

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ



THE MEDICAL FACULTY
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

Докторска дисертација

Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III

Име и презиме: др мед. Никола Фатић

Титула одн. занимање: доктор медицине, специјализант васкуларне хирургије

Адреса код куће: Душана Милутиновића бр. 12, 20000 Подгорица, Црна Гора

Адреса на послу: Љубљанска бр. 1, 20000 Подгорица, Црна Гора

Бројеви телефона, мобилног, факса и адреса електронске поште:

+382 69 181 032; + 381 65 221 9 212; nikolafatic@hotmail.com

Име и презиме ментора: др мед. Душан Костић

Титула: ванредни професор, специјалиста васкуларне хирургије

Предмет: Катедра васкуларне хирургије, Медицинског факултета Универзитета у Београду

Име и презиме коментора: др мед. Никола Илић

Титула: асистент, специјалиста васкуларне хирургије

Предмет: Катедра васкуларне хирургије, Медицинског факултета Универзитета у Београду

АБСТРАКТ

УВОД: Акутна дисекција аорте типа III је једно од најтежих оболења аорте, које је праћено високим интрахоспиталним морталитетом до 13%. Константан развој дијагностичких процедура, адекватнији увид у етиопатогенезу болести, као и патофизиологију дисекције, омогућили су испитивање фактора ризика који су повезани са интрахоспиталним морталитетом.

МЕТОД: Спроведена је ретроспективна клиничко опсервациона студија типа случај-контрола. У студију су били укључени сви болесници оболели од акутне дисекције тип III, са комплетном медицинском документацијом, који су лечени на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Клиничког Центра Србије, у периоду од 01.01.2005. до 31.12.2014. године. Издвојени болесници су испитани у односу на следеће критеријуме: демографске карактеристике, етиолошке факторе, коморбидитете, клиничку слику на пријему, резултати дијагностичких процедура, начину лечења и појави интрахоспиталних компликација. Болесници су били подељени у две групе у зависности од исхода лечења. Прву групу су чинили болесници који су умрли (случајеви), а другу преживели (контроле). Након тога је испитано да ли постоји статистички значајна повезаност између свих горе наведених фактора, са једне стране и исхода лечења са друге стране.

РЕЗУЛТАТИ: Униваријантном логистичком регресијом анализом су идентификовани предиктори (независне варијабле) који могу имати утицај на смртни исход код ових болесника. То су: шок, патолошки ЕКГ, локализација *entry*-а, величина *entry*-а, елипсоидни облик правог лумена, терапијска процедура-оперативно лење феморофеморалним бај пасом, постојање компликација са акцентом на исхемију доњих екстремитета. Након тога, предиктори који су у моделу униваријантне анализе били статистички значајни на ниво значајности од 0,05 укључени су у мултиваријантну

регресиону анализу. Фактори који су идентификовани као значајани предиктори хоспиталног морталитета болесника са акутном дисекцијом аорте тип III били су патолошки ЕКГ налаз ($B=-2,399$; $p=0,004$) и појава неке од компликација током лечења акуне дисекције аорте тип III ($B=3,272$; $p=0,039$). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан ($p<0,001$) и објаснио је између 36,1% (*Cox and Snell R square test*) и 52,3% (*Nagelkerke R square test*) варијансе исхода хоспиталног исхода. Они који су имали промене на ЕКГ-у имали су 10,989(2,178-55,555) пута већу шансу за смртним исходом у току хоспиталног лечења, док ако су имали неку од компликација имали су чак 26,351(1,184-586,479) пута већу шансу за смртним исходом.

ЗАКЉУЧАК: Према нашој студији: шок, патолошки ЕКГ, локализација *entry*-а на малој кривини, величина *entry*-а преко 9,55 mm, елипсоидни облик правог лумена, постојање компликација са акцентом на исхемију доњих екстремитета, оперативно лечење феморофеморалним бај пасом, локализација *entry*-а на малој кривини код пацијената треританих феморо-феморалним бај пасом могу представљати факторе ризика за интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III. Са сигурношћу је доказано да патолошки ЕКГ и постојање неке од компликација утиче на интрахоспитални морталитет.

КЉУЧНЕ РЕЧИ: Акутна дисекција аорте тип III, интрахоспитални морталитет, дијаметар аорте, *entry*, *reentry*, лажни лумен, фактори ризика.

ABSTRACT

INTRODUCTION/BACKGROUND: Acute aortic type III dissection is one of the most catastrophic events followed by in-hospital mortality about 13 %. Progress of diagnostic procedures, better view at etiopathological aspects of acute aortic dissection gives opportunity to identify more risk factors for intrahospital mortality.

AIM: More morphological predictors of in-hospital mortality are needed to differentiate patients who should be selected for immediate, surgical or endovascular intervention.

METHODS: From January 2005 to the end of December 2014, all patients with acute aortic type III dissection and complete medical records, that were enrolled at Clinic of Vascular and Endovascular Surgery in Belgrade, Serbia were retrospectively analyzed by: demographic characteristics, etiological factors, comorbidity, clinical presentation, results of diagnostic procedures, treatment and intrahospital complications. They were classified in two groups. Examination group was consisted of patients with lethal outcome, and control group that was consisted of patient that survived. Using statistical methods we examined connection between analyzed factors and outcome.

RESULTS: Univariate linear regression analysis showed that: shock, pathological findings of ECG, localization of entry tear, the size of entry tear, the elliptical shape of the true lumen, the existence of complications with emphasis on the ischemia of the lower extremities, a therapeutic procedure with emphasis on femoro-femoral bypass can be predictors for in hospital mortality. The predictors that showed statistically significant at a significance level of 0.05 at the univariate analysis model were included at a multivariate regression analysis. The predictors that showed statistically significant at a significance level of 0.05 at the

univariate analysis model were included in a multivariate regression analysis. Factors that have been identified as significant predictors of intrahospital mortality in patients with acute aortic dissection type III were pathological findings of ECG ($V = -2.399$; $p = 0.004$) and the occurrence of some complications during treatment of aortic dissection type III ($V = 3.272$; $p = 0.039$). The whole model (with all predictors) was statistically significant ($p < 0.001$) and explained between 36.1% (Cox and Snell R square test) and 52.3% (Nagelkerke R square test) variance of outcomes of hospital outcomes. The patients who have had pathological findings of ECG had 10,989 (2,178 to 55,555) times greater chance of death during intrahospital period, if they have any of the complications they have 26,351 (1,184 to 586,479) times greater chance for lethal outcome.

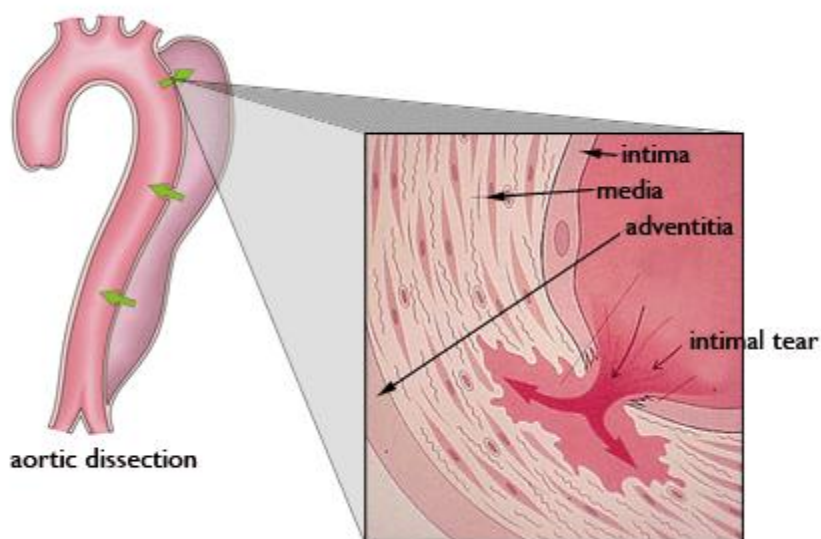
CONCLUSION: Our study showed that: shock, pathological findings of ECG, inner localization of entry tear, the size of entry tear more than 9,55mm, the elliptical shape of the true lumen, the existence of complications with emphasis on the ischemia of the lower extremities, a therapeutic procedure with emphasis on femoro-femoral bypass, inner localization of entry tear at patients with femoro-femoral bypass, can be predictors for intrahospital mortality. Pathological findings of ECG and the existence of complications present predictors for intrahospital mortality, for sure.

KEY WORDS: Acute type III aortic dissection; intra-hospital mortality Multi-slice computed tomography, *entry*, *reentry*, false lumen, risk factors.

УВОД

Дефиниција

Дисекција аорте је једно од најтежих оболења аорте које се карактерише развојем пукотине у интималном слоју аорте. Крвна струја под притиском продира кроз новонасталу пукотину, што узрокује даље раслојавање медијалног слоја аорте, са последичним стварањем лажног лумена, односно псеудолумена (1) (Слика 1). Према новијим схватањима дисекцијом се сматра и интрамурални хематом настао прскањем *vasa-vasorum* (2, 3).

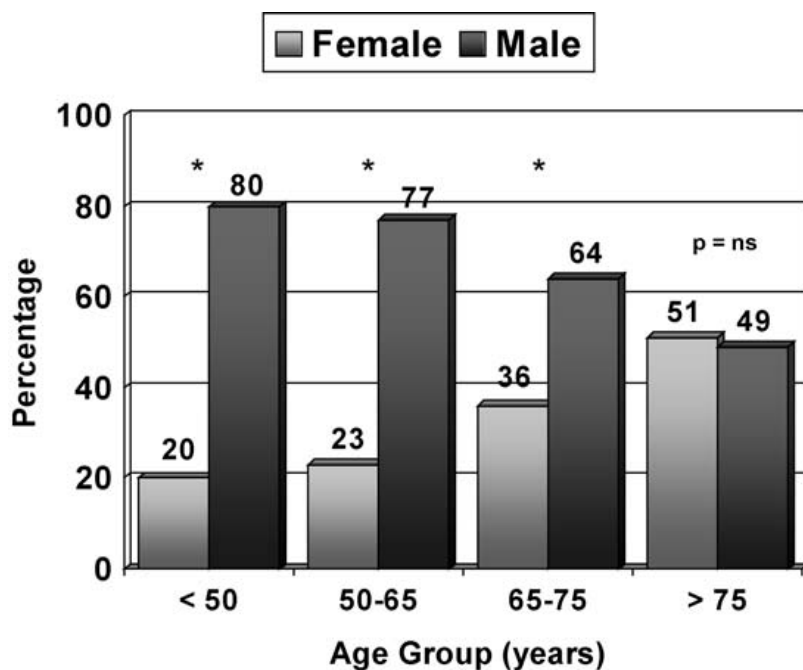


Слика 1: Интимални расцеп, продирање крвне струје и стварање лажног лумена (4)

Инциденца и епидемиологија

Званични подаци говоре да инциденца акутне аортне дисекције Тип III износи 2,9-6 на 100.000 становника годишње. Међутим, овај податак треба узети са дозом резерве, због чињенице да се одређени број случајева не бива дијагностикован. У САД годишње се дијагностикује око 7.000 пацијента оболелих од акутне аортне дисекције (5, 6).

Акутна дисекција аорте скоро никада не настаје на здравој аорти са очуваним интегритетом интимае. Предуслов за настанак акутне дисекције јесте поремећен интегритет медије. Према IRAD студији, акутна аортна дисекција најчешће се јавља у току шесте и седме деценије живота, просечно у 62 години на 1.000 испитаника (7). Муши пол учесталије оболева од женског, и то два пута (68%:32%), уз чињеницу да се акутна дисекција код мушког пола чешће јавља у млађем животном добу. У популацији млађој од 50 година, овај донос износи чак 4:1 у корист мушког пола, док се са годинама старости постепено смањује да би се након 75 године однос учесталости потпуно изједначио (Слика 2).



Слика 2. Дистрибуција пацијената оболелих од акутне аортне дисекције у односу на животну доб према ИРАД студији (7)

До сада испитани фактори ризика

У оквиру IRAD студије дефинисани су и неки од фактора ризика за настанак акутне аортне дисекције тип III. Прецизније, 75% пацијента у студији имали су

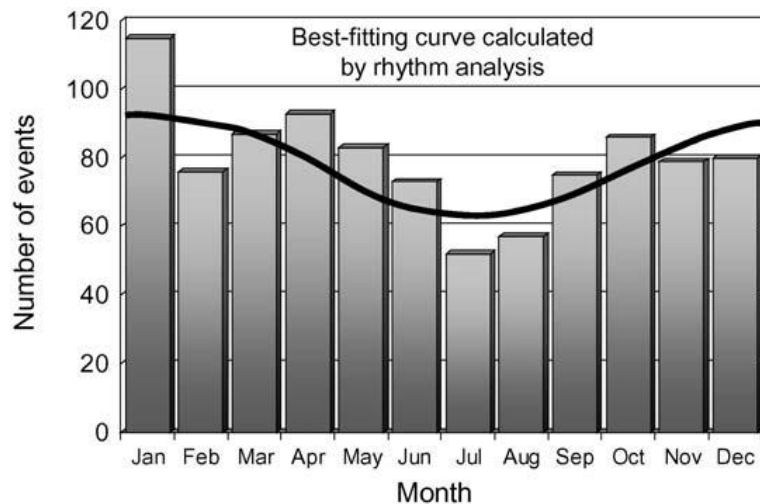
хипертензију, 14% анеуризму торакалне аорте, 3,4% бикуспидну аортну валвулу, 5% Марфанов синдром (7). Дисекција може бити и последица коарктације и *Turner*-овог синдрома, међутим ови случајеви су изузетно ретки.

Посматрањем млађе и старије популације оболеле од акутне дисекције аорте, уочене су разлике у начину презентације и факторима ризика. Према IRAD студији, код око 50% млађих пацијента главни фактор ризика био је *Marfan*-ов синдром (8), док је присуство хипертензије забележено само у 25% случајева. Када је у питању трудноћа дисекција се најчешће јавља у трећем триместру и раном постпарталном периоду, што покреће питање повезаности трудноће и акутне аортне дисекције. Наизглед се може учинити да IRAD студија није показала значајну повезаност дисекција са трудноћом (7), свега 0,2%. Међутим, уколико се узме у обзир да је 93% пацијената у студији старије од 40 година, да су већина мушкарци, може се закључити да је чак 12% случајева акутне аортне дисекције било у вези са трудноћом. Претпоставља се да је највероватнији узрочник примарно постојећа цистична медијална дегенерација или дефицит Матриксметалопротеиназе 9 (ММП-9), а не трудноћа сама по себи.

Табела 1. Фактори ризика који према ИРАД студији доприносе настанку дисекције аорте (7)

Фактори ризика	Инциденца
Узнапредовала животна доб	Преко 62 године
Мушки пол	68%
Хипертензија	72%
Претходна аортна дисекција	5%
Аортна анеуризма	14%
Марфанов синдром	5%
Бикуспидна аортна валвула	3%
Трудноћа	0,2%
Претходна катетеризација или аортна операција	5%
Претходна срчана операција	22%

Према подацима из ИРАД студије акутна аортна дисекција најчешћа је у преподневним часовима, тачније од 6 часова изјутра до поднева, а најређа је после поноћи, што се поклапа с акутним коронарним синдромом (7,9). У оквиру годишњих/сезонских варијација, дисекција је најчесталија у зимским, а најређа у летњим месецима (Слика 3).



Слика 3. Сезонске варијације настанка аортне дисекције према ИРАД студији

(7)

Класификација

До сада је описано више класификација аортне дисекције:

- Патоанатомска – која је и најзначајнија у клиничкој евалуацији
- Патофизиолошка
- Временска
- Прогностичка
- DISSECT класификација

Патоанатомска класификација

До данас је дато више патоанатомских класификација аортне дисекције. Прву класификацију дао је *De Bakey* 1955. године. Према овој класификацији, дисекција аорте се дели у три типа, и то према дисекцијом захваћених анатомских делова аорте

(10).

1. Тип I дисекције – захвата асцендентну аорту, аркус аорте, десцендентну аорту и абдоминалну аорту

2. Тип II дисекције – захвата асцендентну аорту и аркус аорте и завршава се тик испред леве субклавијалне артерије

3. Тип III дисекције – почиње од субклавијалне артерије и даље се дели на:

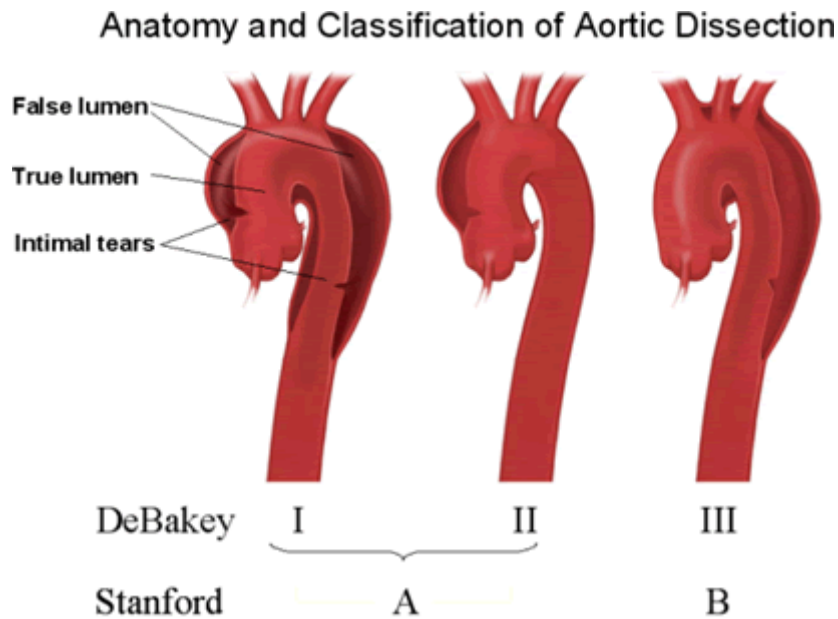
- Подтип III A – који почиње тик испод леве субклавијалне артерије, а завршава се изнад дијафрагме, односно захвата десцендентну аорту;
- Подтип III B – дисекција почиње испод леве субклавијалне артерије, ширећи се кроз десцендентну и абдоминалну аорту.

Stanford класификација уведена је 1970. године. Према овој класификацији дисекција аорте дели се на два типа (11):

1. Тип A – захвата само асцендентну аорту

2. Тип B – захвата аорту дистално од леве субклавијалне артерије (Слика 4)

До 1987. године у Тип A убрајане су све проксималне дисекције, дакле и оне које захватају аркус аорте, да би се консензусом из исте године дисекције које истовремено захватају асцендентну аорту и аркус аорте преместиле у Тип B (12).



Слика 4. Патоанатомска класификација аортне дисекције (13)

Lansman (14) и сарадници, у сврху унапређења постојећих класификација, дефинишу подтипове акутне дисекције Тип А и Тип Б, инкорпорирајући у постојећу класификацију динамске карактеристике, тип прогресије и пропагације дисекције.

Једне од најзначајнијих анатомских карактеристика акутне аортне дисекције јесу:

1. место на коме крвна струја улази кроз интиму (*entry*), раслојавајући даље медију стварајући лажни лумен (псеудолумен);
2. дужина пропагације псеудолумена у торакоабдоминалну аорту.

Дакле, *Lansman*-ова класификација у себи сједињује особености *Stanford* класификације и прецизан опис анатомских карактеристика *entry*-ја и пропагације.

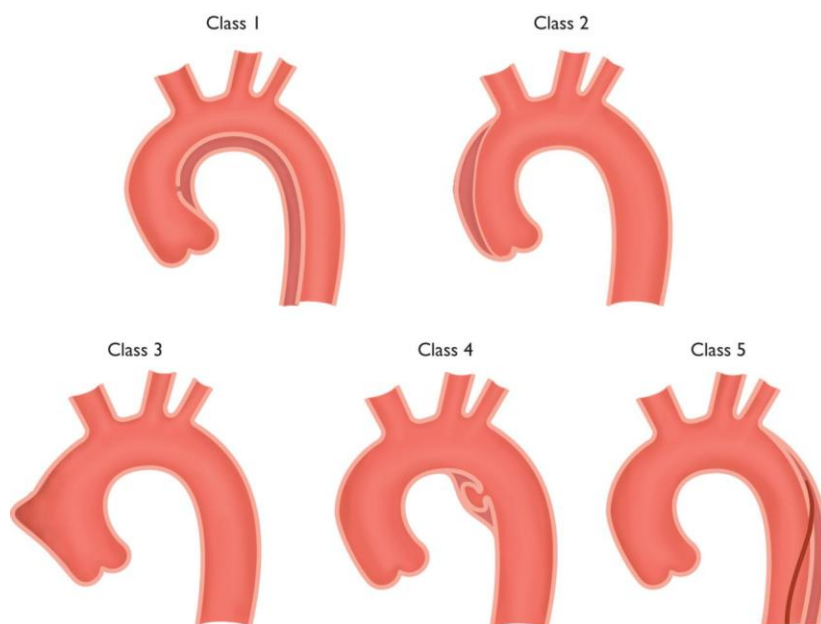
Студије новијег датума показале су да су интрамирални хематом (ИМХ) и пенетрентни аортни улкус (ПАУ) почетни показатељи развоја дисекције или њених

подтипова. У складу с наведеним, креирана је нова класификација предложена од стране Европске радне групе (15).

1. Класа 1 – карактерише се наглим настанком и представља класичну дисекцију са формирањем интималног флапа између правог и лажног лумена.
2. Класа 2 – настаје као последица руптуре *vasa vasorum* и формирањем ИМХ у медији, са најчешће интактном интимом. *Vasa vasorum* могу руптурирати у склопу трауме зида, или као последица руптуре атеросклеротског плака са последичним крварењем у медију. Уколико се ради о руптури атеросклеротског плака, онда се атеросклеротски плак понаша као интимални расцеп (*entry*). Треба нагласити да се ИМХ иако најчешће налази у медији, мада се може наћи и на другим деловима зида крвног суда, на пример у субадвентицијалном простору (између медије и адвентиције).
3. Класа 3 – дискретна дисекција без расцепа и хематома описује се као парцијални, линеарни расцеп зида аорте, прекривен тромботским масама. Овај расцеп може формирати ожиљак када настаје такозвана „дискретна“ дисекција. Кроз овако парцијално руптуриране унутрашње слојеве аорте крв може ући у оштећену медију узрокујући даљу дисекцију, и стварање псеудолумена који се даље може развијати у правцу руптуре, ремоделирања, или потпуног зацељења.
4. Класа 4 – ПАУ са суседним субадвентицијалним хематомом. ПАУ се дефинише као стање у коме улцерисани атеросклеротски плак пенетрира кроз унутрашњу еластичну ламину у медију (16). Најчешћа локализација ПАУ је на десцендентној аорти. У поређењу са класичном, карактеристике овог типа дисекције јесу да је више локализованог карактера, да је локализација интималног расцепа атипична, величине правог лумена је иста или већа од

псеудолумена, док је интимомедијални *flap* дебљи, калцификован и статичнијег карактера.

5. Класа 5 – јатрогена или трауматска дисекција. Овај облик дисекције најчешће настаје као последица тупе трауме, а типично је локализован у пределу аортног истмуса. Јатрогена дисекција може настати током катетеризације срца, манипулације клемама током аортне хирургије или након ангиопластике аортне коарктације код одраслих (Слика 5).



Слика 5. Класификација аортне дисекције према Европској радној групи (17)

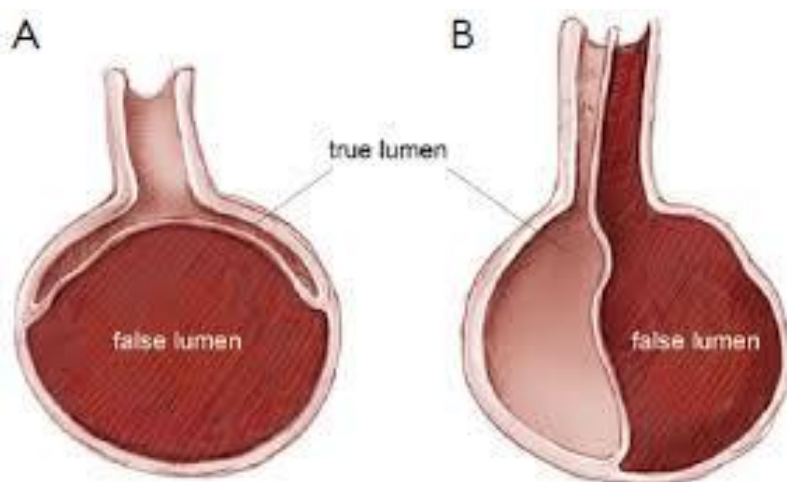
Патофизиолошка класификација

Michigan класификација је базирана на анатомским односима дисекционог *flap*-а и аортних грана. У том смислу разликују се: *статичка опструкција*, *динамска опструкција* и *комбиновани облик*.

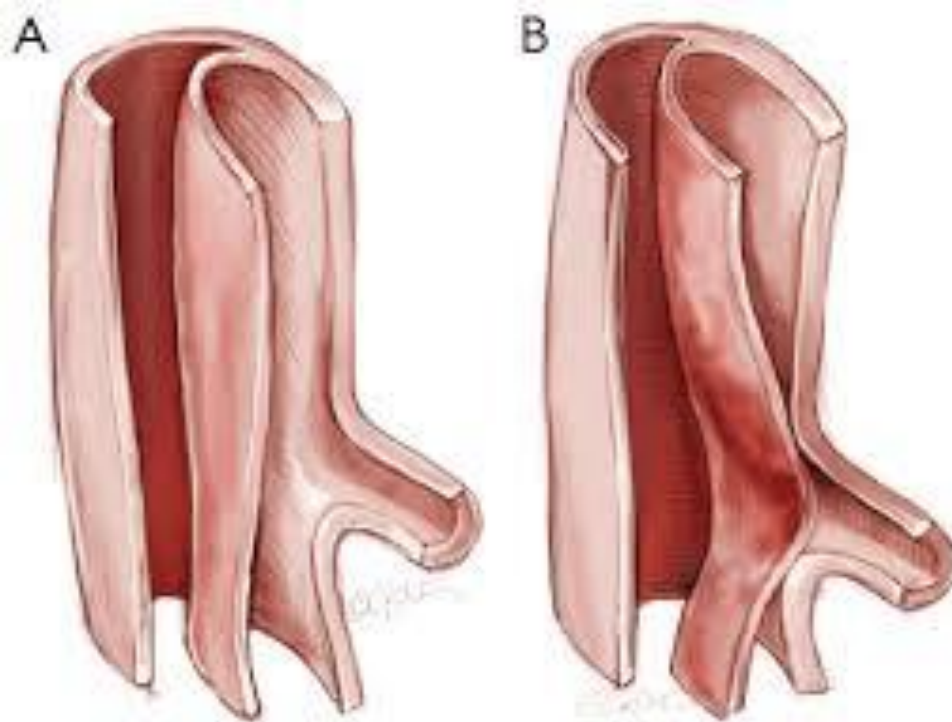
1. Статичка опструкција – код овог облика дисекције, дисекциони флап захвата исходиште грана аорте. У случају да се дисекциони флап пропагира у аортну

грану, али не формира *reentry*, прави лумен је сужен, што доводи до пораста градијента притиска између аорте и захваћене гране. Међутим, уколико постоји *reentry*, постоје и услови за потпуно компензовање сужења правог лумена, кроз смањење или потпуно поништење градијанта притиска.

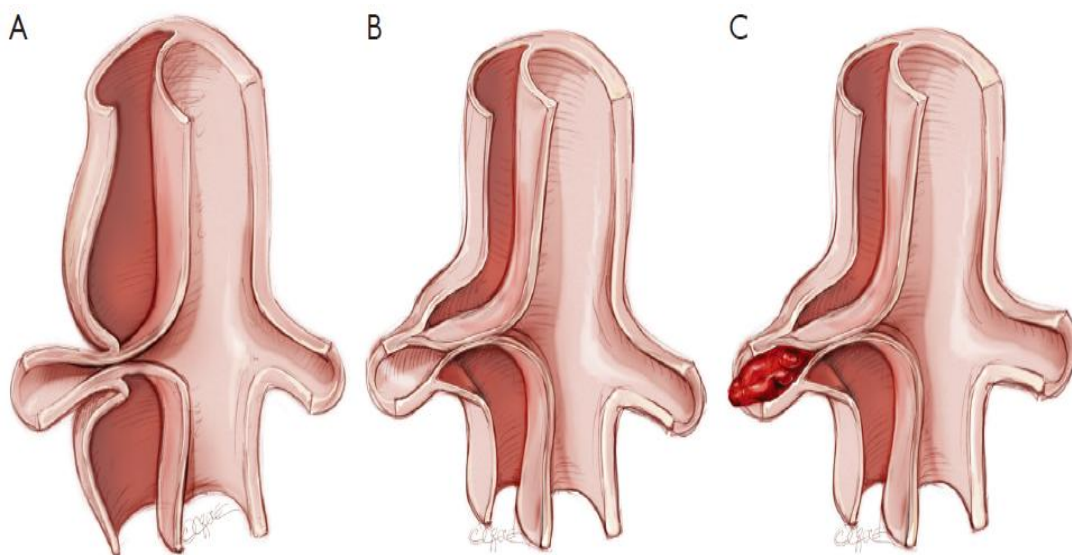
2. Динамска опструкција – код овог облика дисекције, дисекциони флап проминира у лумен аортне гране као завеса. Дијагностиковање овог облика дисекције могуће је искључиво на попречним снимцима скенера са очуваним протоком кроз псеудолумен уз обавезно укидање антихипертензивне терапије и терапије бета блокаторима. Овај облик је у преко 80% случајева, одговоран за настанак малперфузије, компромитујући проток кроз гране аорте. Степен динамске опструкције је у директној зависности од величине интималног расцепа, броја *reentry*-ја и пораста *outflow*-а проузрокованог смањењем периферног отпора.
3. Комбинована опструкција – као што сам назив говори, овај тип дисекције представља комбинацију претходна два типа дисекције, који заједно могу довести до опструкције протока у гранама аорте доводећи до тромбозе правог лумена у дисталним сегментима.



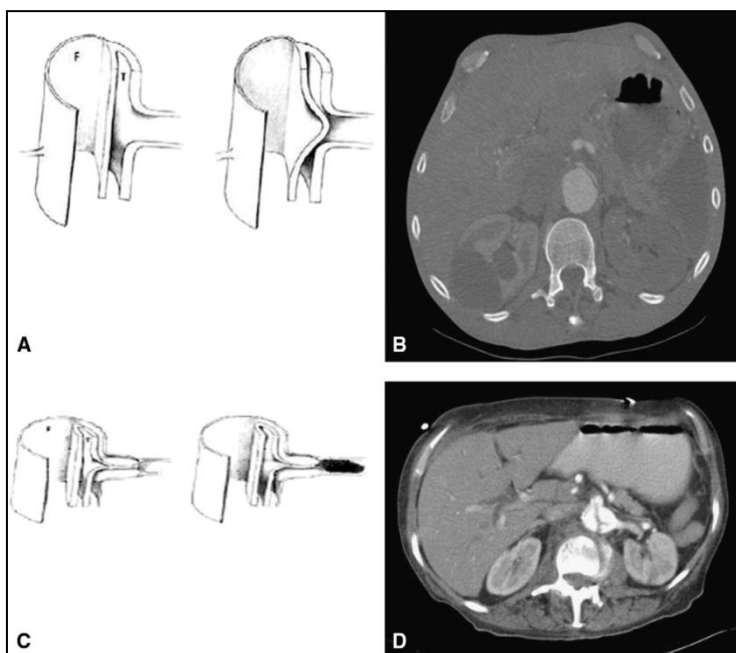
Слика 6. А. Динамска опструкција Б. Статичка опструкција (18)



Слика 7. Динамска опструкција и механизам динамске малперфузије (19)



Слика 8. Механизам статичке опструкције (20)



Слика 9. А. Динамска малперфузија Б. МСЦТ динамска малперфузија целијачног трункуса Ц. Статичка малперфузија Д. МСЦТ статичка малперфузија горње мезентеричне артерија (21)

Временска класификација

Према временској класификацији дисекција аорте пролази кроз три фазе: акутну, субакутну и хроничну.

1. Акутна фаза – подразумева период унутар 14 дана од настанка.
2. Субакутна фаза – подразумева период између 14. и 30. дана од настанка симптома. Дисекција тип Б често доспева у ову фазу. Према IRAD (2) студији морталитет код дисекције тип Б у субакутној фази износи 10%. И у највећем броју случајева пацијенти са дисекцијом тип Б у овој фази постижу стабилнији клинички ток под конзервативним третманом. Субакутна фаза представља идеалан период за процену евентуалне опасности од малперфузије и претеће руптуре.

3. Хронична фаза – представља период након једног месеца од настанка дисекције и карактеристична је за тип Б дисекције. Већина пацијента са типом Б дисекције који уђу у хроничну фазу немају компликације у наредним годинама. Компликације су присутне у око 20–30% пацијента у петогодишњем периоду праћења. Најчешћи узрок за појаву компликација је дилатација аорте у поткључном сегменту.

Прогностичка класификација

Под овом класификацијом подразумева се подела на проксималне и дисталне, као и компликоване и некомпликоване дисекције. Анатомска класификација на проксималну насупрот дисталне, има изузетан значај за третман и удаљену прогнозу лечења. Пацијенти са дисекцијом проксималних сегмената аорте чешће су изложени компликацијама типа: аортне регургитације, перикардног излива, тампонаде, шока и смртог исхода. Тридесетодневни морталитет код ових пацијента износи око 25%.

Тип Б дисекција (дисталне дисекције) има значајно бенигнији ток. Интрахоспитални морталитет износи око 13%, а најчешће настаје у току прве недеље од настанка. На морталитет утичу: хипотензија, шок, проширен медијастинум, периаортни хематом, дилатирана десцендентна аорта (>6 cm), као и потреба за хируршком интервенцијом. Независни предиктор интрахоспиталног морталитета код дисекција тип Б је тзв. смртоносна тријада коју чине шок, одсуство бола у грудима и леђима на пријему, као и захваћеност грана аорте. Наведене факторе ризика потребно је узети у разматрање при доношењу одлуке о лечењу пацијената са дисекцијом тип Б.

Компликоване дисекције представљају око 15%-20% свих случајева дисекције. У поређењу с некомпликованима праћене су руптуром, претећом руптуром,

малперфузијом, континуираним болом, рефрактарном хипертензијом, те захтевају неки вид агресивног хируршког или ендоваскуларног лечења (22). Некомпликоване дисекције се данас третирају конзервативно.

Табела 2. Класификација аортних дисекција

Патоанатомска	<i>De Bakey</i> (Типови: I, II, III) ¹⁰ <i>Stanford</i> (Типови: A, B) ¹¹ <i>Lansman</i> ¹⁴ Европска (класе: I, II, III, IV, V) ¹⁵
Патофизиолошка	Статичка опструкција Динамска опструкција Комбинована опструкција
Временска	Акутна Субакутна Хронична
Прогностичка	Компликоване Некомпликоване Проксималне Дисталне

DISSECT класификација

Поред стандардних патоанатомских класификација дисекције аорте које се примењују (*De Bakey u Stanford*), од скоро је уведена и нова DISSECT класификација (*Duration of disease, Intimal tear location, Size of the dissected aorta, Segmental, Extent of aortic*

involvement, Clinical complications of the dissection and Thrombus within the aortic false lumen) која у циљу дефинисања дисекција, поред патоанатомских карактеристика, у обзир узима и МСЦТ карактеристике (23).

Патофизиолошки и патогенетски аспекти дисекције

До сада су описана два механизма настанка аорте дисекције.

- Први механизам је формирање интималног расцепа и раслојавања тунике медије пулсним талосом крвне струје. Интимални расцеп може настати као последица: егзулцерисаног плака, ПАУ, јатрогене интималне лезије.
- Други механизам је последица руптуре *vasa vasorum* медије.

Сви механизми који воде ка слабљењу медијалног зида аорте за последицу имају повећање стреса на зид аорте, што може довести до дилатације, настанка интрамуралног хематома, дисекције или чак руптуре.

Фактори који доприносе настанку интималног расцепа су:

1. Слабост аортног зида узрокована ткивним поремећајима (*Marfan синдром, Elers–Danlos синдром* и бикуспидна аортна валвула)
2. Хипертензија
3. Механички стрес као последица „*jet fenomena*“ због коарактације аорте или аортне стенозе
4. Атеросклеротска лезија аортног зида
5. Евалуација интрамуралног хематома
6. Јатрогене лезије (канулисање аорте, катетеризационе лезије)
7. Инфламаторна болест аорте

У преко 80% случајева аортне дисекције присутна је хипертензија. Хипертензија као директни фактор слабљења медије, иницира атеросклерозу *vasa vasorum*-са, што може проузроковати интрамурални хематом.

Два најчешћа места на којима настаје интимални расцеп су:

- Корен аорте – код дисекције тип I и II
- Неколико cm испод леве субклавијалне артерије – код дисекције тип III

Због чињенице да су ови делови аорте изложени највећим променама притиска, не смемо заборавити да напоменемо да се, поред ове две локализације, интимални расцеп може наћи и на било којој другој локализацији на аорти, али је то изузетно ретка појава. Правац пружања интималног расцепа обично је трансверзалан у односу на аорту, а флап се може пружати у лонгитудиналном или циркуларном правцу, што је у директној зависности од градијента притиска између правог и лажног лумена, као и локализације расцепа (24). Структуру интималног флапа чине: интима и унутрашња еластична ламина медије (*lamina elastic interna*) и значајно је дебљи у односу на спољашњи зид који је ослабљен јер га сачињавају спољашња еластична ламина медије (*lamina elastic externa*) и адвентиција. У већини случајева, код дисекције аорте тип III, интимомедијални флап је локализован постеролоатерално (80%), тако да лева бубрежна артерије најчешће излази из лажног лумена, док горња мезентерична артерија и целијачни трункус најчешће излазе из правог лумена. Псеудолумен најчешће заузима најмање половину обима аорте и притиска на прави лумен. Градијент притисака у лажном и правом лумену за последицу има смањење обима правог лумена. Дисекантни хематом који се шири лонгитудинално може довести до формирања *reentry*-ја (комуникација правог и лажног лумена), руптуре или може настати слепи врећасти завршетак (*cul de sac*).

Reentry су места на којим се крв пробијајући интимални флап, поново враћа у прави лумен.

Ризик од руптуре код дисекције је у директној зависности са дебљином преосталог спољашњег зида аорте. Што је спољашњи зид тањи, ризик од руптуре је већи. Обрнуто, уколико је је спољашњи зид дебљи интимомедијални флап је тањи, те је вероватноћа за настанак *reentry*-ја већа и самим тим ризик од руптуре је мањи. Најчешће место руптуре јесте у близини интимомедијалног расцепа.

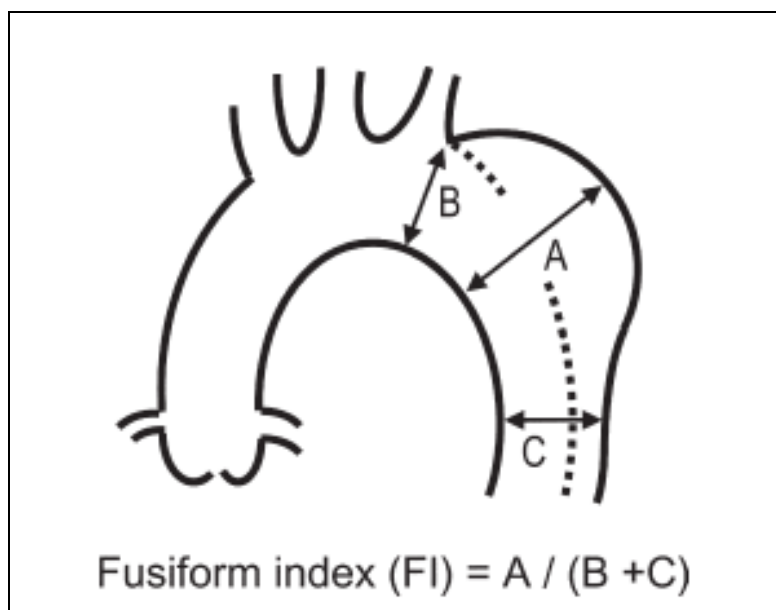
Евалуација дисекције

Иницијални дијаметар аорте представља један од фактора који су директно повезани са руптуром аорте. Јувонен и сарадници су показали да животна доб, хронична обструктивна болест плућа (ХОБП) и хипертензија повећавају ризик од руптуре аорте. Међутим, њихова студија није показала да проходан лажни лумен представља предиктор руптуре. Одређене студије су дефинисале акутну дилатацију аорте већу од 40 mm, интимални расцеп на торакалној аорти и проходан лажни лумен, као најзначајније предикторе руптуре (25). Одсуство протока у лажном лумену код чак 55% болесника у студији Јувонена може имплицирати да се вероватно радило о ИМХ. Проходан лажни лумен је праћен порастом пречника аорте од 3,3 mm/годишње, док је у случају тромбозираног лажног лумена годишњи пораст 1,4 mm. Такође, брзина раста дијаметра торакалне аорте је значајно већа у поређењу са абдоминалном аортом (4,1 наспрам 1,2 mm/годишње) (26). Парцијално тромбозиран лумен је независни предиктор касног морталитета због тога што тромб опструира *reentry*-је смањујући *out flow* што доводи до пораста притиска у лажном лумену и касних компликација (27). *Miyahara* и сарадници су показали да је тромбозиран лажни лумен са постојањем УЛП још један предиктор касних компликација и морталитета (28). Током периода праћења УЛП има

тенденцију да се развије у сакуларну анеуризму код чак 60% болесника. Студије су показале да је шестогодишње преживљавање боље за болеснике оперисане због дисекције тип I у поређењу са конзервативно третираним болесницима са тип III дисекцијом (29). Преживљавање оперисаних болесника са типом A дисекције без проходног лажног лумена дистално, износило је 86% наспрам 62% у односу на исту групу болесника, али са проходним лажним луменом. Комплетна облитерација лажног лумена код оперисаних болесника због тип A дисекције износи између 10% и 20%. Боља прогноза ових болесника је вероватно последица иницијално мањег интималног расцепа који је локализован дисталније од пласиране асцендентне аортне протезе (у проксималној или дисталнијој торакалној аорти), него код болесника са типом III дисекције.

Разумевање патофизиологије дисекције аорте у хроничној фази је есенцијално да би се адекватно селекционисали болесници који захтевају даље праћење или промтни, агресивнији третман. Као најзначајнији иницијални фактори који су индикатори аортне дилатације, увећања лажног лумена и самим тим, касних компликација током периода праћења сматрају се: величина интималног расцепа >10 mm; иницијални максимални дијаметар аорте (40 mm); лажни лумен 22 mm; пораст притиска у проходном лажном лумену индекс фузиформне дилатације проксималне десцендентне аорте (> 0,64) (30). (Слика 10)

Слика 10. Начин калкулације фузиформног индекса (30).



Табела 3. Индикатори постдисекционе аортне дилатације

Индикатори постдисекционе аортне дилатације
Интимални расцеп > 10 mm
Иницијални максимални дијаметар аорте > 40 mm
Лажни лумен > 22 mm
Пораст притиска у лажном лумену
Индекс фузиформне дилатације проксималне десцендентне аорте > 0,64 (30)

Болесници са једним од фактора ризика су индиковани за конзервативни третман све док дијаметар аорте током периода праћења не расте. У случају присуства два фактора ризика (дијаметар и проходан лумен) саветује се или рана интервенција (ендоваскуларна, отворено хируршка), или учесталије праћење (МСЦТ на 6 месеци).

Индекс фузиформне дилатације проксималне десцендентне аорте већи од 0,64 може помоћи у дефинитивној одлуци. Присуство три или више фактора ризика је индикација за агресивни ендоваскуларни или хируршки третман у субакутној или раној хроничној фази због повећаног ризика од настанка касних компликација (30).

Клиничка слика

Најчешћи симптом у акутној фази аортне дисекције који се јавља код најмање 90% пацијента јесте изненадни, јак и сталан бол у грудима или леђима. Бол је често временски и топографски у вези са иницијалном лацерацијом интимае и следственим образовањем лажног канала. Стога, дисекције које захватају асцендентну аорту, у типичном случају производе бол у грудима, док дисекције десцендентне аорте обично узрокују бол у леђима. Бол се класично описује као „раздирући“ („tearing“), са могућим зрачењем у врат, руке, трбух, или у кукове. Бол у трбуху, може бити присутан било због саме дисекције, било због секундарне исхемије висцералних органа. Акутно конгестивно попуштање срца настаје у околностима инсуфицијенције аортне валвуле. Опструкција брахиоцефаличних артерија, може узроковати синкопу или жаришне неуролошке испаде. Остали могући неуролошки симптоми су промуклост услед компресије *nervus laryngeus recurrens*, и одузетост ногу (доња параплегија, у 1% случајева), услед исхемије кичмене мождине узроковане оклузијом интеркосталних или лумбалних артерија. Трахео-бронхна компресија се манифестује стридором, диспнејом, или симптомима последичне пнеумоније. Хемоптизија, хематемеза или хематохезија, побуђују сумњу на руптуру у респираторни или у гастроинтестинални тракт.

Табела 4. Клинички симптоми и знаци акутне аортне дисекције

Клинички симптоми и знаци акутне аортне дисекције
Бол
Акутно конгестивно попуштање срца
Синкопа
Жаришни неуролошки испади
Промуклост
Стридор
Хемоптизије
Хематемеза
Параплегија

Физикални преглед открива само индиректне знаке дисекције аорте. Крвни притисак може бити повећан, нормалан, или низак. Хипотензија је знак руптуре, или губитка циркулишућег волумена у лажни лумен. Притисци крви и пулсеви на екстремитетима могу бити асиметрични. Дијастолни шум, који указује на инсуфицијенцију аортне валвуле, и знаци плеуралног излива, су чести налази. Ослабљеност срчаних тонова, набрекност вена врата и „парадоксни пулс“, указују на тампонаду срца, узроковану руптуром. Акутне дисекције могу руптурисати у перикардну дупљу, плеуралну дупљу, медијастинум, абдомен, у суседну шупљину срца или велики крвни суд. Зависно од места настанка, руптура може довести до тампонаде срца, искрварења, или до акутне конгестивне срчане слабости. Асцендентна аорта је најчешће место руптуре. Руптура дисталног сегмента, обично доводи до

крварења у леви хемиторакс. Левострани плеурални излив, међутим, код пацијената са акутном Де Вакеу – тип I и тип III дисекцијом настаје по правилу у првих 72 сата по наступу, мада је сангвинолентан, не би га требало сматрати за руптуру. Хематом лажног лумена се може ширити проксимално, ка аортној валвули и узроковати дехисценцију комисура, доводећи до акутне инсуфицијенције аортне валвуле. Слично томе, захватање ушћа коронарне артерије дисекцијом, може узроковати њихову акутну оклузију и последични акутни инфаркт. Експанзивни интрамурални хематом може компримовати горњу шупљу вену или плућну артерију, узрокујући синдром горње шупље вене или акутну конгестивну срчану слабост. Могућа је такође оклузија грана аорте, што се манифестује шлогом, попуштањем бубрега, исхемијом висцералних органа, исхемијом (горњих или доњих) екстремитета, или исхемијом кичмене мождине. У хроничној фази, главна компликација дисековане аорте је руптура, услед прогресивне дилатације лажног лумена.

Дијагностика

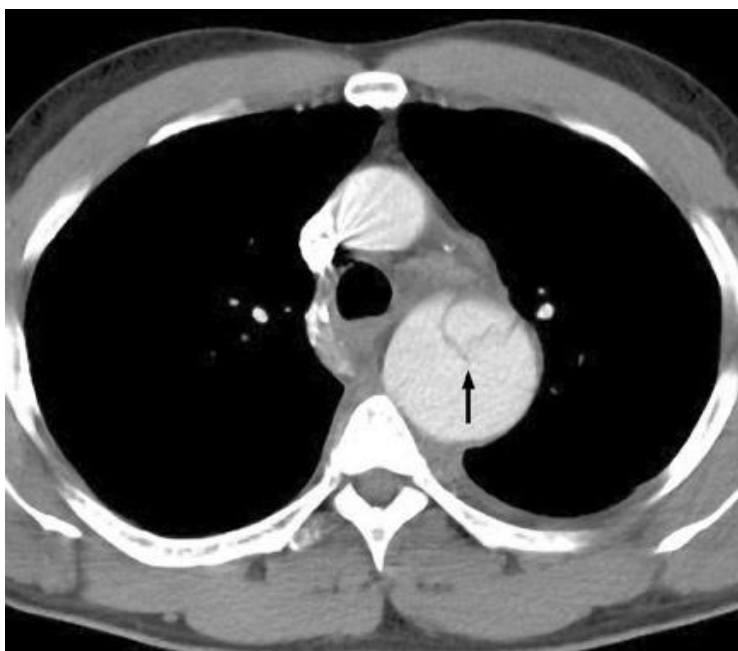
С обзиром на тако велики рани морталитет нелечене дисекције аорте, веће преживљавање је могуће постићи само ранијим дијагностиковањем и лечењем. Примарни циљ дијагностике је да се дијагноза дисекције аорте, потврди или оповргне. Уколико је иста потврђена, даље је неопходно утврдити њен тип, могућу захваћеност грана и искључити тренутно животно угрожавајуће стање као на пример, тампонаду.

Мада рендгенографија торакса не може дијагностиковати дисекцију аорте нити тачно локализовати лезију, обично су присутни извесни абнормални налази који су иницијално веома корисни. Проширење горњег медијастинума и увећање или абнормалност контуре аорте, су најиндикативнији знаци за дисекцију. Могући удружени налази укључују кардиомегалију, перикардни излив, едем плућа, плеуралне изливе и постопструкциону пнеумонију услед трахео-бронхне компресије.

Иако аортографија има сензитивност 86–88% а специфичност 75–94%, у дијагностици дисекције аорте, она је изгубила примат златног стандарда у корист Мултислајсне компјутеризоване томграфије (МСЦТ). Основни разлог су лажно негативни резултати када је лажни лумен тромбозан. Ангиографски се у случају дисекције могу наћи реверзија протока или стаза у лажном лумену; ирегуларност контрастног стуба; неприказивање великих грана аорте и аортна регургитација. Главни недостаци аортографије јесу инвазивност и повећан ризик од контрастом индуковане нефропатије.

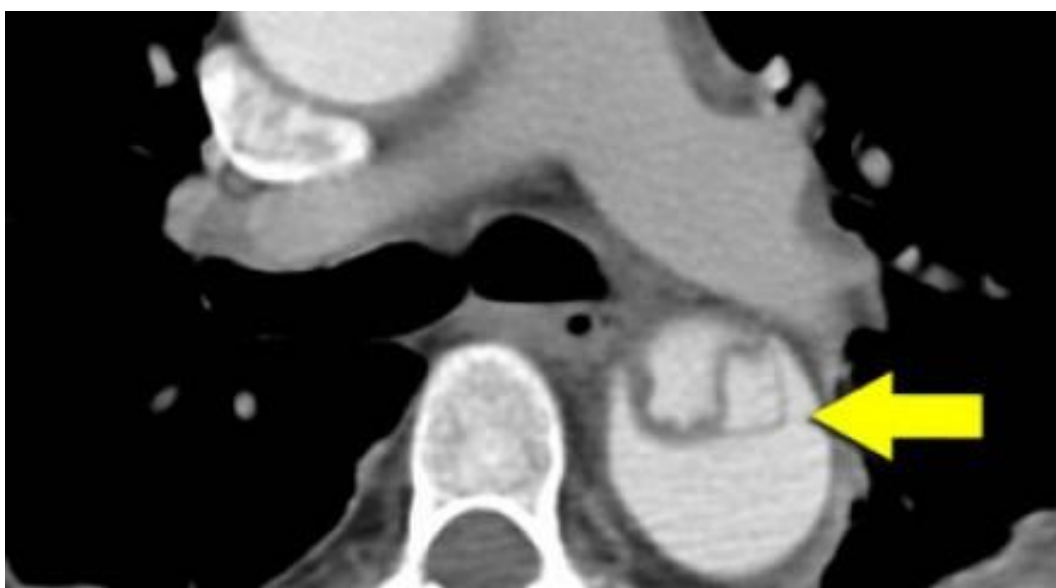
Сензитивност МСЦТ-а у детекцији дисекције износи 93–100% док је специфичност у интервалу 94–100%, тако да она представља златни стандард у дијагностиковању акутне дисекције. Типичан налаз дисекције на скенеру су два контрастом перфундована лумена одвојена са танком траком појачане атенуације која представља интимомедијални флап. Атенуација лажног лумена је обично слабија од правог лумена због споријег протока али и због „timinga“ снимка. Атипични интимомедијални флапови са више од једног лажног лумена указују на комплексну дисекцију, као и циркуларна визуелизација дисекционог флапа са правим луменом у центру, окруженим лажним луменом. Дистинкцији правог од лажног лумена помажу налази неких карактеристичних знакова као што су:

1. *The beak sign* – оштар угао између интимомедијалног флапа и спољашњег зида аорте. Сматра се сигурним знаком лажног лумена са специфичношћу и сензитивношћу од 100% како у акутној, тако и у хроничној фази дисекције (Слика 10).



Слика 10. Типична тип Б дисекције. *The beak sign* лажног лумена (црна стрелица) (31)

2. *Cobwebs* су танки, линеарни, слабо атенуирајући дефекти у пуњењу прикачени за аортни зид који указују на лажни лумен. Због ниске преваленце (9%), иако поуздан параметар лажног лумена, имају малу практичну употребљивост (Слика 11).



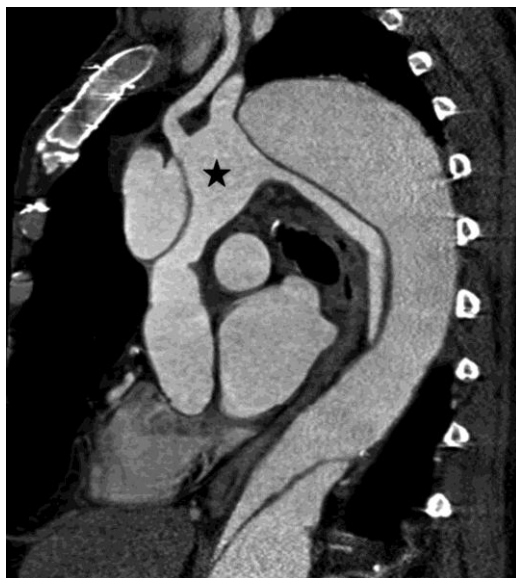
Слика 11. *Cobwebs* означен жутом стрелицом (32)

3. *Wrapping* означава обмотавање правог лумена лажним. У нивоу аортног лука унутрашњи лумен је увек прави, а спољашњи лажни (Слика 12)

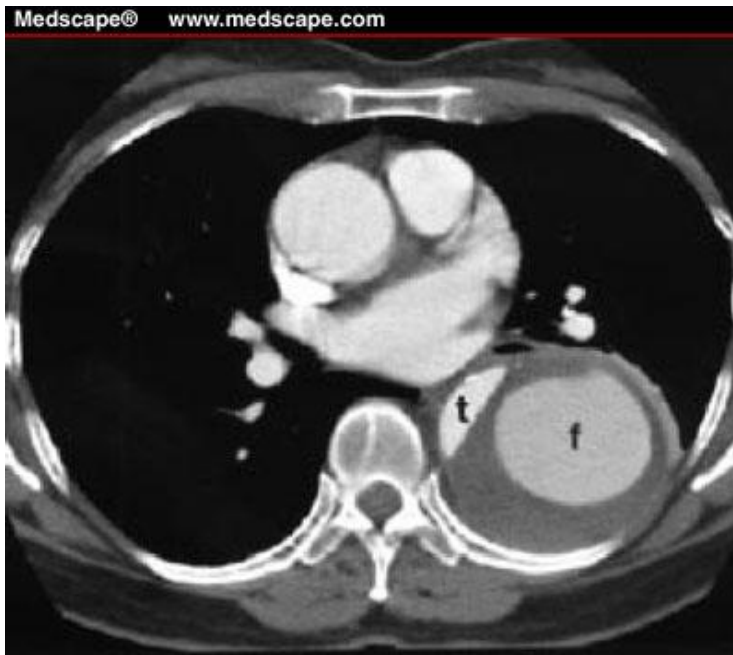


Слика 12. *Wrapping* –обмотавање лажног око правог лумена (34)

4. Дијаметар правог и лажног лумена је различит. Прави лумен је увек мањи од лажног (Слике 13 и 14).



Слика 13. Прави лумен означен звездицом (34)



Слика 14. Т – прави лумен. F – лажни лумен (35)

5. Калцификације спољашњег зида су показатељ правог лумена у акутној фази дисекције. У хроничној фази су непоуздан знак, јер се калцификација спољашњег зида лажног лумена виђа у око 20% случајева.

6. Тромбозирани лумен је најчешће лажни лумен.

Табела 5. МСЦТ знаци лажног лумена

МСЦТ знаци лажног лумена
<i>The beak sign</i>
<i>Cobwebs</i>
<i>Wrapping</i>
Дијаметар – лажни лумен је шири
Калцификације спољашњег зида – прави лумен
Тромбозирани лажни лумен □

Исхемијске компликације узроковане статичком или динамском опструкцијом такође показују извесне специфичности на МСЦТ-у. У случају статичке опструкције интимални флап се завршава у грани аорте узрокујући њену тромбозу или стенозу. Грана аорте увек излази из тромбозираног лажног лумена и прави лумен је компримован тромбозираним лажним луменом. У случају динамске дисекције која је много чешћа, прави лумен је компромитован проточним лажним луменом до границе детекције. Дистинкцију ИМХ у односу на класичну дисекцију најбоље верификујемо скенером без контраста. У случају постојања ИМХ атенуација зоне хематома биће већа док се са контрастом иста губи.

Трансторакална ехокардиографија (ТТЕ) је корисна у дијагностиковању дисекције асцендентне аорте и за процену функције аортне валвуле. Нажалост, ТТЕ се не може прегледати цела торакална аорта.

Трансезофагусна ехокардиографија (ТЕЕ) даје далеко јасније слике срчаних структура, читаве торакалне аорте, и других великих судова. ТЕЕ је веома прецизна у откривању интралуменског тромба, фистуле, инсуфицијенције аортне валвуле, и перикардног излива или тампонаде. Овај метод је, такође, користан за интраоперациони срчани мониторинг. Њиме се може оценити волумен и контрактилност леве коморе, што помаже у вођењу анестезије, и може се такође, проверити ефекат хируршке корекције инсуфицијенције аортне валвуле. Попут ТТЕ, ТЕЕ не пружа информације о пролазности коронарних артерија, а корист од прегледа зависи од вештине дијагностичара који га изводи. Обе ултразвучне методе имају ту предност да су изводљиве крај болесничке постеље или у операционој сали.

Магнетска резонанција (МР) је такође, ефикасна у испитивању целе аорте, омогућавајући њен приказ у трансверзалној, сагиталној, и короналној равни. МР дели

са МСЦТ ту неповољну околност што се изводи у простору изван јединице интензивне неге. Опрема за мониторинг и механичку вентилацију, неопходна за тешко оболеле, генерално узев, није компатибилна са магнетском средином. Велика цена, ограничена доступност, и захтевност у погледу времена потребног за извођење прегледа и добијање налаза, су додатне мане МР. Такође, МР је најмање 90% осетљива у откривању дисекције аорте и може разликовати прави од лажног лумена, идентификовати место расцепа интима, и приказати особине протока крви у аорти без употребе контраста.

Диференцијална дијагноза

Претходно описани бол, који је најтипичнији симптом дисекције аорте, може бити узрокован и другим озбиљним болестима које се морају узети диференцијално дијагностички у обзир. Ако је бол у грудима, удружен са хемодинамском нестабилношћу, често се испрва приписује акутном инфаркту миокарда, или емболији плућа. Пацијенти са дисекцијом аорте обично имају ЕКГ без знакова исхемије миокарда и нормалне вредности срчаних ензима. Међутим, у случају ретроградном дисекцијом захваћених коронарних артерија, ЕКГ и срчани ензими бивају поремећени. Повишене вредности Д-димера карактеристичне за плућну емболију, такође, могу пратити и аортну дисекцију. Поред наведеног, бол истих или сличних карактеристика могу проузроковати тензиони пнеумоторакс и руптура езофагуса. Зато је битно је сагледати све знаке, симптоме, и налазе свих прегледа, како би се поставила тачна дијагноза.

Третман

Медикаментозни третман

Пацијенти са акутном дисекцијом аорте су изложени крајње великом ризику развоја животно угрожавајућих компликација. Превенција ових компликација се

првенствено постиже агресивном контролом хипертензије и смањењем dp/dt . У савременој медицинској пракси комбинација бета блокера и вазодилатора је метода избора. Пацијенти се морају примити у интензивну негу, где се брижљиво прате артеријска тензија, параметри хемодинамике, диуреза, периферни пулсеви, и неуролошки статус. Систолни крвни притисак се прати континуисано преко интраартеријске линије и тежи се његовом одржавању у распону 100–120 mmHg. Апликацију бета блокера треба започети пре вазодилатора (Na-нитропрусид нпр.) јер ће рефлексна симпатичка стимулација узрокована периферном вазодилатацијом започети секрецију катехоламина што ће довести до тахикардије и погоршања дисекције. Код хипертензивних пацијената, Na-нитропрусид (50 mg у 500 ml 5% раствора глукозе) се почиње са дозом од 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ и подешава се даље тако да се систолни артеријски притисак одржава у наведеном пожељном распону. Ако се примена Na-нитропрусида одужи више од 48 сати, треба пратити ниво тиоцијаната; код нивоа $\geq 10 \text{ mg}/\text{dL}$, примена лека се обуставља. β -блокатори смањују срчану фреквенцију, крвни притисак, и пулсирајуће оптерећење аорте чиме ограничавају напредовање дисекције и смањују ризик руптуре. Ефикасни β -блокирајући агенси, укључују пропранолол (1 mg и. в., понављано у интервалима од 5 минута до постизања срчане фреквенције 60–70/min; затим, сваких 4–6 сати), атенолол и есмолол. Интравенски примењени лабеталол, има и α - и β -блокаторско деловање и може се применити уместо комбинације Na-нитропрусида и β -блокатора. Веома је важно да се код болесника са сумњом на динамску дисекцију пре допунске дијагностике искључе бета блокатори, како би могла бити дијагностикована на МСЦТ-у. У супротном, дисекцију је могуће превидети са свим катастрофалним последицама које то носи. Код пацијената са постојећом контраиндикацијом за β -блокаду, као што је слабост срца или АВ-блок тежег степена, може се употребити резерпин. ИРАД студија је показала да

калцијумски блокатори значајно побољшавају преживљавање болесника иако механизам којим се то постиже није потпуно јасан (36). Бол се контролише наркотичним аналгетицима. Преживљавање уз конзервативно лечење некомплицоване дисекције типа III је 73%, 58%, и 25% на 1, 5 и 10 година.

Хируршки третман акутне тип III дисекције

Третман акутне некомплицоване тип Б дисекције је најчешће медикаментозан, са интрахоспиталним морталитетом од 13% (7). Индикације за оперативни третман акутне дисекције тип Б су: руптура, неконтролисана хипертензија и континуирани бол упркос свој примењеној антихипертензивној и аналгетској терапији, ретроградна дисекција, малперфузија, рапидни пораст дијаметра аорте потврђен учесталим МСЦТ налазом, акутна промуклост услед компресије на n. laringeus recurens

Табела 6. Индикације за оперативни третман акутне дисекције тип Б (14)

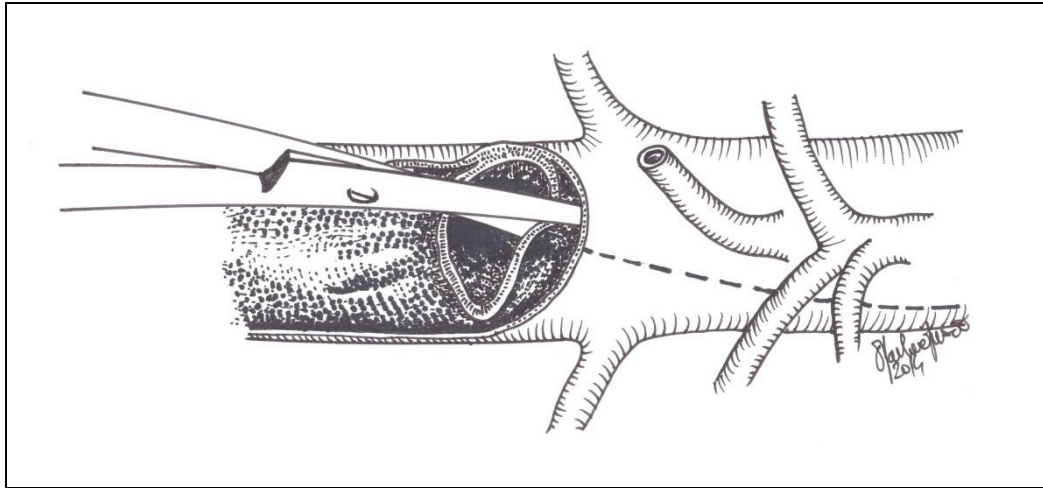
Индикације за оперативни третман акутне дисекције тип Б
Руптура
Неконтролисана хипертензија
Континуирани бол упркос максималној аналгетској терапији
Ретроградна дисекција
Рапидни пораст дијаметра
Акутна промуклост

Отворени хируршки третман акутне дисекције тип Б, за разлику од хроничне, има за циљ реконструкцију руптурираног дела проксималне десцендентне аорте и процедура се најчешће завршава у грудном кошу. Свака екстензивнија интервенција у овој фази болести би била праћена са изузетно високим ризиком од спиналне исхемије и висцералних компликација. Самим тим, замена торакалне или торакоабдоминалне аорте је ретко индикована. Најадекватнији приступ је кроз пети међуребарни простор јер на овај начин добија оптимална контрола лука и дисталне торакалне аорте. У случају да је неопходна и дисталнија контрола рез се може закривити преко ребарног лука. Уколико међутим, треба да реконструише и део лука онда је приступ кроз четврти међуребарни простор адекватнији. За дисталнију реконструкцију у том случају, неопходно је направити додатну дисталнију инцизију. Након успостављања феморо-феморалног бајпаса, аорта се зауздава тракама проксимално и дистално, док се атрауматска клема пласира искључиво попречно, између леве поткључне и заједничке каротидне артерије. Аорта се отвара уздужно, а интеркосталне артерије у тој зони најчешће прешивају, обзиром да би њихова реимплантација због опасности од крварења у овој фази болести била веома ризична. Комплетна трансекција аорте је неопходна да би се стекао увид у све слојеве које требају бити реконструисани, али и да би се езофагус јасно одвојио од анастомозе и тако спречила могућност касног формирања аортоезофагеалне фистуле. Пре креирања проксималне анастомозе неопходно је на кратко отворити проксималну клему да би са сигурношћу утврдили локализацију правог лумена. Реконструкција се врши интерпозицијом дакронског графта уз обавезну апликацију тefлонског филца у виду „сендвич“ технике, у два слоја, између слојева и са спољашње или унутрашње стране аорте. Од помоћи у тој фази може бити и апликација фибринског лепка који се додаје између дисекованих

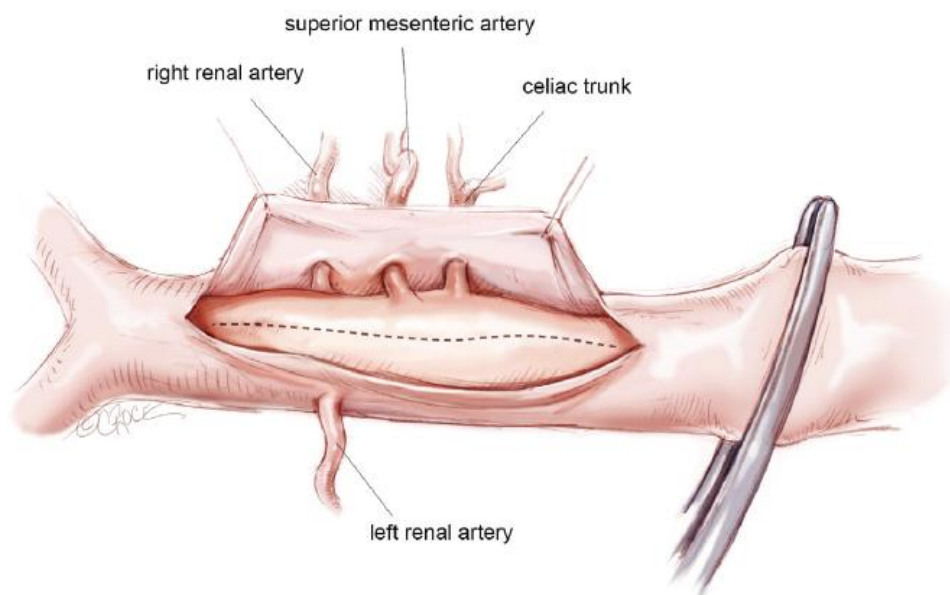
слојева аорте. За разлику од хроничне дисекције, овде је врло важно да се оба слоја фиксирају и на тај начин крв усмери у правцу правог лумена.

Упркос томе што је циљ реконструкције облитерација лажног лумена, 25–50% болесника третираних на овај начин током периода праћења показује проходан лажни лумен (37). Такође, креирање отворене дисталне анастомозе, без клеме са привременим заустављањем ФФ бајпаса може бити алтернатива. Тиме се избегава клемовање фрагилног аортног зида и омогућава лакше и сигурније креирање дисталне анастомозе.

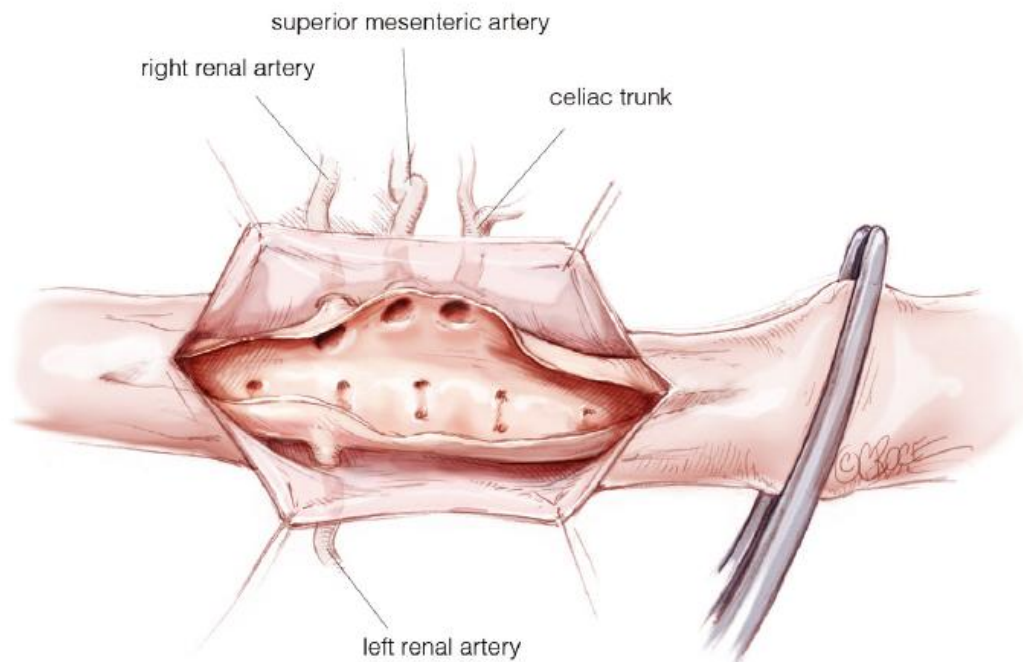
Мање мутилантна алтернатива је хируршка фенестрација, посебно у случају развоја малперфузије. Иако је хируршка фенестрација помало заборављена у корист ендоваскуларне фенестрације, она још увек има своје место у третману малперфузије. Најадекватнији приступ је торакофренолапаратомија кроз десети или једанаести међуребарни простор. Овај приступ омогућава контролу дисталне торакалне и читаве абдоминалне аорте све до њене бифуркације. Након проксималне и дисталне контроле и пласирања атрауматске клеме, аорта се отвара лонгитудинално у зони компромитованих грана аорте. Аорта која има измењену боја (плавичасту), није погодна за аортотомију, обзиром да се ради о дисекованом делу који ће бити тешко затворити. Стога је неопходно аорту отворити на недисекованом делу који има нормалну боју. Интимални флап се расеца у оба правца, колико год је то могуће. Када се утврди да интимални флап више не врши опструкцију ушћа висцералних грана аортотомија се затвара уз употребу филца. Уколико је неопходно, болесни део аорте се може реконструисати тубуларним графтом (Слике 15, 16 и 17).



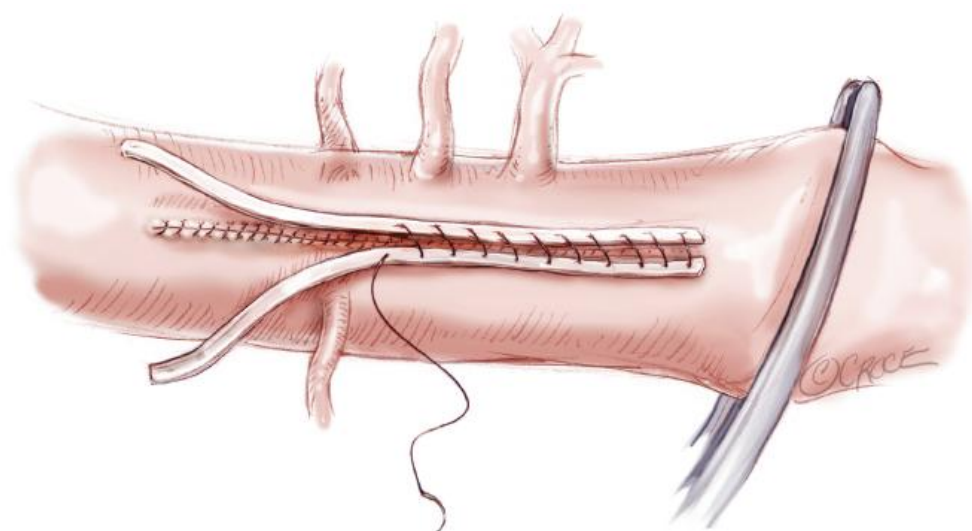
Слика 15. Фенестрација абдоминалне аорте (преузето из књиге *Thoracic aortic Disease*, Н. Roussou и сарадници) (38)



Слика 16. Оперативна техника лечења дисекције (39)



Слика 17. Оперативна техника лечења дисекције (40)



Слика 18. Оперативна техника лечења дисекције (41)

Уколико ниједна од ових процедура не помогне, опција је екстраанатомска процедура (аксило-бифеморални или феморо-феморални бајпас). Сходно препорукама Борста (42) и сарадника, ексудирана лева ренална артерија дисекованим процесом не захтева интервенцију обзиром да је добро компензована функцијом другог бубрега са чим се и ми слажемо. С друге стране, акутна пареплегија представља контроверзну

индикацију за фенестрацију обзиром да у највећем броју случајева параплегија остаје иреверзибилна. Када су у питању компарације ендоваскуларне и хируршке фенестрације, студије су показале да ендоваскуларна фенестрација омогућава бржу ресторацију протока у компромитоване висцералне гране, али да су дугорочни резултати значајно бољи када је у питању хируршка фенестрација (43).

Резултате хируршког третмана дисекције би требало тумачити са резервом у зависности да ли су примарно третирани болесници са компликованом или некомпликованом дисекцијом. Такође, требало би имати у виду искуство хируршког центра у коме су процедуре изведене, поготово данас када су ендоваскуларне процедуре значајно смањиле број искусних хирурга који се могу ухватити у коштац са овако изазовном хируршком процедуром.

Индикације за оперативни третман хроничне тип Б дисекције превасходно зависе од дијаметра аорте и брзине њеног раста. Некомпликоване дисекције без знакова увећања дијаметра аорте нису индиковане за оперативно лечење. Са хируршке тачке гледишта, дисекована аорта се временом трансформише у торакалну или торакоабдоминалну анеуризму, тако да 25% свих десцендентних торакалних и торакоабдоминалних анеуризми представља постдисекантне. За разлику од дегенеративних торакоабдоминалних анеуризми где је индикација за операцију дијаметар већи од 6 cm, код постдисекантних и код болесника са Марфановим синдромом (због већег ризика од руптуре) та вредност износи 5 cm. Остале индикације су најчешће рапидни пораст дијаметра аорте и појава симптома. Хируршки приступ зависи од типа постдисекантне анеуризме. За постдисекантне торакоабдоминалне анеуризме приступ је исти, као и за дегенеративне.

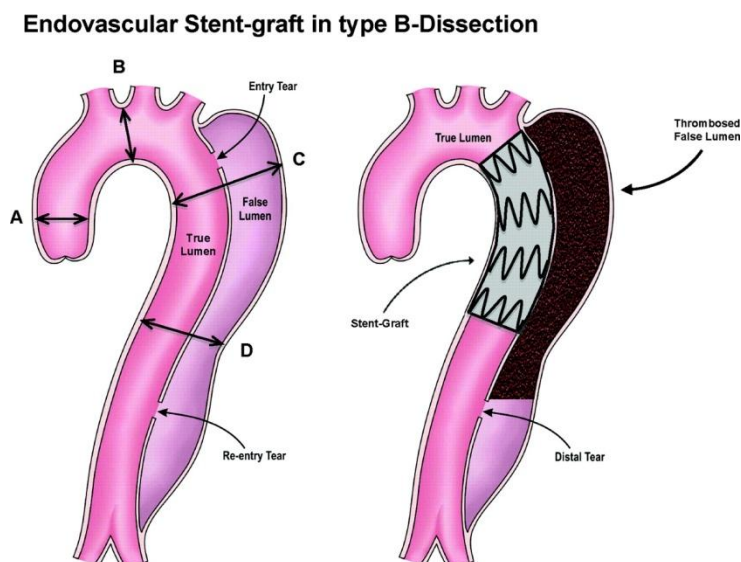
Ендоваскуларни третман

Основни циљеви ендоваскуларног третмана (ТЕВАР) дисекције торакалне аорте су: препокривање проксималног интималног расцепа; реекспанзија правог лумена са ресторацијом протока кроз висцералне крвне судове и облитерација лажног лумена. Све ово води „излечењу“ аорте које се зове аортно ремоделовање. Самим тим, касне компликације дисекције су сведене на минимум или потпуно избегнуте.

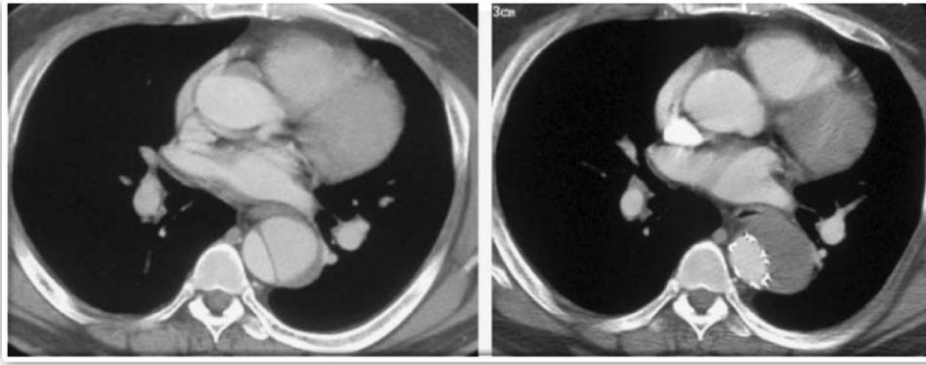
Неколико техничких детаља током процедуре заслужује посебну пажњу. Прво, не саветује се пласирање непокривених стентова (bare метал стент) преко проксималног интималног расцепа. Способност непокривеног стента да преусмери проток из лажног лумена заснована је на радијалним силама, док је капацитет интималног флапа да се прилагођава агресивном „oversizing-у“ са циљем да компримује лажни лумен непознат. Такође, ексцентрицитет и геометрија правог и лажног лумена захтевају различиту и већу дистрибуцију радијалних сила, што резултује прекомерном дистензијом правог лумена у тортуозним деловима аорте. Стога, опасност од руптуре и креирања новим интималних расцепа током овакве процедуре значајно расте. Иако након имплантације стент графта лажни лумен тромбозира, део лажног лумена испод стент графта остаје проходан. Вероватни разлог је ретроградни проток кроз reentr-у расцепа дистално. Ово повећава могућност за настанак касних компликација. Самим тим, поставља се питање дужине стент графта који треба да се апликује. Најчешће се имплантира стент дужине око 10–15 cm. Оваквом дужином постиже се комплементарност са постојећом аортном морфологијом обзиром да се дужи графт боље прилагођава аорти од кратког који само покрива место расцепа. Истовремено се омогућава брже формирање тромба унутар лажног лумена у дужем сегменту и поспешује ремоделовање. Међутим, већа дужина графта компромитује спиналну циркулацију што повећава ризик од параплегије. Стога је предложено да дистални део стент графта буде непокривен што ће убрзати тромбозу

лажног лумена покривањем дужег сегмента аорте, а без жртвовања протока кроз кичмену мождину (*petticoat* техника). На крају, непримерена употреба непокривених стентова може компромитовати потенцијалне касније реинтервенције али и повећати ризик од руптуре дисековане аорте.

Основни предуслови успешне ендоваскуларне интервенције адекватна су верификација интималног расцепа као и детекција проксималног врата неопходног за фиксацију стента. Приступ правом лумену обезбеђује се или кроз десни брахијални или феморални приступ. Током пласирања стент графта преко интималног расцепа фармаколошки индукована хипотензија и брадикардија обезбеђују већу сигурност постављања стента. Након тога, користи се велики аортни оклузивни балон (33–40 mm) за фиксирање стента за зид аорте. Дилатација се примењује пажљиво на стент графт, а не на нативну аорту због могућности руптуре. Када је у питању хронична дисекција (фиброзан флап), прави лумен треба да буде довољно велики да се кроз њега проведе стент графт. Код акутне дисекције то није проблем с обзиром на мобидитет интималног флапа (Слике 19 и 20).



Слика 19. TEVAR у лечењу дисекције (44)



Слика 20. (лево) Хронична дисекција тип Б са уочљиво мањим правим луменом. (десно) Стент графт у правом лумену. Запазити одсуство реекспанзије правог лумена годину дана након стентовања (преузето из књиге *Thoracic aortic Disease*, Н. Roussou и сарадници) (45)

Ендоваскуларни третман малперфузионог синдрома

Начин третмана малперфузионог синдрома зависи од врсте дисекције (статичка или динамска). Генерално узевши, динамска дисекција се третира фенестрацијом, а статичка стент графтом. Најбољи начин да се дијагностикује малперфузија јесте интраваскуларни ултразвук и ангиографија. Такође, се врше мерења притиска у корену аорте као и у абдоминалном лажном и правом лумену. Уколико су притисци неједнаки, неопходно је пронаћи место разлике у притисцима дуж аорте. Аортни притисци би требало да се пореде са притисцима у свим висцералним гранама, поготово у оним за које се сумња да су дисековане на основу МСЦТ налаза. Подједнаки притисци у лажном и компримованом правом лумену нису гаранција да су притисци и у аортним гранама исти. Свако мерење притиска у аортној грани треба да буде пропраћено селективном ангиографијом да би били сигурни да мерења репрезентују реално стање. Наиме, уколико се reentry налази неколико cm унутар гране, а катетер се постави

непосредно близу исходишта, добијене вредности неће показати пад перфузионог притиска.

Фенестрација се изводи из правца мањег (правог) ка већем лумену и прави се у непосредној близини компромитоване аортне гране. Након што се игла и жица пласирају из правог у лажни лумен навлачи се 5-Фр катетер. Локализација катетера се проверава инјекцијом контрастног средства. Затим се, за креирање расцепа на флапу користи балон дијаметра 12–15mm и дужине 20–40mm. Препоручује се да се фенестрација врши у дисталном делу аорте (46). Идеалан резултат је постигнут када се изједначе вредности притиска у оба лумена и када дође до декомпресије правог лумена. У серији од 40 болесника са малперфузионим синдромом, 14 је подвргнуто стенту и балон фенестрацији, код 24 је пласиран само стент, а код два само је учињена фенестрација. Флап у нивоу торакалне аорте је фенестриран код 8 болесника, у нивоу абдоминалне аорте код 3 и изнад аортне бифуркације код 7 болесника. Проток у исхемичним деловима је успостављен код 37–40 болесника (93%) док је тридесетодневни морталитет износио 25% (46). Ефекат фенестрације на експанзију лажног лумена је непознат обзиром да лажни лумен наставља да буде перфундован, а самим тим ризик од касних компликација расте. *Beregi* и сарадници су нашли значајан пораст лажног лумена код болесника третираних фенестрацијом у поређењу са онима који су третирани стент графтом (46).

Компликације ендоваскуларног третмана

Треба се осврнути на ретроградну аортну дисекцију, као специфичан ентитет који настаје након стент третмана акутне тип Б дисекције. Инциденца ретроградне дисекције током ТЕВАР-а са захватањем асцендентне аорте варира 4–20% и расте код пацијената код којих се стент графт пласира на асцендентну аорту већу од 4 cm и

уколико су жичана ојачања у зони 0 (47,48). Може настати током саме процедуре, али и до месец дана након тога. Дисекција која започиње у десцендентној аорти се шири ретроградно доводећи до аортне регургитације, цереброваскуларне исхемије, тампонаде и акутне оклузије коронарних крвних судова. Балон дилатација праћена оштећењем интимае, током иницијалне процедуре је један од окидајућих фактора за почетак ретроградне дисекције. Слабост аортног зида у склопу дисекције доприноси њеном ширењу. Ако се неуспех током ТЕВАР-а не опструира лажни лумен кроз њега ће перзистент проток и тако повећавати могућност ретроградне дисекције. Врста енографтног материјала игра важну улогу, поготово кад су у питању графтови са проксималним жичаним ојачањима и кукицама (*bare and barb metal springs*). Познато је да *Gore Excluder* протезе имају бољу лонгитудиналну флексибилност и да се боље адаптирају на дистални лук аорте у поређењу са *Talent*-ом који има ригиднији дизајн. Међутим, оба стента захтевају понављане балон дилатације да би се постигла адекватна фиксација за зид аорте, што може водити интималним лезијама. Врло је важно да се избегава прекомерни *overisizing* који такође може допринети овој компликацији.

С обзиром на комплексност клиничке презентације, дијагностике, високог интрахоспиталног морталитета, одлуке о начину лечења, потреба за идентификацијом већег броја фактора ризика, којим би се издвојили болесници са повећаним ризиком за интрахоспитални морталитет је неоспорна. Константан развој дијагностичких процедура, адекватнији увид у етиопатогенезу болести, као и патофизиологију дисекције, омогућили су испитивање фактора ризика који су повезани са интрахоспиталним морталитетом: локализација *entry*-ја, величина *entry*-ја, стање лажног лумена, постојање *reentry*-ја, њихов број, постојање *ulcus like projection*,

постојање статичке и/или динамске дисекције. Ово испитивање ставља нови фокус на МСЦТ, који је до сада коришћен као метода за дијагностиковање и праћење, као методу којом се откривају и фактори ризика за интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном аортном дисекцијом тип III и поставља питање о адекватном треману ових пацијента (медикаментозни третман или TEVAR).

Увидом у нама доступну литературу, као и из свега претходно наведеног највећи број студија је испитивао факторе ризика и њихов утицај на удаљено преживљавање, док је утицај фактора ризика на интрахоспитални морталитет остао релативно недефинисан, па због тога постоји потреба да се њихов значај у току раног болничког збрињавања пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III додатно испита.

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

А. Циљеви студије

1. Идентификовати факторе ризика за интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.
2. Испити да ли: иницијални дијаметар аорте након дисекције, локализација *entry*-ја, величина *entry*-ја, стање лажног лумена, постојање *reentry*-ја, њихов број, облик правог лумена, утичу на интрахоспитални морталитет, код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.
3. Испитати да ли примена феморо-феморалног бајпаса у циљу спасавања доњег екстремитета повећава постоперативни морталитет, код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.

Б. Хипотезе студије

1. Иницијални дијаметар аорте већи од 6cm, локализација *entry*-ја, величина *entry*-ја, број *reentry*-ја, стање лажног лумена и облик правог лумена утичу на интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.
2. Примена феморо-феморалног бајпаса утиче на интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.
3. Интрахоспитални морталитет код болесника са статичким типом дисекције аорте тип III је већи у поређењу са болесницима са динамским типом дисекције тип III.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

А. ВРСТА СТУДИЈЕ

Биће спроведена ретроспективна клиничко опсервациона студија типа случај-контрола. Болесници ће бити подељени у две групе у зависности од исхода лечења. Прву групу ће чинити болесници који су умрли (случајеви), а другу преживели (контроле) у току интрахоспиталног збрињавања акутне дисекције аорте тип III.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

У студију ће бити укључени сви болесници са акутном дисекцијом аорте тип III који су лечени на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Клиничког центра Србије, као јединој референтној установи за лечење овог стања у Републици Србији, Републици Српској и делимично Републици Црној Гори (случајеви са компликацијама), у периоду од 1. 1. 2005. до 31. 12. 2014. године.

В. УЗОРКОВАЊЕ

Од свих болесника лечених на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну, Клиничког центра Србије у периоду од 1. 1. 2005. године до данашњег дана, помоћу протокола болесника биће издвојени само они који су лечени од акутне дисекције аорте типа III. Сви болесници који ће, од данашњег дана па до 31. 12. 2014. године бити примљени на Клинику за васкуларну и ендоваскуларну хирургију због акутне дисекције аорте тип III, такође ће бити укључени у студију.

Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Сви подаци ће бити преузети из историја болести, налаза лабораторијских анализа, МСЦТ налаза, РТГ налаза, анамнестичких података, налаза физикалног прегледа, ЕКГ налаза и друге придружене документације.

Сви болесници, лечени од акутне дисекције аорте тип III, биће испитани у односу на следеће независне варијабле:

А. Демографске карактеристике болесника:

1. Старост
2. Пол

Б. Присуству етиолошких карактеристика и коморбидитета:

1. Хипертензија
2. Периферна артеријска болест (49)
3. Ишемијска болест срца
4. Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) (50)
5. Хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ)
6. Марфанов синдром
7. Дијабетес мелитус
8. Претходна аортна дисекција
9. Претходној анеуризми аорте
10. Претходној аортној хирургији (због дисекције или анеуризме)

11. Јатрогеној дисекцији

12. Присуство трудноће у моменту настанка акутне дисекције аорте тип III

В. Клиничкој слици на пријему:

1. Присуство шока

2. Присуство бола у леђима

3. Присуство мигрирајућег бола

6. Присуство знакова исхемије кичмене мождине

7. Хипертензија

8. Присуство било ког дефицита пулса

9. Олигурија/анурија

Г. Дистрибуција крвних група у обе групе пацијента

Д. Карактеристикама рендгенског (РТГ) налаза грудног коша на пријему – нормалан или патолошки

Ђ. Карактеристикама електрокардиограма (ЕКГ) на пријему – нормалан или патолошки

Е. Морфологију аорте на пријему утврђеном МСЦТ прегледом:

1. Сегмент аорте који је захваћен дисекцијом – да ли је изнад или испод дијафрагме.

2. Врсте дисекције: статичка, динамска и комбиновани облик дисекције.

3. Локализације *entry*-ја

4. Величина *entry*-ја изражена у mm.

5. Максимални дијаметар аорте изражен у mm.
6. Проходност лажног лумена – проходан лажни лумен, тромбозирани лажни лумен и парцијално тромбозирани лажни лумен.
7. Постојања *reentry*-ја: да ли постоји *reentry* или не.
8. Број *reentry*-ја: један *reentry* и више *reentry*-ја.
9. Облик правога лумена

Ж. Дефинитивни третман:

1. Медикаментозни третман
2. Перкутане процедуре (стент, фенестрација)
3. Оперативно лечења – врсте оперативног лечења које ће бити праћене су: ресекција торакалне/абдоминалне аорте, аксилофеморални бајпас, феморо-феморални бајпас, фенестрација, бајпас процедуре између завршних грана аорте и висцералних грана аорте.
4. Конверзија третмана – услед појаве компликације са медикаментозног се прелази на други вид лечења, ендоваскуларну или оперативну процедуру.

3. Интрахоспиталне компликације (укључујући и постоперативне)

1. Ишемија кичмене мождине
2. Акутна ренална инсуфицијенција
3. Мезентеричне ишемије/инфаркта
4. Ишемија доњих екстремитета
5. Хипертензија рефрактарна на терапију

Према исходу лечења (зависна варијабла) сви болесници, са акутном дисекцијом аорте тип III, биће подељени у две групе:

1. Прву групу чиниће болесници преминули услед акутне дисекције аорте тип III (случајеви).
2. Другу групу чиниће преживели са акутном дисекцијом тип III (контроле).

Искључујући (збуњујући) фактор биће потенцијално некомплетна медицинска документација, што може довести до осипања одређеног броја болесника.

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

На основу стандардних статистичких критеријума (снага студије $-0,80$; вероватноћа α грешке $-0,05$) двостраним тестирањем, за једнаке величине група, да би се пронашла значајна разлика у стопи интрахоспиталног морталитета на основу величине лажног лумена између непроходних тромбозираних (са мањом стопом смртности) и проходних лажних лумена (са већом стопом смртности) (51), (величина ефекта $1,1077635$; просечан дијаметар тромбозираног лажног лумена је $0,016 \pm 0,23$ mm; док је проходног $0,44 \pm 0,49$ mm), израчуната је потребна величина узорка т тестом за независне узорке, користећи G*Power 3.1, од 14 болесника по групи. Међутим, ми ћемо у нашој студији укључити 20 болесника који су егзистирали у току болничког лечења (случајеви) и 40 болесника који су преживели болничко лечење (контроле). Разлози због којих није могуће укључити више болесника јесу ти што је дисекција аорте типа III ретко обољење, одређени број пацијента остаје недијагностикован услед непрепознавања обољења, због чињенице да се услед недостатка скенер апарата свим пацијентима није радило МСЦТ снимање аорте већ аортографија, па обухватањем и десетогодишњег периода праћења није могуће укључити већи број болесника.

Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Комплетна статистичка анализа података је урађена у статистичком компјутерском програму, *PASW Statistics, version 18*. Све атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци и апсолутним бројевима појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија је тестирана *Chi-square* тестом. Континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације, минималне и максималне вредности или медијане, а значајности разлике континуалних варијабла тестиране су уз помоћ *Student t* теста за независне узроке или *Mann-WhitneyU* теста, у зависности од нормалности расподеле која је била проверена на основу *Kolmogorov–Smirnov* теста. Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода болничког лечења је испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом, и изражена је као *oddsratio* (OR) са 95% интервалом поверења и одговарајућим нивоом статистичке значајности. Урађена је и корелација између варијабли од интереса, при чему је коришћен линеарни коефицијент корелације *Spearman's rho* или *Pearson's rho*, а величина корелације је процењена према Кохеновим критеријумима где се коефицијент корелације већи од 0,50 сматра изузетно јаком корелацијом, од 0,30 до 0,49 средње јаком корелацијом, док је мањи од 0,29 слаба корелација. Све анализе су биле процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Укупно је анализирано 74 болесника, са акутном дисекцијом аорте тип III, који су подељени у две групе на основу исхода лечења: 20 са смртним исходом (случајеви) и 54 који су преживели хоспитално лечење (контроле) (Табела 6).

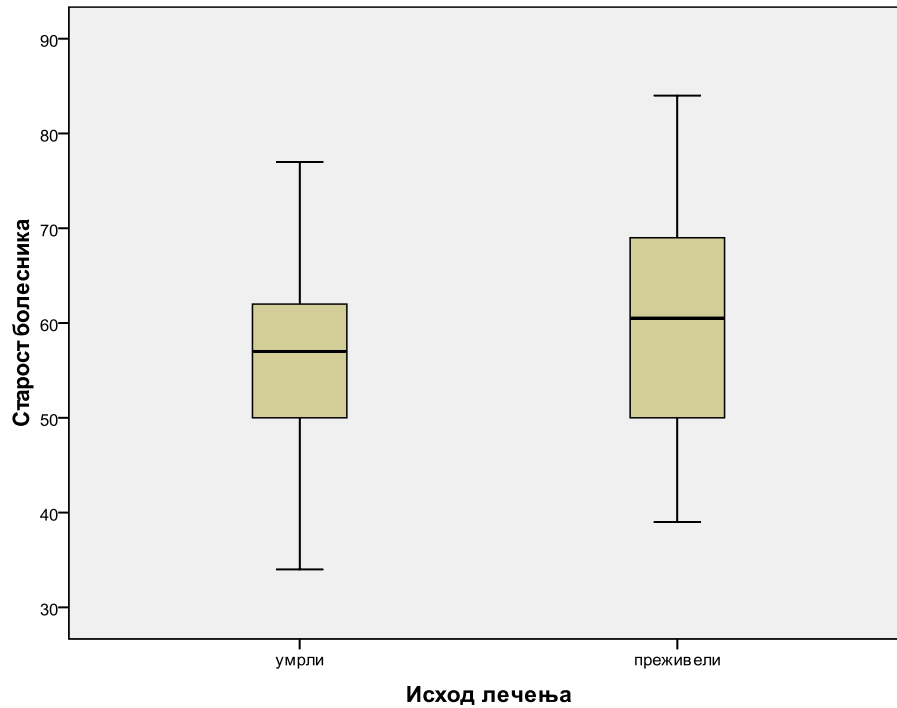
У обе посматране групе било је доминантно више болесника мушког пола. Та разлика није била статистички значајна (Табела 6), и између пола и исхода лечења је нађена слаба корелација ($r = 0,260$; $p = 0,025$). Ако се анализира старост болесника, просечна старост у обе посматране групе је била од 55 до 60 година, али су умрли болесници били нешто млађи, мада та разлика није била статистички значајна, што се види и на графикону 1. Анализом крвно групне припадности на основу АБО и *RhD* крвно групног система, између случајева и контрола није нађена статистички значајна разлика, иако је код умрлих највише било болесника са А+ а нешто мање са О+ крвном групом, док је код преживелих највише било са О+ а на другом месту је била А+ крвна група.

Табела 6. Демографске карактеристике болесника

	Исход хоспиталног лечења		
	Умрли (група случајева)	Преживели (контролна група)	<i>p</i> вредност
Број болесника (%)	20 (27,0%)	54 (73,0%)	
Пол			
Жене	1 (5,0%)	16 (29,6%)	<i>p</i> = 0,054*
Мушкарци	19 (95,0%)	38 (70,4%)	
Старост; СВ±СД	55,65±9,75	60,26±11,81	<i>p</i> = 0,123**
Крвна група			
О-	2 (10,0%)	4 (7,4%)	<i>p</i> = 0,208*
О+	6 (30,0%)	21 (38,9%)	
А-	-	-	
А+	9 (45,0%)	13 (24,1%)	
Б-	2 (10,0%)	2 (3,7%)	
Б+	-	5 (9,3%)	
АБ-	-	-	
АБ+	1 (5,0%)	-	
Недостају подаци	-	9 (16,7%)	

СВ – средња вредност; СД – стандардна девијација; *p* – статистичка значајност; * – *chi-square* тест; ** – *Student t* тест за независне узорке

Графикон 1. Просечна старост болесника, са акутном дисекцијом аорте тип III, у односу на исход хоспиталног лечења



У Табели 7 анализирана су коморбидитетна стања ових болесника. Већина болесника у обе испитиване групе је имала дијагностиковану хипертензију, док су остали коморбидитети значајно ређе били присутни. Ни у једном коморбидитетном стању није нађена значајна разлика у учесталости између умрлих и преживелих болесника у току хоспиталног лечења.

Табела 7. Дистрибуција коморбидитета болесника у односу на исход хоспиталног лечења дисекантне анеуризме аорте тип III.

Коморбидитет	Исход хоспиталног лечења			
		Умрли	Преживели	<i>p</i> вредност
Хипертензија	да	19 (95,0%)	50 (92,6%)	<i>p</i> = 1,000*
	не	1 (5,0%)	4 (7,4%)	
Периферна артеријска болест	да	1 (5,0%)	4 (7,4%)	<i>p</i> = 1,000*
	не	19 (95,0%)	50 (92,6%)	
Исхемијска болест срца	да	3 (15,0%)	10 (18,5%)	<i>p</i> = 0,993*
	не	17 (85,0%)	44 (81,5%)	
Хронична опструктивна болест плућа	да	1 (5,0%)	5 (9,3%)	<i>p</i> = 0,907*
	не	19 (95,0%)	49 (90,7%)	
Хронична бубрежна инсуфицијенција	да	2 (10,0%)	8 (14,8%)	<i>p</i> = 0,877*
	не	18 (90,0%)	46 (85,2%)	
Марфанов синдром	да	-	2 (3,7%)	<i>p</i> = 0,948*
	не	20 (100%)	52 (96,3%)	
Дијабетес мелитус	да	1 (5,0%)	1 (1,9%)	<i>p</i> = 1,000*
	не	19 (95,0%)	53 (98,1%)	
Претходна аортна дисекција	да	1 (5,0%)	5 (9,3%)	<i>p</i> = 0,907*
	не	19 (95,0%)	49 (90,7%)	
Претходна анеуризма аорте	да	5 (25,0%)	13 (24,1%)	<i>p</i> = 1,000*
	не	15 (75,0%)	41 (75,9%)	
Хирургија на аорти (дисекција, анеуризма)	да	-	4 (7,4%)	<i>p</i> = 0,501*
	не	20 (100%)	50 (92,6%)	
Трудноћа	да	-	-	-
	не	20 (100%)	54 (100%)	

*– *chi-square* тест; *p* – статистичка значајност

Што се тиче симптоматологије, умрли болесници су имали статистички значајно чешће стање шока ($p = 0,020$) у поређењу са болесницима који су преживели хоспитално лечење (Табела 8). Такође је нађена значајна разлика у симптому мигрирајућег бола ($p = 0,028$), који није био присутан ни код једног умрлог болесника, док је код 25,9% преживелих био присутан.

Табела 8. Дистрибуција симптома и знакова болести у односу на исход хоспиталног лечења пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III

Симптоматологија	Исход хоспиталног лечења			
		Умрли	Преживели	p вредност
Шок	да	5 (25,0%)	2 (3,7%)	$p = 0,020^*$
	не	15 (75,0%)	52 (96,3%)	
Бол у леђима	да	20 (100%)	14 (25,9%)	$p = 1,000^*$
	не	-	1 (1,9%)	
Мигрирајући бол	да	-	53 (98,1%)	$p = 0,028^*$
	не	20 (100%)	40 (74,1%)	
Исхемија кичмене мождине	да	1 (5,0%)	-	$p = 0,602^*$
	не	19 (95,0%)	54 (100%)	
Хипертензија	да	12 (60,0%)	40 (74,1%)	$p = 0,373^*$
	не	8 (40,0%)	14 (25,9%)	
Дефицит пулса	да	5 (25,0%)	7 (13,0%)	$p = 0,322^*$
	не	15 (75,0%)	47 (87,0%)	
Олигурија/анурија	да	2 (10,0%)	2 (3,7%)	$p = 0,591^*$
	не	18 (90,0%)	52 (96,3%)	

*– *chi-square* тест; p – статистичка значајност

Ако посматрамо само налазе визуелизационе дијагностике и електрокардиографије, видимо да су болесници са смртним исходом имали статистички значајно чешће патолошки налаз на ЕКГ-у ($p = 0,002$) (Табела 9).

Табела 9. Дистрибуција налаза визуелизационе дијагностике (РТГ грудног коша) и електрокардиографије (ЕКГ) у односу на исход хоспиталног лечења, код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III

Дијагностика		Исход хоспиталног лечења		
		Умрли	Преживели	p вредност
РТГ грудног коша	нормалан	14 (70,0%)	48 (88,9%)	$p = 0,109^*$
	патолошки	6 (30,0%)	6 (11,1%)	
ЕКГ	нормалан	10 (50,0%)	47 (87,0%)	$p = 0,002^*$
	патолошки	10 (50,0%)	7 (13,0%)	

*– *chi-square* тест; p – статистичка значајност

МСЦТ налаз дисекантне анеуризме је показао да не постоји статистички значајна разлика у већини параметара који се прате са снимка између преживелих и умрлих болесника (Табела 10, Графикон 2, Графикон 3). Једини параметар где је показана статистички значајна разлика јесте локализација *entry*-а ($p = 0,020$) (Табела 5). Локализација на конкавитету је чешћа код болесника који су умрли (25% од свих умрлих), док је код преживелих болесника чешћа локализација на конвекситету (96,3% од свих преживелих болесника). Што се тиче величине *entry*-а, она је већа у просеку код болесника који нису преживели, што се види на Графикону 2, али та разлика није статистички значајна ($p = 0,063$), мада се се отвара питање статистичке значајности на

већем узорку. Cut of вредност величине *entry*-а која би могла бити фактор ризика је 9,55 mm. Слично је и са максималним дијаметром аорте који је незнатно већи у групи умрлих болесника, али и та разлика није била статистички значајна ($p = 0,903$) (Графикон 3). Међутим, са Графикона 3 видимо да је опсег екстремних вредности велики у обе групе, али да је ипак већи код преживелих, тако да овај параметар нема неког прогностичког значаја за исход лечења ових болесника (умрли: 23,00–100,20 mm; преживели: 22,10–137,16 mm). Што се тиче облика правог лумена, он је на граници статистичке значајности и изгледа да може бити значајан. Код умрлих болесника је чешћи елипсоидни, док је код преживелих чешћи циркуларни ($p = 0,053$) облик правог лумена (Табела 10).

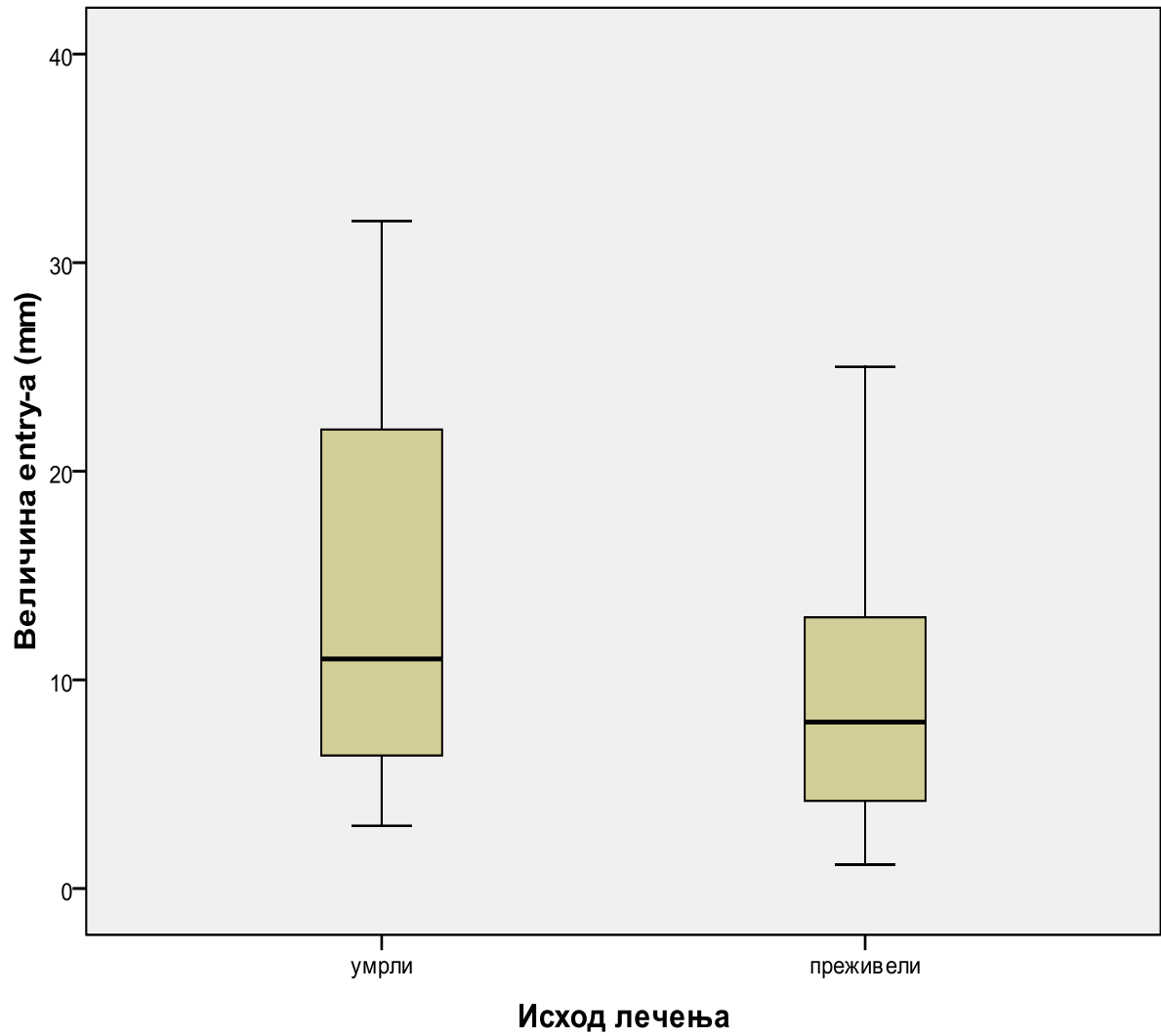
Табела 10. Карактеристике дисекантне анеуризме аорте тип III у односу на исход хоспиталног лечења на основу налаза МСЦТ

МСЦТ налаз		Исход хоспиталног лечења		
		Умрли	Преживели	<i>p</i> вредност
Захваћеност аортног сегмента	до дијафрагме	3 (15,0%)	2 (3,7%)	<i>p</i> = 0,231*
	испод дијафрагме	17 (85,0%)	52 (96,3%)	
Тип анеуризме	статичка	2 (10,0%)	4 (7,4%)	<i>p</i> = 0,698*
	динамска	17 (85,0%)	44 (81,5%)	
	комбинована	1 (5,0%)	6 (11,1%)	
Локализација <i>entry</i> -а	конкавитет	5 (25,0%)	2 (3,7%)	<i>p</i> = 0,020*
	конвекситет	15 (75,0%)	52 (96,3%)	
Величина <i>entry</i> -а (mm); СВ±СД		13,65±8,68	9,61±6,40	<i>p</i> = 0,063**
Максимални дијаметар аорте (mm); СВ±СД		44,16±24,31	42,15±23,05	<i>p</i> = 0,903**
Лажни лумен	проходан	14 (70,0%)	37 (68,5%)	<i>p</i> = 0,696*
	Тромбозиран	1 (5,0%)	6 (11,1%)	
	парцијално тромбозиран	5 (25,0%)	11 (20,4%)	
<i>Rentry</i>	не постоји	5 (25,0%)	6 (11,1%)	<i>p</i> = 0,325*
	Један	5 (25,0%)	15 (27,8%)	
	Више	10 (50,0%)	33 (61,1%)	
Облик правог лумена	Циркуларни	5 (25,0%)	29 (53,7%)	<i>p</i> = 0,053*
	Елипсоидни	15 (75,0%)	25 (46,3%)	

*– *chi-square* тест; **– *Mann-Whitney U* тест; СВ – средња вредност; СД – стандардна

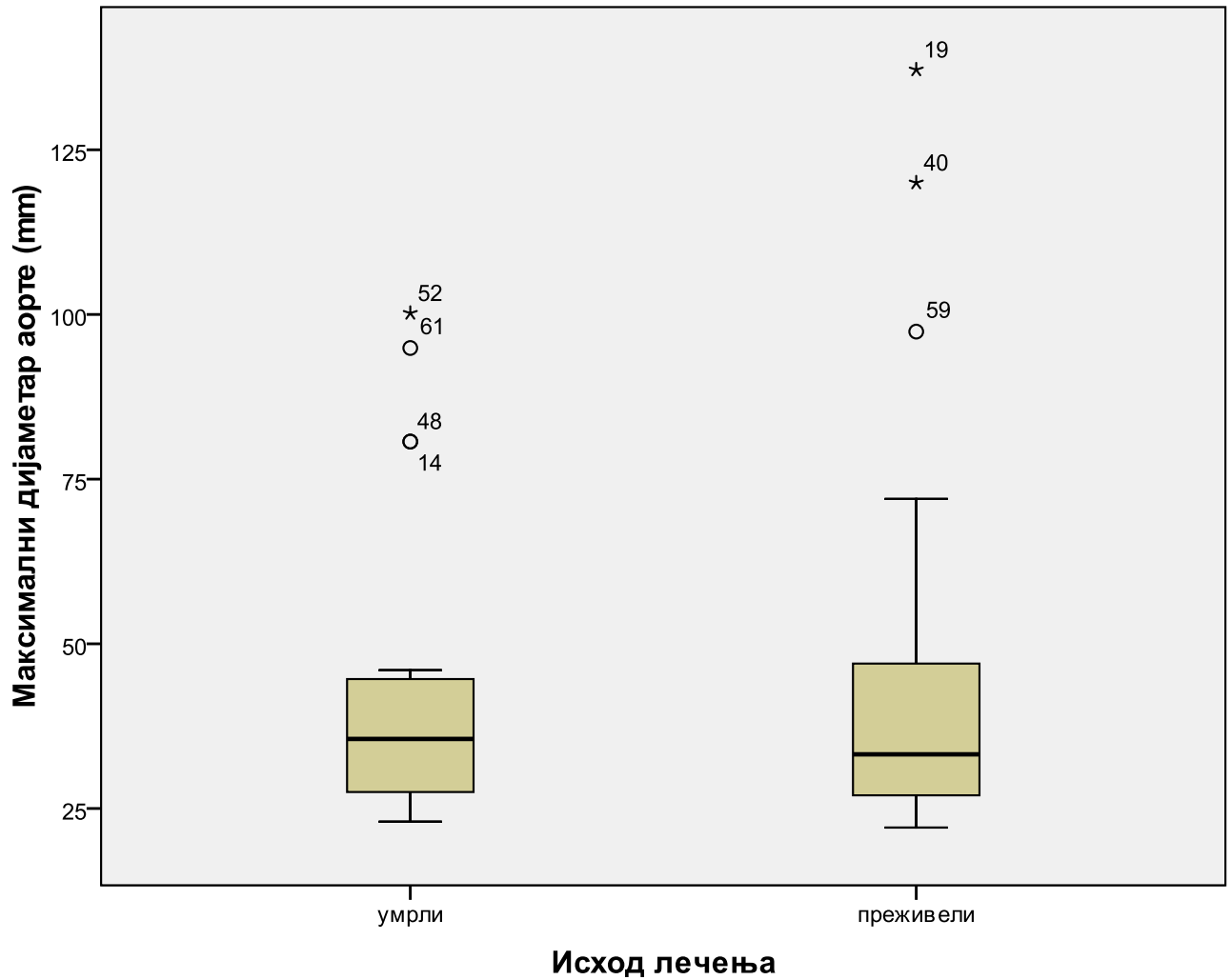
девијација; *p* – статистичка значајност.

Графикон 2. Просечна величина *entry*-а у односу на исход хоспиталног лечења код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III



Графикон 3. Просечан максимални дијаметар аорте у односу на исход хоспиталног лечења код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип

III



Табела 11. Дистрибуција предузете терапије код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III у односу на исход хоспиталног лечења.

Терапијске процедуре	Исход хоспиталног лечења		
	Умрли	Преживели	<i>p</i> вредност
Предузета терапија	Медикаментозна терапија	11 (55,0%)	45 (83,3%)
	Перкутна интервенција	-	2 (3,7%)
	Оперативно лечење	9 (45,0%)	6 (11,1%)
	Конверзија третмана	-	1 (1,9%)
Оперативно лечење	Није рађено	11 (55,0%)	47 (87,0%)
	Аксило-феморални by-pass	-	-
	Ресекција торакалне аорте	1 (5,0%)	1 (1,9%)
	Феморо-феморални by-pass	6 (30,0%)	3 (5,6%)
	By-pass arteria iliaca externa - arteria renalis lateris dextri	1 (5,0%)	2 (3,7%)
	Фенестрација	-	-
	Ресекција торакалне аорте + фенестрација	-	1 (1,9%)
	Феморо-феморални by-pass + фенестрација	1 (5,0%)	-
Б-блокатори	Да	19 (95,0%)	52 (96,3%)
	Не	1 (5,0%)	2 (3,7%)

*– *chi-square* тест; *p* – статистичка значајност

Што се тиче предузете терапије код ових болесника, нађена је значајна разлика у примењеном третману (Табела 11). Код болесника који су умрли значајно је чешће примењено оперативно лечење у односу на оне који су преживели болничко лечење

(45%:11,1%; $p = 0,012$). Код преживелих медикаментозна терапија је предузимана значајно чешће него код умрлих болесника (83,3%:55%; $p = 0,012$). Што се тиче врсте предузетих оперативних процедура, такође је нађена значајна разлика између ове две посматране групе болесника. Међутим, ако се посматрају само болесници код којих је предузета нека врста оперативног захвата (9 болесника који су умрли и 6 болесника који су преживели), онда није нађена значајна разлика, иако је у обе групе најчешће рађен феморо-феморални *bypass* (умрли 66,7% : преживели 42,9%; $p = 0,536$).

Табела 12. Дистрибуција компликација током лечења болесника са акутном дискецијом аорте тип III у односу на исход хоспиталног лечења.

Компликације	Исход хоспиталног лечења			
		Умрли	Преживели	p вредност
Компликације	да	9 (45,0%)	4 (7,4%)	$p = 0,001^*$
	не	11 (55,0%)	50 (92,6%)	
Исхемија кичмене мождине	да	1 (5,0%)	-	$p = 0,602^*$
	не	19 (95,0%)	54 (100%)	
Акутна ренална инсуфицијенција	да	3 (15,0%)	3 (5,6%)	$p = 0,400^*$
	не	17 (85,0%)	51 (94,4%)	
Мезентерична исхемија/инфаркт	да	3 (15,0%)	1 (1,9%)	$p = 0,100^*$
	не	17 (85,0%)	53 (98,1%)	
Исхемија доњих екстремитета	да	6 (30,0%)	2 (3,7%)	$p = 0,005^*$
	не	14 (70,0%)	52 (96,3%)	
Хипертензија рефракторна на терапију	да	1 (5,0%)	1 (1,9%)	$p = 1,000^*$
	не	19 (95,0%)	53 (98,1%)	

*– *chi-square* тест; p – статистичка значајност

У учесталости компликација код ове две група болесника током болничког лечења нађена је статистички значајна разлика (Табела 12). Између исхода лечења и појаву компликација нађена је средње јака корелација ($r = 0,439$ $p < 0,001$), што значи да је смртни исход повезан са појавом компликација у току болничког збрињавања ових болесника. Оне су биле значајно чешће код болесника који су егзистирали у односу на оне који су преживели (92,6%:55%; $p = 0,001$). Најчешће је то била исхемија доњих екстремитета код умрлих (6 болесника или 30% од свих умрлих), док је код преживелих то била акутна ренална инсуфицијенција (3 болесника или 5,6% од свих преживелих). Ако се упореде дистрибуције компликација у односу на исход лечења, једино је нађена статистички значајна разлика у фреквенцији исхемија доњег екстремитета, која је чешћа код умрлих у односу на преживеле (30%:3,7%; $p = 0,005$).

Табела 13. Униваријантна логистичка регресија са исходом болничког лечења као зависном варијаблом

Независне варијабле	Униваријантна логистичка регресија	
	OR (95% CI)	p вредност
Пол	0,125 (0,015-1,015)	0,052
Старост	1,038 (0,990-1,089)	0,126
Хипертензија	0,658 (0,069-6,267)	0,716
Периферна артеријска болест	1,520 (0,160-14,480)	0,716
Исхемијска болест срца	1,288 (0,316-5,256)	0,724
Хронична опструктивна болест плућа	1,939 (0,212-17,698)	0,557
Хронична бубрежна инсуфицијенција	1,565 (0,303-8,089)	0,593
Марфанов синдром	-	0,999

Независне варијабле	Униваријантна логистичка регресија		
	OR (95% CI)	p вредност	
Дијабетес мелитус	0,358 (0,021-6,020)	0,476	
Претходна аортна дисекција	1,939 (0,212-17,698)	0,557	
Претходна анеуризма аорте	0,951 (0,290-3,123)	0,934	
Хирургија на аорти	-	0,999	
Трудноћа	-	-	
Шок	0,115 (0,020-0,656)	0,015*	
Бол у леђима	-	1,000	
Мигрирајући бол	-	0,998	
Исхемија кичмене мождине	-	1,000	
Хипертензија	1,905 (0,646-5,620)	0,243	
Дефицит пулса	0,417 (0,114-1,520)	0,185	
Олигурија/анурија	0,327 (0,043-2,502)	0,282	
РТГ грудног коша	0,292 (0,081-1,048)	0,059	
ЕКГ	0,149 (0,046-0,486)	0,002*	
Захваћеност аортног сегмента	4,588 (0,706-29,803)	0,111	
Тип анеуризме:	статичка	0,720 (0,121-4,273)	0,718
	динамска	0,776 (0,190-3,169)	0,724
	комбинована	2,375 (0,268-21,065)	0,437
Локализација entry-a	8,667 (1,525-49,255)	0,015*	
Величина entry-a	0,927 (0,868-0,996)	0,038*	
Максимални дијаметар аорте	0,996 (0,975-1,018)	0,739	

Независне варијабле	Униваријантна логистичка регресија		
	OR (95% CI)	p вредност	
Лажни лумен:			
проходан	0,933 (0,306-2,846)	0,903	
	тромбозира	2,375 (0,268-21,065)	0,437
	један	1,154 (0,357-3,734)	0,811
	више	1,571 (0,559-4,416)	0,391
Облик правог лумена	0,287 (0,091-0,903)	0,033*	
Терапијска процедура:			
медикаментозна	4,705 (1,479-14,969)	0,009*	
перкутана интервенција	-	0,999	
оперативно лечење	0,182 (0,056-0,596)	0,005*	
Врста оперативног лечења:			
ресекција торакалне аорте	0,346 (0,045-2,641)	0,306	
феморо-феморални by-pass	0,109 (0,025-0,481)	0,003*	
<i>by-pass arteria iliaca externa - arteria renalis lateris dextri</i>	1,231 (0,103-14,696)	0,870	
фенестрација	0,733 (0,041-13,050)	0,833	
Б-блокатори	1,368 (0,117-15,974)	0,802	
Компликације	10,227 (2,660-39,316)	0,001*	
Исхемија кичмене мождине	-	1,000	
Акутна ренална инсуфицијенција	0,333 (0,061-1,810)	0,203	
Мезентерична исхемија/инфаркт	0,107 (0,010-1,097)	0,060	
Исхемија доњих екстремитета	0,090 (0,016-0,494)	0,006*	
Хипертензија рефракторна на терапију	0,358 (0,021-6,020)	0,476	

p – статистичка значајност; * – статистички значајни предиктори; OR (95% CI) – odds ratio (95% интервал поверења)

Униваријантном логистичком регресионом анализом су идентификовани предиктори (независне варијабле) који могу имати утицај на смртни исход код ових болесника. То су: шок, патолошки ЕКГ, локализација *entry*-а, величина *entry*-а, елипсоидни облик правог лумена, терапијска процедура – оперативно лечење феморо-феморалним бајпасом, постојање компликација са акцентом на исхемију доњих екстремитета (Табела 13). Након тога предиктори који су у моделу униваријантне анализе били статистички значајни на ниво значајности од 0,05 укључени су у мултиваријантну регресиону анализу (Табела 14). Фактори који су идентификовани као значајни предиктори хоспиталног морталитета болесника са акутном дисекантном аорте тип III били су патолошки ЕКГ налаз ($B = -2,399$; $p = 0,004$) и појава неке од компликација током лечења акутне дисекције аорте тип III ($B = 3,272$; $p = 0,039$). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан ($p < 0,001$) и објаснио је између 36,1% (*Cox and Snell R square test*) и 52,3% (*Nagelkerke R square test*) варијансе исхода хоспиталног исхода. Они који су имали промене у ЕКГ-у имали су 10,989 (2,178-55,555) пута већу шансу за смртним исходом у току хоспиталног лечења, док ако су имали неку од компликација имали су чак 26,351 (1,184-586,479) пута већу шансу за смртним исходом.

Табела 14. Логистичка регресија са исходом болничког лечења као зависном варијаблом за значајне предикторе на основу униваријантне логистичке регресије

Независне варијабле	Униваријантна логистичка регресија		Мултиваријантна логистичка регресија	
	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p</i> вредност	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p</i> вредност
Шок	0,115 (0,020-0,656)	0,015#	0,434 (0,032-5,889)	0,530
ЕКГ	0,149 (0,046-0,486)	0,002#	0,091 (0,018-0,459)	0,004#
Локализација <i>entry-a</i>	8,667 (1,525-49,255)	0,015#	9,464 (0,641-139,626)	0,102
Величина <i>entry-a</i>	0,927 (0,868-0,996)	0,038#	0,943 (0,856-1,039)	0,236
Облик правог лумена	0,287 (0,091-0,903)	0,033#	0,630 (0,124-3,198)	0,577
Терапијска процедура: медикаментозна	4,705 (1,479-14,969)	0,009#	0,313 (0,009-10,568)	0,518
Врста оперативног лечења: феморо-феморални <i>by-pass</i>	0,109 (0,025-0,481)	0,003#	0,650 (0,046-9,103)	0,749
Компликације	10,227 (2,660-39,316)	0,001#	26,351 (1,184-586,479)	0,039#

p – статистичка значајност; # – статистички значајни предиктори; *OR (95% CI)* – *odds ratio* (95% интервал поверења)

Кад се издвоје само болесници са урађеним феморо-феморалним *by-pass*-ом, њих укупно 9 (6 умрлих и 3 преживела), и упореде се сви праћени параметри у односу на исход лечења ових болесника, добијају се следећи резултати. Умрли су били просечно стари $57,50 \pm 4,85$, док су преживели били стари $50,00 \pm 7,21$, и ова разлика није била статистички значајна ($p = 0,167$). Сви болесници су били мушког пола, осим једног који је преживео и који је био женског пола ($p = 0,708$). Хипертензија је била присутна код свих умрлих болесника, док се није јавила само код једног преживелог ($p = 0,708$). Од осталих коморбидитета периферна артеријска болест, исхемијска болест срца, хронична опструктивна болест плућа, хронична бубрежна инсуфицијенција и

претходна анеуризма аорте су се јавиле само код по једног умрлог болесника ($p = 1,000$). Што се тиче симптоматологије, шок се јавио код 3 болесника која су егзистирала, док се није јавио код оних који су преживели ($p=0,453$). Хипертензија се јавила код 3 умрла и 2 преживела, али разлика није била значајна ($p=1,000$). Сви о су имали неки од дефицита пулса ($p = 1,000$). Олигурију или анурију су имала само два пацијента која су егзистирала ($p = 0,777$). Што се тиче дијагностике, патолошки РТГ грудног коша нађен је само код једног који је егзистирао ($p = 1,000$), док је патолошки ЕКГ нађен код два са смртним исходом ($p = 0,777$). Сви болесници из обе групе су имали захваћен сегмент аорте испод дијафрагме. Код свих се радило о динамској дисекцији осим код једног преживелог болесника са комбинованом дисекцијом ($p = 0,708$). Код преживелих се искључиво радило о локализацији *entry*-а на конвекситету, док је код умрлих пола било на конвекситету а пола на конкавитету ($p = 0,453$). Сви су имали проходан лажни лумен осим једног који је умро са парцијално тромбозираним луменом ($p = 1,000$). Што се тиче *reentry*-а код умрлих је било 2 болесника са једним, три са више, док један болесник није имао *reentry*. Код преживелих је био један са једним а два болесника са више ($p = 0,741$). Што се тиче величине *entry*-а, код умрлих је била $12,05 \pm 7,65$ mm, док је код преживелих била $10,93 \pm 8,13$ mm ($p = 0,905$). Максимални дијаметар аорте је био код умрлих $39,99 \pm 27,27$ mm, док је код преживелих био $34,20 \pm 7,47$ mm ($p = 0,714$). Сви су имали елипсоидни облик правог лумена. Сви умрли су користили Б блокаторе, док од преживелих само један, док 2 нису користила ($p = 0,156$). Компликације су се јавиле код 5 са смртним и 2 са преживелим исходом ($p = 1,000$). Од компликација код умрлих се јавила акутна ренална инсуфицијенција код 2 болесника, док код живих није био ни један случај ($p = 0,777$). Хипертензија рефракторна на терапију је била присутна само код једног преживелог болесника ($p = 0,708$).

ДИСКУСИЈА

Висок интрахоспитални морталитет, код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III, који износи до 13%, представља опомену, и покреће питање шта је то што можемо учинити да овај фрапантан проценат смањимо и већем броју болесника омогућимо преживљавање. Спроведене студије се нису толико фокусирале на факторе који утичу на интрахоспитални морталитет, колико на дугорочно преживљавање код болесника са акутном дисекцијом тип III. Константан развој дијагностичких процедура и адекватнији увид у патофизиологију болести, омогућавају нам да издвојимо већи број фактора који могу бити одговорни за висок интрахоспитални морталитет, што представља и основни покретач за спровођење ове студије.

Демографски фактори

Наша студија, која је је анализирао 74 болесника, са акутном дисекцијом аорте тип III, који били су подељени у две групе на основу исхода лечења: 20 са смртним исходом (случајеви) и 54 који су преживели хоспитално лечење (контроле), показала је сличне резултате у дистрибуцији пацијента по полу и старости као и претходно спроведена IRAD студија (7). Обе анализиране групе, у нашој студији, сачињавали су доминантно болесници мушког пола. У групи преживелих, проценат пацијената мушког пола износио је 95%, док је у групи умрлих износио 70,4%. Није показана статистички значајна разлика између пола и исхода лечења јер је пронађена слаба корелација ($r = 0,260$; $p = 0,025$) што је додатно потврђено унуваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом. Просечна старост у обе посматране групе је била од 55 до 60

година. Преминули болесници били нешто млађи, мада та разлика није била статистички значајна. Ови подаци се подударају са подацима ИРАД студије које је показала да се акутна аортна дисекција најчешће јавља у току шесте и седме деценије живота, просечно у 62 години на 1.000 испитаника (7), те да мушки пол учесталије оболева од женског, и то два пута (68%:32%), уз чињеницу да се акутна дисекција код мушког пола чешће јавља у млађем животном добу. Чињеница да акутна аортна дисекција скоро никада не настаје на здравој аорти са очуваним интегритетом интима већ је предуслов за њен настанак поремећен интегритет медије може се објаснити старосном дистрибуцијом обољења. Као што је наша студија показала просечна старост пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III износи између 55 и 60 година, а према IRAD студији она је најчешћа у шестој и седмој деценији. Дегенеративне и атеросклеротске промене, које се са старењем, јављају на крвним судовима а посебно на интималном и медијалном слоју, захватају и саму аорту стварајући предуслове и за настанак аортне дисекције. Податак да мушкарци, па и у млађој животној доби, учесталије оболевају и умиру од акутне аортне дисекције тип III, у односу на женски пол може се објаснити протективним и постпротективним дејством женских полних хормона на дегенеративне и атеросклеротске промене на крвним судовима (52, 53, 54, 55, 56). Ово наводи на закључак да мушки пол и старије године старости представљају факторе ризика за настанак акутне аортне дисекције тип III, али не и факторе ризика за интрахоспитални морталитет.

Дистрибуција АБО и *RhD* крвно групног система

Анализом дистрибуције АБО и *RhD* крвно групног система, између случајева и контрола није нађена статистички значајна разлика ($p = 0,208$) што је потврђено униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом. У групи умрлих највише било болесника са А+(45%) а нешто мање са О+(30,0%) крвном групом, док је код преживелих највише било са О+(38,9%) а на другом месту је била А+(24,1%) крвна група. Претходно објављена испитивања су показала повезаност одређених крвих група са васкуларним обољењима(57, 58, 59, 60, 61, 62), међутим до сада није објављен ни један рад на тему дистрибуције крвих група међу пацијентима оболелим од акутне дисекције аорте тип III, њихове евентуалне повезаности и утицаја на интрахоспитални морталитет, те не можемо коментарисати добијене резултате у том светлу. Остаје да будућа истраживања продубе знање о овом питању. На основу спроведеног испитивања, за сада можемо рећи да крвне групе и *RhD* фактор не представљају факторе ризика за интрахоспитални морталитет. Податак да су А+ и О+ најчесталије код пацијента оболелих од акутне дисекције аорте тип III може бити од користи, организационим јединицама задуженим за трансфузиолошке послове, у оквиру клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, у ком правцу да треба да се припремају када добију информацију да ће бити ангажоване на лечењу ових пацијента.

Присуству етиолошких карактеристика и коморбидитета

ИРАД студија је дефинисала неке од фактора ризика за настанак акутне аортне дисекције тип III. Према ИРАД студији фактори за настанак акутне аортне дисекције су: хипертензија (забележена код 75% пацијента), анеуризма торакалне аорте (забележена код 14% пацијента), бикуспидна аортна валвула (забележена код 3,4% пацијента) и Марфанов синдром (забележен код 5% пацијента) (7). Изузетно ретко дисекција може бити и последица коарктације и *Turner*-овог синдрома.

ИРАД студија је показала да су начин презентације и фактори ризика разликују су млађој и старијој популацији. *Marfan*-ов синдром је главни фактор ризика код око 50% млађе популације (8), док је хипертензија регистрована у само 25% случајева. Што се тиче трудноће, дисекција се најчешће јавља у трећем триместру и у раном постпарталном периоду. Повезаност дисекције и трудноће на укупном узорку ИРАД студије износи само 0,02%. Ако погледамо детаљније, 93% пацијента у ИРАД студији је старије од 40 година, већина су мушкарци, закључује се да је чак 12% случајева акутне аортне дисекције било у вези са трудноћом (7). Претпоставља се да трудноћа као таква није узрок акутне дисекције аорте тип III, већ примарно постојећа цистична медијална дегенерација или дефицит Матриксметалопротеиназе 9 (ММП-9).

Наша студија је од коморбидитета, као фактора ризика за интрахоспитални морталитет, испитивала присуство: хипертензије, периферне артеријске болести, исхемијске болести срца, хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), хроничне бубрежне инсуфицијенције (ХБИ), Марфановог синдрома, дијабетес мелитуса, претходна аортне дисекције, претходне анеуризме аорте, претходне аортне хирургије (због дисекције или анеуризме), јатрогене дисекције, присуства трудноће у моменту

настанка акутне дисекције аорте тип III. Студија је показала да је хипертензија доминантно била дијагностикована у обе испитиване групе, у групи преминулих хипертензија је била присутна у 95,0% случајева, док је у групи преживелих била присутна у 92,6%. Остали коморбидитети су значајно ређе били присутни. Периферна артеријска болест је у групи умрлих била присутна у 5% случајева, а у групи преживелих у 7,4% случајева. Ишемијска болест срца је у групи умрлих била присутна у 15% случајева, а у групи преживелих у 18,5% случајева. ХОБП је у групи умрлих била присутна у 5% случајева, а у групи преживелих у 9,3% случајева. ХБИ је у групи умрлих била присутна у 10,0% случајева, а у групи преживелих у 14,8% случајева, Марфанов синдром није забележен у групи умрлих, док је у групи преживелих био присутан у 3,7% случајева. Дијабетес мелитуса је у групи умрлих био присутан у 5% случајева, а у групи преживелих у 1,9% случајева. Претходна аортна дисекција је у групи умрлих била је присутна у 5% случајева, а у групи преживелих у 9,3% случајева. Претходне анеуризма аорте у групи умрлих је била присутна у 25,0% случајева, а у групи преживелих у 24,1% случајева. Претходна аортна хирургија је у групи умрлих није била присутна, док је у групи преживелих била присутна у 7,4% случајева. Јатрогена дисекција и трудноћа нису забележене ни у једној групи. Није показана статистички значајна разлика у учесталости између испитиваних група, ни за један од посматраних коморбидитета, што је потврђено униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом. Претходно је поменуто да акутна аортна дисекција скоро никада не настаје на интактном интимомедијалном комплексу. Многобројне студије су показале узрочно-последичну повезаност хипертензије и атеросклеротске дегенерације интимомедијалног комплекса (63, 64, 65, 66, 67), која је и предуслов за настанак акутне аортне дисекције. Упоредивањем наше, ИРАД и осталих студија (68), закључује се да је хипертензија доминантно присутна код ових пацијента и да представља фактор

ризика за настанак акутне аортне дисекције. Међутим, хипертензија заједно са осталим испитиваним коморбидитетима (периферном артеријском болести, исхемијском болести срца, ХОБП, ХБИ, Марфановим синдромом, дијабетес мелитусом, претходном аортном дисекцијом, претходном анеуризмом аорте, претходном аортном хирургијом, јатрогеном дисекцијом, присуством трудноће у моменту настанка акутне дисекције аорте тип III) не представља факторе ризика за интрахоспитални морталитет.

Симптоматологија

Најчесталији симптом везан за акутну аортну дисекцију, који се јавља у 90% случајева је изненадан, јак и перзистентан бол. Појава бола је често временски и топографски детерминисана иницијалном лацерацијом интимае и последичним образовањем и ширењем лажног лумена. Дисекција десцендентне аорте најчешће проузрокују бол у леђима. Бол се класично описује као „раздирући“, и може имати пропацију у врат, руке, трбух, или у кукове. Бол у трбуху, може указивати на пропацију саме дисекције, или секундарну исхемије висцералних органа. Уколико је дисекцијом захваћена брахиоцефалична артерија, симптоми могу варирати од синкопе па до жаришних неуролошких дефицита. Уколико дисекција компримује *nervus laringeus recurensa*, симптом је промуклост услед компресије. У случају да дисекција доводи до оклузије интеркосталних и лумбалних артерије долази до исхемије кичмене мождине са последичном доњом параплегијом, која се јавља у 1% случајева. Компресија на трахео-бронхиално стабло доводи до стридора, диспнеје, мада се може манифестовати симптомима последичне пнеумоније. Једна од компликација дисекције је и руптура или гастроинтестинални тракт, што се може довести до појаве хемоптизије, хематемезе или хематохезије. Један од корака у низу при дијагностиковању акутне дисекције аорте је физикални преглед. Физикалним прегледом се могу открити само индиректни знаци који указују на дисекцију. У физикалном прегледу испитујемо крвни притисак који у овом случају може бити повећан, нормалан, или низак. Хипотензија треба да побуди сумњу на руптуру или редистрибуцију и губитак циркулишућег волумена у псеудолумен. Пажљивим прегледом квалитета пулса и притиска на екстремитетима може се запазити њихова асиметрија и разлика већа од 20 mmHg. Аускултацијом срчаних тонова може се

запазити дијастолни шум који може указати на инсуфицијенцију аортне валвуле услед ретроградне дисекције. Ослабљени срчани тонови, набрекlost вена врата, парадоксални пулс указују на тампонаду срца. Ослабљен дисајни шум при базама указује на плеурални излив који је доста чест налаз.

У зависности од места руптуре (перикардна дупља, плеурална дупља, медијастинум, абдомен, суседна срчана шупљина или велики крвни суд) могу настати тампонада срца, искрварење, акутно конгестивно попуштање срца.

Руптура на десцендентном сегменту аорте, у највећем броју случајева доводи до крварења у леви хемиторакс. Међутим појава левостраног плеуралног излива, не мора да значи и руптуру. Код пацијената са акутном дисекцијом тип III левострани сагвинолентни излив настаје по правилу у првих 72 сата од настанка и не би га требало сматрати за руптуру. Евалуација хематома лажног лумена може ићи у више праваца. Уколико се ширити проксимално према аортној валвули може узроковати дехисценцију комисура, са последичном акутном инсуфицијенцијом аортне валвуле. У случају да се дисекција тип III шири ретроградно, може захватити и ушћа коронарних артерије, што доводи до њихове акутне оклузију и последичног акутног инфаркта миокарда. Синдром горње шупље вене може настати уколико интрамурални хематом врши притисак на горњу шупљу вену. Компресија на плућну артерију доводи до акутне конгестивне срчане салбости. Захватање грана аорте може се манифестовати шлогом, попуштањем бубрега, исхемијом висцералних органа, исхемијом (горњих или доњих) екстремитета, или исхемијом кичмене мождине (5, 69, 70, 71, 72, 73).

У оквиру наше студије од симптома испитивани су: шок, бол у леђима, мигрирајући бол, параплегија као последица исхемије кичмене мождине, хипертензија, дефицит пулса и појава олигурије/анурије. Шок је био присутан у 25,0% умрлих и 3,7% преживелих. Бол у леђима је био присутан код свих умрлих пацијента и у 98,1%

преживелих. Ишемија кичмене мождине је забележена у 5% случајева, док код преживелих није забележен ни један случај ишемије кичмене мождине. Хипертензија је забележена у 60,0% умрлих и 74,1 % преживелих пацијената. Дефицит пулса је био присутан код 25% преминулих и 13% преживелих. Олигурија/анурија је била присутна код 10% преживелих и 3,7% преминулих. Умрли болесници су имали статистички значајно чешће стање шока ($p = 0,020$) у поређењу са болесницима који су преживели хоспитално лечење. Такође је нађена значајна разлика у симптому мигрирајућег бола ($p = 0,028$), који није био присутан ни код једног умрлог болесника, док је код 25,9% преживелих био присутан. Униваријантном логистичком регресијом нађено је да је шок на пријему један од фактора ризика за интрахоспитални морталитет ($p = 0,015$) међутим мултиваријантна логистичка регресија то није потврдила. Претходно спроведене студије су показале да на морталитет код акутне дисекције аорте тип III између осталог утичу хипотензија и шок. Дефинисани су и независни предиктори интрахоспиталног морталитета, означеним као „смртоносна тријада“ коју чине шок, одсуство бола у грудима и леђима на пријему, као и захваћеност грана аорте (11). Упоредивањем добијених резултата у оквиру нашег испитивања и претходно спроведених студија, закључујемо да је спектар симптома код овог обољења константан, а да посебну пажњу треба обратити на пацијенте са хипотензијом односно стањем шока, пацијентима са одсуством бола у грудима и онима који показују знаке захваћености грана аорте. Податак да је појава мигрирајућег бола није забележена ни код једног умрлог пацијента, тј. да су сви пацијенти са мигрирајућим болом преживели може се објаснити чињеницом да је мигрирајући бол (бол који почиње у леђима па се шири на друге локације) упућивао лекаре на сумњу да се ради о акутној дисекцији, што је за последицу имало благовремену дијагнозу обољења и адекватан терапијски поступак.

Карактеристикама рендгенског (РТГ) налаза грудног коша на пријему

Правовремена дијагноза и адекватан третман представљају предуслов за смањење морталитета код нелечених пацијената оболелих од акутне аортне дисекције. При сумњи на акутну дисекцију аорте основни циљ је потврдити или оповргнути дијагнозу дисекције. У случају да је дијагноза потврђена, у даљем процесу евалуације неопходно утврдити тип дисекције, потенцијалну захваћеност грана и искључити тренутно животно угрожавајуће стање.

Рендгенографија торакса не може дијагностиковати дисекцију аорте нити тачно локализовати лезију. Међутим она може поставити сумњу на дисекцију и усмерити лекара у правцу даљих дијагностичких процедура у циљу потврђивања или оповргавања дијагнозе. Присуство одређених абнормалних налаза иницијално може бити од велике користи. Проширење горњег медијастинума и увећање или абнормалност контуре аорте, су најиндикативнији знаци за дисекцију. У дискусију о симптоматологији и презентацији акутне аортне дисекције тип III, назначено је да једна од могућих презентација акутне аортне дисекције јесте крварења у леви хемиторакс због руптуре. Такође речено је и да појава левостраног сагвинилентног плеуралног излива, не мора да значи и руптуру, већ да је то пратећа појава код пацијената са акутном дисекцијом тип III која настаје у првих првих 72 сата. Оба наведена налаза се јасно могу уочити на рендгенографији торакса. Могући удружени налази укључују кардиомегалију, перикардни излив, едем плућа, плеуралне изливе и постопструкциону пнеумонију услед трахео-бронхне компресије.

У оквиру наше студије испитивани су и РТГ налази торакса код пацијента оболелих од акутне аортне дисекције тип III. Сви РТГ налази сврстани су у две

категорије нормали и патолошки. Код преминулих пацијента нормалан налаз грудног коша био је присутан код 70,0% пацијента, док је патолошки био заступљен у 30,0% случајева. У контролној групи нормалан налаз забележен је у у 88,9% пацијента, а патолошки у 11,1% случајева. Није пронађена статистичку значајна повезаност између РТГ налаза грудног коша и преживљавања ($p = 0,109$), што је потврђено униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом. Претходна истраживања су показала да на морталитет утичу: проширен медијастинум, периаортни хематом, дилатирана десцендентна аорта (>6 cm) (11). Ова стања су уочљива на РТГ грудног коша као патолошки налаз. Разлике у добијеним резултатима између наше студије и раније спроведених студија може се објаснити чињеницом да је наша испитивана група била сачињена од 20 пацијента и да би на се већем броју пацијента могли добити слични резултати као у претходно спроведеним студијама. Ово не треба да умањи значај и обесхрабри лекаре у коришћењу РТГ грудног коша као једне од степеница у дијагностиковању акутне аортне дисекције.

Карактеристикама електрокардиограма (ЕКГ) на пријему

Бол у леђима који је најтипичнији симптом акутне аортне дисекције, није карактеристичан само за ово обољење. Диференцијално дијагностички у обзир се морају узети: акутни инфаркт миокарда или емболија плућа. Наравно то не значи да се ова стања не могу јавити истовремено. Зато ЕКГ представља један од обавезних допунских дијагностичких поступака приликом сумње на ово обољење. Пацијенти са дисекцијом аорте обично имају ЕКГ без знакова исхемије миокарда и нормалне вредности срчаних ензима. Међутим, акутни инфаркт миокарда који се истовремена јавља са акутним дисекцијом аорте је ретко и катастрофално стање.

Пријављена инциденца овог стања је 1%–7% (74, 75, 76). Често се овако стање погрешно дијагностикује само као акутни инфаркт миокарда без свести о постојању акутне дисекције, или обротно. Choi и сарадници (77) показали су у својој ретроспективној студији која је испитивала 78 пацијената са акутном дисекцијом, да је дисекција иницијално погрешно дијагностикована као акутни инфаркт миокарда у 8% случајева. Што је водило неодговарајућој употреби антиагрегационе и тромболитичке терапије која је довела до пораста стопе морталитета на преко 70%, услед последица хеморагијских компликација (78, 79, 80). Благовремена идентификација истовремене појаве оба стања и избегавање неодговарајућег лечења је од великог значаја. Мигрирајући и интерскапуларни бол, разлика крвног притиска и пулса на горњим екстремитета или између горњих и доњих екстремитета, шум аортне регургитације могу помоћи у раном препознавању акутне дисекције (81, 82) али у већини случајева, такви класични симптоми и знаци су често одсутни (83), што доводи до погрешне дијагнозе.

Zheng и сарадници (84) презентовали су случај пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III и акутним инфарктом миокарда. Пацијент је претходно боловао од хипертензије и коронарне болести. Клинички се манифестовао типичним ретростерналним болом у виду стезања. У лабораторијским налазима верификовано је повећане нивоа тропонина Т у серуму и свим уобичајеним знацима инфаркта миокарда. Међутим првобитно је погрешно дијагностикован само као NSTEMI и непримерено ми је дата антикоагуланта и антиагрегациона терапија. Хемодинамски значајна стеноза десне коронарне артерије такође је компликовала дијагнозу акутне дисекције. Срећом, због болова у трбуху, урађен је МСЦТ и дијагностикована је акутна дисекција аорте тип III.

Уколико у оквиру наше студије посматрамо налазе електрокардиографије видимо да је у групи преминулих 50,0% пацијента имало патолошки налаз, док је у групи преживелих патолошки налаз имало 13% пацијената. Преминули пацијенти су имали статистички значајно чешће патолошки налаз на ЕКГ -у ($p = 0,002$). Униваријантна логистичка регресија је показала да патолошки ЕКГ налаз представља фактор ризика ($p = 0,002$) за интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III, што је додатно потврђено и мултиваријантном логистичком регресијом ($p = 0,004$). Они који су имали промене у ЕКГ-у имали су 10,989 (2,178-55,555) пута већу шансу за смртним исходом у току хоспиталног лечења. Досадашња испитивања су показала да у случају ретроградне дисекције могу бити захваћене коронарне артерије, што доводи до промена на ЕКГ-у и повећања срчаних ензима (85, 86, 87, 88).

Појава патолошког ЕКГ налаз код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III и негова статистички значајна повезаност са смртним исходом, може се пробати објаснити постојањем неког индиректног стрес механизма покренутог појавом акутне аортне дисекције са изненадном активацијом симпатикуса, наглим ослобађањем катехоламина који доводе до аритмије, тахикардије, спазма коронарних артерија.

Оваква активација симатикуса и ослобађање катехоламина може довести до погоршавања претходно недијагностиковане коронарне болести, са последичним смртним исходом. Стога је врло важно да при сумњи на акутну дисекцију аорте фокусирамо адекватну пажњу на ЕКГ налаз као не би дошло до пропуста у дијагнози и пратећих оболења срца.

Морфологију аорте на пријему утврђеном МСЦТ прегледом

МСЦТ за сада представља златни стандард у дијагностици и праћењу пацијената са акутном дисекцијом аорте. Сензитивност у детекцији акутне аортне дисекције која износи 93–100%, и специфичност у опсегу 94–100%, довољно говоре о супериорности МСЦТ-а. Осим постављања дијагнозе акутне аортне дисекције и њеног праћења, МСЦТ нам омогућава: адекватан увид у морфологију дисекцијом измењене аорте, детектовање узрока клинички манифестних компликација и помаже нам у доношењу одлуке о оптималном начину лечења ових пацијента.

На основу МСЦТ-а налаза можемо одредити: сегмент аорте који је захваћен дисекцијом, извршити класификацију и одредити подтипове дисекције према *De Bakey* и *Stanford* класификацији (10, 11), локализацију места на коме крвна струја улази кроз интиму (*entry*), опсег пропагације псеудолумена кроз торакоабдоминалну аорту (14) анатомске односе дисекционог *flap*-а и аортних грана (88), локализацију и број места на којим се крвна струја пробијајући интимални флап поново враћа у прави лумен (*reentry*), стање лажног лумена, иницијални дијаметар аорте, облик правог лумена, постојање интрамиралног хематома (ИМХ), постојање (ПАУ) (15), постојање УЛП.

У оквиру наше студије фокусирали смо се на следеће морфолошке карактеристике МСЦТ налаза: сегмент аорте који је захваћен дисекцијом (изнад или испод дијафрагме), врсту дисекције (статички, динамски и комбиновани облик дисекције), локализацију *entry*-ја, величина *entry*-ја, максимални дијаметар аорте, стање лажног лумена (проходан, тромбозирани и парцијално тромбозирани лажни лумен), постојања *reentry*-ја, број *reentry*-ја, облик правог лумена.

Анализа наведених МСЦТ морфолошких карактеристика акутне аортне дисекције, није показала постојање статистички значајне разлике у већини параметара који су праћени између преживелих и умрлих пацијента.

Локализација *entry*-ја представља једини параметар код кога је показана статистички значајна разлика ($p = 0,020$), што је додатно потврђено униваријантном али не и мултиваријантном логистичком регресијом. Прецизније, локализација *entry*-а на конкавитету је чешћа код преминулих пацијената (забележена код 25% од свих преминулих), док је локализација на конвекситету чешће нађена код преживелих болесника (96,3% од свих преживелих болесника). Скорашње студије које су се бавиле локализацијом интималног расцепа код акутне дисекције и нашле су да је расцеп локализован на малој кривини лука аорте, праћен већом степеном компликација и ретроградном дисекцијом (24). Објашњене се може потражити у претпоставци да уколико је интимални расцеп локализован на великој кривини супрааортне гране могу блокирати ретроградну дисекцију и самим тим спречити појаву компликација и веће смртности, што није случај уколико је расцеп локализован на малој кривини.

Величине *entry*-а је већа у просеку код болесника који нису преживели, ова разлика није статистички значајна ($p = 0,063$). Увршћивањем овог параметра у униваријантну логистичку регресију добија се статистичка значајност, која се опет губи при мултиваријантној линеарној регресији. Остаје отворено питање статистичке значајности овог параметра на већем узорку. Cut of вредност величине *entry*-а која би могла бити фактор ризика је 9,55 mm. Претходно спроведене студије су дефинисале величину интималног расцепа >10 mm, као један од најзначајнијих иницијалних фактора који су индикатори аортне дилатације (30), а самим тим и потенцијалне руптуре и повећаног морталитета. Можемо претпоставити да величина *entry*-а већа од

9,55 mm омогућава улаз велике количине крви која за последицу има потенцијалне компликације и повећани морталитет који из тога проистиче.

Облика правог лумена је на граници статистичке значајности са изгледом да би могао бити значајан на већем броју пацијената. Код умрлих болесника је чешћи елипсоидни, док је код преживелих чешћи циркуларни ($p = 0,053$) облик правог лумена. Увршћивањем овог параметра у униваријантну логистичку регресију добија се његова статистичка значајност, али при увршћивању у мултиваријантну логистичку регресију значајност се губи. Досадашња испитивања су показала да је због повећаног градијента притисака између лажног и правог лумена, псеудолумен увек већи од правог лумена. Он заузима најмање половину обима аорте вршећи притисак на прави лумен и мењајући његов обим и облик (90). У око 80% случајева, оболелих од акутне аортне дисекције тип III, забележена је постеролатерална локализација интимомедијалног флапа. Ово за последицу има да лева бубрежна артерије најчешће излази из лажног лумена, док горња мезентерична артерија и целијачни трункус најчешће излазе из правог лумена (14). Елипсоидни облик правог лумена настаје као последица разлике градијента притисака, као такав лакше може бити компримован и довести до малперфузионог синдрома и последично већег морталитета.

Уколико посматрамо три претходна параметра заједно можемо поставити следећу теорију. Локализација *entry*-а на малој кривини, чија је величина већа од 9,55 mm, омогућава улазак веће количине крви у псеудолумен, потенцијално ретроградно ширење дисекције, повећани градијент притисака између лажног и правог лумена, који доводи до мењања облика правог лумена из кружног у елипсоидни, са последичном малперфузијом, што све заједно води повећаном интрахоспиталном морталитету. Није нађена статистички значајна разлика у односу на захваћени сегмент аорте између групе преминулих и преживелих пацијента ($p = 0,231$). Претходне студије су се базирале на

иницијали дијаметар аорте у односу на касне компликације и дефинисале су локализацији интималног расцепа на торакалној аорти као један од најзначајнијих предиктора руптуре (25), а самим тим и морталитета. Резултати наше студије наводе на закључак да захваћени сегмент аорте нема утицаја на интрахоспитални морталитет.

Величина максималног дијаметра аорте је незнатно већа у групи умрлих болесника, међутим та разлика није била статистички значајна ($p = 0,903$). Опсег екстремних вредности, величине максималног дијаметра аорте, је велики у обе групе (умрли: 23,00–100,20 mm; преживели: 22,10–137,16 mm) са акцентом да је ипак већи код преживелих.

Јувонен и сарадници су показали да је иницијални дијаметар аорте фактор који је директно повезани са руптуром аорте. Поједине студије су дефинисале акутну дилатацију аорте већу од 40 mm, као један од најзначајнијих предиктора руптуре (25), а самим тим и смртности. Док су друге показале да дилатирана десцендентна аорта >6 cm утиче на интрахоспитални морталитет (11). Разлика између резултата наше студије и раније спроведених студија може се објаснити чињеницом да је наш узорак био мањи у односу на студије са којима се поредимо и да је питање, другачије статистичке значајности, на већем узорку отворено. Ово никако не значи да иницијални дијаметар треба игнорисати при анализи МСЦТ налаза, већ супротно да му треба прићи са посебном пажњом.

Наша студија није показала статистички значајну разлику у односу на постојање *reentry*-ја и броја *reentry*-ја између групе преминулих и групе преживелих пацијената.

У клиничкој пракси најчешће се пракси се срећемо са већим бројем *reentry*-ја. У случају да расцеп не постоји, дисекције дефинишемо као некомуницирајуће (91). Аутопсијске студије су показале да су дискенантне анеуризме без интималног расцепа

биле присутне у од 12% до 67% обдукованих у случају изненадне смрти (92). Већи број *reentry-ja* омогућава проток кроз лажни лумена и спречава колапс правог лумена. Међутим већи број *reentry-ja* повећава ризик од удаљених анеуризматских компликација. Проксимална локализација *reentry-ja* у односу на висцералне гране, доводи до повећања колапса правог лумена, што може упутити на размишљање да се ради о додатним интималним расцепима, а не *reentry*. Колапсу правог лумена доприносе: неадекватан број *reentry-ja*, постојање великог интималног расцепа, велики прилив у лажни лумен и ниска периферна резистенција за прави лумен. Тромбози лажног лумена доприноси мали интимални расцеп. Остаје да будућа испитивања са већим бројем испитаника дају потпунији одговор на утицај ових параметара.

Наша студија није показала статистички значајна разлика у односу на врсту дисекције (статичка, динамска и комбинована дисекције) између групе преминулих и групе преживелих пацијената. Врсте дисекције је блиско скопчане са компликацијама, те ће о овоме детаљније бити дискутовано када будемо дискутовали о компликацијама.

Наша студија није показала статистички значајну разлику у односу на стање лажног лумена (проходан, тромбозирани и парцијално тромбозирани лажни лумен) између групе преминулих и групе преживелих пацијената.

Јувонен и сарадници нису показали да проходан лажни лумен представља предиктор руптуре. Marui и сарадници су дефинисале проходан лажни лумен, као један од најзначајнијих предиктора руптуре (25). Одсуство протока у лажном лумену код чак 55% болесника у студији Јувонена може имплицирати да се вероватно радило о интрамуралним хематомима. Проходан лажни лумен је праћен порастом пречника аорте од 3,3 mm/годишње, док је у случају тромбозираних лажних лумена годишњи пораст 1,4 mm. Такође, брзина раста дијаметра торакалне аорте је значајно већа у поређењу са абдоминалном аортом (4,1 наспрам 1,2 mm/годишње) (26). Парцијално

тромбозирани лумен је независни предиктор касног морталитета због тога што тромбозирање *reentry*-ја смањује *out flow* што доводи до пораста притиска у лажном лумену и касних компликација (27). Тромбозирани лажни лумен са постојањем УЛП представља још један предиктор касних компликација и морталитета (28). Magui и сарадници су дефинисали један од најзначајнијих иницијалних фактора који су индикатори аортне дилатације: лажни лумен већи од 22 mm, пораст притиска у проходном лажном лумену индекс фузиформне дилатације проксималне десцендентне аорте ($>0,64$) (30). Видимо да су се претходне студије махом фокусирале на утицај стања лажног лумена на касно преживљавање. Питање статистичке значајности овог параметра треба да продубе будућа истраживања са већим бројем испитаника.

Компликације

Највећи број пацијената са акутном дисекцијом тип III њих око 80% пролази без компликација. Преосталих 15–20% случајева представљају компликоване дисекције. Компликоване дисекције праћене су: руптуром, претећом руптуром, малперфузијом, континуираним болом, рефрактарном хипертензијом те захтевају неки вид агресивног хирушког или ендоваскуларног лечења (22). Некомпликоване дисекције се данас третирају конзервативно. „Смртоносну тријадну“ као независне предикторе интрахоспиталног морталитета код дисекција тип III поред шокног стања, одсуства бола у грудима и леђима на пријему чини и захваћеност грана аорте (11). Претходно је напоменуто да је *Michigan* (21) класификација базирана на анатомским односима дисекционог *flap*-а и аортних грана. Према овој класификацији разликују се: статичка опструкција, динамска опструкција и комбиновани облик. Код статичке опструкције дисекциони флап захвата исходиште грана аорте. У Динамској опструкцији дисекциони флап проминира у лумен аортне гране као завеса. Динамска опструкција је у преко 80% случајева одговорна за настанак малперфузије, компромитујући проток кроз гране аорте. Степен динамске опструкције зависи од величине интималног расцепа, броја *reentry*-ја и повећаног *outflowa* проузрокованог смањењем периферног отпора. Уколико се истовремено испоље карактеристике статичке и динамске опструкције говоримо о комбинованој опструкцији. Комбиновани облик може довести до опструкције протока у гранама аорте са последичном тромбозом правог лумена у дисталним сегментима (21).

У оквири наше студије испитани су следеће компликације: исхемија кичмене мождине, акутна ренална инсуфицијенција, мезентерична исхемија/инфаркт, исхемија доњих екстремитета, хипертензија рефарактарна на терапију, као и хипотензија/шок која је претходно описана у симптоматологији. Претходно је напоменуто да је студија испитивала и врсту дисекције.

Утврђена је статистички значајна разлика у учесталости компликација код ове две група болесника током болничког лечења. Прецизније идентификована је средње јака корелација ($r = 0,439$, $p < 0,001$) између исхода лечења и појаве компликација. Оне су биле значајно чешће код болесника који су егзистирали у односу на оне који су преживели (92,6%:55%; $p = 0,001$). Најчешће је то била исхемија доњих екстремитета код умрлих (6 болесника или 30% од свих умрлих), док је код преживелих то била акутна ренална инсуфицијенција (3 болесника или 5,6% од свих преживелих). Ако се упореде дистрибуције компликација у односу на исход лечења, једино је нађена статистички значајна разлика у фреквенцији исхемије доњег екстремитета, која је чешћа код умрлих у односу на преживеле (30%:3,7%; $p = 0,005$). Униваријантна логистичка регресија је такође показала да појава компликације, са акцентом на исхемију доњих екстремитета, представља фактор ризика за интрахоспитални морталитет. Мултиваријантном логистичком је додатно потврдила да појава неке од компликација током лечења акутне дисекције аорте тип III ($B = 3,272$; $p = 0,039$), представља предиктор интрахоспиталног морталитета. Пацијенти коју су имали неку од компликација током интрахоспиталног лечења имали су чак 26,351 (1,184-586,479) пута већу шансу за смртним исходом. Претходно је потврђено да компликације у којима су захваћене гране аорте представљају предикторе интрахоспиталног морталитета (11). Новина коју доноси наша студија је да исхемија доњих екстремитета може престављати предиктор интрахоспиталног морталитета. Механизам који доноси

до оваквог стања може се тражити у претпоставци да се у случају исхемије доњег екстремитета и спроведене терапије (о чему ће бити речи у даљем тексту) долази до промене хемодинамике у проксималним сегментима дисекцијом измењене аорте што за последици има малперфузиони синдром за кога смо претходно рекли да представља предиктор интрахоспиталног морталитета.

Третман

Животно угрожавајуће компликације које се јављају код 15–20% пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III (22) представљају велику опасност по пацијенте и велики изазов за хируршки тим. Један од основних задатака је превенирати појаву ових компликација агресивном медикаментозном контролом хипертензије. Уколико се постави сумња на дисекцију аорте, обавезно је пре спровођења МСЦТ прегледа, искључити бета блокаторе из терапије, како би могао дијагностиковати и динамски тип дисекције. Уколико се ово не уради, могуће је превидети дисекцију са свим катастрофалним последицама које то носи. Иако је третман акутне некомплицоване тип III дисекције најчешће медикаментозан, одређени број случајева захтева хируршки или ендоваскуларни третман (7). Индикације за оперативни третман дисекције тип III су: руптура, неконтролисана хипертензија и континуирани бол упркос свој примењеној антихипертензивној и аналгетској терапији, ретроградна дисекција, малперфузија, рапидни пораст дијаметра аорте потврђен учесталим МСЦТ налазом, акутна промуклост услед компресије на *n. laringeus recurens* (14).

У оквиру наше студије испитивани су следећи видови третмана: медикаментозни третман, перкутане процедуре (стент, фенестрација), оперативно лечења (ресекција торакалне/абдоминалне аорте, аксилофеморални бајпас, феморо-феморални бајпас, фенестрација, бајпас процедуре између завршних грана аорте и висцералних грана аорте), конверзија третмана.

Што се тиче предузете терапије наша студија је показала да је медикаментозни третман спроведен код 11(55,0%) преминулих пацијента и 45(83,3%) преживелих пацијената. Перкутана процедура није примењивана код преминулих пацијената, док су 2 (3,7%) преживелих пацијента били подвргнути овом виду третмана. Оперативно лечење је спроведено код 9 (45,0%) преминулих пацијента и 6 (11,1%) преживелих

пацијента. Конверзија третмана није била спроведена код преминулих док је код преживелих спроведена само у 1 (1,9%) случају. Од оперативних процедура аксило-феморални by-pass није спроведен ни код једног пацијента из обе групе, ресекција торакалне аорте спроведена је код 1 (5,0%) преминулог пацијента и 1 (1,9%) преживелог пацијента, феморо-феморални by-pass је спроведен код 6 (30,0%) преминулих и 3 (5,6%) преживелих пацијената, by-pass arteria iliaca externa – arteria renalis lateris dextri је спроведена код 1 преминулог (5,0%) и 2 (3,7%) преживела пацијента, фенестрација није спроведена ни код једног пацијента из обе групе, ресекција торакалне аорте и фенестрација је спроведена код 1 (5%) преминулог пацијента док у групи преживелих није спроведен овај оперативни захват. Утврђена је статистички значајна разлика у примењеном третману. Код болесника који су умрли значајно је чешће примењено оперативно лечење у односу на оне који су преживели болничко лечење (45%:11,1%; $p = 0,012$). Код преживелих медикаментозна терапија је предузимана значајно чешће него код умрлих болесника (83,3%:55%; $p = 0,012$). Што се тиче врсте предузетих оперативних процедура, такође је нађена значајна разлика између ове две посматране групе болесника. Међутим, ако се посматрају само болесници код којих је предузета нека врста оперативног захвата (9 болесника који су умрли и 6 болесника који су преживели), онда није нађена значајна разлика, иако је у обе групе најчешће рађен феморо-феморални by-pass (умрли 66,7% : преживели 42,9%; $p = 0,536$).

Лансман и сарадници су публиковали десетогодишње преживљавање од 57% након хирургије акутне дисекције тип Б без интрахоспиталног морталитета (37). Са друге стране, у скорашњој ИРАД (93) студији опсервирано је 476 болесника због дисекције тип Б од чега је 82 (17.2%) третирано хируршки. Ресекцији проксималне десцендентне аорте подвргнуто је 70% пацијената, 21% парцијалној ресекцији лука, а 8% комплетној

замене аортног лука. Интрахоспитални морталитет износио је 29,3%, а највећи је био у групи болесника који су оперисани унутар прва 24 сата. У другој студији на 22 болесника који су оперативно третирани, спинална исхемија је настала код 32% болесника, док је дисекција тип Б означена као значајан предиктор настанка постоперативног неуролошког дефицита (94). *Tsai* и сарадници су нашли да је трогодишње преживљавање медикаментозно третираних болесника било 77,6%, а хируршки третираних 82,8% (95).

Основни циљеви ендоваскуларног третмана (ТЕВАР) дисекције торакалне аорте су: препокривање проксималног интималног расцепа; реекспанзија правог лумена са рестаурацијом протока кроз висцералне крвне судове и облитерација лажног лумена. Све ово води „излечењу“ аорте које се зове аортно ремоделовање. Самим тим, касне компликације дисекције су сведене на минимум или потпуно избегнуте.

Скорашња метаанализа публикованих серија стент графта код дисекција пре 2005. године идентификовала је 609 пацијената са успешношћу процедуре од 98,2%. тридесетодневни морталитет је износио 5,3% и био је три пута већи код пацијената са акутном дисекцијом. Процент неуролошких компликација је износио 2,9% (96). Кинеска студија је пратила 63 болесника који су се подвргли стент процедури због акутне дисекције унутар 14 дана од почетка симптома. Њихов проценат успешности износио је 95,2%, са тридесетодневним морталитетом од 3,2%. Тромбоза лажног лумена је током једногодишњег праћења постигнута у 98,4% (97). Сви ови резултати показују да стент графт третман има задовољавајуће резултате код акутне компликоване дисекције тип Б. Међутим, ови подаци су недовољни да помогну у креирању алгорита лечења код болесника са некомпикованом дисекцијом, за које се зна да се третирају медикаментозно и да су рани резултати задовољавајући, али и да су касне компликације најчешће неизбежне. Да би се ова проблематика разјаснила у

Европи је креирана *Investigations of stent grafts in acute dissection* (ИНСТЕАД) (98) проспективна рандомизована, мултицентрична студија, која је поредила стент графт са медикаментозном терапијом код, некомплицоване дисекције тип Б у субакутној фази (2–52 недеље). Пацијенти су рандомизовани две недеље од почетка симптома. Међутим, пацијенти са раним компликацијама, који би имали највише користи од интервенције су искључени из студије. Истраживачи нису нашли значајну разлику у тридесетодневном морталитету између ове две групе. Једногодишњи морталитет је био већи у ТЕВАР групи (8,6% наспрам 3%) као последица перипроцедуралне стопе морталитета од 3% што није било статистички значајно. Након две године праћења, разлике такође, није било. Оно што охрабрује у овој студији је успешност аортног ремоделовања, чак 90% болесника је након једне године имало тромбозирани лажни лумен, што је значајно више него у групи медикаментозно третираних болесника.

Друга, *Acute Dissection: Stent graft OR Best medical therapy* (АДСОРБ) (99) студија која је у току иницирана је да би се утврдило да ли постоји разлика у стентовању болесника унутар 14 дана од настанка акутне некомплицоване дисекције тип Б у поређењу са најбољом медикаментозном терапијом. Обзиром да је студија иницирана пре више од 10 година појавили су се многобројни проблеми, а и квалитет очекиваних резултата се доводи у питање. Суштина питања је да ли стент графтом унутар 14 дана од некомплицоване дисекције тип Б можемо смањити тренутни интрахоспитални морталитет од 13% који постижемо најбољом медикаментозном терапијом. Резултати тек треба да се виде, али на основу начина на који је студија креирана, као и на њене примарне циљеве, питање је да ли ће она моћи да одгонетне како најбоље да третирамо некомплицоване тип Б дисекције.

Посебан осврт на феморо-феморални by-pass као фактор ризика за интрахоспитални морталитет

Једна од компликација акутне аортне дисекције тип III је и исхемија доњих екстремитета (22). Претходно смо описали могуће видове лечења свих компликација, па и ове (7, 14, 37, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99). У оквиру наше студије видимо да је феморо-феморални by-pass метода избора за лечење исхемије доњих екстремитета. Нису забележене претходне студије које су испитивале утицај феморо-феморалнg by-pass на преживљавање код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III.

Кад се издвоје само болесници са урађеним феморо-феморалним by-pass-ом, њих укупно 9 (6 умрлих и 3 преживела), и упореде се сви праћени параметри у односу на исход лечења ових болесника, добијају се следећи резултати. Умрли су били просечно стари $57,50 \pm 4,85$, док су преживели били стари $50,00 \pm 7,21$, и ова разлика није била статистички значајна ($p = 0,167$). Сви болесници су били мушког пола, осим једног који је преживео и који је био женског пола ($p = 0,708$). Хипертензија је била присутна код свих умрлих болесника, док се није јавила само код једног преживелог ($p = 0,708$).

Од осталих коморбидитета периферна артеријска болест, исхемијска болест срца, хронична опструктивна болест плућа, хронична бубрежна инсуфицијенција и претходна анеуризма аорте су се јавиле само код по једног умрлог болесника ($p = 1,000$). Што се тиче симптоматологије, шок се јавио код 3 болесника која су егзистирала, док се није јавио код оних који су преживели ($p = 0,453$). Хипертензија се јавила код 3 умрла и 2 преживела, али разлика није била значајна ($p = 1,000$).

Олигурију или анурију су имала само два пацијента која су егзистирала ($p = 0,777$). Што се тиче дијагностике, патолошки РТГ грудног коша нађен је само код једног који је егзистирао ($p = 1,000$), док је патолошки ЕКГ нађен код два са смртним исходом ($p =$

0,777). Сви болесници из обе групе су имали захваћен сегмент аорте испод дијафрагме. Код свих се радило о динамској анеуризми осим код једног преживелог болесника са комбинованим типом дисекције ($p = 0,708$). Код преживелих се искључиво радило о локализацији *entry*-а на конвекситету, док је код умрлих пола било на конвекситету а пола на конкавитету ($p = 0,453$). Сви су имали проходан лажни лумен осим једног који је умро са парцијално тромбозираним луменом ($p = 1,000$). Што се тиче *reentry*-а код умрлих је било 2 болесника са једним, три са више, док један болесник није имао *reentry*. Код преживелих је био један са једним а два болесника са више ($p = 0,741$). Што се тиче величине *entry*-а, код умрлих је била $12,05 \pm 7,65$ mm, док је код преживелих била $10,93 \pm 8,13$ mm ($p = 0,905$). Максимални дијаметар аорте је био код умрлих $39,99 \pm 27,27$ mm, док је код преживелих био $34,20 \pm 7,47$ mm ($p = 0,714$). Сви су имали елипсоидни облик правог лумена. Сви умрли су користили Б блокаторе, док од преживелих само један, док 2 нису користила ($p = 0,156$). Компликације су се јавиле код 5 са смртним и 2 са преживелим исходом ($p = 1,000$). Од компликација код умрлих се јавила акутна ренална инсуфицијенција код 2 болесника, док код живих није био ни један случај ($p = 0,777$). Хипертензија рефракторна на терапију била присутна само код једног преживелог болесника ($p = 0,708$).

Претходно је напоменуто да исхемија доњих екстремитета може представљати предиктор интрахоспиталног морталитета и да је као метода избора за збрињавање овог стања коришћен феморо-феморални *bypass*. Механизам који доводи до појаве смртог исхода код ових пацијената може се тражити у претпоставци да се у случају исхемије доњег екстремитета и лечења феморо-феморални *bypass*-ом долази до хемодинамских промена у проксималним сегментима дисекцијом измењене аорте што

за последици има малперфузиони синдром за кога смо претходно рекли да представља предиктор интрахоспиталног морталитета.

Из свега горе наведеног можемо сматрати да су одговарајућа селекција пацијента, правовремена и адекватна терапија представљају кључ успеха у смањењу интрахоспиталног морталитета код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III.

ЗАКЉУЧАК

С обзиром на комплексност клиничке презентације, дијагностике, високог интрахоспиталног морталитета, одлуке о начину лечења, потреба за идентификацијом већег броја фактора ризика, којим би се издвојили болесници са повећаним ризиком за интрахоспитални морталитет је неоспорна. Константан развој дијагностичких процедура, адекватнији увид у етиопатогенезу болести, као и патофизиологију дисекције, поред постојећих, омогућили су испитивање нових фактора ризика који су повезани са интрахоспиталним морталитетом: локализација *entry*-ја, величина *entry*-ја, стање лажног лумена, постојање *reentry*-ја, њихов број, постојање *ulcus like projection*, постојање статичке и/или динамске дисекције. Ово испитивање ставља нови фокус на МСЦТ, који је до сада коришћен као метода за дијагностиковање и праћење, као методу којом се откривају и фактори ризика за интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном тип III дисекцијом и поставља питање о адекватном одабиру третмана ових пацијента (медикаментозни третман или TEVAR).

Наша студија је као циљеве поставила: идентификацију фактора ризика за интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III, испитивање да ли иницијални дијаметар аорте након дисекције, локализација *entry*-ја, величина *entry*-ја, стање лажног лумена, постојање *reentry*-ја, њихов број, облик правог лумена, утичу на интрахоспитални морталитет, код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III, испитати да ли примена феморо-феморалног бајпаса у циљу спасавања доњег екстремитета повећава постоперативни морталитет, код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.

Радне хипотезе у студију биле су: да иницијални дијаметар аорте већи од 6 cm, локализација *entry*-ја, величина *entry*-ја, број *reentry*-ја, стање лажног лумена и облик

правог лумана утичу на интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III, да примена феморо-феморалног бајпаса утиче на интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III, да је интрахоспитални морталитет код болесника са статичким типом дисекције аорте тип III већи у поређењу са болесницима са динамским типом дисекције тип III.

Према нашој студији шок, патолошки ЕКГ, локализација *entry*-а малој кривини, величина *entry*-а преко 9,55 mm, елипсоидни облик правог лумена, постојање компликација са акцентом на исхемију доњих екстремитета, оперативно лечење феморо-феморалним бајпасом, локализација *entry*-а на малој кривини код пацијената третираних феморо-феморалним бајпасом могу представљати факторе ризика за интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III. Са сигурношћу је доказано да патолошки ЕКГ и постојање неке од компликација утиче на интрахоспитални морталитет. Нажалост, студија није показала да су остали испитивани фактори као и МСЦТ параметри фактори ризика за интрахоспитални морталитет.

Од радних хипотеза потврђене су оне које говоре у прилог да: локализација *entry*-ја, величина *entry*-ја, облик правог лумана, примена феморо-феморалног бајпаса утиче на интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III. Остале су одбачене.

У стручној пракси добијени резултати имају значаја у идентификацији високоризичних болесника, којима је потребна додатна пажња и нега, као и одабир адекватнијег начина лечења за болеснике са повећаним ризиком од интрахоспиталног морталитета. Добијени резултати би требало значајно да смање интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III који се тренутно износи 13%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kumar V, Clark L. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, seventh edition. Elsevier,2005:532-534.
2. Sebastià C, Pallisa E, Quiroga S, Alvarez-Castells A, Dominguez R, Evangelista A. Aortic dissection: diagnosis and follow-up with helical CT. Radiographics. 1999;19(1):45-60.
3. Macura KJ, Corl FM, Fishman EK, Fishman EK, Bluemke DA. Pathogenesis in acute aortic syndromes: aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating atherosclerotic aortic ulcer. AJR Am J Roentgenol. 2003;181(2):309-16.
4. <http://www.iradonline.org/images/aorta-layers.gif>
5. Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L, Szép L. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection: a population-based longitudinal study over 27 years. Chest. 2000;117:1271–1278.
6. Patel AY, Eagle KA, Vaishnava P. Acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. Ann Cardiothorac Surg.2014;3(4):368-374.
7. Fattori R, Tsai TT, Myrmel T, Evangelista A, Cooper JV, Trimarchi S, Li J, Lovato L, Kische S, Eagle KA, Isselbacher EM, Nienaber CA. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option? A report from the International Registry of Acute Aortic Dissection. JACC Cardiovasc Interv.2008;1:395-402.

8. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, Eagle KA, Mehta RH, Nienaber CA, Pape LA; International Registry of Aortic Dissection (IRAD). Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol.*2004;43:665–669.
9. Mehta RH, Manfredini R, Hassan F, Sechtem U, Bossone E, Oh JK, Cooper JV, Smith DE, Portaluppi F, Penn M, Hutchison S, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA; International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation.*2000;106:1110–1115.
10. Fuster V, Halperin JL. Aortic dissection: a medical perspective. *J Card Surg.*1994;9:713–728.
11. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissection. *Am Thorac Surg.*1970;10:237–247.
12. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley MJ. Aortic dissection. *N Engl J Med.*1987;317:1060–1067.
13. http://www.surgicalnotes.co.uk/files/images/a_dissection.gif
14. Lansman SL, Raissi S, Ergin MA, Griep RB. Urgent operation for acute transverse aortic arch dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.*1989;97:334–341.
15. Lars G. Svensson, Sherif B. Labib, Andrew C. Eisenhauer and John R. Butterly Elude Current Imaging Techniques Intimal Tear Without Hematoma: An Important Variant of Aortic Dissection That Can elude current imaging techniques. *Circulation.*1999;99(10):1331-1336.

16. Von Kodolitsch Y, Nienaber CA. Penetrating ulcer of the thoracic aorta: natural history, diagnostic, and prognostic profiles. *Z Kardiol.*1998;87(12):917–927.
17. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/41/2873/F5.large.jpg>
18. <http://www.annalscts.com/article/viewFile/4169/html/22100>
19. <http://www.annalscts.com/article/viewFile/4169/html/22101>
20. <http://www.annalscts.com/article/viewFile/4169/html/22102>
21. Hughes GC, Andersen ND, McCann RL. Management of acute type B aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3):202-207
22. Coady MA, Ikonomidis JS, Cheung AT, Matsumoto AH, Dake MD, Chaikof EL, Cambria RP, Mora-Mangano CT, Sundt TM, Sellke FW; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and Council on Peripheral Vascular Disease. Surgical management of descending thoracic aortic disease: open and endovascular approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.*2010;121:2780-2804.
23. Dake MD, Thompson M, van Sambeek M, Vermassen F, Morales JP; DEFINE Investigators. DISSECT: a new mnemonic-based approach to the categorization of aortic dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*2013;46:175-190.
24. Weiss G, Wolner I, Folkmann S, Sodeck G, Schmidli J, Grabenwöger M, Carrel T, Czerny M. The location of the primary entry tear in acute type B aortic dissection affects early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.*2012;42(3):571-576.

25. Marui A, Mochizuki T, Mitsui N, Koyama T, Kimura F, Horibe M. Toward the best treatment for uncomplicated patients with type B acute aortic dissection: a consideration for sound surgical indication. *Circulation*.1999;100(2):275-280.
26. Sueyoshi E, Sakamoto I, Hayashi K, Yamaguchi T, Imada T. Growth rate of aortic diameter in patients with type B aortic dissection during the chronic phase. *Circulation*. 2004;110(2):256-261.
27. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Myrmel T, Meinhardt G, Cooper JV, Smith DE, Suzuki T, Fattori R, Llovet A, Froehlich J, Hutchison S, Distant A, Sundt T, Beckman J, Januzzi JL Jr, Isselbacher EM, Eagle KA; International Registry of Acute Aortic Dissection. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med*.2007;357:349-359.
28. Miyahara S, Mukohara N, Fukuzumi M, Morimoto N, Murakami H, Nakagiri K, Yoshida M. Long-term follow-up of acute type B aortic dissection: Ulcer-like projections in thrombosed false lumen play a role in late aortic events. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:25-31.
29. Ergin MA, Philips RA, Gall JD, Lansman SL, Mendelson DS, Quintana CS, Griep RB. Significance of distal false lumen after type A dissection repair. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:820-824.
30. Marui A, Mochizuki T, Koyama T, Mitsui N. Degree of fusiform dilatation of the proximal descending aorta in type B acute aortic dissection can predict late aortic events. *J Thorac Cardiovasc Surg*.2007;134:1163-1170.
31. http://cdn.agilitycms.com/applied-radiology/MediaGroupings/528/Shiau_figure08.jpg

32. http://www.radiologyassistant.nl/data/bin/w440/a5097977405a42_cobweb.jpg
33. <http://www.aaemrsa.org/communication/modernresident/2012/images/feb-mar-scan1-lg.jpg>
34. <http://pmj.bmj.com/content/86/1013/165/F19.large.jpg>
35. <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/406/630/ar2909.01.gotw.fig17a.jpg>
36. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, Cooper JV, Januzzi JL Jr, Braverman AC, Montgomery DG, Fattori R, Pape L, Harris KM, Booher A, Oh JK, Peterson M, Ramanath VS, Froehlich JB; IRAD Investigators.. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol.* 2012;109:122-127.
37. Lansman SL, Hagl C, Fink D, Galla JD, Spielvogel D, Ergin MA, Griep RB. Acute type B aortic dissection: surgical therapy. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1833-1835
38. Rousseau H, Verhoye J-P, Heautot J-F, editors. *Thoracic Aortic Diseases.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2006.
39. <http://www.annalscts.com/article/viewFile/4169/html/22106>
40. <http://www.annalscts.com/article/viewFile/4169/html/22107>
41. <http://www.annalscts.com/article/viewFile/4169/html/22108>
42. Borst HG. *Surgical treatment of aortic dissection.* New York, Churrill Livingstone; 1996.

43. Panneton JM, Teh SH, Cherry Jr KJ, Hofer JM, Gloviczki P, Andrews JC, Bower TC, Pairolero PC, Hallett JW Jr. Aortic fenestration for acute or chronic aortic dissection: an uncommon but effective procedure. *J Vasc Surg* 2000; 32:711-721.
44. <http://circ.ahajournals.org/content/120/25/2519.figures-only>
45. Rousseau H, Verhoye J-P, Heautot J-F, editors. *Thoracic Aortic Diseases*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer;2006.
46. Slonim SM, Miller DC, Mitchell RS, Mitchell RS, Semba CP, Razavi MK, Dake MD. Percutaneous balloon fenestration and stenting for life-threatening ischemic complications in patients with acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117:1118-1126.
47. Williams JB, Andersen ND, Bhattacharya SD, Scheer E, Piccini JP, McCann RL, Hughes GC. Retrograde ascending aortic dissection as an early complication of thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg*.2012; 55(5):1255-1262.
48. Hughes GC, Andersen ND, McCann RL. Management of acute type B aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*.2013;145(3):202-207
49. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and

- Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851-906
50. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012;379:1341-51
51. Miyahara S, Mukohara N, Fukuzumi M, Morimoto N, Murakami H, Nakagiri K, Yoshida M. Long-term follow-up of acute type B aortic dissection: ulcer-like projections in thrombosed false lumen play a role in late aortic events. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(2):e25-31
52. Meyer MR1, Fredette NC, Howard TA, Hu C, Ramesh C, Daniel C, Amann K, Arterburn JB, Barton M, Prossnitz ER. G Protein-coupled Estrogen Receptor Protects from Atherosclerosis. *Sci Rep.* 2014;23:4:7564
53. De Andrade CM, Bianchini FJ, Rey FM, Fonseca MJ, Toloí MR Effects of an aglycone-rich biotransformed soybean extract in human endothelial cells. *Climacteric.*2014;20:1-5
54. Grimaldi V, Vietri MT, Schiano C, Picascia A, De Pascale MR, Fiorito C, Casamassimi A, Napoli C. Epigenetic reprogramming in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.*2015;17(2):476
55. Kong BS, Cho YH, Lee EJ. G Protein-Coupled Estrogen Receptor-1 Is Involved in the Protective Effect of Protocatechuic Aldehyde against Endothelial Dysfunction. *PLoS One.*2014;20(11):9
56. Dos Santos RL, da Silva FB, Ribeiro RF, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.*2014;18(2):89-103.
57. Haider M, Rizvi M, Malik A, Azam M, Rabbani MU. Acute and chronic Chlamydia pneumoniae infection and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *J Infect Dev Ctries.*2012;5:580-586.

58. Xiong F, Zhao JC. Quantification and location of Chlamydia pneumoniae-specific antigen in the walls of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.*2011;25:256-263.
59. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease.*Blood.*2010;115:4635–4643.
60. Ohira T, Cushman M, Tsai MY, Zhang Y, Heckbert SR, Zakai NA, Rosamond WD, Folsom AR. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *J Thromb Haemost.*2007;5:1455–1461
61. Sari I, Ozer O, Davutoglu V, Gorgula S, Eren M, Aksoy M. ABO blood group distribution and major cardiovascular risk factors in patients with acute myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis.*2008;19:231–234
62. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood group and vascular disease: a systematic review and met-analysis. *J ThrombHaemostsis.*2008;6:62–69
63. Rodríguez-Saldaña J, Rodríguez-Flores M, Cantú-Brito C, Aguirre-Garcia J. A pathological study of the epidemiology of atherosclerosis in Mexico city. *Cardiol Res Pract.*2014;2014:264205
64. Spescha RD, Glanzmann M, Simic B, Witassek F, Keller S, Akhmedov A, Tanner FC, Lüscher TF, Camici GG. Adaptor protein p66 (Shc) mediates hypertension-associated, cyclic stretch-dependent, endothelial damage. *Hypertension.*2014;64(2):347-53.
65. Trpkovic A1, Resanovic I, Stanimirovic J, Radak D, Mousa SA, Cenic-Milosevic D, Jevremovic D, Isenovic ER. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.*2014;24:1-16

66. Wang Q, Yang M, Xu H, Yu J. Tetrahydrobiopterin improves endothelial function in cardiovascular disease: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.*2014;2014:850312
67. No authors listed. Analysis of 24-hour blood pressure profile, heart rate variability and carotid atherosclerosis in hypertensive patients among native and nonnative population living in Yamalo-Nenets autonomous district. *Kardiologia.* 2014;54(8):32-36.
68. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet.*2008;372:55–66.
69. 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
70. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet.*2008;372:55–66.
71. Jonker FH, Patel HJ, Upchurch GR, Williams DM, Montgomery DG, Gleason TG, Braverman AC, Sechtem U, Fattori R, Di Eusanio M, Evangelista A, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA, Trimarchi S. Acute type B aortic dissection complicated by visceral ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; S0022-5223(14):01788-7.
72. Tolenaar JL1, Froehlich W1, Jonker FH1, Upchurch GR Jr1, Rampoldi V1, Tsai TT1, Bossone E1, Evangelista A1, O’Gara P1, Pape L1, Montgomery D1, Isselbacher EM1, Nienaber CA1, Eagle KA1, Trimarchi S2. Predicting in-hospital mortality in acute type B aortic dissection: evidence from International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation.*2014;130(11):45-50
73. Hanna JM, Andersen ND, Ganapathi AM, McCann RL, Hughes GC. Five-year results for endovascular repair of acute complicated type B aortic dissection. *J Vasc Surg.*2014;59(1):96-106.

74. Erbel R., Alfonso F., Boileau C. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*. 2001;22:1642–1681
75. Luo J.L., Wu C.K., Lin Y.H. Type A aortic dissection manifesting as acute myocardial infarction: still a lesson to learn. *Acta Cardiol*. 2009;64:499–504
76. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular angiography and interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:e27–e129
77. Choi C.H., Park C.H., Park K.Y. Acute type a aortic dissection initially diagnosed with myocardial infarction. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;45:424–425
78. Kamp T.J., Goldschmidt-Clermont P.J., Brinker J.A., Resar J.R. Myocardial infarction, aortic dissection, and thrombolytic therapy. *Am Heart J*. 1994;128:1234–1237
79. Blankenship J.C., Almquist A.K. Cardiovascular complications of thrombolytic therapy in patients with a mistaken diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1579–1582
80. Lee C.H., Lim J. Type A aortic dissection: a hidden and lethal cause for failed thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Heart*. 2007;93:825
81. Tsigkas G., Kasimis G., Theodoropoulos K. A successfully thrombolysed acute inferior myocardial infarction due to type A aortic dissection with lethal

- consequences: the importance of early cardiac echocardiography. *J Cardiovasc Surg.*2011;6:101
82. Koracevic G.P. Prehospital thrombolysis expansion may raise the rate of its inappropriate administration in ST-elevation acute myocardial infarction induced by aortic dissection. *Am J Emerg Med.* 2013;31:628–629
83. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283:897–903
84. Zheng Z, Ye Z, Huang Y, Xu J, Cai R, Zhan H. A case report of acute myocardial infarction concomitant with Stanford type B aortic dissection. *Journal of Cardiovascular Disease Research* 2013;4(4):251-253
85. Lee S.I., Pyun S.B., Jang D.H. Dysphagia and hoarseness associated with painless aortic dissection: a rare case of cardiovascular syndrome. *Dysphagia.* 2006;21:129–132.
86. Cardozo C., Riadh R., Mazen M. Acute myocardial infarction due to left main compression aortic dissection treated by direct stenting. *J Invasive Cardiol.*2004;16:89–91
87. Chamnarnphol N., Cheewatanakornkul S., Wisaratapong T. Coronary spasm due to type A aortic dissection complicated by hemopericardium: a case report of another possible cause of coronary malperfusion. *Intern Med.* 2010;49:829–831
88. Goran K.P. Suggestion to list acute aortic dissection as a possible cause of type 2 myocardial infarction (according to the universal definition) *Eur Heart J.*2008;29:2819–2820
89. Patel AY, Eagle KA, Vaishnava P. Acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute AorticDissection. *Ann Cardiothorac Surg.*2014;3(4):368-374

90. Santi Trimarchi, Frederik H. W. Jonker, Guido H. W. van Bogerijen, Jip L. Tolenaar, Frans L.Moll, Martin Czerny, Himanshu J. Patel .Predicting aortic enlargement in type B aortic dissection. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3(3):285-291
91. Erbel R, Oelert H, Meyer J, Puth M, Mohr-Katoly S, Hausmann D, Daniel W, Maffei S, Caruso A, Covino FE. Influence of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography.*Circulation.*1993;87:1604–1615
92. Krukenberg E. Beiträge zur Frage des Aneurysma dissecans. *Allg Path.*1920;67:329–351.
93. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmel T, Suzuki T, Bossone E, Tolva V, Deeb MG, Upchurch GR Jr, Cooper JV, Fang J, Isselbacher EM, Sundt TM 3rd, Eagle KA; IRAD Investigators. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.*2006;114(1):357-364
94. Safi HJ, Miller CC, Reardon MJ, Iliopoulos DC, Letsou GV, Espada R, Baldwin JC. Operation for acute and chronic aortic dissection: recent outcome in regard to neurologic deficit and early death. *Ann Thorac Surg.*1998;66:402-411.
95. Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S, Isselbacher E, Myrmel T, Evangelista A, Hutchison S, Sechtem U, Cooper JV, Smith DE, Pape L, Froehlich J, Raghupathy A, Januzzi JL, Eagle KA, Nienaber CA; International Registry of Acute Aortic Dissection. Long-term survival in patients presenting with type B acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation.*2006;114:2226-2231

96. Eggebrecht H, Nienaber CA, Neuhauser M, Baumgart D, Kische S, Schmermund A, Herold U, Rehders TC, Jakob HG, Erbel R. Endovascular stent-graft placement in aortic dissection: a meta-analysis. *Eur Heart J*.2006;27:489-498
97. Xu SD, Huang FJ, Yang JF, Li ZZ, Wang XY, Zhang ZG, Du JH. Endovascular repair of acute type B aortic dissection: early and mid-term results. *J Vasc Surg* 2006; 43:1090-1095
98. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, Kische S, Fattori R, Rehders TC, Kundt G, Scheinert D, Czerny M, Kleinfeldt T, Zipfel B, Labrousse L, Ince H; INSTEAD Trial. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: The investigation of stent grafts in aortic dissection (INSTEAD) trial. *Circulation*. 2009;120(25):2519-2528
99. Brunkwall J, Lammer J, Verhoeven E, Taylor P.ADSORB: a study on the efficacy of endovascular grafting in uncomplicated acute dissection of the descending aorta.*Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44(1):31-36