



**Ю. А. Іванів, Н. В. Лозинська, І. Ю. Іванів**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Приховані патологічні зміни висхідного відділу аорти у близьких родичів осіб, що мають двостулковий аортальний клапан

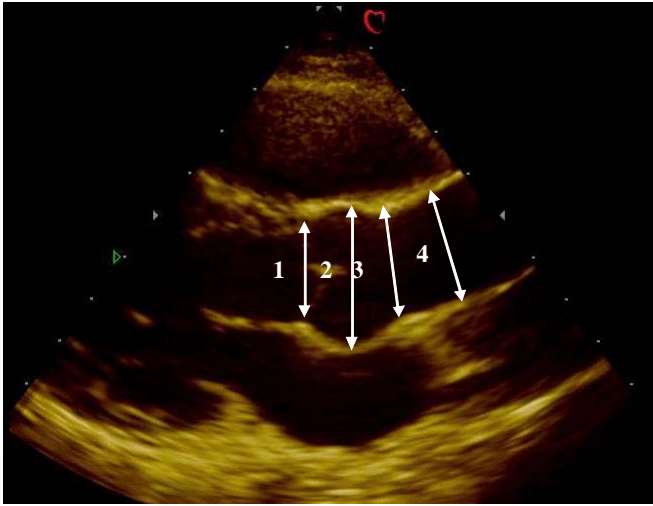
**Вступ.** Двостулковий клапан аорти (ДКА) – поширена структурна аномалія серця, яка трапляється з частотою 0,9–1,5 % у загальній популяції [2, 5]. Як звичайно, така особливість будови клапана поєднується з розширенням висхідного відділу аорти [1, 9]. Однак ступінь дилатації аорти переважно не відповідає тяжкості розладів функції клапана [11]. У багатьох дослідженнях наголошують, що в осіб з ДКА пружні властивості проксимального відділу аорти суттєво знижені [3, 12]. Це можна пояснити тим, що генетичний дефект, через який формується ДКА, відповідальний і за дилатацію кореня аорти [7, 8].

Аналіз родоходу осіб з ДКА свідчить про сімейну поширеність цієї вади серця з автосомно-домінантним характером успадкування і зниженою пенетрантністю [4, 10]. За різними джерелами, серед родичів першого ступеня спорідненості (ПСС) поширеність ДКА становить 9,0–21,0 % [6, 10]. Проте немає переконливої інформації, яка б підтверджувала спадковий характер виникнення аневризми висхідної аорти у цих осіб. Якщо це справді так, то навіть у тих родичів осіб із ДКА, у яких є звичайний клапан аорти тристулкової будови, мають бути якісь приховані ознаки патології кореня аорти, які клінічно не виявляються, однак у разі гострого чи хронічного гемодинамічного перевантаження (наприклад, артеріальна гіпертензія) можуть спричинити виникнення аневризми аорти чи навіть її розшарування.

**Мета дослідження.** З'ясувати, чи у близьких родичів пацієнтів із ДКА, які мають клапан аорти нормальної тристулкової будови, є приховані зміни висхідного відділу аорти на основі вивчення її діаметра на різних рівнях і пружних властивостей аорти як у пацієнтів із ДКА, так і у їхніх родичів ПСС зі звичайним клапаном аорти, порівнявши відповідні параметри з контролем.

**Матеріал і методи дослідження.** До дослідження включено 36 дорослих осіб (14 жінок, 22 чоловіків) віком від 18 до 56 років з ДКА, які пройшли ехокардіографічне обстеження впродовж 2009–2013 рр. Крім цього, запрошено на обстеження їхніх родичів ПСС, із яких звернулося 68 осіб (28 жінок, 40 чоловіків віком від 18 до 62 років). Із них у 8 осіб (12,0 %) також виявлено ДКА. Ці пацієнти включені до основної групи ДКА (І група), до якої, таким чином, остаточно увійшли 44 особи, а в II групі (родичі ПСС зі звичайним клапаном аорти) залишилось 60 осіб (24 жінки, 36 чоловіків віком від 18 до 58 років). Контрольна група складалася зі 40 практично здорових осіб (15 жінок, 25 чоловіків віком від 18 до 60 років), які проходили ехокардіографічне обстеження, і в яких не виявлено патологічних змін у серці (III група). До групи ДКА не включали тих пацієнтів, у яких виявляли тяжку дисфункцію клапана аорти (стеноз і/чи недостатність), а також коарктацію аорти (кориговану або ні).

Усім обстеженим визначали артеріальний тиск і проводили трансторакальне ехокардіографічне обстеження на ультразвуковому діагностичному апараті «Aspen» (Acuson, США) з особливою увагою на клапан і висхідний відділ аорти. Корінь аорти вимірювали на парастернальному зображенні по довгій осі перпендикулярно до осі аорти в чотирьох місцях від переднього краю проксимальної стінки до переднього краю дистальної стінки в кінці систоли і в кінці діастолі: кільце клапана аорти, синуси Вальсальви, синотубулярне з'єднання і проксимальний відрізок висхідної аорти (див. рисунок). Розміри аорти проіндексовані до квадратного кореня з площі поверхні тіла пацієнта.



Рівні, на яких проводили вимірювання кореня аорти:

1 – кільце клапана аорти; 2 – синуси Вальсальви; 3 – синотубулярне з'єднання; 4 – проксимальна частина висхідної аорти.

Пружні властивості кореня аорти оцінювали за показником розтяжності, який обчислювали на рівні синусів Вальсальви за формулою:

розтяжність кореня аорти (мм рт. ст.  $\cdot 10^{-3}$ ) = 2 (AoS – AoD) / 1000 / AoD (САТ – ДАТ),

де AoS – систолічний діаметр аорти; AoD – діастолічний діаметр аорти; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакета комп'ютерних програм SPSS. Середні значення подані з середньою похибкою середнього арифметичного.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Характеристика основних демографічних показників і артеріального тиску в групах порівняння представлена в табл. 1. Групи суттєво не відрізнялися між собою за віком, площею поверхні тіла, статтю й артеріальним тиском. Однак у групі ДКА часто виявляли дисфункцію клапана аорти: у 7 пацієнтів – стеноз легкого ступеня, у 4 – стеноз помірного ступеня, у 6 – недостатність легкого ступеня, у 10 – недостатність помірного ступеня. У групі родичів ПСС лише в однієї особи виявлено аортальну недостатність легкого ступеня.

Таблиця 1

Основні демографічні показники і значення АТ у групах порівняння

| Демографічні показники              | ДКА (n = 44) | Родичі ПСС (n = 60) | Контроль (n = 40) |
|-------------------------------------|--------------|---------------------|-------------------|
| Вік, роки                           | 34,8 ± 6,2   | 38,9 ± 5,6          | 35,2 ± 4,4        |
| Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup> | 2,06 ± 0,12  | 1,97 ± 0,09         | 1,92 ± 0,11       |
| Частка чоловіків, %                 | 64           | 63                  | 58                |
| Систолічний АТ, мм рт. ст.          | 128,0 ± 3,6  | 127,0 ± 4,0         | 124,0 ± 4,1       |
| Діастолічний АТ, мм рт. ст.         | 65,0 ± 2,8   | 70,0 ± 3,1          | 73,0 ± 3,0        |

Порівняння діаметрів кореня аорти на різних рівнях (кільце клапана, синуси Вальсальви, синотубулярне з'єднання і проксимальний відрізок висхідної аорти) показало, що у родичів ПСС, клапан аорти у яких має звичайну тристулкову будову, висхідна аорта відрізняється розмірами від аорти у осіб із контрольної групи (табл. 2). Так, на рівні кільця клапана аорти у групі родичів ПСС індексований діаметр у середньому становив 1,74,0 ± 0,031 см/м, у контрольній групі – 1,600 ± 0,019 см/м, а на рівні синусів Вальсальви ця різниця була ще більшою: відповідно 2,780 ± 0,019 см/м і 2,200 ± 0,018 см/м (p < 0,001). Проте на рівні синотубулярного з'єднання і вище від нього аорта в родичів ПСС за діаметром була така ж, як і в контрольній групі.

У пацієнтів з ДКА корінь аорти був значно ширшим, ніж у контрольній групі на всіх рівнях, крім синотубулярного з'єднання. Характер розширення кореня аорти не у всіх осіб з ДКА був однаковим. Переважали випадки дилатації на рівні синусів Вальсальви – у 30 пацієнтів зі 44 (68,0 %). У решти 14 осіб (32,0 %) діаметр кореня аорти був найбільшим у проксимальній частині висхідного відділу. Таке ж співвідношення було й у групі родичів ПСС: у 46 осіб (77,0 %) найбільше розширення кореня аорти виявили на рівні синусів Вальсальви, у 14 (23,0 %) – у висхідному відділі.

Таблиця 2

Індексований діаметр кореня аорти на різних рівнях у групах порівняння, см/м

| Рівні                             | Група I (ДКА)   | Група II (родичі ПСС) | Група III (контроль) |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|
| Діаметр кільця клапана            | 1,980 ± 0,023*# | 1,740 ± 0,024*        | 1,600 ± 0,019        |
| Рівень синусів Вальсальви         | 2,790 ± 0,024*  | 2,780 ± 0,019*        | 2,200 ± 0,018        |
| Рівень синотубулярного з'єднання  | 2,250 ± 0,021   | 2,190 ± 0,015         | 2,210 ± 0,017        |
| Початковий відділ висхідної аорти | 2,660 ± 0,021*# | 2,210 ± 0,024         | 2,150 ± 0,020        |

**Примітки:** \* – достовірна відмінність (p < 0,001) порівняно з контрольною групою; # – достовірна відмінність (p < 0,05) показників I і II груп.

Оцінювання пружних властивостей аорти засвідчило, що як у пацієнтів із ДКА, так і в їхніх родичів ПСС є суттєві відмінності зі здоровими особами з контрольної групи. У здорових людей, які не мають близьких родичів із ДКА, показник розтяжності аорти на рівні синусів Вальсальви становить 3,32 ± 0,29 мм рт. ст.  $\cdot 10^{-3}$ , тоді як у пацієнтів з ДКА – 1,28 ± 0,26 мм рт. ст.  $\cdot 10^{-3}$  (p < 0,001), а у родичів ПСС – 1,47 ± 0,31 мм рт. ст.  $\cdot 10^{-3}$  (p < 0,001). Водночас показник розтяжності кореня аорти в осіб з ДКА не відрізнявся суттєво від цього показника в їхніх родичів ПСС.

Дослідження розмірів кореня аорти і її пружних властивостей у близьких родичів осіб з ДКА переконливо засвідчило спадковий характер цієї хвороби, а генетична аномалія, що зумовлює вроджену мальформацію стулок, одночасно відповідальна і за хворобу аорти, навіть у тому випадку, якщо особа має клапан аорти звичайної тристулкової будови. За нашою інформацією, у родичів ПСС достовірно більший діаметр кореня аорти на рівні кільця клапана і синусів Вальсальви порівняно зі здоровими особами, в яких немає сімейного анамнезу ДКА. Крім цього, у цих осіб є функціональні розлади аорти, про що свідчить суттєво знижений показник розтяжності кореня аорти, який навіть не відрізняється від відповідного показника у пацієнтів з ДКА.

Не стало несподіванкою те, що у членів сімей пацієнтів з ДКА виявлено ознаки прихованих патологічних змін у корені аорти, однак той факт, що ці зміни неістотно відрізняються від змін, які є у пацієнтів з ДКА, змушує переглянути сучасну тактику нагляду за ними. Можна думати, що у них, як і в їхніх близьких родичів з ДКА, має бути низький вміст фібриліну і підвищена активність матричної металопротеїнази-2 в стінці аорти. Це є основним механізмом, який зумовлює дилатацію висхідної аорти, що прогресує з віком, навіть за відсутності гемодинамічно значущої дисфункції клапанів [9, 10].

Певним недоліком дослідження є те, що обстежені пацієнти з ДКА не були обрані рандомізовано з популяції, а самі звернулися з метою ехокардіографічного обстеження. Тому можна припустити, що вони утворюють групу підвищеного ризику ускладнень, які стосуються як клапана, так і кореня аорти. Крім цього, до контрольної групи увійшли особи, які потенційно могли

бути б мати близьких родичів з ДКА, але вірогідність того, що кількість таких осіб була достатньою, щоб вплинути на результати, дуже мала.

Отримані результати свідчать про те, що виникнення ДКА має сильну генетичну основу, а прихована аномалія кореня аорти у їхніх здорових близьких родичів є ще одним проявом тієї ж спадкової хвороби і може мати значення для прогресування дилатації аорти чи навіть загрожувати її розшаруванню в майбутньому. Наскільки ці зміни зможуть проявитися загрозливими ускладненнями, не з'ясовано.

**Висновки.** Здорові особи з клапаном аорти нормальної тристулкової будови, що мають родичів ПСС із двостулковим клапаном, порівняно зі здоровими особами з контрольної групи, мають достовірно ( $p < 0,001$ ) більший індексований діаметр кільця клапана аорти (відповідно  $1,740 \pm 0,031$  см/м і  $1,600 \pm 0,019$  см/м) і більший діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (відповідно  $2,780 \pm 0,019$  см/м і  $2,200 \pm 0,018$  см/м). Показник розтяжності кореня аорти у близьких родичів осіб з ДКА ( $1,47 \pm 0,31$  мм рт. ст.  $\cdot 10^{-3}$ ) суттєво нижчий, ніж у контрольній групі ( $3,32 \pm 0,29$  мм рт. ст.  $\cdot 10^{-3}$ ,  $p < 0,001$ ) й істотно не відрізняється від цього показника у пацієнтів з ДКА ( $1,28 \pm 0,26$  мм рт. ст.  $\cdot 10^{-3}$ ). Виявлені зміни кореня аорти у родичів ПСС осіб з ДКА свідчать про спадковий характер цієї аномалії, а приховані патологічні зміни аорти, які потенційно можуть виявитись із віком, є одним із проявів хвороби. Родичі ПСС осіб, що мають ДКА, підлягають обстеженню з метою виявити ДКА й оцінити розмір кореня аорти. На початковій стадії дилатації аорти слід проводити заходи, які запобігають подальшому її розширенню (насамперед ретельне лікування артеріальної гіпертензії і корекція інших чинників ризику).

#### Список літератури

1. Двостулковість аортального клапана і коарктація аорти / С. О. Дикуха, І. М. Кравченко, Л. Л. Ситар [та ін.] // Серцево-судинна хірургія: щорічник наук. праць асоціації серцево-судинних хірургів України. – К., 2012. – Вип. 20. – С. 276–279.
2. Хвороба двостулкового аортального клапана у молодих пацієнтів ( $\leq 35$  років) / І. М. Кравченко, С. О. Дикуха, Л. Л. Ситар [та ін.] // Серцево-судинна хірургія: щорічник наук. праць асоціації серцево-судинних хірургів України. – К., 2012. – Вип. 20. – С. 134–137.
3. Bicuspid aortic valve: abnormal aortic elastic properties / S. Nistri, M. D. Sorbo, C. Basso, G. Thiene // J. Heart Valve Dis. – 2002. – Vol. 11. – P. 369–374.
4. Familial congenital bicuspid aortic valve / A. N. Gale, A. N. McKusick, G. H. Hutchins, V. L. Gott // Chest. – 1977. – Vol. 72. – P. 668–670.
5. Fedak P. W. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve / P. W. Fedak, S. Verma, T. E. David // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 900–904.
6. Impaired Collagen Biosynthesis and Cross-linking in Aorta of Patients With Bicuspid Aortic Valve / D. Wågsäter, V. Paloschi, R. Hanemaaijer, K. Hultenby // J. Amer. Heart. Assoc. – 2013. – Vol. 2, N 1. – e000034. – Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603268>.
7. Loscalzo M. L. Familial thoracic aortic dilatation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance / M. L. Loscalzo, D. L. Goh, B. Loeyes // Amer. J. Med. – 2007. – Vol. 143A. – P. 1960–1967.
8. McDonald K. Familial aortic valve disease: evidence for a genetic influence? / K. McDonald, B. J. Maurer // Europ. Heart J. – 1989. – Vol. 10. – P. 676–677.
9. Natural History of Asymptomatic Patients with Normally Functioning or Minimally Dysfunctional Bicuspid Aortic Valve in the Community / H. I. Michelena, V. F. Desjardins, J.-F. Avierinos, A. Russo // Circulation. – 2008. – Vol. 117, N 21. – P. 2776–2784.
10. Pisano C. Histological and genetic studies in patients with bicuspid aortic valve and ascending aorta complications / C. Pisano, E. Maresi, C. R. Balistreri // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 14, N 3. – P. 300–306.
11. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve / C. Ward // Heart. – 2000. – Vol. 83, N 1. – P. 81–85.
12. Warner P. J. Augmentation index and aortic stiffness in bicuspid aortic valve patients with non-dilated proximal aortas / P. J. Warner, A. Al-Quthami, E. L. Brooks // BMC Cardiovascular Disorders. – 2013. – Vol. 13. – P. 19. – Режим доступу до журн.: <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/13/19>.

Стаття надійшла до редакції журналу 12.12.2013 р.

## Приховані патологічні зміни висхідного відділу аорти у близьких родичів осіб, що мають двостулковий аортальний клапан

Ю. А. Іванів, Н. В. Лозинська, І. Ю. Іванів

Здійснено оцінювання розмірів кореня аорти і розладів її пружних властивостей у родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із двостулковим клапаном аорти. Оцінено розміри кореня аорти на чотирьох рівнях та індекс розтяжності у 44 пацієнтів із двостулковим клапаном аорти, їх 60 родичів першого ступеня спорідненості з нормальним клапаном аорти і 40 здорових осіб. Виявлено, що родичі першого ступеня спорідненості мають значно більший індексований діаметр кільця аорти порівняно з контролем ( $1,740 \pm 0,031$  см/м проти  $1,600 \pm 0,019$  см/м) і діаметр синусів Вальсальви ( $2,780 \pm 0,019$  см/м проти  $2,200 \pm 0,018$  см/м). Як у родичів першого ступеня спорідненості, так і у пацієнтів із двостулковим клапаном аорти значно нижча розтяжність аорти ( $1,28 \pm 0,26$  і  $1,47 \pm 0,31$  мм рт. ст. $\cdot 10^{-3}$ ), ніж у контролі ( $3,32 \pm 0,29$  мм рт. ст. $\cdot 10^{-3}$ ). Таким чином, корінь аорти в родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із двостулковим клапаном аорти ширший і має функціональні розлади, що може стати причиною її розширення чи розшарування у майбутньому.

**Ключові слова:** двостулковий клапан аорти, аорта, ехокардіографія, генетика.

## Subclinical Aortic Root Pathology in Close Relatives of Patients with Bicuspid Aortic Valve

Y. Ivaniv, N. Lozynska, I. Ivaniv

The prevalence of aortic root dilatation and elastic properties abnormality in first degree relatives (FDR) of patients with bicuspid aortic valve (BAV) has been evaluated. The aortic root diameters on four levels and distensibility index have been examined in 44 patients with BAV, their 60 FDR with normal aortic valve and 40 healthy subjects. It was revealed that FDRs have significantly bigger indexed diameter of aortic annulus in comparison with the controls ( $1,740 \pm 0,031$  cm/m VS  $1,600 \pm 0,019$  cm/m) and diameter of sinuses of Valsalva ( $2,780 \pm 0,019$  cm/m VS  $2,200 \pm 0,018$  cm/m). Also both FDRs and BAVs have significantly lower aortic distensibility ( $1,28 \pm 0,26$  and  $1,47 \pm 0,31$  mm Hg $\cdot 10^{-3}$ ) than the controls ( $3,32 \pm 0,29$  mm Hg $\cdot 10^{-3}$ ). So, the aortic root in first degree relatives of patients with BAV is wider and demonstrates functional abnormality with potential pathological meaning in a future.

**Keywords:** bicuspid aortic valve, aorta, echocardiography, genetics.