

В.М. ДЕЛЯГИН¹, Н.С. АКСЁНОВА², Н.М. ДОКТОРОВА²¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва² Городская детская поликлиника №150, Москва

ДВУСТВОРЧАТЫЙ КЛАПАН АОРТЫ

КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Актуальность. Двустворчатый клапан аорты (ДКА) может сочетаться с генетическими синдромами развития, но педиатрические аспекты проблемы изучены недостаточно. **Цель.** Определить частоту ДКА по данным кабинетов ультразвуковых исследований (УЗИ) и охарактеризовать клинические и эхокардиографические аспекты двустворчатого клапана аорты. **Материал и методы.** Обследовано 19 пациентов с ДКА (17 детей и 2 взрослых). Для оценки возможных отдаленных последствий ДКА провели ультразвуковое исследование 45 взрослым пациентам: мужчин 25 (средний возраст $61,72 \pm 1,42$ лет), женщин 20 (средний возраст $64,9 \pm 1,46$ лет). **Результаты.** Частота ДКА по данным кабинетов УЗИ составляет 1 случай на 20 000–23 500 исследований. ДКА сочетался с генетическими синдромами дисплазии соединительной ткани (синдромы гипермобильности суставов, Марфана, Фримена – Шелдона и др.), регистрировался у близнецов. Средняя величина индекса эксцентричности створок ДКА составляла 3,5, стандартное отклонение – 1,1, стандартная ошибка – 0,274. У взрослых пациентов с ДКА отмечался кальциноз створок, что не выявлено в контрольной группе ($p = 0,006$). **Выводы.** ДКА может быть как случайной находкой, так и сочетаться с другой патологией. ДКА чаще обнаруживается у людей с наследственными синдромами развития. Наличие ДКА требует исключения генетических синдромов развития. Несмотря на сравнительную редкость ДКА в общей популяции, отдаленный прогноз может оказаться серьезным, что требует от педиатра организации междисциплинарного взаимодействия.

Ключевые слова: аорта, клапан, аномалии клапана, дисплазия соединительной ткани.

W.M. DELYAGIN¹, N.S. AKSYENOVA², N.M. DOKTOROVA²¹ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russia, Moscow² City Children's Polyclinic No. 150, Moscow

BICUSPID AORTIC VALVE AS THE MARK OF CONNECTIVE TISSUE DISORDERS

Relevance. The bicuspid aortic valve (BAV) can be combined with genetic developmental syndromes, but the pediatric aspects of the problem have not been adequately studied. **Goal.** Determine the frequency of BAV from the data of the ultrasound examination rooms (ultrasound) and characterize the clinical and echocardiographic aspects of the bicuspid aortic valve. **Material and methods.** 19 patients with BAV (17 children and 2 adults) were examined. To evaluate the possible long-term consequences of BAV, 45 adults were examined: men 25 (mean age 61.72 ± 1.42 years), women 20 (mean age 64.9 ± 1.46 years). **Results.** The frequency of BAV according to the ultrasound examination rooms is 1 case per 20 000-23 500 studies. BAV was combined with genetic syndromes of connective tissue dysplasia (hypermobility syndromes of joints, Marfan, Freeman-Sheldon, etc.), registered in twins. The average value of the eccentricity index of the BAV leaflets was 3.5, the standard deviation was 1.1, the standard error was 0.274. In adult patients with BAV, calcification of the valves was observed, which was not detected in the control group ($p = 0.006$). **Conclusion.** BAV can be both an accidental finding, and be combined with another pathology. BAV is more often found in people with hereditary developmental syndromes. The presence of BAV requires the exclusion of genetic developmental syndromes. Despite the comparative rarity of BAV in the general population, a remote prognosis may be serious, which requires the pediatrician to organize interdisciplinary interaction.

Keywords: aorta, valve, valve anomalies, connective tissue disorders.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Клапанный аппарат – переменная структура сердца. Двустворчатый клапан аорты (ДКА) регистрируется практически у 1% населения. ДКА может быть изолированной аномалией, сочетаться с другими пороками развития, спорадическим или наследоваться по аутосомно-доминантному типу с переменной пенетрантностью [1]. У части носителей этой аномалии на различных этапах жизни формируется стенозирование или недостаточность клапанов, расширение восходящей аорты с угрозой расслоения ее стенки [2, 3]. Несмотря на большую клиническую значимость проблемы, существенная часть публикаций посвящена хирургической тематике [4, 5].

Педиатрические аспекты ДКА представлены в отечественной периодической литературе немногочисленными публикациями [6, 7].

Цель. Определить частоту ДКА по данным кабинетов ультразвуковой диагностики и охарактеризовать клинические и эхокардиографические аспекты двустворчатого клапана аорты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 19 пациентов с ДКА. Диагноз основывался на результатах ультразвукового исследования (УЗИ), подтверждался по итогам хирургического вмешательства (наблюдения 1, 7), патолого-анатомического

исследования (наблюдение 10). Для оценки возможных отдаленных последствий ДКА провели УЗИ 45 взрослым пациентам: мужчин 25 (средний возраст $61,72 \pm 1,42$ лет), женщин 20 (средний возраст $64,9 \pm 1,46$ лет).

Диагноз *синдром дисплазии соединительной ткани* основывался на критериях P. Royses et al. [8], J. Bolognia et al. [9], R. Graham et al. [10]. Ультразвуковые исследования выполнялись по методикам С. Otto [11]. При М-сканировании в качестве одного из признаков ДКА определяли индекс эксцентричности (ИЭ): смещение линии смыкания створок относительно центра аорты. ИЭ рассчитывали как отношение половины диаметра аорты к наименьшему расстоянию между сомкнувшимися створками и стенкой аорты. Математическую обработку выполняли по программам Statistica 7.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы наблюдали 17 детей и 2 взрослых с ДКА. По данным кабинета ультразвуковой диагностики детской городской поликлиники № 150 один случай ДКА выявился на 23 500 эхокардиографических исследованиях. По данным многопрофильной университетской детской клиники ДКА регистрировался с частотой 1 случай на 20 000–22 000 исследований.

В обсуждаемой группе было 11 пациентов женского и 8 – мужского пола (Me возраста – 7 лет). Обращает на себя внимание наличие среди пациентов с ДКА близнецов (случаи 1 и 2, 13 и 14), сопутствующие пороки развития и синдромы дисплазии соединительной ткани как в основной группе, так и у ближайших родственников: коарктация аорты, микрогирия, дивертикулез, синдромы Марфана, Фримена – Шелдона, синдром гипермобильности суставов (СГС) и др. (табл.).

По данным УЗИ при М-сканировании определялось выраженное смещение линии смыкания створок клапана аорты от средней линии (рис. 1). Среднее значение ИЭ составило 3,5, стандартное отклонение – 1,1, стандартная ошибка – 0,274.

ДКА может быть изолированной аномалией, сочетаться с другими пороками развития, спорадическим или наследоваться по аутосомно-доминантному типу с вариабельной пенетрантностью

При секторальном сканировании в реальном масштабе времени хорошо визуализировались 2 створки различной площади. В ряде случаев одна из них едва ли не полностью перекрывала устье аорты (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на распространенность ДКА в популяции (1% населения) и клиническую значимость этого феномена, в педиатрической литературе этот вариант строения

клапана аорты либо не упоминается, либо обсуждается достаточно бегло.

По данным многопрофильной университетской детской клиники ДКА регистрировался с частотой 1 случай на 20 000–22 000 исследований

По нашим данным, частота ДКА составляет 1:20 000 – 1:23 500 УЗИ сердца. Но это госпитальная статистика, основанная на обследовании симптомных пациентов по обращаемости. Следует ожидать, что в общей популяции распространенность ДКА меньше. По данным различных авторов, она колеблется от 0,5–0,6% до 2,5%. В нашей группе среди пациентов с ДКА преобладали женщины (12:7). В иностранной литературе указывается на более высокую распространенность ДКА в мужской популяции (0,6–0,9%) против 0,2–0,3% в женской [12, 13].

Рисунок 1. Сканирование по длинной оси левого желудочка

Хорошо видно значительное смещение линии смыкания створок (стрелка) аортального клапана от середины аорты. Индекс эксцентричности 3,3

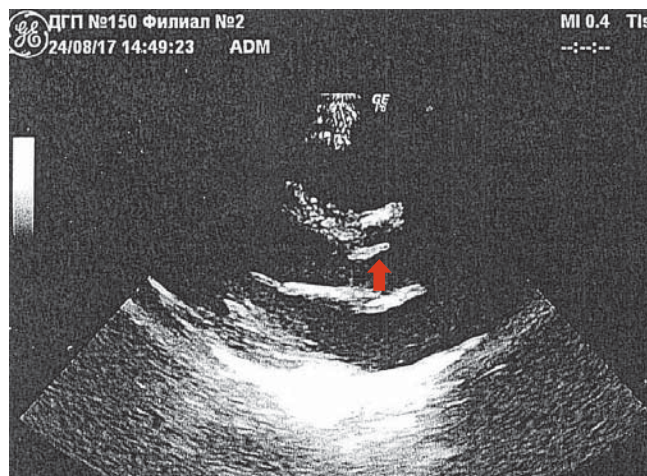


Рисунок 2. Секторальное сканирование

При поперечном сканировании видно, что одна из створок бicuspidального клапана (стрелка) перекрывает устье аорты практически на ¾

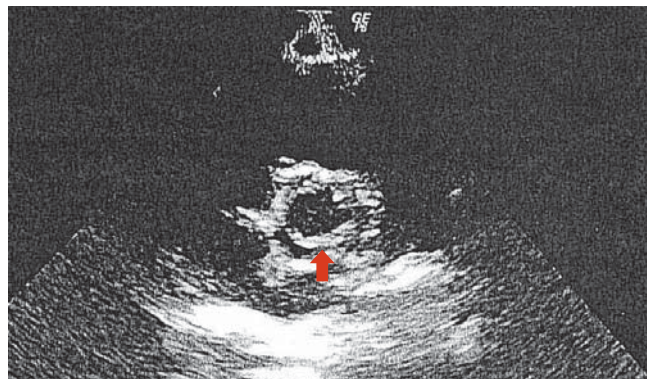


Таблица. Общая характеристика пациентов

№ по порядку	Пол	Возраст (годы)	Диагноз при поступлении	Окончательный диагноз	Особенности семейного анамнеза
1	Ж	0,08	Врожденный порок сердца	Единственная пупочная артерия. Коарктация аорты, открытый артериальный проток. ДКА ¹ . ИЭ ² 4,8. Градиент давления на клапане 22 мм рт.ст. Множественные стигмы дисэмбриогенеза	Угроза прерывания беременности с 7 недель
2	Ж	0,08	Врожденный порок сердца	ДКА. ИЭ 2,2. Градиент давления на клапане – 15	
3	М	3	Врожденный порок сердца?	Синдром Фримена – Шелдона (?) ИЭ 3,4	Мать – СКВ, долихостеномелия. ИЭ 1,2. Отец – Фримена – Шелдона. ИЭ 1,3
4	М	6	Инфекционный эндокардит	Инфекционный эндокардит. ДКА. ИЭ 4	Мать – ДКА. Сестра – коарктация аорты
5	М	4	Врожденный порок сердца?	СГС ³ . ДКА. ИЭ 3	Мать – СГС, пролапс митрального клапана
6	М	7	Врожденный порок сердца? Детский церебральный паралич?	Синдром лица Эльфа. Субаортальный гипертрофический стеноз. ДКА. ИЭ 6,2	
7	М	12	Клапанный стеноз аорты	СГС. Клапанный стеноз аорты. Градиент – 42 мм рт. ст. ДКА. ИЭ 5,6	Мать – СГС. Асимметричные створки клапана аорты
8	Ж	1	Систолический шум на аорте	ДКА. ИЭ 3,3 (рис. 1). Градиент давления 6,1 мм рт.ст. Эктопическая диагональная хорда в левом желудочке	
9	М	10	Ревматизм? Хорея?	Синдром Марфана. Тики. ДКА. ИЭ 4,2	Мать – долихостеномелия
10	Ж	12	Системная красная волчанка	Системная красная волчанка. СГС. Микрогирия. Дивертикул кишечника. ДКА. ИЭ 2,9	
11	Ж	12	Пролапс митрального клапана	СГС. Пролапс митрального клапана. ДКА. ИЭ 3,6	Мать – СГС. Пролапс митрального клапана
12	Ж	7	Плановая диспансеризация	СГС. ДКА. ИЭ 2,3. Градиент 10 мм рт.ст.	Мать – СГС. Пролапс митрального клапана. Головные боли напряженного типа
13	Ж	5	Диспансеризация	Недоношенность. СГС. Ночные кошмары. ДКА. ИЭ 2,5. Градиент давления 9 мм рт. ст.	Мать – СГС. Угроза прерывания беременности с 12 недель. Отец – синдром Марфана. Пролапс митрального клапана. Экстрасистолия
14	М	5	Диспансеризация	Недоношенность. ДКА. ИЭ 2,2. Градиент давления 6 мм рт. ст.	
15	Ж	7	Плановая диспансеризация	СГС. ДКА. ИЭ 2,5. Градиент давления 9 мм рт. ст.	
16	Ж	12	Плановая диспансеризация. Синдром Элерса – Данлоса	Синдром Элерса – Данлоса, гипермобильность суставов. ДКА. ИЭ 2,6. Градиент давления 12 мм рт. ст.	Мать – СГС, единичные факомы
17	Ж	7	Плановая диспансеризация	СГС. ДКА. ИЭ 3,2	
18	Ж	67	Артериальная гипертензия	Атеросклероз. Артериальная гипертензия. ДКА. ИЭ 4,2. Кальциноз створок клапана аорты. Градиент давления 29 мм рт. ст.	
19	Ж	66	Артериальная гипертензия	Атеросклероз. Артериальная гипертензия. ДКА. ИЭ 3,5. Кальциноз створок клапана аорты. Градиент давления 32 мм рт. ст.	

Примечание. 1 – двустворчатый клапан аорты, 2 – индекс эксцентричности, 3 – синдром гипермобильности суставов.

Сочетание ДКА с СГС и другими синдромами дисплазии соединительной ткани позволяет говорить о генетической природе аномалии развития клапана аорты.

Изолированный ДКА (без иных генетических синдромов) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Но при этом наследование ДКА не укладывается в

модель передачи по единственному гену. Вероятность обнаружения ДКА среди родственников первой степени родства в 10 раз выше, чем в общей популяции. Если наряду с ДКА обнаруживаются внеклапанные аномалии (коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки и др.), вероятность наследования превышает 50%.

Среди всех генетических синдромов ДКА чаще всего обнаруживается у женщин с синдромом Тёрнера: более 30% женщин с синдромом Тёрнера имеют ДКА, в ряде случаев сочетающийся с коарктацией аорты, ее аневризмой, острым расслоением стенки аорты. Обнаружено много генетических локусов, сцепленных с ДКА.

Сочетание ДКА с СГС и другими синдромами дисплазии соединительной ткани позволяет говорить о генетической природе аномалии развития клапана аорты

Самые частые из них расположены на хромосомах 3p22 (*TGFBR2*), 5q15-21, 9q22.33 (*TGFBR1*), 9q34-35 (*NOTCH1*), 10q23.3 (*ACTA2*), 13q33qter, 15q25-q26.1, 17q24 (*KCNJ2*), 18q22.1. В семьях с наследуемым ДКА мутантный ген часто коррелирует со специфическими органными изменениями и общим прогнозом. *ACTA2*-мутация обуславливает сочетание ДКА с аневризмой грудной аорты, ранним поражением коронарных артерий и цереброваскулярными катастрофами. *NOTCH1*-мутация предрасполагает к сочетанию ДКА со стенозом клапана аорты за счет его кальцификации, однако без поражения собственно аорты и без другой экстракардиальной патологии. Но и эти находки, казалось бы, самых глубинных причин возникновения ДКА не проясняют ситуацию, вызывая новые вопросы. Указанные гены участвуют в развитии состояний, которые могут сочетаться с ДКА и могут протекать без данной аномалии, например синдромов Марфана, Рендю – Вебер – Ослера, аневризмы аорты типа Лойс – Дейтца, рака молочной железы и др. [2, 14].

Для клинициста принципиально важно оценить степень нарушения кровообращения и определить, является

ли ДКА в каждом конкретном случае изолированной аномалией или проявлением системной патологии.

В нашей группе пациентов нарушения кровообращения, обусловленные ДКА, были минимальны и клинически незначимы. Вероятно, это можно объяснить сравнительно кратким периодом наблюдения (когда не успели сформироваться все возможные осложнения) и собственно контингентом пациентов, не требовавших обращения к хирургам. По данным кардиохирургических клиник, гемодинамические нарушения при ДКА регистрируются чаще, особенно в зрелом возрасте. Так, ДКА обуславливает 2/3 случаев тяжелых стенозов клапана аорты у людей младше 70 лет и 1/3 – у людей старше 70 лет [11]. Как подтверждение этих сведений в нашей группе кальцификация клапанов аорты регистрировалась у взрослых с ДКА (2 случая) и ни в одном случае у взрослых с нормальным трехстворчатым клапаном ($p = 0,006$). Безусловно, эти случайные находки не могут быть основанием для окончательного заключения, но соответствуют данным международных источников.

ВЫВОДЫ

ДКА может быть как случайной находкой, так и сочетаться с другой патологией. ДКА чаще обнаруживается у людей с наследственными синдромами развития. Наличие ДКА требует исключения генетических синдромов развития. Несмотря на сравнительную редкость ДКА в общей популяции, отдаленный прогноз может оказаться серьезным, что требует от педиатра организации междисциплинарного взаимодействия.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braverman A. The bicuspid aortic valve and associated aortic disease. In: Otto C., Bonow R. (Ed.) *Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease*. 4th Ed., 2014: 179-198.
2. Prakash S, Bosse Y, Muehlschlegel J et al. A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications: insights from the International BAVCon (Bicuspid Aortic Valve Consortium). *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (8): 832-839.
3. Song J. Bicuspid aortic valve: unresolved issues and role of imaging specialists. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 23: 1-7.
4. Hiratzka L, Creager M, Isselbacher E, Svensson L. Surgery for aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. ACC/AHA Guidelines clarification. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(6): 725-731.
5. Girdauskas E, Rouman M, Disha K et al. Functional aortic root parameters and expression of aortopathy in bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(15): 1786-1796.
6. Делягин В.М. Двух- и четырехстворчатый клапан аорты. *Педиатрия*. 1989, 8: 38-43. / Delyagin VM. Two- and four-leaflets aortic valve. *Pediatriya*. 1989, 8: 38-43.
7. Шарыкин А.С. Двустворчатый аортальный клапан у детей: малая аномалия или серьезный порок сердца? *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2016, 3: 99-102. / Sharykin AS. A two-leaflets aortic valve in children: a minor abnormality or a serious valve defect? *Consilium Medicum. Pediatriya*, 2016, 3: 99-102.
8. Royce P, Steinmann B (Ed.) *Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, Genetic and Medical aspects*. Willi-Liss. 2nd Ed. 2002.
9. Bologna J, Schaffer J, Cerrini L. (Ed.) *Dermatology*. 4th Ed. 2018.
10. Graham R, Hakim A. Hypermobility syndrome. In: Hochberg M, Silman A, Weinblatt M et al. (Ed.) *Rheumatology*. 6th Ed. Mosby, 2015: 1715-1723.
11. Otto C. *Practice of clinical echocardiography*. 5th Ed. 2017.
12. Noun M, Al-Nozha M, Taha A, Al-Shamiri M et al. Prevalence of bicuspid aortic valve and mitral valve prolapse in a healthy Saudi population and the clinical implications of their association. *Ann Saudi Med*, 1996, 16(4): 417-419.
13. Movahed M, Hepner A, Ahmadi-Kashai M. Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population. *Heart Lung Circ*, 2006, 15(5): 297-299.
14. Burg G, Kunze J, Pogratz D, Scheurten P ua (Hrsg.) *Die klinischen syndrome. Syndrome, Sequenzen und symptomkomplexe*. Urban & Schwazenberg, 1990, Bd. 1, 2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Делягин Василий Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии ФГБУ НИИЦ ДГОИ

Аксёнова Наталья Сергеевна – врач детской поликлиники № 150 Департамента здравоохранения Москвы

Докторова Наталья Михайловна – врач детской поликлиники № 150 Департамента здравоохранения Москвы