

Дилатация корня аорты у больных с синдромом Альпорта

О.С. Грознова, Д.И. Тоскин, Д.В. Шенцева, М.И. Довгань

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Aortic root dilatation in patients with Alport's syndrome

O.S. Groznova, D.I. Toskin, D.V. Shentseva, M.I. Dovgan

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Обследовано 50 больных с диагнозом синдрома Альпорта из 45 неродственных семей. Диагноз поставлен на основании молекулярно-генетической диагностики или проведения биопсии почки. Для оценки изменения корня аорты исследовался его объем (приведены методы расчета).

У большинства больных с синдромом Альпорта выявлены сердечно-сосудистые нарушения: артериальная гипертензия, дилатация кольца клапана аорты, дилатация синусов Вальсальвы; у части больных — дилатация синотубулярного сочленения, дилатация восходящей аорты, увеличение размеров левого желудочка, митральная и аортальная недостаточность. У больных с синдромом Альпорта медиана значения объема корня аорты составляет $9,9 Z^3$, что существенно превышает верхнюю допустимую границу нормы по общепопуляционным данным, которая составляет $2,82 Z^3$. Темпы дилатации (увеличения объема) корня аорты у больных с синдромом Альпорта повышаются с увеличением площади поверхности тела. Дилатация корня аорты при синдроме Альпорта не зависит от наличия артериальной гипертензии, которая встречается с относительной частотой 0,52. Дилатация восходящей аорты при синдроме Альпорта диагностируется с относительной частотой 0,37 и достоверно чаще выявляется у лиц мужского пола (достоверность различий при двустороннем тестировании $p=0,056$; по тесту Фишера $p=0,097$, риск, обусловленный мужским полом, составляет $OR=7,2$ (CI 95% 1,63–31,72). У женщин-носителей X-сцепленного синдрома Альпорта также выявляются изменения сердечно-сосудистой системы, в связи с чем они должны наблюдаться у кардиолога.

Ключевые слова: дети, синдром Альпорта, сердечно-сосудистые нарушения, корень аорты, объем аорты, дилатация аорты, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Грознова О.С., Тоскин Д.И., Шенцева Д.В., Довгань М.И. Дилатация корня аорты у больных с синдромом Альпорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 69–73. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-69-73

A total of 50 patients from 45 unrelated families diagnosed with Alport's syndrome were examined. The diagnosis was based on molecular genetic testing or kidney biopsy. To assess changes in the aortic root, its volume was examined (calculation methods were given). Most patients with Alport's syndrome were found to have cardiovascular disorders, such as hypertension; dilatation of the ring of the aortic valve; dilatation of the sinuses of Valsalva; some patients had dilatation of the sinotubular junction; dilatation of the ascending aorta; enlargement of the left ventricle; mitral and aortic insufficiency. In the patients with Alport's syndrome, the median value of aortic root volume is $9.9 Z^3$, which substantially exceeds the permissible upper normal limit according to the general population data, which is $2.82 Z^3$. The rate of aortic root dilatation (volume increase) in the patients with Alport's syndrome rises with an increase in the surface area of the body. In Alport's syndrome, aortic root dilatation is unrelated to the presence of hypertension that occurs with a relative frequency of 0.52. Dilatation of the ascending aorta in Alport's syndrome is diagnosed with a relative frequency of 0.37 and significantly more frequently diagnosed in male subjects (the statistical significance of a two-sided test is $p=0.056$; Fisher's test is $p=0.097$; risk posed for men is $OR = 7.2$; 95% CI, 1.63–31.72. Changes in the cardiovascular system are also detected in female carriers of X-linked Alport's syndrome; therefore they should be followed up by a cardiologist.

Key words: children, Alport's syndrome, cardiovascular disorders, aortic root, aortic volume, aortic dilatation, hypertension.

For citation: Groznova O.S., Toskin D.I., Shentseva D.V., Dovgan M.I. Aortic root dilatation in patients with Alport's syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62: (1): 69–73 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-69-73

Вопрос о поражении аорты у больных с синдромом Альпорта дискутируется в последние полтора

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., вед.н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Шенцева Дарья Владимировна — аспирант отдела наследственных и приобретенных заболеваний почек НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Довгань Михаил Иванович — врач отделения лучевой диагностики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

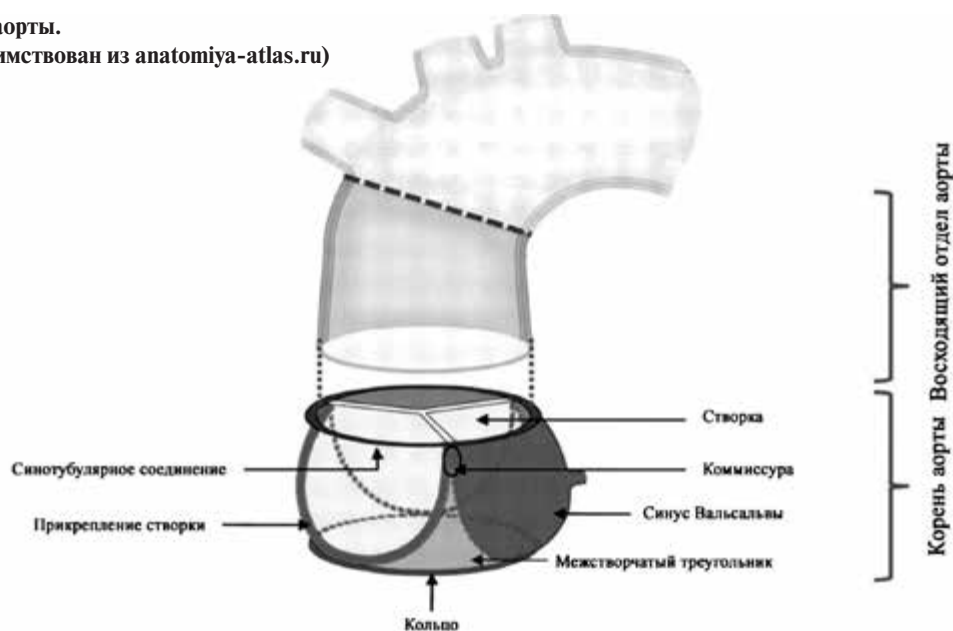
Тоскин Дмитрий Игоревич — студент Московского технологического университета

119454 Москва, проспект Вернадского, д. 78

десятилетия [1–6]. Выявленные генетические аномалии, результаты гистохимических исследований, анализ патологоанатомических материалов, а также клинические наблюдения за больными заставляют задуматься о необходимости рассматривать аномалии аорты как новый симптом заболевания. В настоящей работе мы поставили цель: установить характер поражения сердечно-сосудистой системы в целом и корня аорты, в частности у детей с синдромом Альпорта.

Корень аорты представляет собой выходной тракт левого желудочка, состоящий из поддерживающих структур для фиксации створок клапана и являющийся мостом между левым желудочком и аортой. Корень аорты берет начало в области фиброзного

Рис. 1. Строение корня аорты.
(рисунок схематично заимствован из anatomy-atlas.ru)



кольца аортального клапана, как правило, имеет самую широкую часть на уровне синусов Вальсальвы и заканчивается синотубулярным соединением. Строение корня аорты представлено на рис. 1.

Ультразвуковая эхокардиография является стандартным методом диагностики аномалий аорты [7, 8]. Во время рутинного эхокардиографического обследования корня аорты регистрируют значения диаметров:

- фиброзного кольца аортального клапана;
- синусов Вальсальвы;
- синотубулярного соединения.

Говоря о дилатации корня аорты, мы имеем в виду увеличение любого из трех вышеперечисленных размеров. Однако сравнивать показатели больного, имеющего дилатацию синусов Вальсальвы, и больного, имеющего дилатацию кольца аортального клапана, некорректно. Для анализа результатов обследования группы больных в целом и сравнения их с контрольной группой необходим критерий оценки, однотипный для всех больных. В настоящей работе мы попытались найти показатель, описывающий корень аорты, который бы связал все три размера. За такой показатель мы приняли объем корня аорты. Этот показатель удобен тем, что можно получить его нормативные величины, опираясь на общедоступный Z-score калькулятор (данный калькулятор позволяет вычислять Z-факторы для основных анатомических структур сердца). За основу взят алгоритм расчетов М. Pettersen и соавт. [9]. Z-фактор (Z-score) представляет собой дистанцию между анализируемой величиной и средней величиной в популяции, измеренную в единицах стандартного отклонения.

Материал и методы

Обследованы 50 больных с диагнозом синдрома Альпорта из 45 неродственных семей. Соотношение полов женский:мужской=1:2,17. Всем больным

проведена либо биопсия почки ($n=21$), либо молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутации в генах, ответственных за развитие синдрома Альпорта ($n=41$), либо сочетание биопсии с генетической диагностикой. В группу не вошли больные, диагноз которым поставлен только по клинико-инструментально-лабораторным данным. Инструментальные методы исследования состояния сердечно-сосудистой системы включали электрокардиографию, доплерэхокардиографию, суточный мониторинг артериального давления.

Для оценки объема форма корня аорты представлялась в виде тела вращения. Для определения границ тела вращения проведено аппроксимирование на основании полученных клинических данных размеров кольца, синусов и синотубулярного сочленения аорты у больных с синдромом Альпорта. Полученная форма имела вид параболы. Формула полученной параболы использовалась для расчета объема корня аорты. После расчета данных стало возможным создать графическое изображение корня аорты для вычисления величины объема в см^3 . График функции представлен на рис. 2. Объем для тела вращения вычислялся по формуле:

$$V = \pi \int_a^b f^2(x) dx = \pi \int_0^{x_2} (ax^2 + bx + c)^2 dx,$$

где x — координаты точек, соответствующих значениям радиусов структур корня аорты (кольцо, синусы, синотубулярное сочленение) в функции, аппроксимирующей форму корня аорты: $y=ax^2+bx+c$, где a , b и c — коэффициенты.

По поводу коэффициентов следует отметить, что строение корня аорты подчиняется некоторым закономерностям (рис. 3). «Основополагающим» является диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы. Он принимается за единицу. Все остальные размеры могут быть выражены в процентном отношении

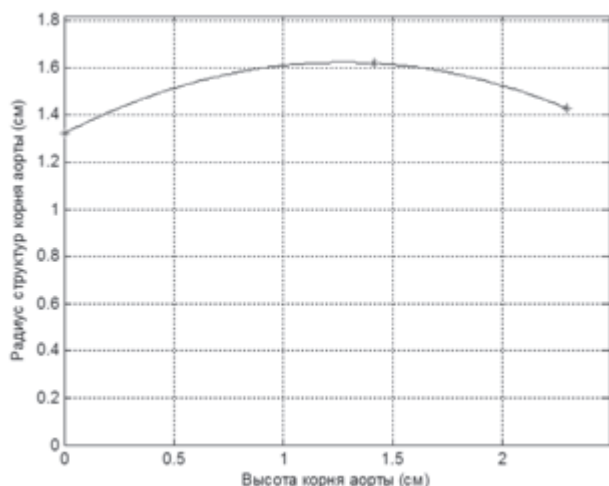


Рис. 2. График функции, аппроксимирующей форму корня аорты. Звездочками обозначены значения радиусов корня аорты (на уровне кольца клапана, синусов и синотубулярного сочленения, которые измеряются для каждого больного). Представлена аппроксимирующая эти точки парабола. (Составлено авторами.)

от него. Данный принцип лежит в основе создания протезов корня аорты, необходимых для оперативного лечения диссекции аорты [10], и применяется в хирургической практике.

В качестве группы сравнения исследовалась плотность распределения значений показателей аорты у здоровых людей. Для этого использовали электронный ресурс нормативных размеров аорты у здоровых людей сходного пола, массы тела и роста. Сравнение с нормативными показателями осуществлялось на основании данных S.D. Colan и соавт. [11], A.E. Warren и соавт. [12], M. Gautier и соавт. [13]. За норму принимались показатели, входящие в Z-score <1,65. Плотность распределения аппроксимировалась нормальным законом при помощи формул: нормального распределения, средневыворочного значения и стандартного отклонения.

Таким образом, были получены значения размеров корня аорты и вычислен нормативный объем корня аорты у здоровых людей в идентичной по показателям (пол, рост, масса тела) выборке.

Результаты и обсуждение

У больных с синдромом Альпорта выявлен спектр сердечно-сосудистых нарушений: артериальная гипертензия, дилатация кольца клапана аорты, дилатация синусов Вальсальвы, дилатация синотубулярного сочленения, дилатация восходящей аорты, увеличение размеров левого желудочка, митральная и аортальная регургитация. У 11 детей (относительная частота 0,22) по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) была диагностирована стабильная артериальная гипертензия, медиана возраста диагностики гипертензии составляла 12 лет. У 15 детей (относительная частота 0,3) была диагностирована

по СМАД лабильная артериальная гипертензия. Следовательно, у детей с синдромом Альпорта с относительной частотой 0,52 имела место артериальная гипертензия. Не отмечено зависимости между наличием артериальной гипертензии и поражением аорты.

Выявлено, что значения объема корня аорты более наглядно отражают процесс дилатации корня аорты при синдроме Альпорта, чем измерения отдельных размеров корня (диаметра кольца клапана, синусов и синотубулярного сочленения). Это представляется вполне закономерным, поскольку у конкретного больного может быть увеличение одного из трех исследованных размеров, или двух, или всех. Если мы вычисляем объем корня, то он будет увеличиваться даже при увеличении только одного из размеров. В то время как больной с увеличенным диаметром только на уровне синусов Вальсальвы по двум другим диаметрам будет попадать в разряд «норма», что не способствует гомогенности выборки. Таким образом, объем корня аорты позволил рассматривать всю выборку больных с синдромом Альпорта с точки зрения одного критерия.

В настоящей работе мы приводим результаты в виде нескольких графиков: на рис. 4 отражен объем корня аорты (см³) у каждого из больных с синдромом Альпорта (крестики) в соединении (пунктирная линия) с нормативным показателем объема корня аорты у здорового человека такого же пола, массы и роста (кружочки). Ценность подобного представления результатов — в наглядной демонстрации того, насколько дилатация корня аорты прогрессирует с увеличением массоростовых характеристик (или возраста): угол наклона пунктирной линии по отношению к оси абсцисс становится все больше по мере роста больного. Это объясняется тем, что у детей младшей возрастной группы мы выявляем дилатацию только одного диа-

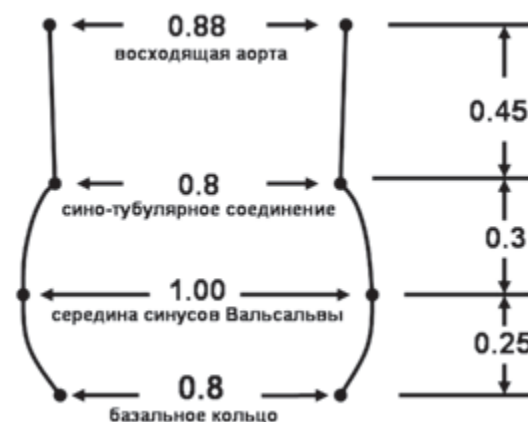


Рис. 3. Коэффициентные закономерности размеров корня аорты у здоровых людей (согласно Марченко С.Д., 2007 [10])

Представлены размеры корня аорты, выраженные в коэффициентах. За единицу принимается значение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы. (Составлено авторами.)

метра — кольца клапана аорты, а с ростом большого дилатируется и второй диаметр — синусов Вальсальвы, у детей подросткового возраста имеется дилатация всех трех диаметров корня аорты.

На рис. 5 изображен график распределения трех размеров корня аорты (диаметр кольца клапана, синусов Вальсальвы и синотубулярного членения) в Z-величинах.

На рис. 6 представлен график распределения объема корня аорты у больных с синдромом Альпорта. График показывает, что медиана значения объема корня аорты составляет $9,66 Z^3$ (CI 90% 0,82–31,73) (CI 95% 0,41–36,75), что существенно превышает верхнюю допустимую границу нормы по общепопуляционным данным, которая составляет $2,82 Z^3$.

Анализируя закономерности имеющихся изменений аорты, мы не выявили достоверных различий в частоте обнаружения дилатации кольца клапана аорты и синусов Вальсальвы у больных синдромом Альпорта мужского и женского пола. В то время как дилатация восходящей аорты достоверно чаще была выявлена у лиц мужского пола (достоверность различий при двустороннем тестировании $p=0,056$; по тесту Фишера $p=0,097$, риск, обусловленный мужским полом, составляет $OR=7,2$ (CI 95% 1,63–31,72).

Выводы и заключение

У большинства больных с синдромом Альпорта выявляются сердечно-сосудистые нарушения: ар-

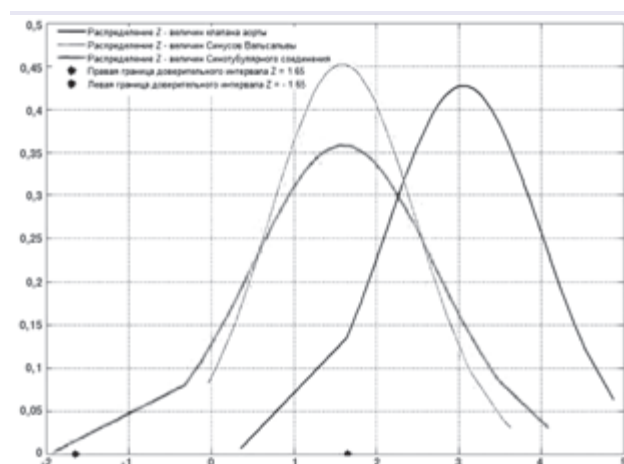


Рис. 5. График распределения трех размеров корня аорты (диаметр кольца клапана, синусов Вальсальвы и синотубулярного сочленения) в z-величинах.

По оси абсцисс — Z-величины диаметров корня аорты (звездочки — границы нормативных значений показателей для популяции в целом); по оси ординат — доля от общего количества больных. (Составлено авторами.)

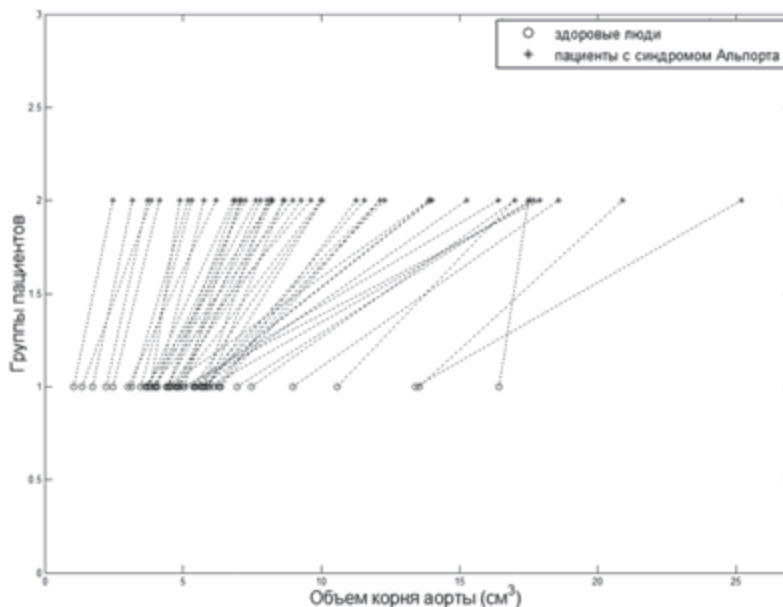


Рис. 4. Объем корня аорты у больных с синдромом Альпорта.

Пары показателей объема корня аорты, вычисленные у пациентов, обладающих идентичными массоростовыми и половыми характеристиками, соединены пунктирной линией. (Составлено авторами.)

териальная гипертензия, дилатация кольца клапана аорты, дилатация синусов Вальсальвы; у части больных — дилатация синотубулярного сочленения, дилатация восходящей аорты, увеличение размеров левого желудочка, митральная и аортальная недостаточность.

У больных с синдромом Альпорта медиана значения объема корня аорты составляет $9,9 Z^3$, что значительно превышает верхнюю допустимую границу нормы по общепопуляционным данным, которая составляет $2,82 Z^3$.

Темпы дилатации (увеличения объема) корня аорты у больных с синдромом Альпорта повышаются с увеличением площади поверхности тела.

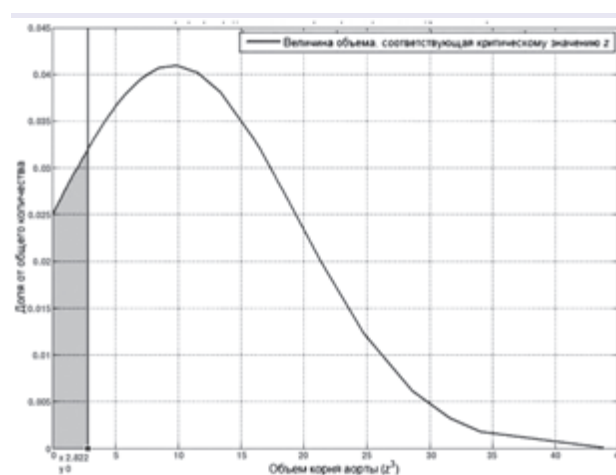


Рис. 6. График распределения объема корня аорты у больных с синдромом Альпорта (в относительных единицах — Z^3). Закрашенная область — нормальные показатели объема корня аорты (верхняя граница нормы — значение $X=2,822$). (Составлено авторами.)

Дилатация корня аорты при синдроме Альпорта не зависит от наличия артериальной гипертензии, которая встречается с относительной частотой 0,52.

Дилатация восходящей аорты при синдроме Альпорта диагностируется с относительной частотой 0,37 и достоверно чаще выявляется у лиц мужского пола (достоверность различий при двустороннем тестировании $p=0,056$; по тесту Фишера $p=0,097$, риск, обусловленный мужским полом, составляет $OR=7,2$ (CI 95% 1,63–31,72).

У женщин-носителей X-сцепленного синдрома Альпорта также выявляются изменения сердечно-со-

судистой системы, в связи с чем они должны наблюдаться у кардиолога.

Таким образом, нельзя исключить, что изменения аорты у больных с синдромом Альпорта являются следствием генетической мутации, вызывающей развитие синдрома и должны рассматриваться как новый симптом заболевания. Для окончательного суждения необходимы большие объемы наблюдения. Но уже сейчас с уверенностью можно констатировать необходимость кардиологического обследования и наблюдения кардиолога у этого контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vaicys C., Hunt C.D., Heary R.F. Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with Alport's syndrome—a new expression of type IV collagenopathy: case report. *Surg Neurol* 2000; 54: (1): 68–72.
2. Kashtan C.E., Segal Y., Flinter F., Mäkanjuola D., Gan J.S., Watnick T. et al. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 11: 3554–3560. DOI: 10.1093/ndt/gfq271.
3. Earl T.J., Khan L., Hagau D., Fernandez A.B. The spectrum of aortic pathology in alport syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: (5): 821–822. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.06.024.
4. Грознова О.С., Длин В.В., Шагам Л.И., Шенцева Д.В., Конькова Н.Е. Гендерные особенности клинических проявлений и поражения сердечно-сосудистой системы при X-сцепленном варианте синдрома Альпорта. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61: (3): 76–80. [Groznova O.S., Dlin V.V., Shagam L.I., Shenceva D.V., Kon'kova N.E. Gender peculiarities of clinical manifestations and lesions of the cardiovascular system in X-linked variant of Alport syndrome. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2016; 61: (3): 76–80. (in Russ)]
5. Groznova O., Shentseva D., Shagam L., Sukhorukov V., Dlin V. Russian Family with X-linked Alport Syndrome and Cardiovascular Abnormalities. *Amer J Med Sci Med* 2015; (2): 20–23.
6. Díez-del Hoyo F., Sanz-Ruiz R., Díez-Villanueva P., Núñez-García A., Casado-Plasencia A., Angulo-Llanos R., et al. A novel cardiovascular presentation of Alport Syndrome: spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014; 177: (3): e133–134. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.065.
7. Денещук Ю.С., Рудой А.С., Урываев А.М. Z-критерий как оптимальный параметр оценки эхокардиографических размеров корня аорты в норме и при патологии. *Медицинский журнал* 2015; (1): 132–139. [Deneshchuk Yu.S., Rudoj A.S., Uryvaev A.M. Z-score as the optimal parameter estimates echocardiographic dimensions of the aortic root in health and disease. *Medicinskij zhurnal* 2015; (1): 132–139. (in Russ)]
8. Осипов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы. Режимы, методы и технологии. М: Изомед 2011; 307. [Osipov L.V. Ultrasonic diagnostic devices. Modes, methods and technologies. Moscow: Izomed 2011; 307. (in Russ)]
9. Pettersen M.D., Du W., Skeens M.E., Humes R.A. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: (8): 922–934. DOI: 10.1016/j.echo.2008.02.006.
10. Марченко С.Д. Хирургическая анатомия корня аорты. Артериальная гипертензия 2007; 13: (3): 227–231. [Marchenko S.D. Surgical anatomy of the aortic root. *Arterial'naya gipertenziya* 2007; 13: (3): 227–231. (in Russ)]
11. Colan S.D., McElhinney D.B., Crawford E.C., Keane J.F., Lock J.E. Validation and re-evaluation of a discriminant model predicting anatomic suitability for biventricular repair in neonates with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: (9): 1858–1865. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.020
12. Warren A.E., Boyd M.L., O'Connell C., Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart* 2006; 92: (10): 1496–1500. DOI: 10.1136/hrt.2005.081539.

Поступила 18.11.16

Received on 2016.11.18

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported