

DOI: 10.26693/jmbs04.04.136

УДК 616.126.52-07-02.616.1-036.65

Ташук В. К., Гречко С. І., Трефаненко І. В., Палига Х. В.

ЗНАЧЕННЯ ДВОСТУЛКОВОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»,
Чернівці, Україна

svgretchko@gmail.com

Двостулковий аортальний клапан є найбільш поширеною вродженою вадою серця, яка досить часто є морфологічною основою аортопатій. Більшість випадків важкої аортальної недостатності пов'язані, прямо або опосередковано, з вродженим двостулковим аортальним клапаном. Із 53 пацієнтів, направлених на черезстравохідну ехокардіографію, проаналізували результати дослідження 32 пацієнтів. Основні клінічні прояви стосуються прогресування серцевої недостатності та розвитку ускладнень. Проведений аналіз патології аорти в залежності від фенотипу двостулкового аортального клапана. Частіше зустрічається двостулковий аортальний клапан з одним швом, який зазвичай розміщується між лівим і правим коронарними синусами з гемодинамічно переважаючим стенозом, а всі інші типи визначали як змішане з'єднання, що є одним з факторів ризику виникнення аортального стенозу та асоційованої аортопатії, та призводить до значних гемодинамічних змін. Пацієнти в групі з двостулковим аортальним клапаном частіше мали періанулярні ускладнення, в порівнянні з групою з тристулковим клапаном. У пацієнтів з двостулковим аортальним клапаном існує підвищений ризик розширення аорти і розшарування, проте патогенез формування аневризми аорти у цих хворих залишається неясним. Зв'язок між аортопатіями та різними фенотипами двостулкового аортального клапана можна трактувати як генетичним, так і біомеханічними факторами, спричиненими посиленням асиметричного напруги зсуву стінки аорти, викликаного ексцентричним турбулентним потоком через двостулковий аортальний клапан. При різних фенотипах непрямий ексцентричний потік і нерівномірна напруга на стінки аорти призводять до судинного ремоделювання висхідного відділу аорти та формування аневризми або розшарувань. Вчасне проведення черезстравохідної ехокардіографії та виявлення початкових станів гіалінозу, фіброзу та кальцинозу двостулкового аортального клапана, недостатності та стенозу аортального клапана, ураження аорти дозволяє провести своє-

часне оперативне лікування для запобігання гемодинамічних змін і підвищення якості та подовження життя пацієнтів до моменту хірургічної корекції.

Ключові слова: двостулковий аортальний клапан, аортопатії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробка комплексного підходу до ранньої діагностики ураження коронарних судин з використанням цифрового комп'ютерного аналізу електрокардіограми та регіонарної скоротливості міокарда», № держ. реєстрації 0117U002355.

Вступ. Двостулковий аортальний клапан (ДАК) є найбільш поширеною вродженою вадою серця (ВВС) (1-2,5% дорослого населення), яка досить часто є морфологічною основою аортопатій. Серед різновидів патології виділяють ізольований та асоційований (поєднаний) із ВВС (коарктація оарти, 70-75% пролапс мітрального клапана, надклапанний і підклапанний стеноз аорти, двостулковий клапан легеневої артерії, дефект міжшлуночкової перегородки, загальний артеріальний стовбур).

На сьогоднішній день поняття ДАК включає в себе складний комплекс анатомічних, гістологічних і молекулярних розладів сполучно-тканинних структур серця і великих судин: вальвуло- і аортопатії. Перебіг даної патології здебільшого має безсимптомний характер (до 30 років) або нагадує клінічні прояви інших захворювань клапанів, що необхідно враховувати при ранній діагностиці. Основні клінічні прояви стосуються прогресування серцевої недостатності та розвитку ускладнень. Чотири специфічні ускладнення пов'язані з вродженим ДАК [2, 7]. Приблизно у 50% дорослих із стенозом аорти є вроджений двостулковий клапан. Більшість випадків важкої аортальної недостатності пов'язані, прямо або опосередковано, з вродженим ДАК. Ризик розвитку інфекційного ендокардиту на ДАК клапані впродовж життя становить 10-30% [1, 5]. До важкого ускладнення ДАК відносять розшарування аорти, що супроводжується високою

смертності. Ризик розвитку розшарування аорти при ДАК збільшується у 8 разів, при чому відзначають, що протягом 25 років період формування аневризми спостерігається у 26% пацієнтів [4, 6]. Ризик розшарування кореня аорти для осіб з ДАК становить приблизно 5%. Відомо, що сукупні витрати на лікування ДАК переважають витрати на лікування всіх вроджених пороків серця [5].

Мета дослідження. Метою даної роботи стало визначення діагностичного значення двостулкового аортального клапану у розвитку серцево-судинних ускладнень.

Матеріал та методи дослідження. Проведено аналіз клінічних, лабораторних, інструментальних, в тому числі ехокардіографічних (ЕхоКГ) досліджень 51 пацієнта (33 чоловіки та 18 жінок) з діагностованим ДАК (Системний ультразвуковий сканер YD7 "Philips", Австрія). Усі пацієнти були спрямовані для проведення черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕхоКС). Дані для аналізу включали вік, стать, ехокардіографічні вимірювання як передсердь, так і шлуночків, оцінки діастолічної функції лівого шлуночка, фенотип аортального клапана, картини і тяжкості клапанної дисфункції та асоційованої аортопатії. Фенотип ДАК класифікували за 5 типами: тип 1 - передньозадній (ПЗ), викликаний злиттям правої коронарної ступки (ПКС) і лівої коронарної ступки зубця (ЛКС); тип 2 - істинний ПЗ, без злиття і без шва - обидві ступки рівні і відповідні; тип 3 - медіолатеральний тип зі з'єднанням некоронарної ступки (НКС) і ПКС; тип 4 - медіолатеральний тип зі з'єднанням НКС і ЛКС; тип 5 - медіолатеральний тип без злиття і без шва [3, 6]. З 53 пацієнтів спрямованих на ЧСЕхоКС вдалось проаналізувати результати дослідження 32 пацієнтів. З них 5 мали лише аортальний стеноз, 14 – тільки аортальну регургітацію, а 10 – поєднання стенозу аорти та регургітації. Три пацієнти не мали значного клапанного стенозу або недостатності. Групи були тотожні за основними клініко-демографічними показниками.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і житі всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Математичний аналіз отриманих результатів проводили оцінюючи середнє значення та стандартне відхилення середнього значення. Вірогідність кількісних показників визначалась методом

контролю «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента (для рівних та нерівних дисперсій – перевіряли згідно критерія Фішера), вірогідними вважалися результати з показником $p < 0,05$.

Результати дослідження. Пацієнти з ДАК були молодшими, ніж з тристулковим клапаном (середній вік склав $45,1 \pm 5,1$ років проти $59,4 \pm 4,3$, $p < 0,05$). Не було виявлено суттєвих відмінностей об'ємних показників при сильній аортальній регургітації між групами з двостулковим та тристулковим клапаном (75% проти 60%, $p > 0,5$). Пацієнти в групі тристулковим клапаном мали більший діаметр лівого передсердя і мали більшу ймовірність мітральної регургітації.

У пацієнтів виявлено наступні ускладнення: у 19 хворих (37%) діагностовано періанулярні ускладнення в аортальному кільці, у тому числі 11 чоловік з єдиним гнійним абсцесом (51,6%), 4 пацієнти з однією псевдоаневризмою (7,8%), 2 з абсцесом та псевдоаневризмою (3,9%), 1 з абсцесом та аортокавальними фістулами (1,9%) та з 1 - з аортокавальною фістулою (1,9%). Пацієнти в групі двостулкового АК частіше мали періанулярні ускладнення, ніж пацієнти в групі з тристулковим клапаном (64% проти 17%, $p < 0,05$).

Аналізуючи частоту виявлення фенотипів визначається така послідовність. Частіше зустрічається ДАК з одним швом, який зазвичай розміщується між лівим і правим коронарними синусами з гемодинамічно переважаючим стенозом, а всі інші типи визначали як змішане з'єднання, що є одним з факторів ризику виникнення аортального стенозу та асоційованої аортопатії, та призводило до значних гемодинамічних змін. Розміщення ступок може бути передньозаднім або медіолатеральним. За функціональним станом ДАК поділяють на ускладнений і неускладнений. Ехокардіографічне визначення фенотипу ДАК виявило, що з'єднання ПКС і ЛКС було найбільш поширеним (53%), з подальшим злиттям ПКС і НКС (27%), а також злиття ЛКС і НКС (4%). Злиття ПКС і ЛКС частіше спостерігалось у пацієнтів з аортальною регургітацією, ніж у пацієнтів з аортальним стенозом (74% проти 49%, $p < 0,05$). Нам не вдалось визначити фенотип ДАК у решти (16%) пацієнтів.

Порівняльний аналіз об'єднання даних дозволив розділити пацієнтів ДАК на дві групи: 1 група - передньозадній ДАК (62,5%), що включає в себе 1 і 2 фенотипи та 2 група - медіолатеральний ДАК об'єднує 3, 4 і 5 фенотипи (37,5%). Середній вік груп 1 і 2 становив 49 ± 15 і 50 ± 17 років відповідно. Значної статистичної різниці між двома групами не спостерігалось. У групі 1 72,9% пацієнтів були чоловіками, а в групі 2 - 70,5% пацієнтів були

чоловіками без істотної статистичної різниці між цими двома групами. Було виявлено, що у пацієнтів з 1 групи була більша кількість нормальної аорти і аортопатії типу 2 ($p < 0,01$). Пацієнти 2 групи у порівнянні з пацієнтами 1 групи мали більш високу частоту розширеної дуги аорти (25% проти 4,2%, $p < 0,05$), аортального стенозу (56,7% проти 31,3%, $p < 0,05$), кількість вегетацій на АК (14,8 проти 6,2%, $p < 0,05$) і незначно нижчі частоти розширеного кореня аорти (42,9% проти 57,4%, $p > 0,05$) і аортальної недостатності (68,8% проти 79,8%, $p > 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. За результатами ехокардіографічних даних різних фенотипів оцінка кінцевого діастолічного діаметру правого шлуночка і діаметра правого передсердя виявила значно переважала серед фенотипу 3 в порівнянні з іншими проаналізованими фенотипами (1, 2 і 5). Кількість пацієнтів з розширеним аортальним кільцем у фенотипах 1 і 3 була порівнювана, але вище, ніж у інших фенотипів. У порівнянні з іншими фенотипами, фенотип 5 мав меншу кількість пацієнтів з розширеним коренем аорти. Не було виявлено достовірних відмінностей між фенотипами при оцінці дилатації висхідної аорти. Порівнюючи розмір дуги аорти між фенотипами, спостерігалися значні відмінності між фенотипом 3 і фенотипом 1, а також між фенотипом 3 і фенотипом 2. Відзначено, що найбільший середній діаметр дуги аорти зустрічався у фенотипах 3 і 5 [3, 6]. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів з діагнозом ДАК спостерігається широкий клінічний спектр закономірностей. Деякі пацієнти мають ізольований стеноз, у інших діагностують пролапс однієї стулки клапану аорти, що призводить до недостатності аорти за відсутності стенозу.

Існувала значна різниця в частоті аортального стенозу та недостатності аортального клапану. У фенотипі 3 виявляли достовірно вищу частоту аортального стенозу, порівнюючи з фенотипом 1, тоді як частота аортальної недостатності у фенотипі 1 була вищою, ніж серед інших фенотипів. Частота маси або вегетації у фенотипі 1 виявилася значно нижчою порівняно з іншими фенотипами. Хоча виявлена більш висока частота коарктації аорти і пролапсу мітрального клапану у пацієнтів з фенотипом 1, проте, не було достовірної статистичної

різниці між різними фенотипами ДАК, коли оцінювалися ці ускладнення [6, 7].

Відомо, що у пацієнтів з ДАК підвищений ризик розширення аорти і розшарування. Проте патогенез формування аневризми аорти у цих хворих залишається неясним. Зв'язок між аортопатіями та різними фенотипами ДАК можна пояснити як генетичними, так і біомеханічними факторами, спричиненими посиленням асиметричного напруження зсуву стінки аорти, викликаного ексцентричним турбулентним потоком через ДАК. Такий патологічний потік, у свою чергу, може пояснити чому різні фенотипи ДАК можуть призводити до різної сегментарної дилатації аорти. У пацієнтів з ДАК, порівняно із тристулковим аортальним клапаном, спостерігають різні профілі швидкості крові та рівня пристінкової напруги у висхідному відділі аорти. Неоднакові розміри стовбура перебувають під гемодинамічним впливом, що розподіляється нерівномірно і здійснюють ексцентричний і турбулентний потік крові, що надходить до аорти. При різних фенотипах ДАК непрямий ексцентричний потік і нерівномірна напруга на стінки аорти призводять до судинного ремоделювання висхідного відділу аорти та формування аневризми або розшарувань [1, 7].

Висновки. У клінічній практиці у випадку діагностики ДАК необхідні аналізувати симптоми аортопатії, системні ознаки залучення сполучної тканини для виявлення синдромів спадкових порушень сполучної тканини, асоційованих з аневризмою аорти, діагностичними критеріями вад серця. Наявність ДАК збільшує ризик виникнення ускладнень в аортальному клапані. Пацієнтам з ДАК рекомендована ЧСЕхоКС. Вчасне виявлення початкових станів гіалінозу, фіброзу та кальцинозу ДАК, недостатності та стенозу АК, дозволяє своєчасно провести консервативного лікування для запобігання гемодинамічних змін і підвищити якість та подовжити тривалість життя пацієнтів до моменту хірургічної корекції.

Перспективи подальших досліджень. Подальше раннє виявлення аортальної дисфункції, тривале спостереження та спрямування до вчасної хірургічної корекції для попередження розвитку ускладнень що дозволить покращити віддалений прогноз у хворих з двостулковим аортальним клапаном.

References

1. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Aug; 156(2): 473–80. PMID: 30011756. PMCID: PMC6384009. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.161
2. Hassanabad AF, Barker AJ, Guzzardi D, Markl M, Malaisrie C, McCarthy PM, et al. Evolution of Precision Medicine and Surgical Strategies for Bicuspid Aortic Valve-Associated Aortopathy. *Front Physiol.* 2017; 8: 475. PMID: 28740468. PMCID: PMC5502281. DOI:10.3389/fphys.2017.00475
3. Jilaihawi H, Chen M, Webb J, Himbert D, Ruiz CE, Rodés-Cabau J, et al. A bicuspid aortic valve imaging classification for the TAVR Era. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 Oct; 9(10): 1145–58. PMID: 27372022. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.022

4. Liu T, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Zhang L, et al. Bicuspid Aortic Valve: An Update in Morphology, Genetics, Biomarker, Complications, Imaging Diagnosis and Treatment. *Front Physiol.* 2018; 9: 1921. PMID: 30761020. PMCID: PMC6363677. DOI: 10.3389/fphys.2018.01921
5. Nishimura R, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 10; 63(22): e57-185. PMID: 24603191. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536
6. Sievers H-H, Stierle U, Hachmann R, Charitos EI. New insights in the association between bicuspid aortic valve phenotype, aortic configuration and valve haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Feb; 49(2): 439-46. PMID: 25787670. doi: 10.1093/ejcts/ezv087
7. Sophocleous F, Milano EG, Pontecorboli G, Chivasso P, Caputo M, Rajakaruna C, et al. Enlightening the Association between Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018 Jun; 5(2): 21. PMID: 29671812. PMCID: PMC6023468. DOI: 10.3390/jcdd5020021

УДК 616.126.52-07-02.616.1-036.65

ЗНАЧЕНИЕ ДВУСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ташук В. К., Гречко С. И., Трефаненко И. В., Палига К. В.

Резюме. Двустворчатый аортальный клапан это наиболее распространенный врожденный порок сердца, который зачастую является морфологической основой аортопатий. Из 53 пациентов, направленных на чреспищеводную эхокардиографию, проанализировали результаты исследования 32 пациента. Основные клинические проявления касаются прогрессирования сердечной недостаточности и развития осложнений. Проведен анализ вида патологии аорты в зависимости от фенотипа двустворчатого аортального клапана. Чаще встречается двустворчатый аортальный клапан с одним швом, который обычно размещается между левым и правым коронарными синусами с гемодинамически преобладающим стенозом, все остальные типы определяли как смешанное соединение, и проявляются одним из факторов риска возникновения аортального стеноза и ассоциированной аортопатии, что может приводить к значительным гемодинамическим изменениям. Пациенты в группе с двустворчатым аортальным клапаном чаще имели перианнулярные осложнения, чем пациенты в группе с трехстворчатым клапаном. Среди пациентов с двустворчатым аортальным клапаном отмечается повышенный риск расширения аорты и расслоение, причем патогенез формирования аневризмы аорты в этой группе больных остается неизвестным. Связь между аортопатиями и различными фенотипами двустворчатого аортального клапана вызвана как генетическим, так и биомеханическими факторами вследствие усиления ассиметричного напряжения смещения стенки аорты, вызванной эксцентричным турбулентным потоком через двустворчатый аортальный клапан. При различных фенотипах косвенный эксцентричный поток и неравномерное напряжение на стенки аорты приводят к сосудистому ремоделированию восходящего отдела аорты и формирования аневризм или расслоений. Своевременное проведение чреспищеводной эхокардиографии и выявление начальных состояний гиалиноза, фиброза и кальциноза двустворчатого аортального клапана, недостаточности и стеноза аортального клапана, поражения аорты позволяют провести своевременное оперативное лечения с целью предотвращения осложнений, гемодинамических изменений, а также повысить качество и продолжительность жизни пациентов до момента хирургической коррекции.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, аортопатии.

УДК 616.126.52-07-02.616.1-036.65

The Role of Bicuspid Aortic Valve in the Evolution of Cardiovascular Complications

Tashchuk V. K., Hrechko S. I., Trefanenko I. V., Palyha Ch. V.

Abstract. The most common congenital heart defect such as the bicuspid aortic valve is the most frequent morphological basis of aortopathy. Morphology of bicuspid aortic valve may have influence in the associated pathologies including aortic stenosis, aortic insufficiency and aortic dilation.

The purpose of this study was to define the frequency and patterns of valvular dysfunction and aortopathy associated with different types of bicuspid aortic valve. Most cases of severe aortic failure are associated directly or indirectly with congenital bicuspid aortic valve.

Material and methods. We analyzed clinical, instrumental, laboratory, instrumental, including echocardiography studies of 51 patients (33 men and 18 women) with diagnosed bicuspid aortic valve. All patients were referred for transesophageal echocardiography. Aortic valve value less than 0.05 was considered statistically

significant. Frequency of various bicuspid aortic valve phenotypes and their association with valvular dysfunction and aortopathy was evaluated.

Results and discussion. The analysis of the frequency of phenotypes detection showed the following addition. A single suture bicuspid aortic valve, which is usually located between the left and right coronary cusps with hemodynamically prevailing stenosis, is more common, and all other types are defined as a mixed compound which is one of the risk factors for aortic stenosis and associated aortopathy and may lead to significant hemodynamic changes. Patients in the bicuspid aortic valve group were more likely to have periannular complications in compare with the tricuspid group. The prominent clinical manifestations brought on the progression of heart failure and the development of complications. The aortic pathology analysis is performed depending on the bicuspid aortic valve phenotype. The placement of the ventricles may be anterior-posterior or right-to-left. According to the functional state of the bicuspid aortic valve divided into complicated and uncomplicated. Patients of different phenotypes are characterized with indirect eccentric flow and uneven tension on the walls of the aorta that lead to vascular remodeling of the ascending aorta and formation of aneurysms or dissection. There was a significant difference in the frequency of aortic stenosis and failure of the aortic valve. The phenotype 3 showed a significantly higher incidence of aortic stenosis compared to phenotype 1, while the frequency of aortic failure in phenotype 1 was higher than among other phenotypes. The frequency of mass or vegetation in phenotype 1 was significantly lower compared to other phenotypes.

Conclusions. Timely transesophageal echocardiography and diagnosis of initial conditions of hyalinosis, fibrosis and calcinosis of bicuspid aortic valve, insufficiency and stenosis of aortic valve or insufficiency of the aorta allows early delivery to surgical treatment to prevent hemodynamic dysfunction, to improve the quality and the increase patient's lifetime.

Keywords: bicuspid aortic valve, aortopathy.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 28.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування