

Р.К. Жураєв<sup>1</sup>  
 П.В. Кузик<sup>1</sup>  
 Д.В. Аверчук<sup>2</sup>  
 Л.В. Поваляшко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний  
 медичний університет  
 ім. Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівська обласна клінічна  
 лікарня

**Ключові слова:** двостулковий  
 аортальний клапан,  
 патоморфологічні зміни,  
 кальциноз, патогенез.

## ДВОСТУЛКОВИЙ АОРТАЛЬНИЙ КЛАПАН: ОСОБЛИВОСТІ УТВОРЕННЯ КАЛЬЦИНАТІВ І ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРИ КЛАПАНА

У публікації описано проблему кальцинозу аортального клапана (АК) у пацієнтів із двостулковим аортальним клапаном (ДАК). Наведено основні патогенетичні механізми кальцинозу АК, патоморфологічну картину хворих із ДАК. Встановлено, що гіаліноз, мукоїдні зміни основної речовини сполучної тканини, мононуклеарна інфільтрація та склероз є основними патогістологічними змінами у пацієнтів із ДАК. Кальциноз АК може бути відсутнім у хворих із ДАК, а патогенез його виникнення потребує подальшого вивчення.

### ВСТУП

Сьогодні лікарі часто мають справу з проблемою кальцифікації аортального клапана (АК). Статистичні дані свідчать про те, що у людей віком старше 55 років легкий ступінь кальцинозу АК діагностовано у 40%, тяжкий — у 13%, критичний — у 2,2% осіб. З практичної точки зору виникає логічне запитання — як слід розглядати ці зміни АК? Чи як прояв інших патологічних процесів, чи як самостійну форму ураження клапанів серця? Причиною кальцифікації найчастіше можуть бути кальцинуюча хвороба клапанів серця, ревматична хвороба серця, вроджені вади АК, зокрема двостулковий АК (Іванов В.П. та співавт., 2008; Siu S.C., Silversides C.K., 2010).

Двостулковий аортальний клапан (ДАК) — це вроджена серцева аномалія, поширеність якої становить 0,9–1,37% у загальній популяції, з переважним ураженням чоловіків. Виявлення ДАК має важливе клінічне значення, оскільки він пов'язаний із розвитком аортального стенозу чи регургітації, аневризми чи розшарування аорти, інфекційного ендокардиту. Більшість пацієнтів із ДАК потребують хірургічного втручання. У багатьох дослідженнях вважають, що у пацієнтів із ДАК швидко і рано формуються кальцинати стулок клапана. Проте патогенез виникнення кальцифікатів при ДАК недостатньо вивчений. В останній час встановлено роль оксидативного стресу в ранній кальцифікації ДАК. Однак нові результати досліджень, які свідчать про те, що процес кальцифікації АК може мати подібність із патофізіологічними змінами, як при атеросклерозі (Білавка І.В. та співавт., 2009; Yuan S.M., Jing H., 2010; Rajamannan N.M., 2011).

Результати вивчення тканини кальцинованого АК свідчать, що існує декілька шляхів у формуванні кальцинозу, а саме диференціація міофібробластів в остеобластоподібні клітини, апоптоз мезенхіми АК та інфільтрація запальними клітинами. Встановлено, що мутації в *NOTCH1* у хворих із ДАК пов'язані з ранньою і тяжкою кальцифікацією АК зі 100% пенетрантністю. *NOTCH1* — представник *NOTCH*-родини

зовнішньо-клітинної поверхні рецепторів — великі білки з кількома епідермальними факторами росту, що повторюються; внутрішньоклітинний домен, що складається з анкіринових повторів і трансактивованого домену. *NOTCH1* бере участь у процесі розвитку серцево-судинної системи, кісток і клітин крові. Це вкрай важливо для ендотеліально-мезенхімальної трансформації, що є у серцевих клапанах і особливо виражена в мезенхімі клапанів й ендокарді. Зниження *NOTCH1*-асоційованого сигналу і його пригнічення призводить до збільшення кальцифікації клапанів аорти. *NOTCH1* зазвичай пригнічує ген, який кодує кістковий морфогенетичний протеїн 2 (BMP2), що є потужним проостеогенним чинником, асоційованим із кальцифікацією АК (Vishal N., Deepak S., 2009).

Існує гіпотеза, що TGF- $\beta_1$  — цитокін, який викликає кальцифікацію гладком'язових клітин, ініціює апоптоз інтерстиціальних клітин АК і сприяє його кальцифікації (Jian B. et al., 2003).

У сучасних дослідженнях встановлено, що експресія Toll-like receptors 2 (TLR2) і TLR4, прозапальна і проостеогенна відповідь до TLR2 і TLR4 у інтерстиціальних клітинах АК пов'язані з остеогенними фенотипічними змінами. Ці рецептори вродженого імунітету можуть відігравати важливу роль у кальцифікації АК та його стенозу у хворих із ДАК (Yang X., et al. 2009).

Тому актуальним є вивчення механізмів утворення кальцинатів і патоморфологічних особливостей структури АК при ДАК.

Мета роботи — вивчити патоморфологічні особливості структури АК у хворих із ДАК.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 5 пацієнтів (4 чоловіки, 1 жінка) із ДАК віком від 34 до 68 років (середній вік —  $46 \pm 13,1$  року), які були прооперовані в 2010 р. у кардіохірургічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні з приводу критичного аортального стенозу, зумовленого кальцинозом АК. Усім хворим було проведено загальноклінічні обстеження до і після операції. Діагноз ДАК встановлювали за візуалізацією

на ехокардіографії лише двох стулок як у систолу, так і в діастолу на зображенні по короткій осі з парастерального доступу (ехокардіограф GE Healthcare, Vivid 3 Expert, 2005).

Клапани, видалені під час операції, фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Гістологічні препарати виготовляли шляхом стандартної гістологічної обробки із заливкою шматочків тканини у парафін і забарвленням зрізів еозином і гематоксиліном (методи спеціальних фарбувань: пікрофусцин за Вейгертом, комбінований метод за Вейгертом — ван Гізоном). Світлову мікроскопію проводили на мікроскопі «Leika». Мікрофотографування виконували за допомогою цифрової фотокамери «Leika».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих під час ехокардіографічного обстеження виявлено ДАК, ознаки кальцинозу АК і критичний аортальний стеноз, які потребували ургентного хірургічного втручання. Під час хірургічного втручання встановлено такі зміни: ДАК у всіх 5 хворих, потовщення стулок і кальциноз АК — у 4, нерухомість стулок — у 4, середній отвір між клапанами становив  $1,34 \pm 0,21 \text{ см}^2$ . Усім пацієнтам проведено декальцинацію та висічення хворих стулок АК, на одиночних швах імплантовано механічний протез АК.

Під час проведення патогістологічного дослідження виявлено такі морфологічні зміни: мукоїдне набухання основної речовини сполучної тканини — у всіх хворих, виражений гіаліноз та ознаки склерозу — у всіх 5 хворих, мононуклеари — гістіоцити і лімфоцити, які розсіяні дифузно чи формують дрібні скупчення — у всіх хворих, дифузний запальний змішаноклітинний інфільтрат (нейтрофільні лейкоцити, еозинофіли, лімфоцити, гістіоцити) у 1 пацієнта, міксоматозні зміни — у 1 хворого, виражений кальциноз — у 2 хворих.

Патоморфологічні зміни пацієнтів із ДАК наведено на рис. 1–6.

Підсумовуючи результати дослідження, слід відзначити, що основними патоморфологічними змінами АК були: мукоїдні зміни, гіаліноз основної речовини сполучної тканини, а також склероз та скупчення мононуклеарів (гістіоцитів і лімфоцитів). Отримані дані свідчать про тісний патогенетичний взаємозв'язок між розвитком і прогресуванням кальцинозу АК та ступенем дезорганізації сполучної тканини клапана (вираженістю мукоїдних змін, гіалінозу, склерозу) і запаленням. Кальцинати патогістологічно виявлено лише у 2 із 5 хворих із ДАК, хоча клінічно встановлено у всіх хворих. Це свідчить про те, що критичний аортальний стеноз АК може виникати у разі відсутності кальцинатів у стулках клапанів, за наявності запалення і склерозу.

Для детальнішого аналізу цієї проблеми необхідно провести імуноморфологічне дослідження структури клапана при ДАК, що буде метою наших подальших досліджень.

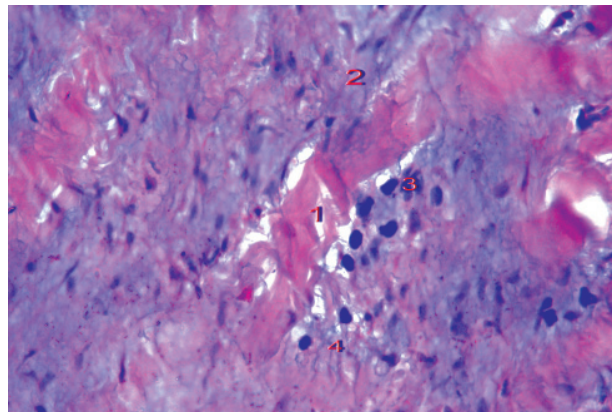


Рис. 1. Хвора, 39 років, ДАК: 1 – виражений гіаліноз; 2 – виражена базофілія основної речовини сполучної тканини; 3 – гістіоцити; 4 – фібробласти. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 40

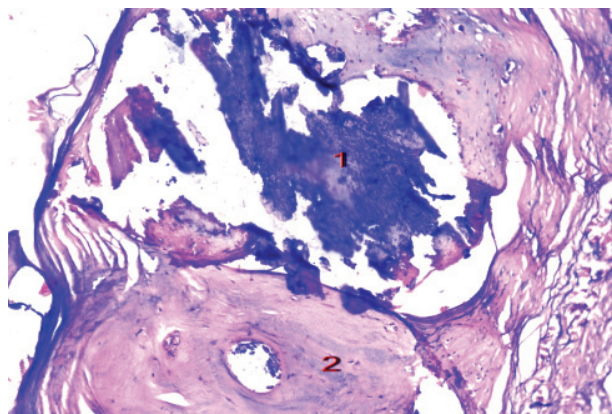


Рис. 2. Хворий, 45 років, ДАК: 1 – кальциноз, мікроструктура кальцію; 2 – виражений гіаліноз. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 10

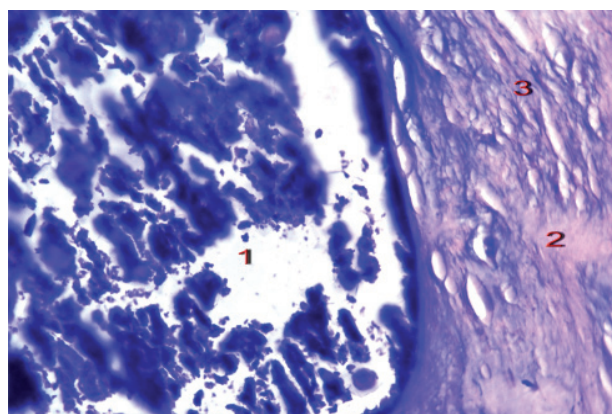


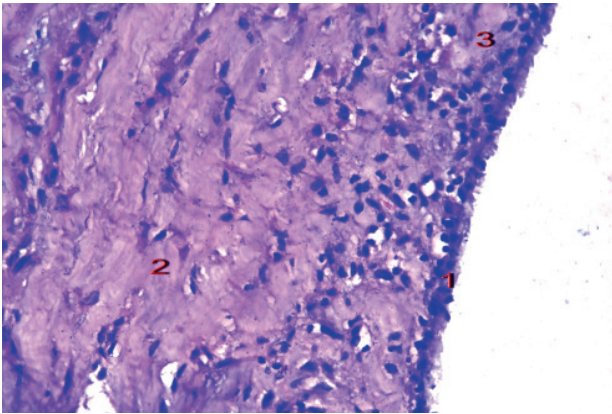
Рис. 3. Той же хворий, ДАК: 1 – кальциноз, мікроструктура кальцію; 2 – виражений гіаліноз; 3 – виражена базофілія основної речовини сполучної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 40

## ВИСНОВКИ

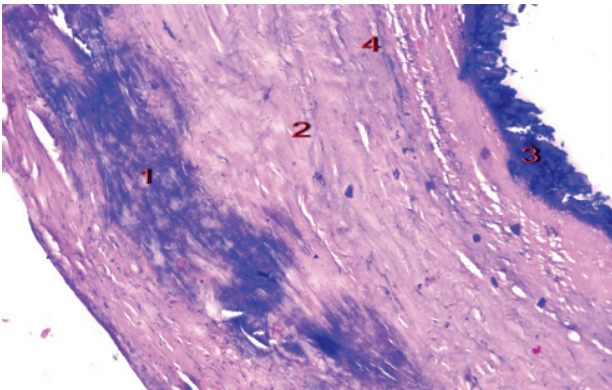
У пацієнтів із ДАК ехокардіографічне обстеження є методом вибору для діагностики, а протезування АК — для корекції стенотичних змін.

Мукоїдні зміни основної речовини, гіаліноз сполучної тканини, склероз і мононуклеарна інфільтрація є основними патоморфологічними змінами у хворих із ДАК.

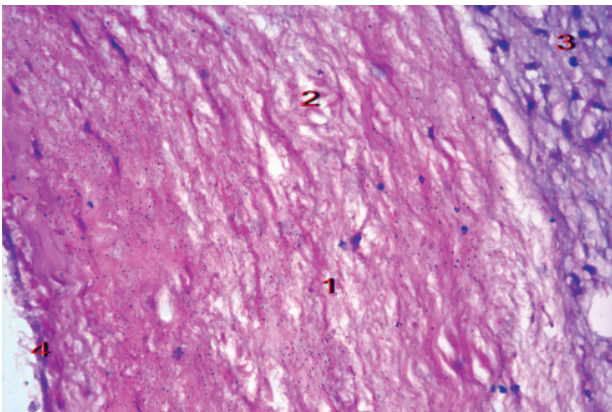
Кальциноз АК може бути відсутнім у хворих із ДАК, а патогенез його виникнення потребує подальшого вивчення.



**Рис. 4.** Хворий, 34 роки, ДАК: 1 – змішаноклітинний запальний інфільтрат субендокардіальних відділів; 2 – виражений гіаліноз; 3 – виражена базофілія основної речовини сполучної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 40



**Рис. 5.** Хворий, 68 років, ДАК: 1 – кальциноз у тканині клапана; 2 – виражений гіаліноз; 3 – кальциноз; 4 – виражена базофілія основної речовини сполучної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 10



**Рис. 6.** Хворий, 44 роки, ДАК: 1 – набряк стулки; 2 – міксоматозні зміни; 3 – виражена базофілія основної речовини сполучної тканини; 4 – ендотелій. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 40

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Білавка І.В., Кравченко І.М., Зербіно Д.Д.** (2009) Двостулковий аортальний клапан: клінічна патологія. Ліки України, 4: 69–73.
- Іванов В.П., Юзвішина О.В., Габчак О.Л.** (2008) Кальцинуєча хвороба клапанів серця: сучасні погляди на етіопатогенез. Укр. мед. часопис, 5(67): 102–107.
- Jian B., Narula N., Li Q.Y. et al.** (2003) Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. Ann. Thorac. Surg., 75(2):457–465.

**Rajamannan N.M.** (2011) Bicuspid aortic valve disease: the role of oxidative stress in Lrp5 bone formation. Cardiovasc. pathol., 21 (1): 59–61.

**Siu S.C., Silversides C.K.** (2010) Bicuspid aortic valve disease. J. Am. Coll. Cardiol., 55(25): 2789–2800.

**Vishal Nigam, Deepak Srivastava** (2009) Notch1 Represses Osteogenic Pathways in Aortic Valve Cells. J. Mol. Cell. Cardiol., 47(6): 828–834.

**Yang X., Fullerton D.A., Su X. et al.** (2009) Pro-osteogenic phenotype of human aortic valve interstitial cells is associated with higher levels of Toll-like receptors 2 and 4 and enhanced expression of bone morphogenetic protein 2. J. Am. Coll. Cardiol., 53(6): 491–500.

**Yuan S.M., Jing H.** (2010) The bicuspid aortic valve and related disorders. São Paulo Med. J., 128(5): 296–301.

## ДВУСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНИЙ КЛАПАН: ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ КАЛЬЦИНАТОВ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ КЛАПАНА

**Р.К. Жураев, П.В. Кузык,  
Д.В. Аверчук, Л.В. Поваляшко**

**Резюме.** В публикации описано проблему кальциноза аортального клапана (АК) у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК). Приведены основные патогенетические механизмы кальциноза АК, патоморфологическую картину больных с ДАК. Установлено, что гиалиноз, мукоидные изменения основного вещества соединительной ткани, мононуклеарная инфильтрация и склероз являются основными патогистологическими изменениями у пациентов с ДАК. Кальциноз АК может отсутствовать у больных с ДАК, а патогенез его возникновения требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** двустворчатый аортальный клапан, патогистологические изменения, кальциноз, патогенез.

## BICUSPID AORTIC VALVE: THE PECULIARITIES OF CALCINOSIS DEVELOPMENT AND PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES

**R.K. Zhuraev, P.V. Kuzyk,  
D.V. Averchuk, L.V. Povalyashko**

**Summary.** The problem of aortic valve calcinosis in patients with bicuspid aortic valve is discussed. The main pathogenic mechanisms of aortic valve calcinosis as well as its pathomorphological pattern are presented. Hyalinosis, mucoidal changes of basic substance of connective tissue are proved to be main pathohistological changes in bicuspid aortic valve. Calcinosis of aortic valve develops in some patients and therefore pathogenesis of its development require further research.

**Key words:** bicuspid aortic valve, pathomorphological changes, calcification, pathogenesis.

**Адреса для листування:**

Жураєв Рустам Курбанович  
79008, Львів, вул. Різьб'ярська, 5/5  
Email: rustam.zhuraev@gmail.com