентов с двустворчатым аортальным клапаном необходимость в оперативном вмешательстве возникала в более молодом возрасте, чем у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном, в то время как признаки ремоделирования интимы и меди аорты были выражены в меньшей степени, чем у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном.

Заключение. У пациентов с двустворчатым аортальным клапаном показания к оперативному вмешательству возникают при менее выраженных изменениях морфологии стенки восходящей аорты. Построение стереометрической модели гистологических изменений стенки аорты при ее аневризме позволит количественно представить роль ключевых морфологических характеристик, упростить патологоанатомическую диагностику и оптимизировать хирургическую тактику лечения пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, трехстворчатый аортальный клапан, аневризма аорты, интима аорты, медиа аорты

Для корреспонденции: Татьяна Владимировна Сухачева. E-mail: sukhachevat@gmail.com

Для цитирования: Сухачева Т.В., Пеняева Е.В., Соборов М.А., Гарманов С.В., Кокоев М.Б., Мироненко В.А., Серов Р.А. Сравнительный анализ изменений морфологии стенки восходящей аорты у пациентов с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном при ее аневризме. Клини. экск. морфология. 2024;13(4):18–28. DOI: 10.31088/CEM2024.13.4.18-28.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (№ DVNB-2023-0011).

Статья поступила 30.07.2024. Получена после рецензирования 16.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Comparative analysis of morphological changes in the wall of the ascending aorta in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves in aortic aneurysm

T.V. Sukhacheva^{1,2}, E.V. Penyaeva¹, M.A. Soborov^{1,3}, S.V. Garmanov¹,
M.B. Kokoev¹, V.A. Mironenko¹, R.A. Serov¹

¹ A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Aortic aneurysm is characterized by aortic diameter expansion by 1.5 or more times and can lead to dissection and rupture of the aortic wall with fatal consequences. The aim of the study was to compare changes in the morphology of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves (BAV and TAV, respectively) having an aortic aneurysm.

Materials and methods. We examined biopsies of the ascending aorta with an aneurysm in 49 patients with BAV and 99 patients with TAV.

Results. The diameter of the ascending aorta was 51.0±9.1 mm in patients with BAV and that in individuals with TAV was 54.6±11.5 mm. Morphometric study of aortic wall layers demonstrated a significant thickening of the intima (71.7±52.3 and 143.5±148.1 μm, respectively) and adventitia of the aorta (595.9±253.9 and 801.3±388.6 μm, respectively) [$p < 0.05$], while the thickness of the media was almost the same (1127.0±246.9 and 1177.9±268.32 μm, respectively). Changes in the aortic media (fragmentation of elastic membranes, disruption of the parallel arrangement of smooth muscle cells, and density of vasa vasorum) were significantly less frequent in patients with BAV. Patients with BAV required surgery at a younger age than those with TAV, although they showed less pronounced signs of remodeling of aortic intima and media.

Conclusion. Patients with BAV necessitate surgery when having less pronounced changes in the morphology of the ascending aortic wall. Construction of a stereometric model of histological changes in the aortic wall in an aortic aneurysm will allow us to quantitatively represent the role of key morphological characteristics, simplify pathological diagnosis, and optimize surgical management for patients with BAV.

Keywords: bicuspid aortic valve, tricuspid aortic valve, aortic aneurysm, aortic intima, aortic media

Corresponding author: Tatiana V. Sukhacheva. E-mail: sukhachevat@gmail.com

For citation: Sukhacheva T.V., Penyaeva E.V., Soborov M.A., Garmanov S.V., Kokoev M.B., Mironenko V.A., Serov R.A. Comparative analysis of morphological changes in the wall of the ascending aorta in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves in aortic aneurysm. Clin. exp. morphology. 2024;13(4):18–28 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.4.18-28.

Funding. The study was carried out within the framework of the State Assignment to A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery (No. DVNB-2023-0011).

Received 30.07.2024. **Received in revised form** 16.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) является наиболее частым врожденным пороком сердца, встречающимся у 1–2% населения. Люди с ДАК подвержены значительно более высокому риску развития серьезных аортальных осложнений, чем имеющие трехстворчатый аортальный клапан (ТАК), в связи с повышенной гемодинамической нагрузкой, вызванной самой морфологией ДАК. Пациентам с ДАК при выполнении операции протезирования аортального клапана (АК) по поводу его порока рекомендуется протезирование восходящей аорты, если ее дилатация превышает 50 мм и имеются факторы риска, в то время как пациентам с ТАК подобное хирургическое вмешательство рекомендовано при дилатации аорты свыше 55 мм [1]. Тенденция к более агрессивному хирургическому подходу у пациентов с расширенной аортой при ДАК обусловлена тем, что

ДАК является фактором риска возникновения дилатации, аневризмы и расслоения корня аорты, причем даже в тех случаях, когда гемодинамические нарушения функции самого клапана минимальны [2].

На формирование дилатации аорты существенное влияние оказывают свойства сосудистой стенки, геометрия аортального русла и композиция потоков крови внутри аорты. В норме при ТАК поток крови в аорте закручен с максимальной скоростью в центре и замедлением в области контакта с сосудистой стенкой на периферии [3]. ДАК формируется внутриутробно, при сращении створок центр потока смещается в зависимости от того, какие створки соединены между собой. Смещение центра потока нарушает работу механизма Виндкесселя и определяет повышение нагрузки на стенку аорты. В этих условиях формируется фиброз створок АК, который приводит в последующем

к аортальному пороку, чаще к пятой декаде жизни [4]. По-видимому, один из главных факторов в процессе формирования дилатации аорты при ДАК – повышение механического воздействия на аортальную стенку. В случае дилатации аорты при ТАК ведущим является фактор нарушения структуры аортальной стенки. В связи с этим вначале из-за изменений сосудистой стенки происходит расширение восходящего отдела аорты, а затем уже формируется аортальный порок.

Кроме того, известно, что аневризма восходящего отдела аорты у пациентов с ДАК клинически и морфологически отличается от таковой у пациентов с ТАК. Важный фактор, провоцирующий развитие аортопатии у пациентов с ДАК, помимо наличия асимметричной гемодинамической нагрузки – особый эмбриональный фенотип гладкомышечных клеток (ГМК), которые обладают свойствами, отличающимися от ГМК пациентов с ТАК [5–10]. Более того, механические свойства стенки восходящей аорты у пациентов с ДАК отличаются от таковых у пациентов с ТАК, например, биомеханический тест выявил более высокие значения пикового напряжения перед разрывом стенки аорты у пациентов с ДАК, чем у пациентов с ТАК. У пациентов с ДАК разрыв стенки аорты равномерно охватывает все слои стенки, тогда как у пациентов с ТАК разрыв стенки по-

степенный и прогрессирующий [11]. Предполагается, что исследование топографии нарушений гистологического строения стенки аорты у пациентов с ДАК и ТАК и аневризмой аорты будет иметь прогностическое значение, позволит выделить пациентов, предрасположенных к аортопатии, и оптимизировать хирургическую тактику.

Цели исследования – проведение сравнительного анализа изменений морфологии стенки восходящей аорты у пациентов с ДАК и ТАК при ее аневризме и разработка подходов к созданию стереометрической модели гистологических изменений аорты при этой патологии, которая позволит унифицировать и упростить морфологическую диагностику и оптимизировать хирургическую тактику лечения.

Материалы и методы

Исследование проведено на материале интраоперационных биопсий восходящей аорты у 49 пациентов с ДАК в возрасте 18–74 лет (73% мужчин / 27% женщин) и 99 пациентов с ТАК в возрасте 22–84 лет (64% мужчин / 36% женщин) (табл. 1). По поводу расширения восходящего отдела аорты пациентам выполнены следующие виды вмешательств: пластическое вмешательство на восходящей аорте, супракоронарное

Таблица 1 | Table 1

Клиническая характеристика пациентов (M±m (min-max)) | Clinical characteristics of patients [M±m (min-max)]

Клинические параметры Clinical parameters	ДАК (n=49) BAV (n=49)	ТАК (n=99) TAV (n=99)
Возраст, лет Age, years	49,7±13,9 (18–74)	58,7±10,7 (22–84)*
Пол Gender:		
мужчины, % male, %	73	64
женщины, % female, %	27	36
Диаметр восходящей аорты, мм Diameter of the ascending aorta, mm	49,3±9,9 (34–74)	53,3±11,6 (30–100)
Диаметр корня аорты, мм Aortic root diameter, mm	41,9±9,0 (28–85)	46,5±12,4 (27–96)*
Ударный объем левого желудочка, мл Stroke volume of the left ventricle, ml	98,1±40,6 (37,0–174,8)	108,5±34,4 (36,4–206,4)
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricle ejection fraction, %	71,9±14,9 (56–115)	71,7±21,1 (36,5–114)
Фиброзное кольцо аортального клапана, мм Fibrous ring of the aortic valve, mm	25,8±4,1 (18–38)	25,1±3,3 (20–36)
Стеноз аортального клапана, % Aortic valve stenosis, %	42,4	19,1
Недостаточность аортального клапана II–IV степени, % Aortic valve insufficiency, grades II–IV, %	51,5	71,4
Артериальная гипертензия, % Arterial hypertension, %	63,6	90,4*
Ишемическая болезнь сердца, % Coronary artery disease, %	14,3	17,5

* p<0,05 (критерий Манна–Уитни) | *p<0.05 (Mann–Whitney test)

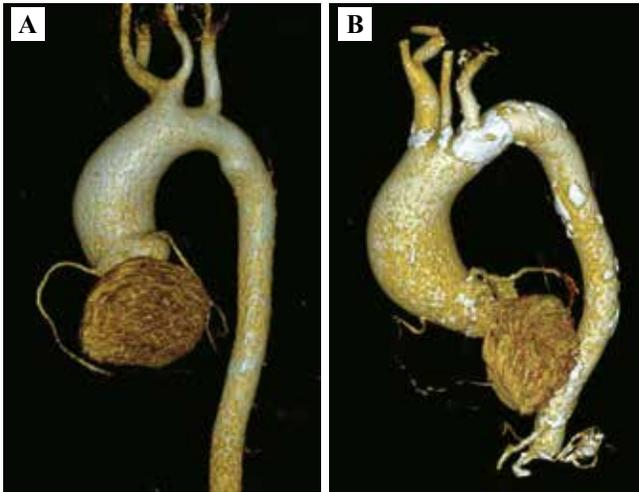


Рис. 1. МСКТ с контрастным усилением. Трехмерная реконструкция. Восходящий отдел аорты расширен у пациентов с ДАК (А) и ТАК (В).
А – пациент 43 лет с ДАК. В – пациентка 74 лет с ТАК
Fig. 1. Contrast-enhanced MSCT. 3D reconstruction. The ascending aorta is dilated in patients with BAV (A) and TAV (B).
A – a 43-year-old patient with BAV. B – a 74-year-old patient with TAV

протезирование восходящей аорты или радикальное вмешательство на корне аорты, операция Бенталла-Де Боно.

Перед операцией пациентам проводили стандартное обследование, включая трансторакальную ЭхоКГ и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) (рис. 1), для определения диаметра восходящей аорты и воспроизведения посредством 3D-моделирования формы сосуда. В подавляющем большинстве случаев имели место диффузное расширение восходящего отдела аорты и истончение ее стенки.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (протокол № 2 от 07.10.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на исследование биологического материала.

Забор биоптата проводили интраоперационно из передней части стенки восходящей аорты на 0,5–1,0 см выше уровня синотубулярного сочленения.

У пациентов с ДАК диаметр восходящей аорты составил $49,3 \pm 9,9$ мм, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – $71,9 \pm 14,9\%$, ударный объем (УО) ЛЖ – $98,1 \pm 40,6$ мл. У пациентов с ТАК диаметр восходящей аорты составил $53,3 \pm 11,6$ мм, ФВ ЛЖ – $71,7 \pm 21,1\%$, УО ЛЖ – $108,5 \pm 34,4$ мл (табл. 1). Внешние признаки соединительнотканной дисплазии генетической природы у пациентов обеих групп не выявлены.

На гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином ($\times 100$), выполнено морфометрическое исследование толщины слоев стенки аорты.

Проведена полуколичественная (4-балльная) оценка изменений морфологии интимы (миксоидные и атеросклеротические изменения) ($\times 100$): 0 – нет изменений; 1 – очаговые изменения в единичных полях зрения; 2 – изменения в менее чем половине площади полей зрения; 3 – изменения в более чем половине площади полей зрения.

На этих же препаратах оценивали содержание ГМК в меди аорты в нескольких полях зрения ($\times 100$): 0 – нет изменений; 1 – отсутствие ГМК на площади менее одной трети толщины меди; 2 – наличие ГМК на площади от одной трети до двух третей толщины меди; 3 – наличие ГМК на площади более двух третей толщины меди. Кроме того, по 4-балльной шкале определяли выраженность кистовидной дегенерации меди аорты и диффузной базофилии ($\times 100$): 0 – нет изменений; 1 – базофилия в меди аорты или единичные кистовидные изменения; 2 – множественные очаги базофилии или несколько кистовидных образований; 3 – множественные кистовидные образования. Для определения глюкозаминогликанов в стенке аорты гистологические препараты окрашивали альциановым синим (рН 2,5). Далее на этих же препаратах оценивали выраженность хаотичного расположения ГМК по 4-балльной шкале ($\times 100$): 0 – нет изменений; 1 – наличие очагов хаотично расположенных ГМК в единичных полях зрения; 2 – распространение очагов хаотично расположенных ГМК в менее чем половине площади полей зрения; 3 – хаотично расположенные ГМК присутствуют в более чем половине площади полей зрения. В препаратах также определяли наличие *vasa vasorum* во внутренних 2/3 меди аорты по 4-балльной шкале ($\times 100$): 0 – нет сосудов; 1 – многочисленные сосуды присутствуют в единичных полях зрения; 2 – наличие сосудов менее чем в половине полей зрения; 3 – наличие сосудов более чем в половине полей зрения.

Кроме того, для выявления эластики препараты окрашивали по Вейгерту и по 4-балльной шкале определяли характер расположения и степень фрагментации эластических мембран в меди аорты ($\times 100$): 0 – нет изменений; 1 – очаговые изменения в единичных эластических мембранах в поле зрения; 2 – изменения и фрагментация эластических мембран в менее чем половине площади полей зрения; 3 – изменения наблюдаются в более чем половине площади полей зрения. На препаратах, окрашенных трихромом по Массону, определяли степень фиброза стенки аорты полуколичественно по 4-балльной шкале ($\times 100$): 0 – нет изменений; 1 – увеличение содержания коллагена на площади менее одной трети толщины меди; 2 – фиброз занимает от одной трети до двух третей толщины меди; 3 – фиброз занимает более двух третей толщины меди.

Полученные результаты были обработаны с использованием методов непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни, коэффициент корреляции Спирмена) при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ данных клинического обследования выявил у пациентов с ДАК и ТАК достоверные отличия по возрасту (среднее значение 49,7±13,9 года против 58,7±10,7 года), диаметру корня аорты (41,9±9,0 мм против 46,5±12,4 мм) и наличию артериальной гипертензии (63,6% против 90,4%) ($p<0,05$) (табл. 1). Показатели, характеризующие сократительную активность миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ, УО ЛЖ) и выраженность стеноза и недостаточности АК, не различались у пациентов этих групп. У пациентов с ДАК необходимость в хирургическом вмешательстве возникала раньше и при меньших показателях дилатации корня аорты, чем у пациентов с ТАК (рис. 2).

Морфометрическое исследование гистологических препаратов стенки аорты пациентов с ДАК и ТАК выявило достоверные различия толщины интимы (71,7±52,3 (16,0–240,8) мкм и 143,5±148,1 (14,0–848,0) мкм) и адвентиции (595,9±253,9 (197,1–1272,7) мкм и 801,3±388,6 (185,7–2156,9) мкм), соответственно ($p<0,05$), в то время как толщина меди и у пациентов двух групп достоверно не отличалась (1127,0±246,9 (503,3–1693,2) мкм и 1177,9±268,32 (255,6–1798,4) мкм) (рис. 2 А–С).

У пациентов с ДАК утолщение интимы, как правило, было связано с миксоидными изменениями в этом слое с накоплением кислых глюкозаминогликанов ($r=0,43$; $p=0,003$) и не коррелировало с дилатацией восходящей

аорты. У 22,9% пациентов с ДАК в интима зарегистрированы атеросклеротические изменения. Увеличение толщины интимы сочеталось с увеличением толщины меди ($r=0,43$; $p=0,003$) и изменением ее морфологии – фрагментацией эластических мембран ($r=0,46$; $p=0,002$), хаотичным расположением ГМК ($r=0,46$; $p=0,007$), увеличением числа *vasa vasorum* ($r=0,39$; $p=0,008$). В меди пациентов с ДАК реже, чем пациентов с ТАК, встречались очаги нарушения структуры стенки аорты и упорядоченного расположения ГМК (фрагментация эластических волокон, хаотичное расположение ГМК), а также *vasa vasorum* во внутренних отделах меди и участки, лишенные ГМК (критерий Манна–Уитни, $p<0,05$) (табл. 2).

У пациентов с ТАК утолщение интимы коррелировало с дилатацией восходящей аорты ($r=0,26$; $p=0,01$), недостаточностью АК ($r=0,45$; $p=0,0006$) в отличие от других слоев стенки аорты (рис. 3). Увеличение толщины интимы было связано с ее миксоидными ($r=0,31$; $p=0,002$) изменениями, иногда сопровождалось ее фиброзированием и атеросклеротическими изменениями ($r=0,39$; $p=0,008$) (рис. 4 А–С), последние были зарегистрированы у 40,7% пациентов с ТАК. Подобно тому, как это наблюдалось у пациентов с ДАК, у пациентов с ТАК утолщение интимы было связано с ремоделированием меди – фрагментацией эластических волокон ($r=0,32$; $p=0,002$), хаотичным расположением ГМК ($r=0,26$; $p=0,001$) и очаговым фиброзом меди ($r=0,35$;

Таблица 2 | Table 2

Результаты оценки морфологических изменений в интима и меди аорты пациентов с ДАК и ТАК и аневризмой аорты (медиана) | Results of the assessment of morphological changes in aortic intima and media of patients with BAV and TAV and an aortic aneurysm (median)

	Морфологические признаки Morphological features	ДАК BAV	ТАК TAV
Интима аорты Aortic intima	Миксоидные изменения Muxoid changes	++	++
	Атеросклеротические изменения Atherosclerotic changes	+	+
Медия аорты Aortic media	Низкое содержание ГМК* Low count of smooth muscle cells*	++	+++
	Кистовидная дегенерация Cystic degeneration	++	+++
	Хаотичное расположение ГМК* Chaotic arrangement of smooth muscle cells*	+	++
	Наличие <i>vasa vasorum</i> во внутренних отделах меди* <i>Vasa vasorum</i> in the internal parts of the media*	++	+++
	Фрагментация эластических волокон* Fragmentation of elastic fibers*	++	++++
	Фиброз Fibrosis	++	++

* $p<0,05$ (критерий Манна–Уитни). +, ++, +++ ,++++ – выраженность изменений в соответствии с 4-балльной шкалой оценки |

* $p<0,05$ (Mann–Whitney test). +, ++, +++ ,++++ – severity of changes according to a 4-point assessment scale

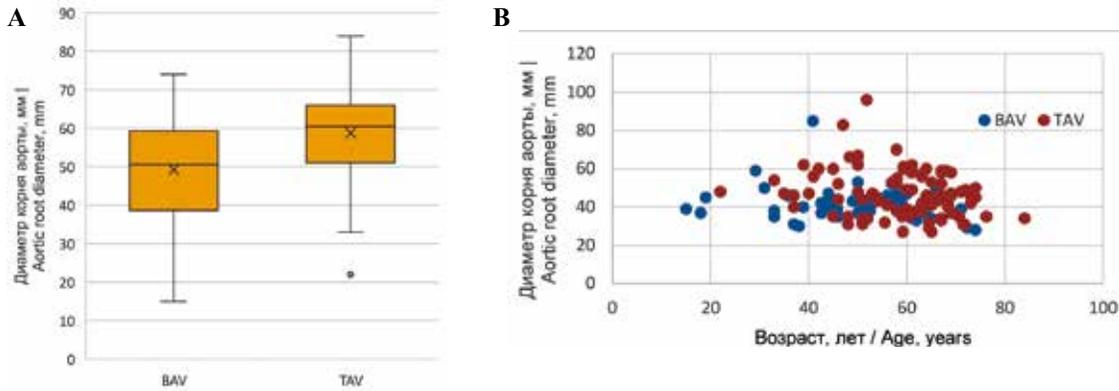


Рис. 2. Диаметр корня аорты у пациентов с ДАК и ТАК (А, $p < 0,05$) и его изменение с возрастом пациентов (В)
 Fig. 2. Aortic root diameter in patients with BAV and TAV (A, $p < 0,05$) and its change with patients' age (B)

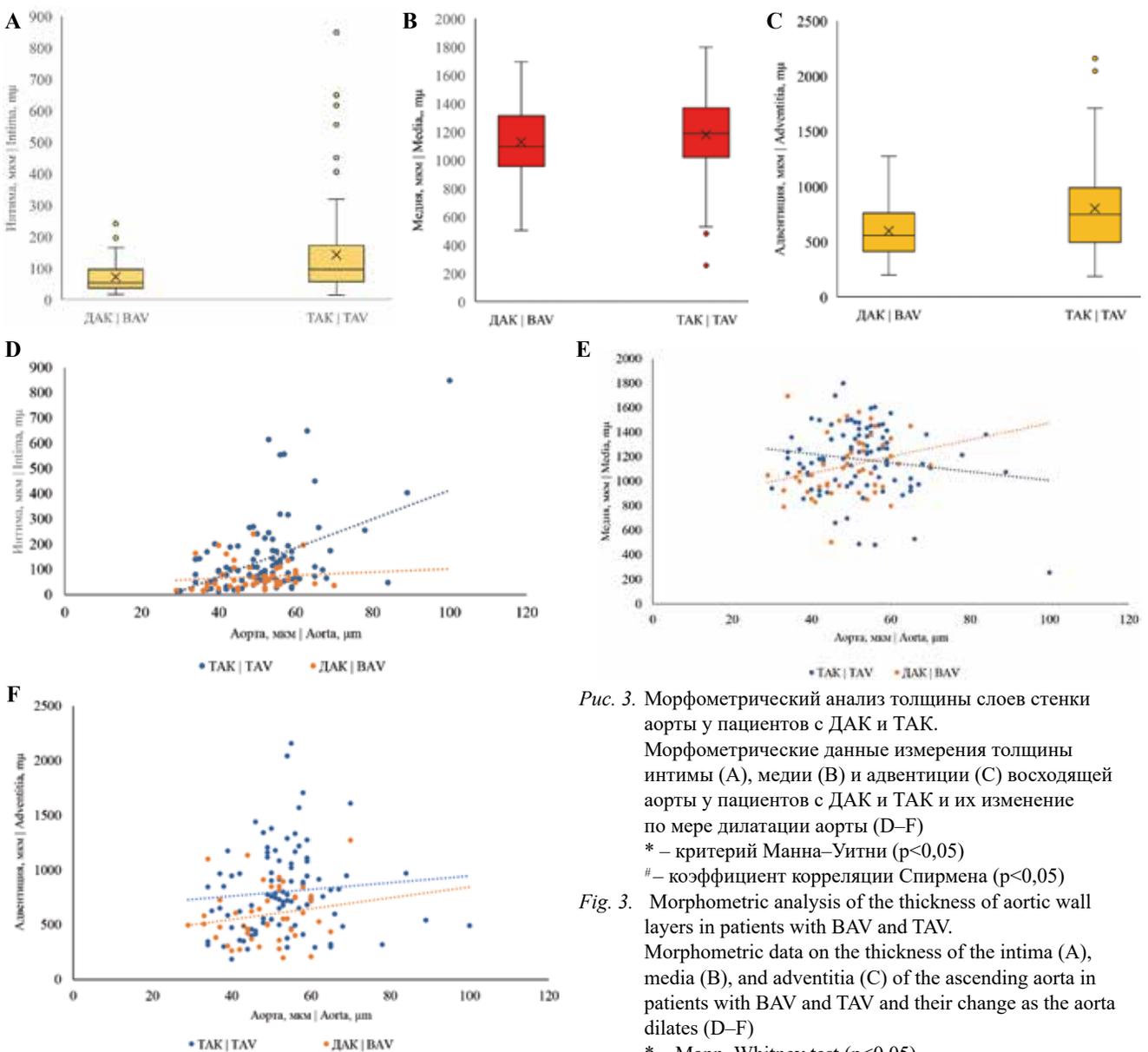


Рис. 3. Морфометрический анализ толщины слоев стенки аорты у пациентов с ДАК и ТАК.
 Морфометрические данные измерения толщины интимы (А), меди (В) и адвентиции (С) восходящей аорты у пациентов с ДАК и ТАК и их изменение по мере дилатации аорты (D–F)
 * – критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$)
 # – коэффициент корреляции Спирмена ($p < 0,05$)
 Fig. 3. Morphometric analysis of the thickness of aortic wall layers in patients with BAV and TAV.
 Morphometric data on the thickness of the intima (A), media (B), and adventitia (C) of the ascending aorta in patients with BAV and TAV and their change as the aorta dilates (D–F)
 * – Mann–Whitney test ($p < 0,05$)
 # – Spearman correlation coefficient ($p < 0,05$)

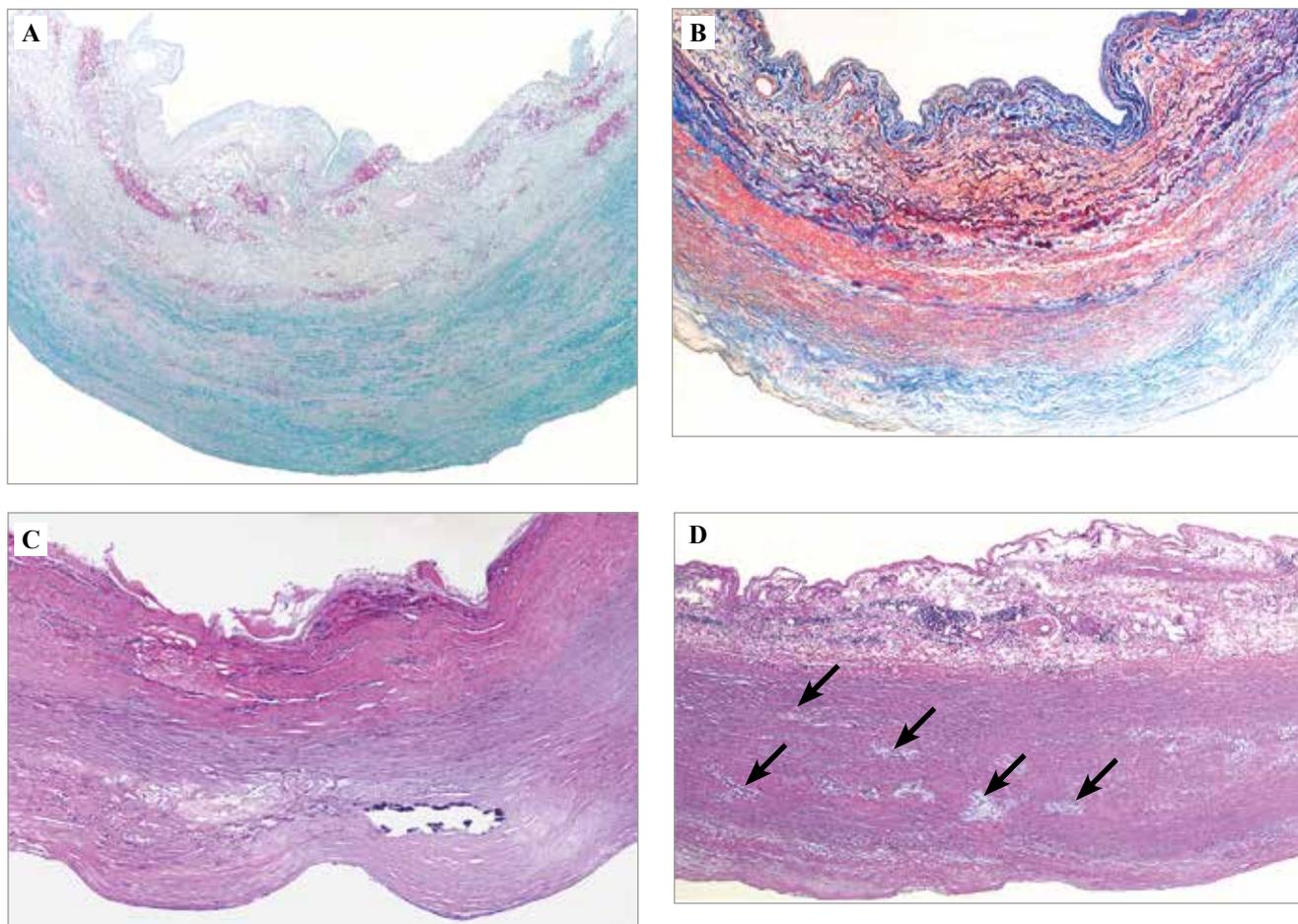


Рис. 4. Морфологические изменения интимы (А–С) и медиа (D–G) аорты пациентов с ТАК.

А – миксоидные изменения интимы с накоплением кислых гликозаминогликанов. Окраска альциановым синим (рН 2,5), $\times 100$. Пациент 84 лет с ТАК. В – фибрирование интимы и медиа аорты. Окраска трихромом по Массону, $\times 100$. Пациент 50 лет с ТАК. С – атеросклеротические изменения интимы аорты с петрификацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Пациент 52 лет с ТАК. D – кистовидная дегенерация медиа. Зоны, не содержащие ГМК (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Пациент 64 лет с ТАК

Fig. 4. Morphological changes in aortic intima (A–C) and media (D–G) in patients with TAV.

A – myxoid changes in the aortic intima with accumulated acidic glycosaminoglycans. Alcian blue staining (pH 2.5), $\times 100$. A 84-year-old patient with TAV. B – fibrosis of aortic intima and media. Masson's trichrome staining, $\times 100$. A 50-year-old patient with TAV. C – atherosclerotic changes in the aortic intima with petrification. H&E, $\times 100$. A 52-year-old patient with TAV. D – cystic degeneration of the media. Zones without SMCs (arrows). H&E, $\times 100$. A 64-year-old patient with TAV

$p=0,0007$) (рис. 4 D–F). У некоторых пациентов во внутренних 2/3 толщины медиа аорты встречались *vasa vasorum* (рис. 4 G).

Обсуждение

В работе проведено исследование морфологических изменений стенки аорты у пациентов с ДАК и ТАК и дилатацией аорты. Сопоставление клинических данных пациентов с ДАК и ТАК показало, что необходимость коррекции АК и аневризмы аорты у пациентов с ДАК возникает в среднем на 10 лет раньше, чем у пациентов с ТАК, подобно описанному другими авторами [11, 12]. Кроме того, известно, что у пациентов с ДАК ремоделирование медиа аорты, в том числе апоптоз ГМК, обнаруживается раньше, чем у пациентов с ТАК, и наступает до выраженной

дилатации аорты, в основном в области повышенной нагрузки [13].

Морфометрическое исследование стенки восходящей аорты показало, что одним из характерных признаков ремоделирования интимы аорты при ее дилатации является увеличение толщины интимы, которое в большей степени характерно для пациентов с ТАК и реже наблюдается у пациентов с ДАК. Согласно данным литературы, утолщение интимы происходит за счет миграции фенотипически измененных ГМК из ее средней оболочки. Кроме того, в утолщенной интиме наблюдается значительное увеличение компонентов внеклеточного матрикса, преимущественно кислых гликозаминогликанов [8, 14, 15]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании у пациентов с ДАК абсолютная толщина интимы аорты была значительно

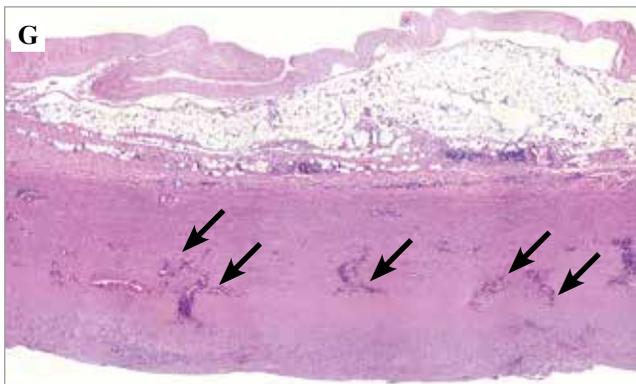
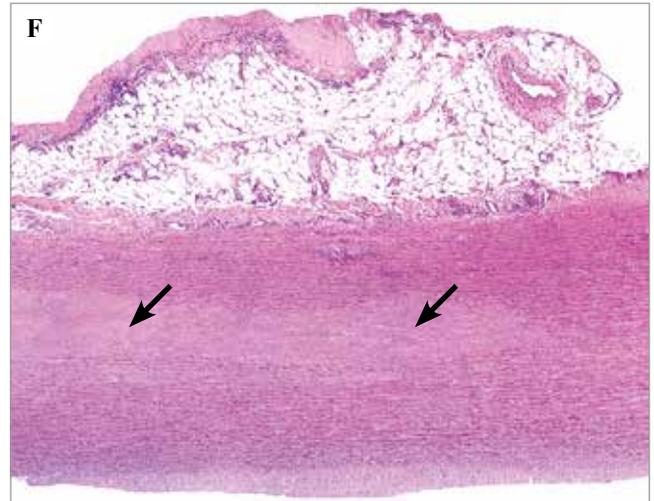
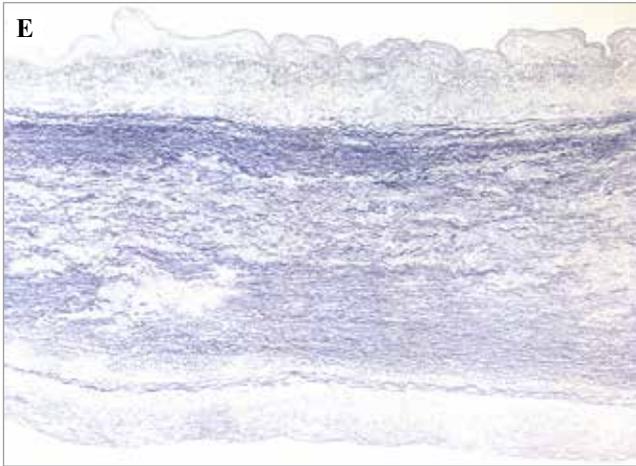


Рис. 4. Окончание. Е – фрагментация эластических волокон меди аорты. Окраска по Вейгерту, $\times 100$. Пациент 84 лет с ТАК. F – фиброз меди аорты (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Пациент 40 лет с острым расслоением аорты и ТАК. G – множество *vasa vasorum* во внутренних 2/3 меди аорты (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Пациент 61 года с ТАК

Fig. 4. End. E – fragmentation of elastic fibers of the aortic media. Weigert's stain, $\times 100$. An 84-year-old patient with TAV. F – fibrosis of aortic media (arrows). H&E stain, $\times 100$. A 40-year-old patient with acute aortic dissection and TAV. G – numerous *vasa vasorum* in the inner two-thirds of aortic media (arrows). H&E, $\times 100$. A 61-year-old patient with TAV

меньше и ее атеросклеротические изменения встречались реже, чем у пациентов с ТАК, как и в работах других авторов [9, 16]. Одним из возможных объяснений такой слабо выраженной адаптивной реакции интимы на дилатацию аорты у пациентов с ДАК можно считать сниженную способность ГМК к миграции и пролиферации (в условиях *in vitro*) по сравнению с ГМК пациентов с ТАК [5, 10].

В настоящей работе исследование морфологических изменений меди при аневризме аорты выявило у пациентов с ДАК хорошо организованную ламеллярную структуру средней оболочки аорты по сравнению с более хаотичной их организацией у пациентов с ТАК. Аналогичная закономерность, не связанная с дилатацией аорты, описана ранее [6, 9, 10]. Кроме того, у пациентов с ДАК реже наблюдаются ламинарный некроз, фиброз, кистовидная дегенерация меди аорты [7–9]. Описанные изменения меди чаще встречались и были выражены в большей степени у пациентов с ТАК, чем у имеющих ДАК, подобная перестройка морфологии среднего слоя аорты описана у пациентов с синдромом Марфана [17]. Более того, с возрастом также увеличивается частота таких неспецифических изменений среднего слоя аорты [18].

Очевидно, что у пациентов с ДАК и ТАК механизмы ремоделирования внеклеточного матрикса стенки аор-

ты различаются: в аорте пациентов с ДАК содержание незрелого коллагена снижено [6], а экспрессия матричных металлопротеиназ MMP2 и MMP9 увеличена по сравнению с пациентами с ТАК [19, 20], в то время как экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP1), по разным данным, снижена [20] или не различается [19]. Изменения внеклеточного вещества средней оболочки аорты при ее аневризмах разного происхождения в настоящее время активно изучаются. Показано, что в морфофункциональных изменениях меди аорты значительную роль играет патология и ее мышечно-эластических единиц, в частности за счет своеобразного амилоидоза стенки крупных артерий, в этом процессе принимает участие не только амилоид-бета (A β), но и MFG-E8 (лактадгерин – Milk Fat Globule Epidermal Growth Factor VIII) и его фрагмент Medin, секретируемые ГМК сосудов [21, 22].

Предполагается, что у пациентов с ДАК ГМК находятся в состоянии так называемого эндотелиально-эпителиально-мезенхимального (EndMT/EMT) перехода, связанного с нестабильностью клеточных контактов, изменением полярности и подвижности клеток путем реорганизации цитоскелета [23]. Нарушение регуляции EndMT/EMT с активацией сигнального пути NOTCH во время эмбриогенеза полулунных клапанов и восходящей аорты у пациентов с ДАК приводит к незре-

лости и нестабильности аорты, которая в дальнейшем под воздействием нефизиологической асимметричной гемодинамической нагрузки может вызывать ее дилатацию [10, 23]. Кроме того, у пациентов с ДАК гены EndMT/EMT регулируются особым набором miRNA, отличающимся от такового у пациентов с ТАК, в частности miR-200 регулирует гены EndMT/EMT, специфичные для ДАК, но не связанные с ТАК [10].

Считается, что для ГМК пациентов с ДАК характерен фенотип незавершенной дифференцировки со снижением экспрессии сократительных белков, например α SMA и смутелина, по сравнению с пациентами с ТАК, независимо от дилатации аорты [8, 9, 16]. Анализ секретома ГМК меди аорты пациентов с ее аневризмой с помощью масс-спектрометрии выявил различия между пациентами с ДАК и ТАК по 38 белкам: в частности, у пациентов с ДАК подавлена экспрессия семи белков, а 30 белков активирована, в том числе ассоциированных с трансформирующим фактором роста (TGF)- β [24]. Более того, исследование протеома образцов интимы и меди восходящей аорты у пациентов с ДАК и ТАК обнаружило и количественно определило экспрессию 2894 белков, которые группировались в два разных кластера, что подтверждает наличие разных профилей экспрессии белков в стенке аорты у этих пациентов [23]. В частности, аорта пациентов с ДАК характеризуется нестабильностью и повышенной проницаемостью эндотелиальной базальной мембраны еще до расширения аорты: низкое содержание ламинина γ 1 и подавление экспрессии эндотелиального соединительного белка CD31 (PECAM1), вероятно, ослабляет функцию эндотелиального барьера, в то время как у пациентов с ТАК эндотелий теряет целостность по мере расширения аорты [10].

Снижение плотности распределения *vasa vasorum*, зарегистрированное в нашей работе у пациентов с ДАК, совпадает с данными ряда авторов, описывающих значительное подавление экспрессии ключевых ангиогенных факторов (VEGFA, VEGFC, VEGFR1, NRP1, NRP2) у пациентов с ДАК и дилатированной аортой [23], что предполагает подавление ангиогенеза у этих пациентов.

Заключение

У пациентов с двустворчатым аортальным клапаном показания к оперативному вмешательству возникают в более молодом возрасте по сравнению с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном и при менее выраженных изменениях морфологии стенки восходящей аорты и характеризуются хаотичным расположением гладкомышечных клеток, фрагментацией эластических волокон, наличием *vasa vasorum* во внутренних отделах меди. Это может свидетельствовать о более выраженной несостоятельности стенки аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном по сравнению с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном и ее недостаточной адаптации

к гемодинамической перегрузке при дилатации сосуда. Оценка изменений интимы аорты, а также особенностей расположения гладкомышечных клеток, фрагментации эластических волокон, определение их количества, изучение фиброза и патологии *vasa vasorum* в средней оболочке аорты при ее аневризме могут явиться важным шагом к разработке объемной, стереометрической модели строения стенки аорты в норме и патологии.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – В.А. Мироненко, Р.А. Серов, Т.В. Сухачева.

Сбор и обработка материала – М.А. Соборов, С.В. Гарманов, М.Б. Кокоев, В.А. Мироненко, Т.В. Сухачева, Е.В. Пеняева.

Написание текста – Т.В. Сухачева, Е.В. Пеняева, М.А. Соборов, Р.А. Серов.

Редактирование – Е.В. Пеняева, М.А. Соборов, Р.А. Серов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – V.A. Mironenko, R.A. Serov, T.V. Sukhacheva.

Collected the data and performed the analysis – M.A. Soborov, S.V. Garmanov, M.B. Kokoev, V.A. Mironenko, T.V. Sukhacheva, E.V. Penyaeva.

Wrote the paper – T.V. Sukhacheva, E.V. Penyaeva, M.A. Soborov, R.A. Serov.

Edited the manuscript – E.V. Penyaeva, M.A. Soborov, R.A. Serov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература/References

1. *Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(41):2873–926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
2. *Titov D.A., Muratov P.M.* «Пограничное» расширение восходящей аорты: хирургическая тактика. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2018;19(6):780–786. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-6-780-786.
Titov DA, Muratov RM. “Borderline” expansion of the ascending aorta: surgical tactics. The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases. 2018;19(6):780–786 (In Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-6-780-786.
3. *Мироненко В.А., Соборов М.А., Городков А.Ю., Бокерия Л.А.* Особенности кровотока в аорте как критерий эффективности реконструктивных вмешательств. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021;22(5):508–514. DOI: 10.24022/1810-0694-2021-22-5-508-514.
Mironenko VA, Soborov MA, Gorodkov AYU, Bockeria LA. Features of blood flow in the aorta as a criterion for the effectiveness of reconstructive interventions. The Bulletin of

- Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases. 2021;22(5):508–514 (In Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2021-22-5-508-514.
4. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *New Engl J Med*. 2014;370(20):1920–9. DOI: 10.1056/NEJMra1207059.
 5. Костина Д.А., Успенский В.Е., Семенова Д.С., Костина А.С., Боярская Н.В., Иртыга О.Б. и др. Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации. *Трансляционная медицина*. 2020;7(1):6–21. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21.
Kostina DA, Uspensky VE, Semenova DS, Kostina AS, Boyarskaya NV, Irtyuga OB et al. Role of calcification in aortic degeneration. *Translational Medicine*. 2020;7(1):6–21 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21.
 6. Phillippi JA, Green BR, Eskay MA, Kotlarczyk MP, Hill MR, Robertson AM et al. Mechanism of aortic medial matrix remodeling is distinct in patients with bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(3):1056–64. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.04.028.
 7. Matthias Bechtel JF, Noack F, Sayk F, Erasmi AW, Bartels C, Sievers HH. Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *J Heart Valve Dis*. 2003;12(1):54–9. PMID: 12578337.
 8. Grewal N, Gittenberger-de Groot AC. Wall shear stress directional abnormalities in BAV aortas: toward a new hemodynamic predictor of aortopathy? *Front Physiol*. 2019;10:225. DOI: 10.3389/fphys.2019.00225.
 9. Grewal N, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE, Klautz RJ, Lindeman JH, Goumans MJ et al. Ascending aorta dilation in association with bicuspid aortic valve: a maturation defect of the aortic wall. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1583–90. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.027.
 10. Freiholtz D, Bergman O, Lång K, Poujade FA, Paloschi V, Granath C et al. Bicuspid aortic valve aortopathy is characterized by embryonic epithelial to mesenchymal transition and endothelial instability. *J Mol Med (Berl)*. 2023;101(7):801–11. DOI: 10.1007/s00109-023-02316-5.
 11. Pisano C, D'Amico F, Balistreri CR, Vacirca SR, Nardi P, Altieri C et al. Biomechanical properties and histomorphometric features of aortic tissue in patients with or without bicuspid aortic valve. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2304–16. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.122.
 12. Agnese V, Pasta S, Michelenia HI, Minà C, Romano GM, Carerj S et al. Patterns of ascending aortic dilatation and predictors of surgical replacement of the aorta: a comparison of bicuspid and tricuspid aortic valve patients over eight years of follow-up. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;135:31–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.07.010.
 13. Della Corte A, Quarto C, Bancone C, Castaldo C, Di Meglio F, Nurzynska D et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(1):8–18,18.e1-2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.09.009.
 14. Takaichi S, Yutani C, Fujita H, Yamamoto A. Ultrastructural studies on the phenotypic modulation of human intimal smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 1993;100(2):197–211. DOI: 10.1016/0021-9150(93)90206-a.
 15. Collins JA, Munoz JV, Patel TR, Loukas M, Tubbs RS. The anatomy of the aging aorta. *Clin Anat*. 2014;27(3):463–6. DOI: 10.1002/ca.22384.
 16. Grewal N, Girdauskas E, DeRuiter M, Goumans MJ, Poelmann RE, Klautz RJM et al. The role of hemodynamics in bicuspid aortopathy: a histopathologic study. *Cardiovasc Pathol*. 2019;41:29–37. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.03.002.
 17. Бокерия Л.А., Серов П.А., Рычин С.В. Морфологическая характеристика изменений стенки восходящей аорты при ее аневризматическом расширении у больных с синдромом Марфана. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2016;17(5):19–28. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27204386> (получено 29.07.2024).
Bockeria LA, Serov PA, Rychin SV. Morphological changes characteristic of the ascending aorta wall at its aneurysmal dilatation in patients with Marfan syndrome. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2016;17(5):19–28 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27204386> (accessed 29.07.2024).
 18. Новикова Е.Г., Галанкина И.Е. Морфологические особенности возрастных изменений в стенке аорты при расслаивающей аневризме. *Архив патологии*. 2015;77(1):18–22. DOI: 10.17116/patol201577118.
Novikova EG, Galankina IE. Age-related morphological changes in the aortic wall in dissecting aneurysm. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2015;77(1):18–22 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201577118.
 19. Boyum J, Fellingner EK, Schmoker JD, Trombley L, McPartland K, Ittleman FP et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(3):686–91. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.049.
 20. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(4):1028–36. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.083.
 21. Wang M, McGraw KR, Monticone RE. Milk fat globule epidermal growth factor VIII fragment medin in age-associated arterial adverse remodeling and arterial disease. *Cells*. 2023;12(2):253. DOI: 10.3390/cells12020253.
 22. Whitehead M, Yusoff S, Ahmad S, Schmidt L, Mayr M, Madine J et al. Vascular smooth muscle cell senescence accelerates medin aggregation via small extracellular vesicle secretion and extracellular matrix reorganization. *Aging Cell*. 2023;22(2):e13746. DOI: 10.1111/accel.13746.
 23. Maleki S, Kjellqvist S, Paloschi V, Magné J, Branca RM, Du L et al. Mesenchymal state of intimal cells may explain higher propensity to ascending aortic aneurysm in bicuspid aortic valves. *Sci Rep*. 2016;6:35712. DOI: 10.1038/srep35712.
 24. Rocchiccioli S, Cecchetti A, Panesi P, Farneti PA, Mariani M, Ucciferri N et al. Hypothesis-free secretome analysis of thoracic aortic aneurysm reinforces the central role of TGF- β cascade in patients with bicuspid aortic valve. *J Cardiol*. 2017;69(3):570–6. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.05.007.

Информация об авторах

Татьяна Владимировна Сухачева – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела патологической анатомии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Елена Владимировна Пеняева – старший научный сотрудник отдела патологической анатомии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Марк Алексеевич Соболев – кандидат медицинских наук, научный сотрудник кардиохирургического отделения № 8 НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, научный сотрудник Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Сергей Владимирович Гарманов – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кардиохирургического отделения № 8 НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Мурат Бексултанович Кокоев – кандидат медицинских наук, научный сотрудник кардиохирургического отделения № 8 НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Владимир Александрович Мироненко – доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 8 НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Роман Андреевич Серов – доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Author information

Tatiana V. Sukhacheva – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Anatomic Pathology, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-6127-8688>

Elena V. Penyaeva – Senior Researcher, Department of Anatomic Pathology, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-9692-2322>

Mark A. Soborov – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Cardiac Surgery Department No. 8, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; Researcher, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-8387-0524>

Sergey V. Garmanov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Cardiac Surgery Department No. 8, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-8568-9043>

Murat B. Kokoev – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Cardiac Surgery Department No. 8, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-9765-4980>

Vladimir A. Mironenko – Dr. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department No. 8, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

<https://orcid.org/0000-0003-1533-6212>

Roman A. Serov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Head of the Department of Anatomic Pathology, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-7962-7273>