

Dwupłatkowa zastawka aortalna – aktualny stan wiedzy

Bicuspid aortic valve – current state of knowledge

stud. med. Paulina Lis¹, stud. med. Piotr Łyżwa¹, stud. med. Radosław Walczewski¹,
dr hab. n. med. Dariusz A. Kosior^{2,3}, lek. Olga Możejka²

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa

³ Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk im. M. Mossakowskiego, Warszawa

WSTĘP

Dwupłatkowa zastawka aortalna (BAV, *bicuspid aortic valve*) jest najczęstszą wadą wrodzoną serca [1, 2]. Pierwsze opisy wady pochodzą prawdopodobnie już z XVI-wiecznych prac Leonarda da Vinci, który to opisywał anomalię rozwojową zastawki aortalnej pod postacią BAV. Obecnie, ze względu na udowodnioną korelację pomiędzy występowaniem BAV a ciężkimi, często

stanowiącymi zagrożenie dla życia, powikłaniami, wada ta stanowi istotny problem kliniczny.

EPIDEMIOLOGIA

Przyjmuje się, że w populacji ogólnej BAV występuje z częstością 0,5–2%, ze znaczną przewagą u płci męskiej – 3:1 [1, 2]. W dostępnych publikacjach pojawiają

Tabela 1. Częstość rozpowszechnienia dwupłatkowej zastawki aortalnej w różnych populacjach na podstawie aktualnej literatury.

Autorzy	Liczebność badanej grupy	% BAV	Kobiety/mężczyźni
Lewis, Grant [3]	215	1,39	3:1
Wauchope [4]	9966	0,5	3:1
Roberts [5]	1440	0,9	3:1
Larson i Edwards [6]	21 417	1,37	
Datta i wsp. [7]	8800	0,59	11:1
Pauperio i wsp. [8]	2000	0,65	
Basso i wsp. [9]	870	0,5	3:1
Tutar i wsp. [10]	1075	0,46	4:1
Nistri i wsp. [11]	20 946	0,8	
Gray i wsp. [12]	1476	0,9	

się duże rozbieżności co do rozpowszechnienia BAV. W tabeli 1 przedstawiono zestawienie częstości rozpowszechnienia BAV w różnych populacjach na podstawie aktualnej literatury. W związku z tak znacznymi rozbieżnościami dużą wartość miałyby badanie oceniające częstość BAV wśród ludności polskiej.

Najczęściej BAV jest wadą niedziedziczną, ale opisano także przypadki jej rodzinnego występowania. Huntington i wsp. po przebadaniu 30 rodzin pacjentów z BAV sugerują, że może być ona dziedziczona w sposób autosomalny dominujący z niepełną penetracją, a przybliżone ryzyko wystąpienia wady u krewnego pierwszego stopnia wynosi wówczas 9% [13].

Dwupłatkowa zastawka aortalna może być wadą izolowaną lub współwystępować z innymi wrodzonymi wadami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak:

- koarktacja aorty [14]
- ubytek przegrody międzykomorowej [15]
- przetrwały przewód tętniczy [16, 17]
- ubytek przegrody międzyprzedsionkowej [18]
- zespół hipoplazji lewego serca (HLHS, *hypoplastic left heart syndrome*) [17, 19]
- wady zastawki mitralnej (wypadanie płatków zastawki mitralnej lub wrodzona stenoza) [20–22]
- anomalia Ebsteina [16]
- tetralogia Fallota [16]
- zespół niescalenia mięśnia lewej komory serca [23] i inne.

Najczęstszą z nich jest koarktacja aorty i – jak wskazują badania BAV – może dotyczyć do 85% pacjentów z tą wadą [24, 25].

Ponadto BAV może być składową zespołów genetycznych, w tym m.in.: zespołu Andersena, zespołu TAAD, zespołu Marfana, zespołu Turnera, zespołu Shone'a oraz zespołu Williama [26–30].

Co więcej, u pacjentów z BAV częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się odmienną budowę tętnic wieńcowych. Lewa tętnica wieńcowa wcześniej dzieli się na dwie gałęzie końcowe, w związku z tym jej pień w 90% przypadków jest krótszy niż u pacjentów z zastawką trójpłatkową [31]. Istnieją także doniesienia o nieprawidłowym odejściu tętnic wieńcowych od aorty lub też obecności pojedynczej, lewej tętnicy wieńcowej [32].

Odstępstwa te mogą mieć implikacje dla rozwoju choroby niedokrwiennej serca.

EMBRIOLOGIA

Początek rozwoju układu sercowo-naczyniowego przypada na 18.–19. dzień ciąży, a ostateczna struktura serca zostaje osiągnięta po 8 tygodniach od momentu poczęcia. Zawiązek serca powstaje z dwóch populacji komórek: z komórek mezodermy głowowej i komórek grzebieni nerwowych. Rozwój zastawki aortalnej jest nierozdzielnie związany z rozwojem pnia tętniczego, który dzieli się, tworząc pień płucny i opuszkę aorty. W ujściu głównych tętnic serca powstają fałdy tkanki podwsierdziowej pokryte śródbłonkiem – cztery płatki zastawek tętnicznych. Po podziale opuszki na drogi odpływu krwi z prawej i lewej komory jedna para płatków dzieli się dodatkowo na dwie części. Ostatecznie tworzy się sześć płatków zastawek półksiężycowatych, po trzy w aorcie i pniu płucnym. Dwupłatkowa zastawka aortalna jest spowodowana nieprawidłową fuzją płatków zastawki aortalnej na różnych etapach jej formowania się. Patomechanizm powstawania tej anomalii nie jest w pełni wyjaśniony, ale z pewnością istotną rolę w tym procesie odgrywają czynniki genetyczne [33].

MORFOLOGIA

Dwupłatkowa zastawka aortalna składa się z dwóch płatków, z których jeden zazwyczaj jest większy [5, 34]. Uwzględniając miejsce zrośnięcia płatków, wyróżniamy trzy główne typy dwupłatkowej zastawki aortalnej:

- dwupłatkowa zastawka aortalna typu I: zrośnięcie prawego i lewego płatka wieńcowego
- dwupłatkowa zastawka aortalna typu II: zrośnięcie prawego płatka wieńcowego z płatkami niewieńcowymi
- dwupłatkowa zastawka aortalna typu III: zrośnięcie lewego płatka wieńcowego z płatkami niewieńcowymi.

Najczęstszy jest typ I, który występuje u 70–80% pacjentów z BAV. W tabeli 2 przedstawiono częstość występowania poszczególnych typów BAV na podstawie aktualnej literatury. Zaobserwowano także, że u mężczyzn częściej stwierdza się typ I, u kobiet zaś – typ II [42].

Istnieją także inne, mniej popularne systemy klasyfikacji, w tym ten zaproponowany przez Sievers i Schmidtkę.

Tabela 2. Częstość występowania poszczególnych typów dwupłatkowej zastawki aortalnej na podstawie aktualnej literatury.

	Typ I	Typ II	Typ III
	R-L	R-NC	L-NC
Schaefer i wsp. [35]: 192	152	39	1
Fernandes [36]: 1135	799	320	16
Russo i wsp. [37]: 115	85	28	2
Ikonomidis i wsp. [38]: 46	31	9	6
Forteza i wsp. [39]: 51	45	3	3
Sabet i wsp. [40]: 315	270	37	8
Foffa i wsp. [41]: 9	7	2	0
razem: 1863	1389	438	36
	74,50%	23,50%	2%

W zależności od liczby szwów na zrosniętym płątku wyodrębniają oni trzy główne kategorie:

- typ 0 – bez szwów
- typ 1 – jeden szew
- typ 2 – dwa szwy

oraz 24 podkategorie, uwzględniające dodatkowo inne cechy strukturalne i czynnościowe zastawki. W badaniu przeprowadzonym na 304 pacjentach z wadą rozpoznaną śródoperacyjnie 269 przypadków opisano jako BAV typu 1, a tylko 21 pacjentów spełniło kryterium rozpoznania BAV typu 0 [43]. W literaturze pojawiają się tylko pojedyncze doniesienia o dwuszwowym płątku fuzyjnym (typ 2) [44].

Udowodniono, że istnieje zależność pomiędzy patogenezą, typem zastawki a manifestacją kliniczną wady. Zależności te, wraz z pozycjami literaturowymi, przedstawiono w tabeli 3. W ostatnim czasie przeprowadzono wiele badań mających na celu ustalenie dokładnej patogeny BAV. Warto podkreślić, że wzrasta liczba dowodów świadczących o różnej etiologii poszczególnych typów BAV. Fernandez i wsp. w badaniach na zwierzętach wykazali, że BAV typu II jest defektem powstałym przed podziałem drogi odpływu i ma prawdopodobnie związek z dysfunkcją śródbłonka, który nie wytwarza odpowiedniej ilości śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS). Z kolei typ I BAV jest wynikiem nieprawidłowego podziału proksymalnej części drogi odpływu, prawdopodobnie spowodowanym spacznym zachowaniem komórek grzebienia nerwowego. Wydaje się, że w rozwoju tego typu BAV istotną rolę odgrywają również stres oksydacyjny oraz aktywacja komórek stanu zapalnego. Chociaż badanie to zostało przeprowadzone na zwierzętach, autorzy uważają, że wnioski można również odnieść do ludzi. Swoją tezę argumentują podobnym rozwojem zastawek u ludzi oraz badanych zwierząt, tj. myszy i chomików, a także ich identyczną budową [45].

Inni badacze sugerują, że morfologia BAV ma ścisły związek z jej manifestacją kliniczną. W retrospektywnym badaniu 1135 pacjentów z BAV wykazano, że koarktacja aorty oraz wady lewego serca (HLHS, zespół Shone'a, stenoz a zastawki mitralnej, zawężenie drogi odpływu lewej komory) znacznie częściej występują u pacjentów z BAV typu I. Z kolei u osób z BAV typu II występuje ponad dwukrotnie większe ryzyko rozwoju

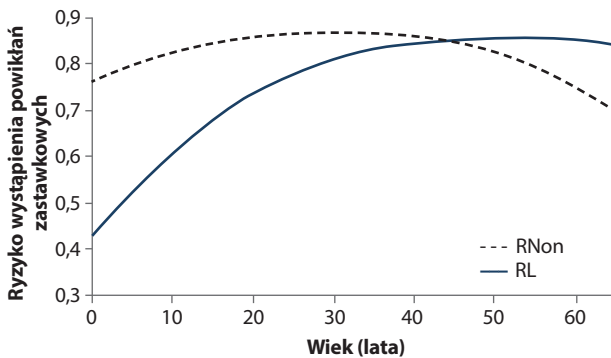
Tabela 3. Zależność między patogenezą, typem zastawki dwupłatkowej a manifestacją kliniczną wady.

patogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • stres oksydacyjny i czynniki zapalne [45] • defekt powstaje w trakcie podziału drogi odpływu [45] 	<ul style="list-style-type: none"> • dysfunkcja śródbłonka [45] • defekt powstaje przed podziałem drogi odpływu [45] • mutacja GATA 5, Alk2 [49, 50]
	↓	↓
morfologia zastawki	BAV typu I	BAV typu II
	↓	↓
manifestacja kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • koarktacja aorty [36] • wady lewego serca (HLHS, zespół Shone'a, pęknięcie łuku aorty, stenoz a mitralna, zawężenie drogi odpływu lewej komory) [36] • choroby zastawki aortalnej w populacji dorosłych [46] • poszerzenie opuszki i asymetryczne poszerzenie środkowej części aorty wstępującej [47] • oddziaływanie większych sił ścinających na ścianę aorty [48] • częstsze występowanie u mężczyzn [42] 	<ul style="list-style-type: none"> • stenoz a zastawki aortalnej [36] • niedomykalność zastawki aortalnej [36] • choroby zastawki aortalnej w populacji dziecięcej [46] • poszerzenie aorty wstępującej (bez opuszki) i łuku aorty [47] • częstsze występowanie u kobiet [42]

umiarkowanej lub ciężkiej stenozы bądź niedomykalności zastawki aortalnej niż u osób z innymi typami dwupłatkowej zastawki aortalnej [51].

Calloway i wsp. w swoim badaniu dowiedli zależności między morfologią BAV a czasem wystąpienia powikłań zastawkowych. Wykres szczegółowych zależności przedstawiono na rycinie 1. U większości pacjentów z BAV typu II stenozы i niedomykalność zastawki aortalnej rozwijają się już w dzieciństwie, a więc znacznie wcześniej, niż ma to miejsce w przypadku BAV typu I [46].

Rycina 1. Obraz zależności między morfologią dwupłatkowej zastawki aortalnej a czasem występowania powikłań zastawkowych. Zmodyfikowano na podstawie [46].



RNon – dwupłatkowa zastawka aortalna typu II – zrosnięcie prawego płata wieńcowego z płatkami wieńcowymi.
RL – dwupłatkowa zastawka aortalna typu I – zrosnięcie prawego płata wieńcowego z płatkami lewym.

GENETYKA

Molekularny mechanizm leżący u podstaw formowania się BAV jest nadal niedostatecznie poznany. W ostatnich latach uwaga naukowców skupiała się na badaniu szeregu genów mających potencjalny wpływ na rozwój wady. Poniżej przedstawiono tylko te, których znaczenie zostało potwierdzone w największej liczbie badań.

Ustalono, że za nieprawidłowy rozwój zastawki aortalnej odpowiadają mutacje w genie *NOTCH1* (9q34.3). Receptor *NOTCH1* jest integralnym białkiem błonowym, które po związaniu liganda ulega obróbce proteolitycznej. Powstała w ten sposób domena cytoplazmatyczna aktywuje w jądrze transkrypcję docelowej grupy genów, m.in. tych odpowiedzialnych za formowanie się zastawki aortalnej [41, 52, 53]. Co więcej, udowodniono, że defekt *NOTCH1* poprzez zmniejszenie ekspresji *SOX9* przyczynia się także do wapnienia zastawki aortalnej [54].

Wśród przyczyn BAV wymienia się również zmniejszoną produkcję syntazy tlenu azotu, która jest rezultatem mutacji w genie *NOS3*. Jedną z hipotez wiąże rozwój BAV z zaburzeniem zależnej od tlenu azotu transformacji epitelialno-mezenchymalnej w poduszczkach wsierdździowych, która zapoczątkowuje rozwój zastawek [26].

Wydaje się, że gen *GATA5* odpowiada za regulację co najmniej dwóch szlaków sygnalizacyjnych – *Tbx20*, *NOTCH1*, których defekt zaburza prawidłowe różnicowanie się komórek endokardialnych i formowanie się zastawek. Potwierdzono to zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* [43].

Ponadto niektórzy autorzy wskazują na znaczenie genów: *ACTA2*, *AXIN1*, *ELN*, *ENG*, *FGF8*, *FNI*, *HOXA1*, *JAG1*, *KCNJ2*, *UFD1L* w patogenezie BAV [55].

Współwystępowanie BAV z innymi wadami układu sercowo-naczyniowego sugeruje ich wspólne podłoże genetyczne.

ROZPOZNANIE

Podstawowym badaniem wykorzystywanym w diagnostyce BAV jest echokardiografia (przezskłatkowa lub przezprzełykowa), która pozwala na rozpoznanie wady u większości pacjentów (czułość metody – 92%, swoistość – 96%) [44, 51].

W projekcji przymostkowej w osi krótkiej w rozkurcu widoczne są dwa asymetryczne płatki, jedna linia zamknięcia i na ogół jeden szew. Obraz ten może przypominać tzw. rybi pyszczek, charakterystyczny dla zastawki mitralnej. Z kolei w projekcji przymostkowej w osi długiej w skurczu obserwuje się kopulaste uwypuklenie płatków, zwłaszcza płatka większego, z zaburzoną ich koaptacją [44].

Wartość diagnostyczna echokardiografii może być jednak ograniczona przez zmiany zwyrodnieniowe i umiarkowaną lub ciężką stenozę zastawki prowadzące do trudności w ocenie morfologii i funkcji zastawki oraz ruchomości płatków. Zegdi i wsp. sugerują, że w tych przypadkach echokardiografia przezprzełykowa z funkcją kolorowego Dopplera charakteryzuje się wyższą czułością i swoistością niż standardowe badanie dwuwymiarowe (czułość 95,5%, swoistość 96,2% vs 85% i 88% [56, 57].

Dwupłatkowej zastawce aortalnej mogą towarzyszyć nieprawidłowości w budowie aorty, które nie zawsze udaje się uwidocznnić w badaniu echokardiograficznym, co stanowi kolejne ograniczenie tej metody. Tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) mogą zatem stanowić uzupełnienie procesu diagnostycznego. W badaniu na 123 pacjentach MR okazał się metodą o większej czułości i swoistości w porównaniu z badaniem echokardiograficznym przezklatkowym (wyniki fałszywie dodatnie 10% vs 4%; wyniki niediagnostyczne 28% vs 2%) [58]. Opisano także przypadek, w którym BAV z rozszczepieniem jednego z płatków potraktowano jako trójpłatkową zastawkę aortalną [59]. Ze względu na wysoki koszt badania MR, echokardiografia pozostaje nadal złotym standardem w wykrywaniu BAV.

SCREENING RODZINNY

Zgodnie z wytycznymi *American College of Cardiology Foundation* (ACC) i *American Heart Association* (AHA) z 2010 r. postępowania w chorobach aorty w odcinku piersiowym [60]:

- Dwupłatkowej zastawki aorty i asymptomatycznych chorób aorty należy poszukiwać u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z BAV, pacjentów z chorobami aorty piersiowej o wczesnym początku oraz w przypadku podejrzenia rodzinnych tętniaków i rozwarstwień aorty piersiowej (FTAAD) (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności dowodów C).
- U wszystkich pacjentów z BAV należy dokonać pomiaru opuszki aorty oraz aorty wstępującej (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności dowodów B).
- U pacjentów z zespołem Turnera należy wykonać badanie obrazowe serca i aorty w celu wykluczenia BAV, koarktacji i rozwarstwienia aorty wstępującej. W przypadku prawidłowego wyniku i braku czynników ryzyka rozwarstwienia aorty badanie powinno być powtarzane co 5–10 lat lub w razie pojawienia się dodatkowych wskazań klinicznych. W przypadku istnienia nieprawidłowości obowiązuje coroczna kontrola (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności dowodów C).
- U pacjentów z zespołem Turnera i dodatkowymi czynnikami ryzyka, włączając w to BAV, koarktację aorty i/lub nadciśnienie tętnicze, a także w przypadku ciąży lub planowanej ciąży, można rozważyć wykonanie badania obrazowego serca i aorty w celu określenia ryzyka rozwarstwienia (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności dowodów C).

Natomiast w aktualnych wytycznych ACC i AHA z 2014 r. postępowania u chorych z wadami zastawkowymi w przypadku krewnych pierwszego stopnia chorego z BAV podkreśla się rolę i wartość prowadzenia diagnostyki obrazowej w celu wykluczenia lub potwierdzenia obecności u nich wady. Zwłaszcza jeśli chory z BAV ma również patologię w obrębie aorty, dodatni wywiad rodzinny w kierunku wrodzonych wad zastawkowych lub patologii aorty. Autorzy wytycznych wskazują jednak na brak wystarczających danych do sformułowania konkretnej rekomendacji. Podobnie odnoszą się do zagadnienia aktualne wytyczne ESC z 2012 r. W przypadku krewnych pierwszego stopnia chorego z BAV podkreśla się w nich rolę i wartość prowadzenia diagnostyki obrazowej w celu wykluczenia lub potwierdzenia obecności u nich wady, jednak tylko w subpopulacji pacjentów z zespołem Marfana.

OBRAZ KLINICZNY WADY

Dwupłatkowa zastawka aortalna stanowi istotny problem medyczny, zarówno ze względu na częstość występowania wśród populacji, jak i na liczne jej powikłania. Manifestacja kliniczna jest zróżnicowana, poczynając od ciężkiej stenozы aortalnej wykrywanej już u noworodków, kończąc na bezobjawowych pacjentach w podeszłym wieku. BAV jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju licznych powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza dysfunkcji zastawki aortalnej (stenozа, niedomykalność), chorób aorty wstępującej (poszerzenie, tętniak, rozwarstwienie) oraz infekcyjnego zapalenia wsierdzia.

U pacjentów z prawidłowo funkcjonującą BAV zwykle nie stwierdza się odchyłań w badaniach przedmiotowym i podmiotowym, a wada rozpoznawana jest przypadkowo podczas badania echokardiograficznego lub dopiero po pojawieniu się objawów powikłań.

Odmiennego zdania jest jednak Demir, który sugeruje, że u pacjentów z prawidłową czynnością BAV zarówno funkcja skurczowa, jak i rozkurczowa mięśnia sercowego mogą być nieznacznie upośledzone. Hipoteza ta jednak wymaga weryfikacji w kolejnych badaniach prospektywnych [61].

CHOROBY AORTY WSTĘPUJĄCEJ

Dwupłatkowa zastawka aortalna wiąże się z wysokim ryzykiem poszerzenia aorty wstępującej [62]. Wiele badań

wykazało, że średnica aorty wstępującej jest statystycznie większa u pacjentów z BAV niż u osób z trójpłatkową zastawką aortalną [62–66]. Ponadto w dużym badaniu prospektywnym na 416 pacjentach z BAV wykazano, że u ok. 26% z nich rozwinie się tętniak aorty (AA, *aortic aneurysm*) wstępującej, a ryzyko rozwarstwienia jest ok. 8-krotnie większe niż w populacji ogólnej [67].

Chociaż współwystępowanie AA z BAV zostało potwierdzone w wielu badaniach, to zależność między nimi nadal jest niejasna i budzi wiele kontrowersji. Zasadniczo wyróżnić można dwie koncepcje dotyczące etiologii AA u pacjentów z BAV [68]:

- Hemodynamiczna – AA jako powikłanie nieprawidłowego przepływu przez zastawkę. Ograniczona ruchomość połączonych płatków jest przyczyną powstania nieosiowego, turbulentnego przepływu w opuszce aorty [47, 69, 70], a także nierównomiernego rozkładu sił ścinających działających na ścianę naczynia. Prowadzi to do przebudowy i tętniakowatego poszerzenia początkowego odcinka tętnicy głównej [71].
- Genetyczna – AA jako odzwierciedlenie uwarunkowanego genetycznie defektu budowy ściany aorty wstępującej [68].

Istnieje wiele dowodów wspierających hemodynamiczne podłoże rozwoju AA:

- Korelacja między stopniem ograniczenia ruchomości płatków zastawki (tzw. kąt otwarcia zastawki) a stopniem poszerzenia i dynamiką rozwoju AA [47, 72, 73].
- Zależność między typem morfologicznym BAV, a więc różnym trójwymiarowym kształtem i kierunkiem strumienia krwi wtłaczanej do aorty, a lokalizacją AA. W typie I przeważa poszerzenie opuszki i asymetryczne poszerzenie środkowej części aorty wstępującej [37, 38, 47], natomiast w typie II poszerzenie aorty wstępującej (bez opuszki) i łuku aorty [47, 74].
- Potwierdzony w badaniach *in vivo* wpływ nieprawidłowo rozłożonych sił ścinających na ekspresję genów warunkujących produkcję metaloproteinaz [75], remodeling macierzy zewnątrzkomórkowej i apoptozę komórek mięśni gładkich naczyń [76], które wpływają na rozwój AA.
- Występowanie poszerzenia przeważnie w proksymalnym odcinku tętnicy głównej.
- Poszerzenie początkowego odcinka aorty u osób z nieprawidłową, ale trójpłatkową zastawką aortalną.

Uwarunkowany genetycznie defekt budowy ściany aorty sugerują:

- Występowanie poszerzenia u dzieci z prawidłowo działającą BAV, co wyklucza wyłącznie hemodynamiczne podłoże zmiany [77–79].
- Dalsza progresja poszerzenia aorty wstępującej u pacjentów z BAV po operacji wymiany zastawki aortalnej [80, 81].
- Większy rozmiar aorty wstępującej u pacjentów ze stenozą BAV niż u pacjentów ze stenozą trójpłatkowej zastawki [82].
- Niezależne od występowania poszerzenia nieprawidłowości w budowie histologicznej ściany aorty u pacjentów z BAV. Zmiany te podobne są do tych obserwowanych w aorcie pacjentów z zespołem Marfana i obejmują: fragmentację włókien elastyny, torbielowatą martwicę błony środkowej, zwiększoną zawartość kolagenu, akumulację mukopolisacharydów oraz apoptozę komórek mięśni gładkich naczyń [75, 76].
- Ponadto zmiany podobne do wyżej opisanych mogą występować w tętnicach płucnych, prowadząc do ich poszerzenia, co może świadczyć o genetycznym defekcie jeszcze na etapie wspólnego rozwoju aorty i pnia płucnego [83, 84].

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy uważa się, że rozwój AA jest wypadkową obu opisanych koncepcji. U podłoża poszerzenia aorty leży zatem uwarunkowana genetycznie podatność ściany aorty na uszkodzenia, które wynikają z nieprawidłowego przepływu przez wadliwą zastawkę. Poniżej przedstawiono hipotezy poparte największą liczbą badań:

1. U pacjentów z BAV wykazano zmniejszoną ilość fibryliny 1 w płatkach zastawki aortalnej i aorcie w porównaniu z pacjentami z trójpłatkową zastawką aortalną [83, 85, 86]. Fibrylina 1 zapewnia integralność struktur ściany aorty, a jej deficyt przyczynia się do oderwania komórek mięśni gładkich od elastyny i kolagenu. Prowadzi to do ich przyspieszonej apoptozy, a przez to do utraty elastyczności ściany, co skutkuje jej poszerzeniem, rozwojem AA bądź powstaniem rozwarstwienia. Dotychczasowe badania nie udowodniły, aby niedobór fibryliny 1 u pacjentów z BAV był wynikiem pierwotnego defektu genetycznego, jak to ma miejsce w zespole Marfana (mutacja w genie *FBNI*) [87].

2. Część badaczy sugeruje, że rolę w patogenezie AA odgrywa nadmierna aktywność metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej – głównie MMP2 i MMP9, które wymykają się spod kontroli specyficznych inhibitorów tkankowych (TIMP), co skutkuje nadmierną degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej [75]. Wilton i wsp. dowiedli, że stosunek MMP2/TIMP1 jest znacznie wyższy u pacjentów z BAV niż u pacjentów z trój płatkową zastawką aortalną [88]. Podobnych obserwacji dokonał LeMaire, jeśli chodzi o wskaźnik MMP2/TIMP2 [89]. Co ciekawe, w badaniu prowadzonym przez Ikonomidisa i wsp. wykazano zależność pomiędzy typem morfologicznym BAV a aktywnością metaloproteinaz. Badacze ci zauważyli, że najwyższy wskaźnik MMP/TIMP występuje w BAV typu I, czym można tłumaczyć agresywny przebieg degradacji macierzy w tych przypadkach [38]. Odmiennego zdania jest natomiast Abaci, który na grupie 112 pacjentów z BAV udowodnił brak zależności pomiędzy aktywnością MMP2 i MMP9 a współistnieniem tętniaka aorty wstępującej [90]. Nie ma jasnego wytłumaczenia różnic występujących w poszczególnych badaniach. Jednak na pewno nie bez znaczenia pozostają mała liczebność badanych grup oraz trudności techniczne przy pomiarze aktywności MMP.

3. W jednym z ostatnio przeprowadzonych badań skupiono się na zależności między homeostazą kolagenu a rozwojem tętniaków aorty wstępującej. Po dokładnej biochemicznej i morfologicznej analizie kolagenu i ekspresji m-RNA wykazano przyspieszony metabolizm tego białka u pacjentów z BAV w porównaniu z pacjentami z trój płatkową zastawką aortalną. Wydaje się, że może to wynikać z zaburzenia obróbki potranslacyjnej kolagenu z jego niepełnym usieciowaniem (zmniejszona aktywność enzymu hydroksylazy lizyny) [91].

4. W tkankach pobranych z AA występujących u pacjentów z BAV i zespołem Marfana zaobserwowano zwiększoną ekspresję TGF- β , Smad3 i receptorów dla angiotensyny II, co potwierdza znaczenie szlaku sygnałowego TGF- β zależnego od białek z rodziny Smad w patogenezie AA. Ta zależność może tłumaczyć potencjalne korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów receptora AT1 dla angiotensyny II w zahamowaniu progresji AA [92, 93].

Obecnie leczenie AA u pacjentów z BAV jest głównie chirurgiczne. Jednak w zależności od tego, na które wy-

tyczne się powołamy, podejmując decyzję o interwencji, będziemy mieli do czynienia z różnymi punktami odcięcia dla poszczególnych mierzonych parametrów. I tak, zgodnie z zaleceniami ACC/AHA z 2010 r. postępowania w chorobach aorty w odcinku piersiowym, interwencja kardiochirurgiczna niezależnie od stopnia dysfunkcji zastawki wskazana jest w przypadku [60]:

- poszerzenia opuszki lub aorty wstępującej ≥ 50 mm (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności dowodów C)
- gdy szybkość powiększania się średnicy wynosi $\geq 0,5$ cm/rok (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności dowodów C).

Ponadto u pacjentów z BAV poddawanych operacji wymiany zastawki aortalnej, u których średnica opuszki lub aorty wstępującej przekracza 45 mm, należy wykonać jednocześnie naprawę opuszki lub wymianę aorty wstępującej (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności dowodów C).

Odwołując się natomiast do wytycznych ACC/AHA z 2014 r. postępowania u chorych z wadami zastawkowymi, interwencja kardiochirurgiczna niezależnie od stopnia dysfunkcji zastawki wskazana jest w przypadku:

- poszerzenia opuszki lub aorty wstępującej ≥ 55 mm (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności dowodów B)
- poszerzenia opuszki lub aorty wstępującej ≥ 50 mm w przypadku współistnienia dodatkowych czynników ryzyka rozwarstwienia aorty, takich jak: dodatni wywiad rodzinny w kierunku rozwarstwienia aorty lub szybkość powiększania się średnicy aorty $\geq 0,5$ cm/rok (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności dowodów C).

Ponadto, podobnie jak w wytycznych ACC/AHA z 2010 r., u pacjentów z BAV poddawanych operacji wymiany zastawki aortalnej (z powodu jej zwężenia lub niedomykalności), u których średnica aorty wstępującej przekracza 45 mm, należy wykonać jednocześnie wymianę aorty wstępującej (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności dowodów C).

Jeżeli postanowimy kierować się wytycznymi ESC z 2012 r. postępowania u chorych z wadami zastawkowymi, interwencja kardiochirurgiczna niezależnie od stopnia dysfunkcji zastawki wskazana jest w przypadku:

- poszerzenia aorty wstępującej ≥ 50 mm u chorych z obecnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: dodatni wywiad rodzinny w kierunku rozwarstwienia aorty

i/lub szybkość powiększania się średnicy aorty > 2 mm/rok, współistnienie koarktacji aorty, nadciśnienia tętniczego (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności dowodów C).

Ponadto również, podobnie jak ma to miejsce w pozostałych wytycznych u pacjentów z BAV poddawanych operacji wymiany zastawki aortalnej (z powodu jej zwężenia lub niedomykalności), u których średnica aorty wstępującej przekracza 45 mm, należy rozważyć wykonanie jednocześnie wymiany aorty wstępującej. Autorzy wytycznych nie formułują jednak konkretnego zalecenia z podaniem jego klasy czy poziomu wiarygodności dowodów.

Na koniec, jeżeli postanowimy podejmować decyzję zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi ESC z 2014 r. postępowania w chorobach aorty, interwencja kardiochirurgiczna niezależnie od stopnia dysfunkcji zastawki wskazana jest w przypadku:

- poszerzenia aorty wstępującej ≥ 55 mm (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności dowodów C)
- poszerzenia aorty wstępującej ≥ 50 mm w przypadku chorych z obecnymi dodatkowo czynnikami ryzyka, takimi jak: dodatni wywiad rodzinny w kierunku rozwarstwienia aorty i/lub szybkość powiększania się średnicy aorty > 3 mm/rok, współistnienie koarktacji aorty, nadciśnienie tętnicze, istotne choroby przewlekłe u osób w wieku podeszłym (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności dowodów C).

I tak jak we wcześniejszych wytycznych również u pacjentów z BAV poddawanych operacji wymiany zastawki aortalnej (z powodu jej zwężenia lub niedomykalności), u których średnica aorty wstępującej przekracza 45 mm, należy rozważyć wykonanie jednocześnie wymiany aorty wstępującej. Jednak i w tym przypadku autorzy wytycznych nie formułują konkretnego zalecenia z podaniem jego klasy czy poziomu wiarygodności dowodów.

Co ciekawe, Josep i wsp. wskazują, że czynnikiem prognostycznym konieczności leczenia operacyjnego u pacjentów z BAV mogą być stenoza zastawki aortalnej i wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVDD, *left ventricle diastolic diameter*) powyżej 60 mm, wykryte już podczas rozpoznania BAV [94].

Sugeruje się, że leki β -adrenolityczne [95–97] i antagoniści receptora angiotensyny II [96, 98] mogą redukować stopień progresji rozwoju AA wstępującej, chociaż korzyści z ich stosowania w prewencji poszerzenia aorty u pacjentów z BAV są nadal niejasne. Ocena skuteczności leków z tych grup (atenolol i/lub telmisartan) jest celem trwającego obecnie dużego randomizowanego badania z podwójną ślepą próbą (BAV Study) [99]. Wstępne wyniki planowane są na 2016 r.

WADY ZASTAWKOWE

Stenoza aorty jest uważana za najczęstsze powikłanie BAV. Ryzyko rozwoju stenozy u pacjentów z BAV rośnie wraz z wiekiem. Fenoglio Jr i wsp. w swoim badaniu wykazali, że u pacjentów powyżej 50. r.ż. stenoza występuje w 46% przypadków, natomiast powyżej 70. r.ż. już w 73%. Ma to związek z postępowaniem zmian degeneracyjnych, zwłaszcza wapnienia i włóknienia płatków zastawki, będących efektem zaburzonego przepływu przez nieprawidłową zastawkę [100]. Prowadzi to w konsekwencji do stopniowego zwężenia lewego ujścia tętniczego. Rozwój stenozy zależy od morfologii zastawki, czego dowodzi wcześniejsze pojawianie się stenozy u pacjentów z BAV typu II [46]. Ponadto hipotezę tę wspierają badania Beppu i wsp., którzy wykazali szybszy wzrost gradientu ciśnienia przez zastawkę aortalną w przypadku znacznej asymetrii wielkości płatków i ich przednio-tylnej orientacji [101]. Pacjenci ze stenozą aortalną wtórną do BAV poddawani są operacji wymiany zastawki o blisko 5 lat wcześniej niż pacjenci z trójpłatkową zastawką aortalną [102].

Chociaż większość przypadków stenozy dotyczy dorosłych, istotny problem stanowi wrodzone zwężenie zastawki aortalnej, które w 80–95% ma związek z BAV [103, 40].

Z BAV wiąże się także wyższe ryzyko wystąpienia niedomykalności zastawki aortalnej. W dużym retrospektywnym badaniu, uwzględniającym 350 pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną, niedomykalność różnego stopnia stwierdzono u 59% z nich [67]. Niemniej jednak istotna niedomykalność zastawki, wymagająca leczenia operacyjnego, występuje znacznie rzadziej. Jak wykazali Haiden i wsp., spośród wszystkich operacji wymiany zastawki aortalnej u pacjentów z BAV sama niedomykalność była przyczyną zaledwie 13% z nich [40].

Etiologia niedomykalności zastawki aortalnej u pacjentów z BAV jest złożona. Istnieje kilka hipotez tłumaczących jej rozwój:

- poszerzenie lub rozwarstwienie aorty wstępującej (poszerzenie pierścienia zastawkowego)
- konsekwencja infekcyjnego zapalenia wsierdza – ostra niedomykalność zastawki
- zwyrodnienie śluzowate płatków zastawki [104]
- rzadsze, np. pasma włókniste (jako pozostałości embrionalne) łączące płatki zastawki ze ścianą aorty, powodujące niepełną koaptację płatków [105].

Według aktualnie obowiązujących zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania u chorych z wadami zastawkowymi pacjenci z ciężką stenozą lub niedomykalnością dwupłatkowej zastawki aortalnej podlegają kwalifikacji do leczenia operacyjnego na takich samych zasadach jak pacjenci z ciężkimi wadami zastawki trójpłatkowej.

INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA (IZW)

W związku ze spadkiem zachorowalności na gorączkę reumatyczną w krajach rozwiniętych wydaje się, że BAV jest najważniejszym wewnątrzsercowym czynnikiem ryzyka rozwoju IZW. U pacjentów z BAV do rozwoju IZW predysponują wczesne zmiany degeneracyjne oraz niedomykalność zastawki. W badaniu obejmującym 642 dorosłych z BAV w ciągu 9 lat obserwacji u 13 pacjentów rozwinęło się infekcyjne zapalenie wsierdza [67]. Z kolei w innym badaniu powikłanie to dotyczyło 4 spośród 212 pacjentów obserwowanych w ciągu 20 lat [106]. Roczne ryzyko wystąpienia IZW u pacjentów z BAV wynosi zatem od 0,1% do 0,23%.

Lamas i Elykin dokonali analizy 50 pacjentów z BAV hospitalizowanych z powodu IZW w St. Thomas Hospital w latach 1970–1998. Grupa ta stanowiła 12,3% spośród wszystkich pacjentów z IZW leczonych w tym okresie. Wszyscy pacjenci byli płci męskiej, a średnia wieku wynosiła $39 \pm 8,5$ roku. U 42% rozpoznano zakażenie *S. viridans*, a u 30% *Staphylococcus* spp. U większości z nich wystąpiły ciężkie powikłania (72-procentowa niewydolność serca, 30-procentowy ropień okołozastawkowy, a także ropnie śledziony, nerek, mózgu, krwotok śródczaszkowy, zatory tętnicze). Operację wymiany zastawki aortalnej przeprowadzono u 45 chorych. Ogólna śmiertelność wynosiła 14%, w tym śmiertelność okołoperacyjna 9% [107].

U pacjentów z BAV do 2009 r. obowiązywała profilaktyka IZW, której obecnie, zgodnie z zaleceniami ESC dotyczącymi zapobiegania i profilaktyki IZW, zaniechano.

Ze względu na ciężki przebieg IZW, często wymagający leczenia operacyjnego, oraz na wysoką śmiertelność, u pacjentów z BAV należy zachować zwiększoną czujność kliniczną, zwłaszcza w przypadkach występowania gorączki nieznanego pochodzenia.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, BAV:

- Jest najczęstszą wrodzoną wadą serca występującą u dorosłych (1–2%).
- Występuje ok. 3 razy częściej u mężczyzn.
- Może być izolowaną wadą serca lub współwystępować z innymi malformacjami sercowo-naczyniowymi, w tym najczęściej z koarktacją aorty.
- Jest wynikiem nieprawidłowej fuzji płatków zastawki.
- Wyróżnia się trzy typy morfologiczne wady (najczęstszy jest typ I).
- Istnieje zależność pomiędzy morfologią wadliwej zastawki a manifestacją kliniczną.
- Istnieje szereg genów kandydatów mających potencjalny wpływ na rozwój wady (w tym najważniejsze to: *NOTCH1*, *NOS3*, *GATA5*).
- Podstawową metodą diagnostyczną jest przekłatkowe badanie echokardiograficzne.
- Manifestacja kliniczna wady jest zróżnicowana – od przypadków bezobjawowych po ciężkie powikłania, takie jak choroby aorty wstępującej (poszerzenie, tętniaki, rozwarstwienie), dysfunkcje zastawki aortalnej (stenozą, niedomykalność) oraz IZW.
- Poszerzenie aorty jest wypadkową nieprawidłowego, turbulentnego przepływu krwi przez wadliwą zastawkę oraz uwarunkowanego genetycznie defektu ściany naczynia.
- Izolowana, prawidłowo funkcjonująca BAV nie wymaga żadnego postępowania terapeutycznego. Jednak ze względu na jej powikłania należy zachować zwiększoną czujność kliniczną.
- Wskazania do leczenia operacyjnego zależą od rodzaju wytycznych, na które zdecydujemy się powołać, podejmując decyzję o interwencji.
- Według aktualnie obowiązujących zaleceń ESC z 2012 r. dotyczących postępowania u chorych z wadami zastawkowymi pacjenci z ciężką stenozą lub

niedomykalnością BAV podlegają kwalifikacji do leczenia operacyjnego na takich samych zasadach jak pacjenci z ciężkimi wadami zastawki trójpłatkowej.

- Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi ESC dotyczącymi zapobiegania i profilaktyki IZW nie zaleca się rutynowej profilaktyki IZW.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Ilek. Olga Możeńska

Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Centralny Szpital
Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

STRESZCZENIE

Dwupłatkowa zastawka aortalna (BAV, *bicuspid aortic valve*) jest najczęstszą wadą wrodzoną serca. Obecnie, ze względu na udowodnioną korelację pomiędzy występowaniem BAV a ciężkimi, często stanowiącymi zagrożenie dla życia, powikłaniami, wada ta stanowi istotny problem kliniczny.

Praca ta ma na celu podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego BAV. W oparciu o dostępną literaturę przedstawiono epidemiologię, embriologię, morfologię, genetykę, kryteria rozpoznania oraz najczęstsze powikłania BAV.

Słowa kluczowe: aortalna zastawka dwupłatkowa, wrodzona wada serca, tętniak aorty

ABSTRACT

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most frequent congenital valve disease. Currently, due to proven correlation between BAV and severe complications, including death, it is thought to be important clinical issue.

This review aims to summarize current state of knowledge about BAV. Based on available literature BAV epidemiology, embryology, morphology, genetics, diagnostic criteria and most common complications have been described.

Key words: bicuspid aortic valve, congenital heart disease, aortic aneurysm

Piśmiennictwo:

1. Laforest B., Nemer M.: Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiol. Res Pract.* 2012; 2012:180297.
2. Mordi I., Tzemos N.: Bicuspid aortic valve disease: a comprehensive review. *Cardiol. Res Pract.* 2012; 2012:196037.
3. Lewis T., Grant R.T.: Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart* 1923; 10: 21-99.
4. Wauchope G.: The clinical importance of variations in the number of cusps forming the aortic and pulmonary valves. *Quarterly Journal of Medicine* 1928; 21: 383-399.
5. Roberts W.C.: The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *American Journal of Cardiology* 1970; 26(1): 72-83.
6. Larson W., Edwards W.D.: Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *American Journal of Cardiology* 1984; 53(6): 849-855.
7. Datta N., Bhusnurmath B., Khattri H.N. et al.: Anatomically isolated aortic valve disease. Morphologic study of 100 cases at autopsy. *Japanese Heart Journal* 1988; 29(5): 661-670.
8. Pauperio M., Azevedo A.C., Ferreira C.S.: The aortic valve with two leaflets – a study in 2,000 autopsies. *Cardiology in the Young* 1999; 9(5): 488-498.
9. Basso C., Boschello M., Perrone C. et al.: An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *American Journal of Cardiology* 2004; 93(5): 661-663.
10. Tutar E., Ekici F., Atalay S. et al.: The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *American Heart Journal* 2005; 150(3): 513-515.
11. Nistri S., Basso C., Marzari C. et al.: Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *American Journal of Cardiology* 2005; 96(5): 718-721.
12. Gray G.W., Salisbury D.A., Gulino A.M.: Echocardiographic and color flow Doppler findings in military pilot applicants. *Aviat. Space Environ Med.* 1995; 66(1): 32-34.
13. Huntington K., Hunter A.G., Chan K.L.: A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30(7): 1809-1812.

14. Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A.: Congenital heart disease in adults First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(4): 256-263.
15. Duran A.C., Frescura C., Sans-Coma V. et al.: Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J. Heart Valve Dis.* 1995; 4(6): 581-590.
16. Yuan S.M., Jing H.: The bicuspid aortic valve and related disorders. *Sao Paulo Med. J.* 2010; 128(5): 296-301.
17. Brenner J.I., Berg K.A., Schneider D.S. et al.: Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143(12): 1492-1494.
18. Siu S.C., Silversides C.K.: Bicuspid aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(25): 2789-2800.
19. Hinton R.B. Jr, Martin L.J., Tabangin M.E. et al.: Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50(16): 1590-1595.
20. Roberts W.C., Zafar S., Ko J.M. et al.: Combined congenitally bicuspid aortic valve and mitral valve prolapse causing pure regurgitation. *Proc (Bayl. Univ. Med. Cent).* 2013; 26(1): 30-32.
21. Iqbal M.Z., Eybel C.E., Messer J.V.: Mitral valve prolapse associated with bicuspid aortic valve. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 1980; 1: 465-468.
22. Chisholm J.C.: Mitral valve prolapse syndrome associated with congenital bicuspid aortic valve. *J. Natl. Med. Assoc.* 1981; 73(10): 921-923.
23. Gungor B., Alper A.T., Celebi A., Bolca O.: Sinus node dysfunction as the first manifestation of left ventricular noncompaction with multiple cardiac abnormalities. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2013; 13(4): 157-161.
24. Roos-Hesselink J.W., Schönlz B.E., Heijdra R.J. et al.: Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart.* 2003; 89(9): 1074-1077.
25. Braverman A.C., Güven H., Beardlee M.A. et al.: The bicuspid aortic valve. *Curr. Probl. Cardiol.* 2005; 30(9): 470-522.
26. Padang R., Bagnall R.D., Semsarian C.: Genetic basis of familial valvular heart disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2012; 5(5): 569-580.
27. Roberts W.C., Morrow A.G., Braunwald E.: Complete interruption of the aortic arch. *Circulation* 1962; 26: 39-59.
28. Bolling S.F., Iannettoni M.D., Dick M. et al.: Shone's anomaly: operative results and late outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 49(6): 887-893.
29. Popescu B.A., Jurcut R., Serban M. et al.: Shone's syndrome diagnosed with echocardiography and confirmed at pathology. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9(6): 865-867.
30. Lopez-Rangel E., Maurice M., McGillivray B., Friedman J.M.: Williams syndrome in adults. *Am. J. Med. Genet.* 1992; 44(6): 720-729.
31. Higgins C.B., Wexler L.: Reversal of dominance of the coronary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve. *Circulation* 1975; 52(2): 292-296.
32. Stajic Z., Mijailovic Z.: Single coronary artery associated with severe bicuspid aortic valve stenosis. *J. Saudi Heart Assoc.* 2013; 25(4): 277-278.
33. Bartel H.: *Embriologia medyczna*. PZWL, Warszawa 2009: 154-170.
34. Roberts W.C.: Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. *Am. Heart J.* 1992; 123(6): 1610-1632.
35. Schaefer B.M., Lewin M.B., Stout K.K. et al.: The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008; 94(12): 1634-1638.
36. Fernandes S.M., Sanders S.P., Khairy P. et al.: Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44(8): 1648-1651.
37. Russo C.F., Cannata A., Lanfranconi M. et al.: Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 136(4): 937-942.
38. Ikonomidis J.S., Ruddy J.M., Benton S.M. Jr et al.: Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cusp fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93(2): 457-463.
39. Forteza A., Vera F., Centeno J. et al.: Preservation of the bicuspid aortic valve associated with aneurysms of the aortic root and ascending aorta. *Rev. Esp. Cardiol.* 2013; 66(8): 644-648.
40. Sabet H.Y., Edwards W.D., Tazelaar H.D., Daly R.C.: Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74(1): 14-26.
41. Foffa I., Ait Ali L., Panesi P. et al.: Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med. Genet.* 2013; 14: 44.
42. Sverdlov A.L., Ngo D.T., Chapman M.J. et al.: Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2011; 1(2): 185-199.
43. Laforest B., Andelfinger G., Nemer M.: Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(7): 2876-2887.
44. Chan K.L., Stinson W.A., Veinot J.P.: Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *Can. J. Cardiol.* 1999; 15(1): 48-52.
45. Fernández B., Durán A.C., Fernández-Gallego T. et al.: Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54(24): 2312-2318.
46. Calloway T.J., Martin L.J., Zhang X. et al.: Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study. *Am. J. Med. Genet.* A 2011; 155A(5): 1015-1020.
47. Girdauskas E., Disha K., Borger M.A., Kuntze T.: Relation of bicuspid aortic valve morphology to the dilatation pattern of the proximal aorta: focus on the transvalvular flow. *Cardiol. Res Pract.* 2012; 2012:478259.
48. Barker A.J., Markl M., Bürk J. et al.: Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5(4): 457-466.
49. Padang R., Bagnall R.D., Richmond D.R. et al.: Rare non-synonymous variations in the transcriptional activation domains of GATA5 in bicuspid aortic valve disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 53(2): 277-281.
50. Thomas P.S., Sridurugrit S., Ruiz-Lozano P., Kaartinen V.: Deficient signaling via Alk2 (Acvr1) leads to bicuspid aortic valve development. *PLoS One* 2012; 7(4): e35539.
51. Tanaka R., Yoshioka K., Niinuma H. et al.: Diagnostic value of cardiac CT in the evaluation of bicuspid aortic stenosis: comparison with echocardiography and operative findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 195(4): 895-899.
52. Baron M.: An overview of the Notch signalling pathway. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2003; 14(2): 113-119.
53. Iso T., Hamamori Y., Kedes L.: Notch signaling in vascular development. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* 2003; 23(4): 543-553.
54. Acharya A., Hans C.P., Koenig S.N. et al.: Inhibitory role of Notch 1 in calcific aortic valve disease. *PLoS One* 2011; 6(11): e27743.
55. Abdulkareem N., Smelt J., Jahangiri M.: Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17(3): 554-559.
56. Zegdi R., Ciobotaru V., Huerre C. et al.: Detecting aortic valve bicuspidity in patients with severe aortic valve stenosis: high diagnostic accuracy of colour Doppler transoesophageal echocardiography. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 16(1): 16-20.
57. Espinal M., Fuisz A.R., Nanda N.C. et al.: Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of aortic valve morphology. *Am. Heart J.* 2000; 139(6): 1071-1076.
58. Malaisrie S.C., Carr J., Mikati I. et al.: Cardiac magnetic resonance imaging is more diagnostic than 2-dimensional echocardiography in determining the presence of bicuspid aortic valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144(2): 370-376.
59. Piccoli G., Slavich G., Gianfagna P., Gasparini D.: Cardiovascular flashlight Cleft bicuspid aortic valve: the Achilles' heel of echocardiography? *Eur. Heart J.* 2010; 31(17): 2140.
60. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiolo-

- gists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine.
61. Demir M.: Left ventricular systolic and diastolic function in subjects with a bicuspid aortic valve without significant valvular dysfunction. *Exp. Clin. Cardiol.* 2013; 18(1): e1-4.
 62. Della Corte A., Bancone C., Quarto C. et al.: Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31(3): 397-404.
 63. Beroukhi R.S., Kruzick T.L., Taylor A.L. et al.: Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98(6): 828-830.
 64. Ceconi M., Manfrin M., Moraca A. et al.: Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95(2): 292-294.
 65. La Canna G., Ficarra E., Tsalgalou E. et al.: Progression rate of ascending aortic dilation in patients with normally functioning bicuspid and tricuspid aortic valves. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98(2): 249-253.
 66. Keane M.G., Wieggers S.E., Plappert T. et al.: Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl. 3): III35-9.
 67. Michelena H.I., Khanna A.D., Mahoney D. et al.: Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011; 306(10): 1104-1112.
 68. Hinton R.B.: Bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm: three patient populations, two disease phenotypes, and one shared genotype. *Cardiol. Res Pract.* 2012; 2012:926975.
 69. Robicsek F., Thubriker M.J., Cook J.W., Fowler B.: The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77(1): 177-185.
 70. Della Corte A., Bancone C., Conti C.A. et al.: Restricted cusp motion in right-left type of bicuspid aortic valves: a new risk marker for aortopathy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144(2): 360-369, 369.e1.
 71. Hope M.D., Hope T.A., Crook S.E. et al.: 4D flow CMR in assessment of valve-related ascending aortic disease. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2011; 4(7): 781-787.
 72. den Reijer P.M., Sallee D. 3rd, van der Velden P et al.: Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010 Jan 13; 12:4.
 73. Hope M.D., Wrenn J., Sigovan M. et al.: Imaging biomarkers of aortic disease: increased growth rates with eccentric systolic flow. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60(4): 356-357.
 74. Fazel S.S., Mallidi H.R., Lee R.S. et al.: The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135(4): 901-907, 907.e1-2.
 75. Tadros T.M., Klein M.D., Shapiro O.M.: Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009; 119(6): 880-890.
 76. Bonderman D., Gharehbaghi-Schnell E., Wollenek G. et al.: Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999; 99(16): 2138-2143.
 77. Gurvitz M., Chang R.K., Drant S., Allada V.: Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94(10): 1337-1340.
 78. Holmes K.W., Lehmann C.U., Dalal D. et al.: Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99(7): 978-983.
 79. Fernandes S., Khairy P., Graham D.A. et al.: Bicuspid aortic valve and associated aortic dilation in the young. *Heart* 2012; 98(13): 1014-1019.
 80. Russo C.F., Mazzetti S., Garatti A. et al.: Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74(5): S1773-1776; discussion S1792-1799.
 81. Borger M.A., Preston M., Ivanov J. et al.: Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128(5): 677-683.
 82. Novaro G.M., Tiong I.Y., Pearce G.L. et al.: Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92(1): 99-101.
 83. Fedak P.W., de Sa M.P., Verma S. et al.: Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126(3): 797-806.
 84. Kutty S., Kaul S., Danford C.J., Danford D.A.: Main pulmonary artery dilation in association with congenital bicuspid aortic valve in the absence of pulmonary valve abnormality. *Heart* 2010; 96(21): 1756-1761.
 85. Paes Leme M.: Molecular evaluation of the great vessels of patients with bicuspid aortic valve disease. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2003; 18: 148-156.
 86. de Sa M., Moshkovitz Y., Butany J., David T.E.: Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 118(4): 588-594.
 87. Losenko K.L., Goodman R.L., Chu M.W.: Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms: gaps in knowledge. *Cardiol. Res Pract.* 2012; 2012: 145202.
 88. Wilton E., Bland M., Thompson M., Jahangiri M.: Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2008; 7(1): 37-40.
 89. LeMaire S.A., Wang X., Wilks J.A. et al.: Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves. *J. Surg. Res.* 2005; 123(1): 40-48.
 90. Abaci O., Kocas C., Kilickesmez K.O. et al.: Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in patients with dilated ascending aorta and bicuspid aortic valve. *Echocardiography* 2013; 30(2): 121-126.
 91. Wågsäter D., Paloschi V., Hanemaaijer R. et al.: Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve. *J. Am. Heart Assoc.* 2013 Feb 14; 2(1): e000034
 92. Nataatmadja M., West J., Prabowo S., West M.: Angiotensin II Receptor Antagonism Reduces Transforming Growth Factor Beta and Smad Signaling in Thoracic Aortic Aneurysm. *Ochsner J.* 2013 Spring; 13(1): 42-48.
 93. Heldin C.H., Miyazono K., ten Dijke P.: TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390(6659): 465-471.
 94. Alegret J.M., Ligeró C., Vernis J.M. et al.: Factors related to the need for surgery after the diagnosis of bicuspid aortic valve: one center's experience under a conservative approach. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10(2): 176-182.
 95. Ladouceur M., Fermanian C., Lupoglazoff J.M. et al.: Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99(3): 406-409.
 96. Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M. et al.: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312(5770): 117-121.
 97. Selamet Tierney E.S., Feingold B., Printz B.F. et al.: Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J. Pediatr.* 2007; 150(1): 77-82.
 98. Radonic T., de Witte P., Baars M.J. et al.; COMPARE study group. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* 2010 Jan 12; 11:3 [doi: 10.1186/1745-6215-11-3].

99. Hamilton Health Sciences Corporation, "Beta blockers and angiotensin receptor blockers in bicuspid aortic valve disease aortopathy (BAV Study)," in *ClinicalTrials.gov, National Library of Medicine (US), Bethesda, Md, USA, 2000.*
100. Otto C.M.: Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart* 2002; 88(4): 321-322.
101. Beppu S., Suzuki S., Matsuda H. et al.: Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71(4): 322-327.
102. Mautner G.C., Mautner S.L., Cannon R.O. 3rd et al.: Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72(2): 194-198.
103. Leung M.P., McKay R., Smith A. et al.: Critical aortic stenosis in early infancy. Anatomic and echocardiographic substrates of successful open valvotomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991; 101(3): 526-535.
104. Yotsumoto G., Moriyama Y., Toyohira H. et al.: Congenital bicuspid aortic valve: analysis of 63 surgical cases. *J. Heart Valve Dis.* 1998; 7(5): 500-503.
105. Mishima T., Yamamoto K., Sugimoto T. et al.: Severe aortic regurgitation resulting from a downward displacement of anterior aortic annulus and fibrous strands in the bicuspid aortic valve. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 16(1): 57-59.
106. Tzemos N., Therrien J., Yip J. et al.: Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA.* 2008 Sep 17; 300(11):1317-25 [doi: 10.1001/jama.300.11.1317].
107. Lamas C.C., Eykyn S.J.: Bicuspid aortic valve – A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin. Infect Dis.* 2000; 30(2): 336-341.