LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA

**Monika Biesevičienė**

# KYLANČIOSIOS AORTOS DILATACIJA: AORTOS BIOMECHANIKOS IR HISTOLOGINIŲ RODIKLIŲ ĮVERTINIMAS IR JŲ TARPUSAVIO SĄSAJŲ NUSTATYMAS

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
medicina (06B)

Kaunas, 2017

Disertacija rengta 2011–2017 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kardiologijos instituto Klinikinės kardiologijos laboratorijoje.

**Mokslinė vadovė**

prof. habil. dr. Jolanta Justina Vaškelytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

**Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos mokslo krypties taryboje:**

**Pirmininkas**

doc. dr. Juozas Kupčinskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

**Nariai:**

prof. dr. Birutė Žilaitienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

doc. dr. Gediminas Jaruševičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Jolanta Dadonienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Evaldas Girdauskas (Hamburgo universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama viešajame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2017 m. birželio mėn. 20 d. 10 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kardiologijos klinikos Prof. J. Blužo auditorijoje.

Adresas: Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL ACADEMY

**Monika Biesevičienė**

# DILATATIVE PATHOLOGY OF ASCENDING AORTA: EVALUATION OF AORTIC BIOMECHANICS AND HISTOLOGICAL FEATURES AND THEIR INTERFACES

Doctoral Dissertation
Biomedical Sciences,
Medicine (06B)

Kaunas, 2017

Dissertation has been prepared at the Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Institute of Cardiology during the period of the year 2011–2017.

**Scientific Supervisor**

Prof. Dr. Habil. Jolanta Justina Vaškelytė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

**Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy:**

**Chairman**

Assoc. Prof. Dr. Juozas Kupčinskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

**Members:**

Prof. Dr. Birutė Žilaitienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Assoc. Prof. Dr. Gediminas Jaruševičius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Jolanta Dadonienė (Vilniaus University, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Evaldas Girdauskas (Hamburg University, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council on the 20th of June 2017 at 10 a. m. in the auditorium of Prof. J. Blužas of the Department of Cardiology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos.

Address: Eivenių 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania.

# TURINYS

SANTRUMPOS ..... 7
ĮVADAS ..... 8
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI ..... 10
2. LITERATŪROS APŽVALGA ..... 12
2.1. Kylančiosios aortos dilatacijos ir aneurizmos paplitimas ..... 12
2.2. Krūtininės aortos aneurizmos klasifikacija ..... 13
2.3. Krūtininės aortos aneurizmos priežastys ..... 14
2.4. Ūminiai aortos sindromai ..... 16
2.5. Krūtininės aortos dilatacijos patofiziologija ..... 18
2.6. Krūtininės aortos vaizdiniai tyrimai ..... 18
2.6.1 Krūtinės ląstos rentgenograma ..... 18
2.6.2 Echokardiografija ..... 19
2.6.3 Kompiuterinė tomografija ..... 22
2.6.4 Magnetinio rezonanso tomografija ..... 23
2.6.5 Aortografija ..... 23
2.7. Kylančiosios aortos biomechanika ..... 25
2.8. Kylančiosios aortos histologiniai rodikliai ..... 26
2.9. Kylančiosios aortos dilatacija, angiotenziną konvertuojantis fermentas ir jo genas ..... 28
2.10. Kylančiosios aortos dilatacija ir matrikso metaloproteinazės ..... 29
3. DARBO METODIKA ..... 31
3.1. Tiriamųjų kontingentas ..... 31
3.1.1. Pacientų įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai ..... 31
3.1.2. Tiriamųjų skirstymas į grupes ..... 31
3.2. Pacientų klinikinių duomenų, funkcinės būklės ir objektyvaus tyrimo metodika ..... 32
3.3. Echokardiografinio tyrimo metodika ..... 32
3.3.1. Įprastinių echokardiografinių matavimų metodika ..... 33
3.3.2. Kylančiosios aortos biomechanikos įvertinimas įprastine echokardiografija ..... 34
3.3.3. Taškelių žymėjimo echokardiografijos analizės metodika ..... 35
3.4. Kylančiosios aortos sienelės histomorfometrija ..... 37
3.5. Genotipavimas ..... 40
3.6. Statistinių duomenų analizė ..... 40
4. PAGRINDINIAI DARBO REZULTATAI ..... 41
4.1. Kontingento charakteristika ..... 41
4.1.1. Demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai pacientų duomenys ..... 41

4.2. Echokardiografiniai duomenys ..... 42
4.2.1. Vienmatės ir dvimatės echokardiografijos duomenys ..... 42
4.2.2. Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai ..... 44
4.2.2.1. Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti įprastine echokardiografija ..... 44
4.2.2.2. Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti taškelių žymėjimo echokardiografija ..... 44
4.2.2.3. Kylančiosios aortos biomechanikos echokardiografiniai rodikliai pagal kylančiosios aortos dilatacijos dydį ..... 46
4.3. Kylančiosios aortos dydžių, echokardiografiškai įvertintų biomechanikos rodiklių palyginimas esant genotipų deriniams, didinantiems ir mažinantiems kylančiosios aortos dilatacijos riziką ..... 48
4.4. Kylančiosios aortos dydžių ir biomechanikos rodiklių, įvertintų skirtinga metodika, sąsajos ..... 53
4.5. Kylančiosios aortos histologiniai duomenys ..... 58
4.5.1. Kylančiosios aortos histologinių duomenų skirstinys ..... 58
4.5.2. Kylančiosios aortos histologinių ir echokardiografinių duomenų sąsajos ..... 61
4.6. Tiriamųjų, turinčių dviburį aortos vožtuvą, populiacija ..... 63
5. REZULTATŲ APTARIMAS ..... 66
6. IŠVADOS ..... 75
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS ..... 77
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS ..... 78
DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTI DARBAI ..... 96
SUMMARY ..... 120
CURRICULUM VITAE ..... 135

# SANTRUMPOS

AA − aortos atsisluoksniavimas
AH – arterinė hipertenzija
AKFi – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
AKS – arterinis kraujospūdis
AV – aortos vožtuvas
ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai
CMD – cistinė medijos degeneracija
CMN − cistinė medijos nekrozė
DAV – dviburis aortos vožtuvas
IĮ – išilginė įtampa
IJG – išilginis judėjimo greitis
IP – išilginis poslinkis
KA – kylančioji aorta
KAA – krūtininės aortos aneurizma
KAD – kylančiosios aortos dilatacija
KS – kairysis skilvelis
KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis
KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas
KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija
KT − kompiuterinė tomografija
MMP – matrikso (*sin.* užpildo) metaloproteinzės
MRT − magentinio rezonanso tomografija
PS – priekinė sienelė
PV – pieširdžių virpėjimas
SP – skersinis poslinkis
STJ – sinotubulinė jungtis
ŠSD – širdies susitraukimų dažnis
TAV – triburis aortos vožtuvas
TEE – stemplinė echokardiografija
TLK − tarptautinis ligos kodas
TSP – tarpskilvelinė pertvara
TTE – transtorakalinė echokardiografija
TŽE – taškelių žymėjimo echokardiografija
US – užpakalinė sienelė
ŪAS – ūminiai aortos sindromai
VA − vainikinė arterija

# ĮVADAS

Kylančiosios aortos dilatacija (KAD) yra sunkiai kliniškai diagnozuojama patologija, dažniausiai ilgai būna besimptomė, kol neatsiranda gyvybei pavojingų komplikacijų – aortos atsisluoksniavimas arba plyšimas. „Aortos dilatacijos“ terminas yra platus, apima aneurizmą ir išsiplėtimą (ektaziją). Ektazija – arterijos spindžio išsiplėtimas, neviršijantis 50 proc. normalaus dydžio. Aneurizma – tai vietiškas arba ryškus arterijos išsiplėtimas, kuris yra daugiau nei 50 proc. didesnis už tikėtiną normalios arterijos dydį [1].

Kylančiosios aortos dilatacija yra pripažintas aortos atsisluoksniavimo rizikos veiksnys, bet jis nėra vienintelis, nes daugiausia atsisluoksniuoja ne didesnė kaip 55 mm kylančioji aorta [2], [3].

Anksčiau aortos dilatacija vertinta kaip mechaninis sutrikimas, sukeliamas vien tik hemodinamikos veiksnių. Labai svarbūs yra aortos sienelės biomechanikos rodikliai – aortos standumo indeksas, impulsinės bangos greitis, elastingumas, įtampa. Dviburio aortos vožtuvo ir šeiminės aortos aneurizmų turinčių pacientų šie dydžiai yra susiję su didėjančiu aortos sienelės standėjimu, plėtimosi greičiu [4]. Nustatyta, kad didesnis aortos standumas susijęs su ryškesne kylančiosios aortos dilatacija ir dažnesniu chirurginio gydymo poreikiu, ypač esant jungiamojo audinio ligoms [5].

Aortos sienelės audinio savybės yra dar vienas svarbus veiksnys, lemiantis ūminių aortos sindromų riziką (aortos atsisluoksniavimas, vidusieninė hematoma, skvarbioji opa, aortos plyšimas, netikroji aneurizma) [6]. Įrodyti molekuliniai aktyvacijos procesai, kontroliuojantys užląstelinio tarpo reguliacinius mechanizmus, kartu lemiantys aortos sienelės plonėjimą ir išsiplėtimą [7], [8]. Svarbus vaidmuo tenka aortos vidurinio sluoksnio lygiųjų raumenų ląstelėms ir pakitusiai užląstelinei medžiagai. Nustatyta, kad susidarant aortos aneurizmai, elastines ir kolageno skaidulas ardo proteazės, priklausančios matrikso metaloproteinazių šeimai [9].

Tad aortos skersmuo, biomechanikos savybės, sienelės morfologija, genetinis polinkis anamnezėje (įgimti sindromai, šeiminė aortos aneurizma) ir aortos vožtuvo ydos sunkumas yra veiksniai, darantys įtaką kylančiosios aortos dilatacijos stebėsenai ir gydymo taktikai. Sprendimui priimti linijinių aortos matmenų ne visada pakanka, todėl didėja tyrėjų susidomėjimas, atliekami išsamūs klinikiniai ir moksliniai tyrimai, ieškoma papildomų aortos atsisluoksniavimo ir plyšimo prognozės veiksnių.

Ligi šiol žinomi metodai, įvertinantys aortos mechanikos savybes, dar nėra pakankamai jautrūs. Trūksta duomenų apie histologinių pokyčių įtaką aortos plyšimui ir histologinių ir biomechanikos rodiklių ryšį.

Šio tiriamojo darbo tikslas – ištirti kylančiosios aortos dilataciją turinčių pacientų biomechanikos ir histologinius rodiklius ir jų tarpusavio sąsajas, klinikinėje praktikoje pritaikyti naują metodiką – taškelių žymėjimo echokardiografiją – kylančiosios aortos biomechanikai tirti.

# 1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

**Darbo tikslas**

Įvertinti pacientų, turinčių kylančiosios aortos dilataciją, kylančiosios aortos echokardiografinius, biomechanikos ir histologijos rodiklius, jų tarpusavio sąsajas.

**Darbo uždaviniai**

1. Įvertinti pacientų, turinčių kylančiosios aortos dilataciją, kylančiosios aortos dydžius, jų sąsajas su įprastine ir taškelių žymėjimo echokardiografija nustatytais biomechanikos rodikliais.
2. Įvertinti ir palyginti kylančiosios aortos dydžius, įprastine ir taškelių žymėjimo echokardiografija įvertintus biomechanikos rodiklius esant genotipų deriniams, didinantiems kylančiosios aortos dilatacijos riziką (angiotenziną konvertuojančio fermento ir matrikso metaloproteinazių raišką didinantis genotipo derinys: AKF D/D ar I/D ir MMP-3 5A/5A) ir mažinantiems kylančiosios aortos dilatacijos riziką (angiotenziną konvertuojančio fermento ir matrikso metaloproteinazių raišką mažinantis genotipo derinys: AKF I/I ir MMP-3 (-1171) 6A6A).
3. Įvertinti pacientų, turinčių kylančiosios aortos dilataciją, kylančiosios aortos dydžius ir jų sąsajas su įprastine ir taškelių žymėjimo echokardiografija įvertintais biomechanikos bei histologiniais rodikliais.
4. Palyginti kylančiosios aortos dilataciją turinčių pacientų, kurių yra normali triburio aortos vožtuvo anatomija arba įgimtas dviburis aortos vožtuvas, kylančiosios aortos dydžius, įprastine bei taškelių žymėjimo echokardiografija įvertintus biomechanikos rodiklius ir histologinius požymius.

**Darbo mokslinis naujumas**

Mūsų darbas yra vienas iš pirmųjų, kuriame pritaikyta taškelių žymėjimo echokardiografijos metodika (TŽE) kylančiosios aortos (KA) biomechanikai tirti. Turėjome tik kairiojo skilvelio (KS) miokardo įtampos analizei skirtą TŽE programą, kurią ir naudojome aortai ištirti. Nustatėme, kad aortos sinusų ir kylančiosios dalies išilginio ir skersinio poslinkių (IP, SP) kreivių morfologija yra skirtinga. Pirmą kartą stebėjome TŽE metodu įvertintų tam tikrų KA segmentų biomechanikos skirtumus: didžiausi išilginio poslinkio (IP) rodikliai stebėti priekinio sinuso segmento, o mažiausi – užpakalinio KA segmento; mažiausias skersinis poslinkis (SP) buvo užpakalinio sinuso segmento, o didžiausias – priekiniojo. Priekinės aortos sienelės IP ir SP dydžiai buvo didesni už užpakalinės sienelės. Duomenys, apibrėžiantys

tokio pobūdžio aortos judesį, yra nauji, iki šiol nepublikuoti mokslo literatūroje.

Naudojant įprastinę echokardiografiją įvertinti elastingumo, skerspjūvio ploto, elastinio modulio rodikliai buvo susiję su TŽE rodikliais. Taip pat nustatytas ryšys tarp aortos dydžio ir sienelės judesio, įvertinto TŽE metodu. Vertinant TŽE rodiklius galima daryti prielaidą – neišsiplėtusi KA atlieka didesnės amplitudės judesius širdies ciklo metu, palyginti su aneurizmos pažeista aorta.

Pirmą kartą atrastos sąsajos tarp neinvazinių KA TŽE rodiklių ir histologinių pokyčių, nustatytas ryšys tarp medijos fibrozės, nekrozės ir TŽE matmenų.

# 2. LITERATŪROS APŽVALGA

## 2.1. Kylančiosios aortos dilatacijos ir aneurizmos paplitimas

Pastaraisias metais daugėja pacientų, turinčių krūtininės aortos aneurizmą (KAA). Šio sutrikimo priežastis gali būti vis gerėjančios diagnostikos galimybės arba pamažu senėjanti populiacija [10]. Epidemiologijos požiūriu sunku įvertinti, ar tam iš tiesų daro įtaką didėjantis susirgimų skaičius, ar gerėjanti šios būklės diagnostika [11].

Aneurizma – tai vietiška arba išplitusi arterijos dilatacija, kuri bent 50 proc. didesnė už normalios arterijos dydį [1]. Ektazija – arterijos spindžio išsiplėtimas, ne didesnis nei 150 proc. už normalų dydį. Terminas „dilatacija“ apima tiek aneurizmą, tiek išsiplėtimą ir yra platesnis.

Aortos plėtimąsi gali skatinti keletas veiksnių. Vieni iš jų, pvz., rūkymas, arterinė hipertenzija (AH), dislipidemija yra koreguojami, o kiti, pvz., genetinis polinkis, natūralus senėjimo procesas − nekoreguojami [12].

KAA dažniausiai yra besimptomė būklė. Ji diagnozuojama tik atlikus vaizdinius tyrimus, todėl tikrąjį ligų skaičių įvertinti sunku. Mirtinas AA dažnai nediagnozuojamas ir klaidingai palaikomas miokardo infarktu [13].

Lietuvoje didžiausią mirusiųjų nuo kraujotakos sistemos ligų dalį sudaro asmenys, mirę nuo išeminės širdies ligos (65,4 proc.) ir smegenų kraujagyslių ligų (24,5 proc.). Didžioji dalis (86,2 proc.) mirusiųjų nuo kraujotakos sistemos ligų buvo 65 metų ir vyresnio amžiaus asmenys. Lietuvos sveikatos informacijos centro duomenimis, 2014 m. mirties priežasčių struktūroje širdies ir kraujagyslių ligos sudarė 47 proc. vyrų ir 64,9 proc. moterų mirties priežasčių. Tame pačiame leidinyje aprašomi 233 mirties atvejai (143 vyrų ir 90 moterų) nuo ligų grupės, apibūdinamos kaip „kitos arterijų, arteriolių ir kapiliarų ligos“ (pagal tarptautinių ligos kodų (TLK) klasifikacijos 10 leidimą apima kodus I71–I78) [14]. Aortos aneurizmos (su plyšimu ar be jo) TLK–10 kodas I71 atskirai kaip mirčių priežastis neišskiriamas, tad mirtingumą nuo šios patologijos Lietuvoje sunku vertinti.

Epidemiologinės situacijos vertinimas sudėtingas ne tik Lietuvoje, bet ir visame pasaulyje, nes tai yra klinikinių požymių nesukelianti patologija [15]. Manoma, kad tik 5 proc. KAA pacientų atsiranda simptomai, 95 proc. žmonių simptomų nėra ir dalis jų iškart baigiasi AA ar aortos plyšimu. Be to, net ir pacientams, kuriems atsirada simptomai, KAA sunku diagnozuoti ir apie 50 proc. ūminių aortos sindromų (ŪAS) skubiosios pagalbos skyriuose prieš mirtį nebūna diagnozuojama [16].

JAV ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, aortos aneurizma užima 19-ąją vietą tarp visų mirties priežasčių ir 17-ąją vietą tarp vyresnių nei 65 m. amžiaus asmenų, taip pat 35−44 m. amžiaus grupėje [17].

### 2.2. Krūtininės aortos aneurizmos klasifikacija

Tikroji aneurizma apima visus arterijos sluoksnius, taip pat ir endotelį. Netikrąją aneurizmą sudaro tik išorinis, *sin.* adventicijos, sluoksnis. Aortos aneurizmos klasifikuojamos pagal morfologiją, vietą, etiologiją.

Morfologiškai aneurizmos skirtomos į 2 tipus: maišo ir verpstės formos. Verpstės formos aneurizmos nustatomos dažniau, jas lemia visos aortos sienelės silpnumas; cirkuliariai plečiasi visas spindis, aneurizmos pradžia ir pabaiga laipsniška. Maišo formos aneurizmą lemia ribotas aortos sienelės silpnumas, jos būna asimetriškos, baliono formos.

KAA pagal vietą skirstomos į: KA (AV žiedas–brachiocefalinis kamienas), lanko, nusileidžiančiosios – krūtinės – pilvo aortos (nuo kairiosios poraktinės arterijos). Dažniausiai – 60 proc. – nustatomos aortos šaknies ir KA aneurizmos, 40 proc. − nusileidžiančiosios dalies, po 10 proc. − lanko ir krūtinės–pilvo aneurizmos [18]. Kiti literatūros šaltiniai išskiria aortos šaknies (apima AV žiedą ir sinotubulinę jungtį (STJ)) aneurizmą (*sin.* anuloektaziją). Anatominis skirstymas svarbus, nes skiriasi kiekvieno KAA segmento etiologija, eiga, gydymas.

Goldsteino ir kt. 2015 m. paskelbtose naujose aortos vaizdinių tyrimų rekomendacijose minimas naujas terminas – „5 cm aortos aneurizma“, nes autoriai nurodo, kad būtent ≥ 5 cm yra riba, kai ypatinga reikšmė skiriama aneurizmos stebėjimui, gydymo taktikai ir prognozei [19]. Aortos dydis yra svarbiausias aortos plyšimo rizikos veiksnys. Neatsižvelgiant į KAA etiologiją, plyšimo ar atsisluoksniavimo rizika labaai padidėja aortai išsiplėtus daugiau kaip 60 mm. Nustatyta, kad per metus vidutiniškai 2 proc. aneurizmų, didesnių kaip 50 mm, plyšta. Šiek tiek plyšimų padaugėja 50–59 mm aneurizmų (iki 3 proc.), tačiau jų itin padaugėja (iki 7 proc.) didesnių kaip 60 mm aortų [20].

Kai aortos išsiplėtimas yra simptominis, gali atsirasti vietinio spaudimo į trachėją ar pagrindinius bronchus (kosulys, dusulys, švokštimas), stemplę (sutrikęs rijimas), gerklų nervą (užkimimas) požymiai ar krūtinės, nugaros skausmas dėl aplinkinių audinių spaudimo. Tokios aneurizmos turi labai didelę riziką plyšti ir sukelti mirtį [18].

Aneurizmos susidarymui svarbią reikšmę turi aortos sienelės vidurinio sluoksnio (*sin.* medijos) degeneracija, apibūdinama kaip elastinių skaidulų sumažėjimas ir padidėjęs proteoglikanų kaupimasis, taip pat svarbus uždegimo veiksnių vaidmuo [21], [22]. Nustatomas padidėjęs matrikso metalo-

proteinazių (MMP), ypač MMP-2 ir MMP-9, aktyvumas. Šioms MMP būdingas elastolizinis veikimas [23], [24], [25]. Ye S. pirmą kartą aprašė MMP-3 geno polimorfizmą 1995 m. [26]. MMP proteazių šeima atsakinga už užląstelinio tarpo ardymą, taip pat už aneurizmos patogenezę [27].

## 2.3. Krūtininės aortos aneurizmos priežastys

**Senėjimas / aterosklerozė**

Aterosklerozė nėra dažna KAA priežastis. Aneurizma susijusi su labai išplitusia aortos ateroskleroze. Tačiau aterosklerozė yra vyraujanti nusileidžiančiosios aortos aneurizmų priežastis [28]. Aterosklerozė sukelia tik 1 proc. KA aneurizmų [29] ir net 90 proc. nusileidžiančiosios KAA [30]. Aterosklerozinis procesas taip pat dažniau apima pilvinę aortą [1]. Aneurizminė degeneracija vis dažnėja senstant. Senėjimo proceso metu kinta kolageno ir elastino santykis, silpnėja ir plečiasi aortos sienelė. Pagal Laplaso dėsnį žinoma, kad spindžio išsiplėtimas lemia didesnį sienelės tempimąsi, susidaro ydingas ratas, progresuoja dilatacija ir didėja sienelės įtampa.

**Hipertenzija**

Cistinė medijos degeneracija (CMD) ryškėja senstant, tačiau šį procesą pagreitina arterinė hipertenzija (AH) [31]. AH lemia vidinio aortos sluoksnio (*sin.* intimos) sustorėjimą, užląstelinio tarpo degradaciją, elastinių skaidulų sumažėjimą, lygiųjų raumenų ląstelių nekrozę, todėl aortos sienelė standėja ir plečiasi. Vyresnis amžius ir AH kaip visuma yra svarbūs KAA atsiradimui [28].

**Genetika**

Žinomi tam tikri genetiniai sindromai (Marfano, Ehlerso ir Danloso), kurių metu yra susilpnėjusi aortos sienelė (aortopatija). Būdingas šeiminis paveldėjimas. Dažniausi genetiniai sindromai, susiję su aortos išsiplėtimu, yra įgimtas dviburis aortos vožtuvas (DAV) ir Marfano sindromas. Marfano sindromas – tai jungiamojo audinio liga, sukelta fibrilino 1 geno mutacijos, koduojančios fibriliną, kuriai būdinga aortos šaknies išsiplėtimas, AA.

Dažniausi genetiniai sindromai, susiję su KAA, pateikiami 2.3.1 lentelėje.

***2.3.1 lentelė.*** *Genetinės būklės, susijusios su aortos pažaida* [19]

| | |
|---|---|
| Dviburis aortos vožtuvas | TTE yra pradinis metodas ligai diagnozuoti ir pacientui stebėti<br>Gali pažeisti KA arba aortos šaknį<br>Aneurizmos nustatomos ir nesant ryškios AV pažaidos<br>AV ir KA patikra rekomenduojama bent jau pirmosios eilės giminaičiams |
| Marfano sindromas | Dažniausiai aortos šaknies aneurizma, būdinga kriaušės forma<br>STJ dažniausiai normali<br>Echokardiografija yra pradinis metodas šiai būklei diagnozuoti ir pacientui stebėti<br>Būtina tirti pirmosios eilės giminaičius |
| Loeyso ir Dietzo sindromas | Išplitusi vaskulopatija<br>Aortos šaknies aneurizmos iki 48 proc. atvejų<br>AA gali įvykti esant mažesniems aortos dydžiams nei kitų įgimtų aortos ligų metu (Marfano sindromas ar DAV) |
| Ehlerso ir Danloso sindromas | Jaunų žmonių aortų komplikacijos |
| Turnerio sindromas | Susijęs su DAV, aneurizmos dažniausiai atsiranda KA |
| Šeiminis krūtininės aortos sindromas | Dažniau pažeidžiama KA<br>Santykinai greitas plėtimosi greitis |

AA – aortos atsisluoksniavimas, AV – aortos vožtuvas, DAV – dviburis aortos vožtuvas, KA – kylančioji aorta, STJ – sinotubulinė jungtis, TTE – transtorakalinė echokardiografija.

**Infekcinis aortitas**

Infekcinės (uždegiminės) negydomos aortos aneurizmos, anksčiau vadintos mikozinėmis, dažniausiai sukelia sistemines embolijas, aortos plyšimą ar AA. Tai gyvybei pavojinga liga, jai būdingas greitas aneurizmos plėtimasis, dažniausiai pažeidžiama nusileidžiančioji aorta. Infekcinės aortos aneurizmos sukelia klinikinių požymių triadą: karščiavimą, nugaros, krūtinės ar pilvo skausmą ir leukocitozę [32], [33], [18], [34]. Didesnę riziką atsirasti infekciniam aortitui turi pacientai, kurių imunitetas nusilpęs, atlikus atvirą aortos operaciją ar procedūrą kraujagyslės viduje.

Anksčiau sifilis buvo dažniausia KA aneurizmų priežastis (80 proc. visų atvejų). Šiais laikais, esant intensyviai antibiotikoterapijai, sifilis tapo reta KA aneurizmų priežastis. [28].

**Uždegiminės ligos**

Daug retesnė, tačiau ne mažiau svarbi KAA priežastis yra vaskulitai ir sisteminės uždegiminės ligos. Dažniausiai iš šios ligų grupės aortą pažeidžia gigantiškųjų ląstelių arteritas ir Takajasu arteritas, Behceto liga ir ankilozinis spondilitas [35]. Retesnės priežastys yra su ANCA (antikūnai prieš

citoplazmos antigenus) susijęs arteritas (Wegenerio granulomatozė, mazginis poliarteritas, mikroskopinis poliangitas), sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, Kogano sindromas, sarkoidozė, polichondritas, idiopatinis aortitas.

**Atletai**

Pastebėta, kad daug ištvermės arba jėgos reikalaujančių sporto šakų atletams profesionalams gali išsiplėsti KA, dažniausiai Valsalvės sinusų srityje, tačiau šis išsiplėtimas būna neryškus ir, diagnozavus didelę KAD, būtina ieškoti kitų priežasčių [36], [37].

**Trauminės aneurizmos**

Trauma yra reta KAA priežastis. Susidaro potrauminės aneurizmos, dažniausios proksimaliojoje nusileidžiančioje aortoje ties arteriniu raiščiu. Bukos traumos metu tikėtinas AA [38].

**Įgimtos**

Įgimta KAA gali atsirasti kartu esant aberacinei dešiniajai poraktikaulinei arterijai, turinčiai Kommerello divertikulą [39].

Dažnai KAD priežastys lieka nežinomos.

## 2.4. Ūminiai aortos sindromai

Ūminiai aortos sindromai (ŪAS) – aortos kritinės būklės, kurioms būdingi panašūs klinikiniai požymiai. Šių sindromų panaši patofiziologija, dažniausiai suardoma intima ir medija. Prie ŪAS priskiriama vidusieninė (*sin.* intramuralinė) hematoma, skvarbioji aortos opa (angl. *penetrating aortic ulcus*), AA ar aortos plyšimas [40].

AA – medijos sluoksnio suardymas ir kraujavimas į aortos sienelę. Kraujavimas sukelia aortos sluoksnių išsiskyrimą susidarant tikrajam ir netikrajam spindžiams (su ar be susisiekimo). Dažniausiai ši būklė prasideda nuo intimos įtrūkimo [41].

AA paplitimas nėra iki galo žinomas, pateikiama statistika nėra tiksli, patologijos paplitimas gali būti didesnis dėl sudėtingos AA diagnostikos. Oksfordo tyrimo duomenims, 100 000 asmenų tenka 6 AA atvejai per metus [42]. AA dažniau įvyksta vyrams nei moterims ir dažnėja senstant [43]. Moterų ligos prognozė yra blogesnė dėl netipiškų klinikinių simptomų ir uždelstos diagnozės. Dažniausias rizikos veiksnys yra AH, kuri stebėta 65−75 proc. ligonių, įprastai – blogai valdoma [44]. Paminėtini ir kiti rizikos veiksniai: aortos ir AV ligos, šių ligų paveldimumas anamnezėje, buvusi širdies operacija, rūkymas, tiesioginė buka krūtinės ląstos trauma ar švirkš-

čiamųjų narkotikų vartojimas (kokaino ir amfetamino). Autopsijos duomenimis, 20 proc. mirusiųjų nustatytas aortos plyšimas [41].

Vidusieninė hematoma – būklė, kai hematoma susidaro aortos medijoje ir nėra netikrojo spindžio, intima neplyšusi. Ji diagnozuojama, kai aortos sienelė sustorėja > 0,5 mm ir joje nenustatoma kraujo tėkmė. Vidusieninė hematoma sudaro 10−25 proc. visų ŪAS [45].

Skvarbioji aortos opa – tai aterosklerozinės plokštelės išopėjimas per vidinį elastinį lapelį iki medijos [46]. Ji sudaro 2−7 proc. visų ŪAS [47] ir atsiranda labai sklerozuotose aortose [48].

Aortos netikroji aneurizma (*sin.* pseudoaneurizma) – aortos išsiplėtimas dėl įplyšusių visų aortos sienelės sluoksnių, išskyrus aplinkinį jungiamojo audinio sluoksnį. Jei spaudimas netikrojoje aneurizmoje į aortos sienelę viršija galimybę išsitempti, įvyksta plyšimas. Taip pat gali susidaryti fistulė – jungtis su aplinkiniais audiniais. Dažniausiai ji yra sukeliama bukos krūtinės traumos [49]. Retai netikrąją aneurizmą sukelia infekcinis aortos procesas arba ji būna jatrogeninė (sukelta chirurginio aortos gydymo, intervencijos kateteriu) [50].

Buka krūtininės aortos trauma yra staigaus greičio mažėjimo avarijų metu ar nukritus iš aukščio padarinys. Tempiamos gana nejudrios aortos dalys (šaknis, ties arteriniu raiščiu, diafragma) [51]. Buka krūtinės trauma yra antroji dažniausia mirties priežastis po galvos traumų, jos mirtingumas siekia 80 proc.

Žinoma, kad mirštamumas ligoninėje nuo ūminio A tipo AA yra 35 proc. (26 proc. tarp operuotų pacientų ir 58 proc. − dėl amžiaus arba gretutinių ligų neoperuotų pacientų) [44]. Mirštamumas nuo ūminio B tipo AA ligoninėje yra mažesnis (12 proc.), atitinkamai atvirąją operaciją turėjusių pacientų – 29 proc., vidukraujagysliniu būdu gydytų – 11 proc., o konservatyviai gydytų – 10 proc. [52].

ŪAS būdingas didelis mirtingumas, todėl KA tyrinėjima iš naujo, mokslininkai susidomėję ieško papildomų ŪAS priežasčių, diagnostikos ir jų gydymo būdų. Pagrindinis pacientų, sergančių KAD, gydymo tikslas yra sustabdyti KA plėtimąsi ir išvengti gyvybei pavojingos būklės – AA, plyšimo ir laiku siųsti pacientus chirurginiam gydymui. Panašiai kaip ir sergant kitomis arterijų ligomis, aortos ligos diagnozuojamos po ilgo besimptomio laikotarpio arba neretai prasideda ŪAS, kuris dažnai yra pirmasis ligos požymis. Sėkmingas šios būklės gydymas paremtas greita diagnostika ir sprendimo priėmimu [41].

## 2.5. Krūtininės aortos dilatacijos patofiziologija

Per žmogaus gyvenimą iš aortos į organizmą vidutiniškai išpompuojama apie 200 milijonų litrų kraujo. Aortos sienelę sudaro trys sluoksniai: plonas vidinis (*tunica intima*), ribojamas endotelio; storas vidurinis (*tunica media*), sudarytas iš koncentriškai išsidėsčiusių elastinių ir kolageno skaidulų, ribojamų vidinio ir išorinio elastinių lapelių ir lygiųjų raumenų ląstelių. Trečiasis, išorinis, sluoksnis (*tunica adventitia*) daugiausia sudarytas iš kolageno, kraujagyslės kraujagyslių ir limfagyslių [53], [54].

Be vamzdžio (rezervuaro) funkcijos, aorta atlieka svarbų vaidmenį valdydama sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą ir širdies susitraukimų dažnį (ŠSD) per slėgiui jautrius receptorius, išsidėsčiusius KA ir lanke. Didėjantis spaudimas aortoje lemia ŠSD ir sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo didėjimą [53]. Dėl elastingumo savybių aorta atlieka antrojo siurblio funkciją, kuri yra itin svarbi ne tik vainikinių arterijų (VA) kraujotakai.

Sveikų asmenų aortos dydis dažniausiai nėra didesnis kaip 40 mm ir didėja pamažu. Aortos dydžiui įtaką daro keletas veiksnių, pvz., amžius, lytis, ūgis, svoris, kūno paviršiaus plotas (KPP) ir arterinis kraujospūdis (AKS) [53], [54], [55], [56], [57]. Vidutiniškai vyrų aorta plečiasi 0,9 mm, o moterų − 0,7 mm per dešimtį metų. Manoma, kad ši lėta, bet didėjanti aortos dilatacija yra lemiama senėjimo proceso, kai didėja kolageno ir elastino santykis, standumas ir pulsinis spaudimas [53], [58], [55]. Viršutinė aortos skersmens riba (99-oji procentilė) yra > 40 mm vyrų ir > 34 mm moterų [37].

Aortos išsiplėtimą gali skatinti keletas veiksnių. Vieni, pvz., rūkymas, AH, dislipidemija, iš jų yra koreguojami, o kiti, pvz., genetinis polinkis, natūralus senėjimo procesas, nekoreguojami [12]. Remiantis moksliniais tyrimais, komplikacijų (aortos plyšimo ar AA) rizika didėja plečiantis aortai. Ypač ši rizika padidėja KA išsiplėtus > 6 cm, o nusileidžiančiajai − > 7 cm [59].

## 2.6. Krūtininės aortos vaizdiniai tyrimai

Pagrindinis metodas, kuriuo diagnozuojamos krūtininės aortos ligos ir įvertinama tolesnių komplikacijų rizika, yra vaizdiniai tyrimai (echokardiografija, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija).

### 2.6.1. Krūtinės ląstos rentgenograma

Krūtinės ląstos rentgenograma retai galima nustatyti galutinę klinikinę diagnozę, tačiau ji gali būti pirmasis radinys ir tolesnės diagnostikos raktas.

Šiuo metodu taip pat įvertinamos gretutinės būklės (pneumotoraksas, plaučių uždegimas, šonkaulių lūžiai). Jis yra mažo jautrumo ir specifiškumo, todėl pokyčių nebuvimas nepaneigia krūtininės aortos patologijos.

Dažniausi krūtinės ląstos rentgenogramoje radiniai: tarpuplaučio praplatėjimas, aortos skersmens padidėjimas, dvigubas šešėlis (dėl netikrojo spindžio), netaisyklingas kontūras, neryškus aortos lankas, pokyčiai jo srityje, kalcinatų aortos sienelėje pasislinkimas, KA ir nusileidžiančiosios aortos skersmenų neatitikimas, trachėjos, kairiojo pagrindinio broncho, stemplės slinktis, skystis pleuroje [19].

### 2.6.2. Echokardiografija

Echokardiografija yra rutininis KA įvertinimo tyrimas [60]. Gerai įvertinama aortos šaknis ir proksimalioji KA. Daugumos pacientų padaromi gana geri KA ir aortos lanko vaizdai, kai kurių pacientų – nusileidžiančiosios aortos vaizdai. Aortos šaknis ir proksimalioji KA geriausiai matomos kairiajame priekrūtinkauliniame ilgosios ašies vaizde. Kairysis plautis ir krūtinkaulis riboja distaliosios KA įvertinimą, todėl tam tikrais atvejais, ypač esant aortos dilatacijai, naudojamas dešinysis priekrūtinaulinės ilgosios ašies vaizdas. KA taip pat galima įvertinti naudojant viršūninį trijų ir viršūninį penkių ertmių vaizdą ir pritaikomuosiuosius pokrūtinkaulinius vaizdus (ypač vaikų). Echokardiografiškai dažniausiai nėra labai aiškios ribos tarp Valsalvės sinusų ir KA dalies, tačiau tam tikrais atvejais galima pastebėti fibrozinį (*sin.* skaidulinį) žiedą ties STJ [19]. Mažiausi aortos dydžiai pamatuojami ties AV žiedu, o didžiausi – vidurinėje Valsalvės sinusų dalyje. KA dydis įprastai būna ~10 proc. mažesnis už sinusų dydį [61]. Aortos lanką lengviausia įvertinti virškrūtinkauliniame vaizde. Šioje projekcijoje galima pamatyti vieną arba daugiau lanko šakų. Kairioji bendroji miego ir kairioji poraktikaulinė arterijos matomos > 90 proc., o brachiocefalinis kamienas − iki 90 proc. atvejų.

Echokardiografijos kokybė gerėja, tačiau įtariant krūtininės aortos patologiją būtina apžiūrėti ją visą, o atlikus echokardiografiją tai įmanoma tik kai kuriems pacientams [19]. Atsiradus trimatei echokardiografijai, vidukraujagysliniam ultragarsui, didėja echokardiografinio vaizdinimo galimybės. Pastarąjį naudojant gaunami 360° vaizdai kraujagyslės (aortos) viduje. Procedūra atliekama saugiai ir per keletą minučių [40]. Aortos sienelę galima apžiūrėti iš vidaus, pamatuoti vidinį spindį, skerspjūvio plotą, aortos sienelės storį.

Vienas iš svarbiausių echokardiografijos uždavinių, vertinant krūtininę aortą, yra tikslus aortos dydžių pamatavimas. Jie priklauso nuo amžiaus [54] [62], [63], kūno paviršiaus ploto [64], lyties (vyrų didesni dydžiai nei mo-

terų). Absoliutieji skaičiai ir normalūs aortos dydžiai pateikiami 2.6.2.1 ir 2.6.2.2 lentelėse [54].

***2.6.2.1 lentelė.*** *Normalūs vyrų santykiniai aortos šaknies dydžiai pagal amžių, kai kūno paviršiaus plotas 2,0 m²*

| **Amžius (metais)** | **15–29** | **30–39** | **40–49** | **50–59** | **60–69** | **≥ 70** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Norma, vidurkis (cm) | 3,3 | 3,4 | 3,5 | 3,6 | 3,7 | 3,8 |
| Viršutinė normos riba (cm), PI 95 proc. | 3,7 | 3,8 | 3,9 | 4,0 | 4,1 | 4,2 |

PI – pasikliautinasis intervalas. Viršijant kūno paviršiaus plotą (KPP) > 2,0 m², kiekvienam 0,1 m² pridėti 0,5 mm; jei KPP < 2,0 m², atimti po 0,5 mm 0,1 m².

***2.6.2.2 lentelė.*** *Normalūs moterų aortos šaknies dydžiai pagal amžių, kai kūno paviršiaus plotas 1,7 m²*

| **Amžius (metais)** | **15–29** | **30–39** | **40–49** | **50–59** | **60–69** | **≥ 70** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Norma, vidurkis (cm) | 2,9 | 3,0 | 3,2 | 3,2 | 3,3 | 3,4 |
| Viršutinė normos riba (cm), PI 95 proc. | 3,3 | 3,4 | 3,6 | 3,6 | 3,7 | 3,9 |

PI – pasikliautinasis intervalas. Viršijant KPP > 1,7 m², kiekvienam 0,1 m² pridėti 0,5 mm; jei KPP < 1,7m², atimti po 0,5 mm 0,1 m².

**Stemplinė echokardiografija**

Stemplinė echokardiografija (TEE) pranašesnė už įprastinę pirmiausia todėl, kad pirmosios geresnė vaizdų kokybė, nes naudojami didesnės skvarbos davikliai. Antra, stemplė anatomiškai yra arti krūtininės aortos, tad padaromi geresnės kokybės KA ir nusileidžiančiosios aortos vaizdai [65], [66], [67].

**Taškelių žymėjimo echokardiografija**

Pastarąjį dešimtmetį audinių įtampai vertinti pradėta taikyti taškelių žymėjimo echokardiografijos (TŽE) (angl. *speckle-tracking echocardiography*) metodika. Šis tyrimas vis plačiau naudojamas klinikinėje praktikoje, yra nebrangus, lengvai pasiekiamas 2D echokardiografijos metodas. Tai nedoplerinis miokardo įtampos rodiklių vertinimas. Metodo principas yra pagrįstas normalių akustinių struktūrų – taškelių judėjimo stebėjimu per laiko tarpą keliose plokštumose. Miokardas pažymimas natūraliais akustiniais žymekliais (mažais 20–40 pikselių dydžio taškeliais, kurie atsiranda 2D echokardiografijos pilkumo skalės vaizde dėl ultragarso bangų interferencijos nuo struktūrų, kurios mažesnės nei jų bangos ilgis) [68]. Taškelių vieta keičiasi širdies ciklo metu tame pačiame segmente. Taip galima

įvertinti miokardo poslinkį ir greitį, kuriuo poslinkis įvyko, miokardo deformaciją ir įvykusios deformacijos greitį sistolėje ir diastolėje įvairiomis kryptimis pagal ilgąją, spindulinę ir žiedinę ašis, apskaičiuojamas audinių judėjimo greitis, įtampa, įtampos greitis, sukamasis judesys ir jo greitis.

Taškeliai tolygiai pasiskirstę širdies struktūrose, jų dydis yra apie 20–40 pikselių. Kiekvienas taškelis atpažįstamas, stebimas jo judėjimas, apskaičiuojamas jo padėties pokytis skirtinguose nuosekliai besikeičiančiuose ultragarso bangos sklidimo kadruose. Taškelių geometrinis padėties pokytis rodo audinio judėjimą. Apskaičiavimai nepriklauso nuo ultragarso bangos sklidimo kampo. Literatūros duomenimis, TŽE rodikliai gerai susiję su sonomikrometrijos rodikliais, vertinant skirtingo susitraukiamumo skilvelius [69], [70], [71]. Palyginti su MRT, įvertinta miokardo įtampa, matavimai tarp tyrimų buvo patikimai susiję ($r = 0,87$, $p = 0,001$) [72].

TŽE pradėtas plačiau taikyti ne tik KS mechanikos analizei, bet ir plonų miokardo struktūrų judesiui įvertinti [73]. Atlikta nemažai klinikinių tyrimų vertinant kairiojo prieširdžio judesį [74–76]. Apskaičiuojami visų segmentų kairiojo prieširdžio mechanikos rodikliai (globali įtampa), taikomas 15 arba 12 segmentų modelis. Vertinama tik kiekvieno segmento išilginė įtampa ir įtampos greitis, o dėl anatominių ypatumų – plonos sienelės – radialiniai rodikliai nevertinami [77].

Dešiniojo skilvelio TŽE metodologija tokia pati kaip ir KS analizės. Ją naudojant diagnozuojama ikiklinikinė dešiniojo skilvelio disfunkcija [78].

Kraujagyslių sienelės analizė atliekama vertinant trumposios ir ilgosios ašių vaizdus. Iki šiol publikuoti moksliniai darbai, vertinantys tik miego arterijų ir aortos judesį [79]. Kraujagyslių deformacija gali būti analizuojama išilginėje, spindulinėje ir apsukinėje plokštumose. Dažniausiai atliekama apsukinės įtampos analizė, vertinama globali įtampa ir įtampos greitis. Kraujagyslės padalijamos į šešis segmentus, įvertinami kiekvieno segmento taškelių judėjimo vidurkiai, aspkaičiuojami vidutiniai didžiausi dydžiai [80].

Dauguma mokslinių darbų analizuoja skersinį aortos judesį. Pilvinės aortos skersinio judesio analizei TŽE buvo pradėta naudoti 2008 m. Oishis ir kt. įvertino 39 tiriamųjų pilvinės aortos judesį ir įrodė, kad TŽE gali būti taikoma aortai analizuoti. Šie mokslininkai nustatė, kad cirkumferencinė kraujagyslės įtampa ($r = –0,79$; $p < 0,01$), įtampos greitis ($r = –0,87$; $p < 0,01$) ir laikas iki didžiausios įtampos ($r = –0,36$; $p < 0,01$) buvo neigiamai susiję su amžiumi. Įtampos sukeltas standumo indeksas $\beta_2$ didėjo senstant ($r = 0,69$; $p < 0,01$), taip pat kaip ir klasikinis standumo indeksas $\beta$ [80]. Taip pirmą kartą įrodyta, kad TŽE gali būti vartojamas aortos degeneraciniams procesams ir biomechanikai įvertinti.

Pabrėžtina, kad mokslinių darbų, vertinančių KA biomechaniką taikant TŽE metodą, yra itin mažai. Atliekant literatūros apžvalgą rasta tik viena

publikacija, skelbianti TŽE metodo taikymą KA biomechanikai vertinti. Alreshidanas M. ir kt., atlikę mažą tyrimą (17 tiriamųjų), taip pat vartojo KS skirtą TŽE analizės programą KA vertinti. Tyrėjai lygino aortos standumo indekso β dydį *ex vivo* (laboratorijoje su aortos audiniu) ir in vivo (operacinėje, KAD turintiems tiriamiesiems) pritaikydami stemplinę TŽE. Gauti duomenys parodė, kad *ex vivo* ir *in vivo* pamatuotas KA aortos standumo indeksas β reikšmingai nesiskyrė (~25 proc.) [81].

Dauguma tyrėjų analizuoja radialinį kraujagyslių judesį, nes išilginį judesį įvertinti yra daug sunkiau dėl mažos amplitudės echokardiografinių signalų [82]. Neatsižvelgiant į šį faktą, plačios TŽE galimybės įrodė, kad išilginio judesio analizė yra įmanoma: pirmą kartą in vivo miego arterijų išilginį poslinkį tyrė Perssonas ir kt. 2003 m., vėliau atkartojo Cinthio'as ir kt. 2006 m. [83, 84].

### 2.6.3. Kompiuterinė tomografija

Daugiasluoksnė kompiuterinė tomografija (KT) yra tinkamiausias vaizdinis tyrimas aortai vertinti. Jis naudojamas diagnozuoti, būklei stebėti tiek ūminių, tiek lėtinių aortos ligų atvejais. Tai geri pasiekiamas, tikslus tyrimas, pritaikomas net ir kritinės būklės pacientams ar esant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) kontraindikacijoms.

Aortos aneurizmoms būdingi KT požymiai yra dydis ir išorinės sienelės dalies užkalkėjimas.

Naujausia technologija, naudojama klinikinėje praktikoje, yra su elektrokardiograma sinchronizuota aortos KT [85]. Šio tyrimo metu galima tiksliau įvertinti KA ir atlikti vienmomentinį vainikinių arterijų (VA) [86], aortos šaknies ir AV [87], įgimtų širdies ligų [88] įvertinimą, apžiūrėti KA pooperaciniu laikotarpiu [89], nustatyti tikrojo spindžio suspaudimą ir kitus kintamus pokyčius AA turinčiam pacientui [90], planuojant vidukraujagyslinį gydymą [87], [91].

Dėl trimatės vaizdo rekonstrukcijos, naudojant KT, galima įvertinti išorinę aortos sienelę, netikrą spindį, trombus. Tad KT tampa pirmaeiliu tyrimu vertinant AA. Juo tiksliau nei 2D echokardiografija ar TEE galima nustatyti AA apimtį, įėjimo ir išėjimo vartus, aortos šakų ir kaklo, rankų kraujagyslių įtraukimą į procesą, o KT tyrimą pacientai geriau toleruoja. Dėl trumpo tyrimo laiko (< 10 minučių) KT, palyginti su MRT ar TEE, tinkamesnė nestabilios būklės pacientams [92].

Jei yra nustatoma aortos liga, būtina įvertinti visą krūtininę aortą ir didžiausią jos dydį. To paties tyrimo metu mažiau nei per 15 minučių galima atlikti viso kūno tyrimą (galvos, kaklo, nugaros, krūtinės, pilvo ir dubens) [93].

KT tyrimo metodika tobulėja: atsirado dar didesnės galimybės vertinti aortą kartu su EKG sinchronizuotu vaizdinimu, tobulėjant technologijoms mažėja apšvitos dozė. KT labai svarbi nustatant chirurginio gydymo indikacijas, pooperaciniam stebėjimui [92].

### 2.6.4. Magnetinio rezonanso tomografija

MRT yra įvairiapusis aortos ir jos patologijos įvertinimo būdas. Jį naudojant nurodoma aneurizmos vieta ir išplitimas, AA, aortos sienelės pokyčiai (aortitų atveju – išopėjimas arba išplonėjimas, sustorėjimas – vidusieninės hematomos metu). MRT galima naudoti priešoperaciniam ir pooperaciniam įvertinimui. Be to, MRT įvertinami ir funkciniai rodikliai: tiesioginės ir grįžtamosios aortos kraujo tėkmės kiekis, sienelės standumas, AV burių morfogija ir judesys. Visi duomenys gaunami nenaudojant jonizuojančiosios spinduliuotės, tam tikrais atvejais ir be intraveninio kontrastavimo [19].

### 2.6.5. Aortografija

Aortografija nebenaudojama nei lėtinėms, nei ūminėms aortos ligoms diagnozuoti, nes atsirado mažiau invazinių tyrimo metodų (KT, MRT, stemplinė echokardiografija). Neinvaziniai tyrimo būdai yra jautresni ir specifiškesni, jais galima nustatyti aortos sienelės pokyčius, skystį perikarde arba pleuroje [94], [95], [96].

Aortografija naudojama vidukraujagyslinių procedūrų metu ir vertinant vidinį užtekėjimą (angl. *endoleakage*). Naudojant kontrastinę aortografiją nustatomos šoninės aortos šakos – orientyrai, atliekant vidukraujagyslinę procedūrą [97], [98]. Remiantis 2015 m. naujausiomis Amerikos echokardiografijos draugijos ir Europos širdies kraujagyslių vaizdinių tyrimų asociacijos parengtomis rekomendacijomis, 2.6.5.1 lentelėje pateikiamos KAA vaizdinių tyrimų pasirinkimo rekomendacijos [19].

***2.6.5.1 lentelė.*** *KAA vaizdinių tyrimų pasirinkimo rekomendacijos* [19]

| Tyrimas | Rekomendacija | Privalumai | Trūkumai |
|---|---|---|---|
| Kompiuterinė tomografija (KT) | Pirmaeilė | Pirmaeilis tyrimas nustatant išsiplėtimo dydį ir stebėsenai<br>Kontrastinis KT arba MRT labai tiksliai įvertinta visų vietų KAA dydį (geriau už echokardiografiją įvertina distaliąją KA dalį, nusileidžiančiąją aortą ir lanką<br>Gerai vizualizuojami visi aortos segmentai ir jos šakos | Jonizuojančioji spinduliuotė<br>Širdies judesiai sukelia vaizdų artefaktus |
| Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) | Antraeilė | Geras stebėsenos metodas<br>Tinka stabilios būklės pacientams<br>Pirmenybė jaunesnims pacientasm stebėti<br>Nėra jonizuojančiosios spinduliuotės<br>Gerai įvertinama visa aorta | Trunka ilgiau nei KT<br>Priklauso nuo paciento bendradarbiavimo (kvėpavimo sulaikymas)<br>Sudėtinga atlikti nestabilios būklės pacientams, turintiems implantuotus prietaisus<br>Priklauso nuo gadolinio |
| Echokardiografija | Antraeilė | Įprastinis metodas aortos šaknies aneurizmai diagnozuoti<br>Naudingas paveldimųjų aneurizmų atvejais giminaičių patikrai<br>Naudingas aortos šaknies stebėsenai gydymo metu<br>Geras matavimų atkartojamumas<br>Gerai įvertinama KS funkcija, AVN | Nepatikimai įvertinama distalioji KA dalis, nusileidžiančioji aorta, lankas |
| Stemplinė echokardiografija | Trečiaeilė | Gerai įvertina AVN mechanizmą<br>Patikimai įvertinama aortos šaknis, KA, nusileidžiančioji krūtinės aorta, lankas | Mažiau vertinga atrankai ir pacientų stebėsenai (pusiau invazinė procedūra)<br>Bloga distaliosios KA dalies vizualizacija<br>Nevisiškai vizualizuojamos aortos lanko šakos<br>Ribotas kartotiniams tyrimams |
| Aortografija | Trečiaeilė | Tinkama atliekant vidukraujagyslinių procedūrų stebėseną | Invazinis tyrimas<br>Kontrastinės nefropatijos rizika<br>Vizualizuoja tik aortos spindį<br>Nepateikia tikslių matavimų |

AVN – aortos vožtuvo nesandarumas, KA − kylančioji aorta, KAA − krūtininės aortos aneurizma, KT − kompiuterinė tomografija, MRT − magnetinio rezonanso tomografija.

## 2.7. Kylančiosios aortos biomechanika

Dar 1990 m. Stefanadisas C. ir kt. patvirtino, kad invaziškai *in vivo* aortografijos metu įvertinti aortos biomechanikos rodikliai (ypač elastingumas) glaudžiai susiję su neinvaziškai pamatuotais dydžiais [99]. Impulsinės bangos greičio matavimas yra arterijų standumo įvertinimo aukso standartas, tačiau jis vertina bendrą, o ne vietišką arterijų standumą [100].

Aortos elastinės savybės leidžia jai išsitempti sistolėje ir susitraukti diastolėje. Normalios aortos apytiksliai 50 proc. KS sistolinio tūrio pasiskirsto aortoje diastolės pabaigoje (daugiausia – KA) ir jis toliau išstumiamas į periferines kraujagysles. Ši aortos funkcija svarbi kraujotakai ir AKS viso širdies ciklo metu. Krūtininei aortai būdingos geresnės elastinės savybės nei pilvinei aortai, nes pirmojoje daugiau elastinių skaidulų. Aortos elastingumas mažėja senstant, tai lemia elastinių ir kolageno skaidulų fragmentacija [101]. Aortos sienelės prisitaikomasis judesys (angl. *compliance*) KS sistolės metu lemia didėjantį sistolinį AKS ir pulsinį spaudimą, o pastarieji procesai – aortos išsiplėtimą ir prailgėjimą. Aortos prisitaikymo geba apibūdinama kaip aortos tūrio ir spaudimo pokytis tą pačią akimirką. Tai įvertinama regioniniu aortos dydžio arba ploto pokyčiu, tenkančiu spaudimo pokyčiui, širdies ciklo metu (t. y. elastingumas) [19].

Arterijų standumas yra vienas anksčiausiai atsirandančių struktūrinių ir funkcinių arterijos sienelės pokyčių. Degeneracinis arterijų standėjimas (t. y. arteriosklerozė) yra skirtingas procesas nei aterosklerozė [102]. Degeneraciniam standėjimui būdingas kraujagyslės atsparumas deformacijai, kurį lemia spindis, sienelės storis, elastinis modulis [100]. Kraujagyslė netenka gebėjimo išsiplėsti ir sušvelninti atatranką atsakydama į spaudimo pokyčius [103]. Priešingai, aterosklerozė yra endotelio uždegimo padarinys. Jai būdingas spindžio siaurėjimas, lipidų oksidacija, plokštelės susidarymas [102]. Būdinga, kad šie abu procesai vyksta kartu. Taip sukeliamas progresuojantis, difuzinis, su amžiumi susijęs kraujagyslių funkcijos / struktūros blogėjimas [100]. Didėjantis arterijų standumas sukelia centrinio AKS didėjimą, kuris savo ruožtu – didesnį centrinį pulsnį spaudimą [103], didesnį KS pokrūvį ir KS hipertrofiją [104]. Arterijos tampa standesnės ir dėl AH [105], taip pat cukrinio diabeto [106], lėtinės inkstų ligos [107]. Padidėjęs arterijų standumas yra vienas svarbiausių širdies ir kraujagyslių mirtingumo rizikos veiksnių [108].

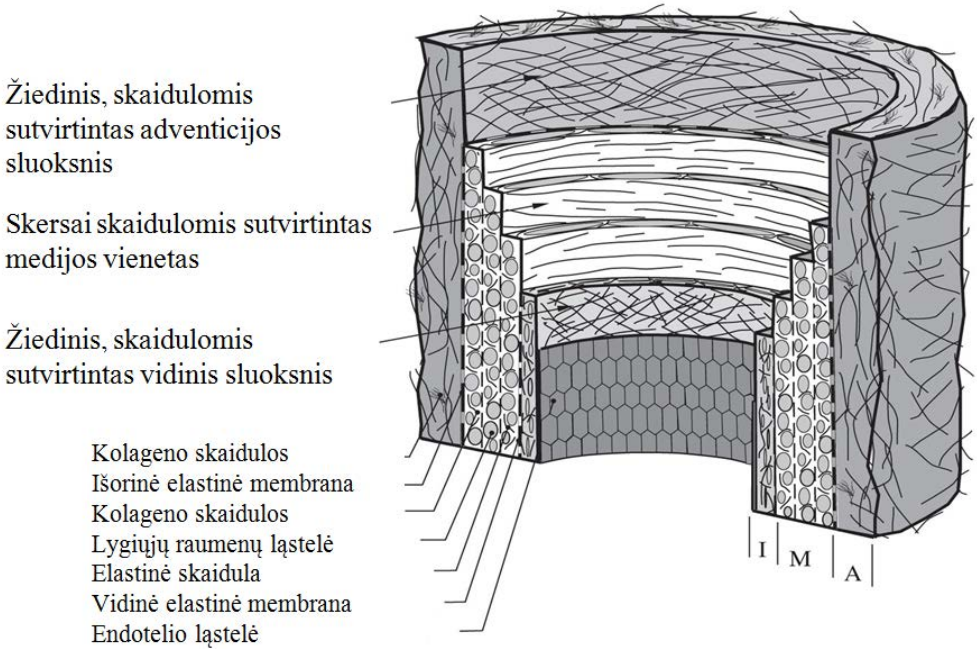
Dažniausiai klinikinėje praktikoje vartojami įprastinės echokardiografijos metu įvertinti aortos biomechanikos rodikliai: aortos dydžio pokytis, elastingumas, standumo indeksas β, elastinis modulis. Elastingumo ir standumo indekso β rodikliai populiariausi, nes jie mažiau priklauso nuo AKS.

- **Aortos elastingumas** (angl. *distensibility*) − dydžio (ar ploto) pokytis (sistolėje ir diastolėje) tenkantis AKS prieaugiui. Šis rodiklis priešingas elastiniam moduliui. Jis apskaičiuojamas pagal formulę 2 × (δD / diast. D) × δAKS ($cm^2$ × $dynes^{-1}$ × $10^{-6}$), čia δAKS yra sistolinio ir diastolinio AKS skirtumas, δD yra aortos dydžio skirtumas sistolėje ir diastolėje, o diast. D – diastolinis dydis [99].
- **Standumo indeksas β** – sistolinio / diastolinio AKS santykio logaritmas, apskaičiuojamas dydžio pokyčiui pagal formulę β = In (sist. AKS / diast. AKS) / [(sist. D–diast. D) / diast. D] (be matavimo vienetų), čia sist. AKS − sistolinis arterinis kraujospūdis, diast. AKS – diastolinis arterinis kraujospūdis, D – dydis, diast. D – diastolinis aortos dydis, sist. D – sistolinis aortos dydis [109].
- **Elastinis modulis** (Peterseno) – spaudimo dydis, teoriškai reikalingas visiškai (100 proc.) kraujagyslei išsitempti nuo pradinio dydžio, esant fiksuotam kraujagyslės ilgiui. Jis apskaičiuojamas pagal formulę δAKS × D / δD (kPa), čia δAKS yra sistolinio ir diastolinio arterinio kraujospūdžio skirtumas, δD yra aortos dydžio skirtumas sistolėje ir diastolėje, D – dydis [109].
- **Aortos dydžio pokytis** (*angl. strain*) apskaičiuojamas pagal formulę ΔAo = δD / diast. D, čia δD yra aortos dydžio skirtumas sistolėje ir diastolėje, diast. D – diastolinis aortos dydis. Matavimai atliekami iš aortos M režimo echokardiografinio vaizdo ties aortos sinusais ir kylančiaja dalimi, ultragarso spindulį nukreipus statmenai aortos ilgajai ašiai.

## 2.8. Kylančiosios aortos histologiniai rodikliai

Histologiniams KA aneurizmų pokyčiams būdinga aortos sienelės medijos degeneracija. 1928 m. O. Gsellis pirmą kartą aprašė sąvoką „medijos nekrozė“ [110], kitais metais J. Erdheimas apibrėžė 3 pagrindinius histologinius KA cistinės medijos degeneracijos (CMD) požymius*:* neuždegiminis raumenų lygiųjų ląstelių sumažėjimas (koagulacinė nekrozė), elastinių skaidulų fragmentacija, padidėjęs bazofilinės medžiagos (proteoglikanų) kiekis užląsteliniame tarpe [111], susidaro pseudocistos. CMD nėra specifiška jokiai konkrečiai KAA patologijai.

Aortos sienelės scheminė struktūra pateikiama 2.8.1.1 pav.




***2.8.1.1 pav.*** *Schema, vaizduojanti žmogaus arterijos struktūrą*
Arterijas sudaro trys sluoksniai: intima (I), vidurinis sluoksnis, medija (M) ir išorinis sluoksnis, adventicija (A). Intimą daugiausia sudaro 1 endotelio ląstelių sluoksnis, plona pamatinė membrana ir subendotelio sluoksnis iš kolageno skaidulėlių. Mediją sudaro lygiųjų raumenų ląstelės, elastinių ir kolageno skaidulų tinklas ir elastinė plokštelė, skirianti mediją į keletą skersai skaidulomis sutvirtintų vienetų. Adventicija yra išorinis sluoksnis, sudarytas iš puraus jungiamojo audinio. Pagrindinė sudedamoji dalis yra kolageno skaidulos, išdėsčiusios žiedu (pritaikyta iš Gasser' o ir kt.) [112].

Dažniausiai DAV turinčių pacientų aortos medija būna normali [29]. Jei nustatomi histologiniai pokyčiai, jie būna panašūs į Marfano sindromui būdingus pokyčius, labiausiai – CMD [113]. KA aneurizmoms, susijusioms su vienburiu AV arba DAV, būdingas vietiškas elastinės plokštelės išplonėjimas arba jos sumažėjimas ir didesni atstumai tarp plokštelių [114].

Pacientams, sergantiems Marfano sindromu, dažniausiai stebima ryški elastinių skaidulų degeneracija, adventicija dažniausiai įprasta, jei nėra buvę aortos plyšimo. Būtent šiais ir šeiminės KA aneurizmos atvejais stebimas didžiausias CMN laipsnis.

Mažai duomenų apie Ehlerso ir Danloso sindromui būdingus histologinius požymius, bet dažniausiai stebima neryški elastinių skaidulų degradacija ir medijos nekrozė.

Senstant atsiranda histologinių medijos pokyčių: elastinių skaidulų fragmentacija, apibūdinama kaip elastinės plokštelės suirimas; fibrozė – kola-

geno didėjimas ir raumenų lygiųjų ląstelių skaičiaus mažėjimas; CMN – plotai, pripildyti bebranduolių ląstelių [115]. Šie pokyčiai sukelia medijos silpnumą, kuris progresuoja iki aneurizmos, AA ar abiejų. CMN stebima ir pacientams, turintiems AH [29]. Schlatmannas ir kt. nustatė, kad tiriamųjų, kuriems ≤ 20 m., aortos medijoje fibrozė ir elastinių skaidulų fragmentacija nebuvo didesnė nei II°, o II° medijos nekrozės ir IIIº CMD atvejai buvo išties reti [115].

1977 m. T. Schlatmannas ir A. Beckeris [115] nustatė, kad normaliai senstančios aortos histologiniai pokyčiai negali būti atsakingi už atsisluoksniuojančios aneurizmos atsiradimą. Tačiau S. Bode' as ir Jänischas ir kt. pastebėjo, kad yra histologinių skirtumų tarp įprastai senstančių ir plyšusių aortų. Šiame tyrime CMN ir elastino fragmentacija buvo ryškesnė plyšusių aortų [116].

## 2.9. Kylančiosios aortos dilatacija, angiotenziną konvertuojantis fermentas ir jo genas

Angiotenziną konvertuojantis fermentas (AKF) yra cinko metalopeptidazė, katalizuojanti angiotenzino I virtimą į angiotenziną II, svarbi renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos dalis. AKF raiška būna labai didelė aneurizminės arterijos sienelėje tiek žmonių, tiek gyvūnų modeliuose [117]. AKF inhibitoriai (AKFi) slopina aortos plėtimąsi ir plyšimą gyvūnų modeliuose [118]. Be to, AKFi buvo susiję ir su mažesne aortos plyšimo rizika Hackamo D.G. ir kolegų atliktame klinikiniame tyrime [119].

AKF genas yra 17 chromosomoje (17q22-q24). Dėl AKF geno 16 introne įvykusios mutacijos susidarė du aleliniai variantai: 287 bp sekos neturintis alelis D (dėl delecijos) ir šį DNR fragmentą turintis alelis I (dėl insercijos). Dėl šio polimorfizmo susidaro trys genotipai (homozigotiniai DD ir II bei heterozigotinis ID). Individai homozigotai pagal D alelį turi didžiausią AKF koncentraciją, homozigotai pagal I – mažiausią, o heterozigotai – tarpinę [120].

Daug tyrimų atlikta siekiant įvertinti AKF I/D polimorfizmo ir aortos aneurizmos riziką, tačiau rezultatai prieštaringi. Tangurekas ir kt. nenustatė ryšio tarp I/D polimorfizmo ir I tipo AA [121]. Kalay' as N. su bendraautoriais paskelbė, kad iš 16 tiriamųjų, turinčių krūtininės AA, nė vienam nenustatytas II polimorfizmas, o D/D ir I/D − 3 tiriamiesiems ir AKF geno D alelio dažnis AA grupėje buvo reikšmingai didesnis nei kontrolinės grupės tiriamųjų [122]. Jingas Q. ir grupė ištyrė 161 tiriamąjį, turintį krūtininės AA, ir 256 sveikus Kinijos gyventojus. Tyrėjai nustatė, kad AKF geno DD polimorfizmas arba D alelis reikšmingai dažnesnis krūtininės AA populiacijoje. Daugiaveiksnė logistinė regresijos analizė patvirtino ryšį tarp

AKF I/D polimorfizmo ir krūtininės AA rizikos (ŠS 2,14, 95 proc. PI 1,38–3,32, p = 0,001) [123].

Huangas L.G. ir kt. atliko metaanalizę ir įvertino 3938 tiriamųjų ryšį tarp AKF I/D polimorfizmo ir aortos aneurizmos rizikos. Šie mokslininkai patvirtino teiginį, kad individai, turintys DD genotipą, turi didesnę aortos aneurizmos atsiradimo riziką. Rezultatai parodė, kad DD genotipą turintiems asmenims yra 53 proc. didesnė aortos aneurizmos rizika, palyginti su ID ir II genotipus turinčiais asmenimis. AKF I/D polimorfizmas didino aortos aneurizmos riziką ir baltosios rasės atstovams (ŠS 1,53, 95 proc. PI 1,26–1,87, p < 0,01). KAA rizika didėjo 1,59 karto (ŠS = 1,59, 95 proc. PI 1,11–2,29, p = 0,01), o AA rizika – 2,43 karto (ŠS = 2,43, 95 proc. PI 1,07–5,52, p = 0,03). Įvertinus AH įtaką paaiškėjo, kad AH sergantiems ir turintiems I/D polimorfizmą žmonėms, aortos aneurizmos rizika buvo didesnė (ŠS = 1,47, 95 proc. PI 1,03–2,09, p = 0,03), o AH nesergantiems individams šis polimorfizmas nedidino aneurzimos rizikos [124].

Didžiosios Britanijos mokslininkai analizavo AKF geno polimorfizmo įtaką pilvinės aortos aneurizmos plėtimosi greičiui. Jie nustatė, kad AKF raiška nėra pagrindinis plėtimąsi skatinantis veiksnys, jį lemia genetinių ir kitų veiksnių visuma [125].

## 2.10. Kylančiosios aortos dilatacija ir matrikso metaloproteinazės

Daug mokslinių tyrimų įrodė MMP poveikį kraujagyslių biologiniams procesams [126]. Žinomos 23 žmogaus MMP, kurios pagal ardomąjį poveikį jungiamajam audiniui, struktūrą ir vietą skirstomos į klases:

1. Kolagenazes.
2. Želatinazes.
3. Stromelizinus.
4. Matrilizinus.
5. Membraninio tipo MMP.

MMP yra didelė proteolizinių fermentų grupė, susidedanti iš daugiau nei 20 endopeptidazių, ardančių jungiamąjį audinį ir užląstelinį tarpą (kolageną, proteoglikanus, elastiną ir kitus jungiamojo audinio elementus). Tai lemia jungiamojo audinio remodeliavimąsi įprastinėmis biologinėmis sąlygomis [127]. Didelė MMP gamyba lemia audinių pažeidimą ir turi įtakos ne tik širdies ir kraujagyslių sistemos, bet ir astmos, jungiamojo audinio ligų, navikų patogenezei [128].

Dažniausiai KAA ir pilvinėms aneurizmoms būdingas elastino irimas, padidėjęs kolageno ir uždegiminių ląstelių kiekis. Aortos aneurizmose randama daug elastolizinį veikimą turinčių MMP-2, MMP-9 ir MMP-12 [129]. Kolagenas aortai suteikia standumo ir mechaninio atsparumo. Atrodo, kad

vėlyvomis aortos aneurizmos stadijomis kolagenas tampa vienintele atsvara aortos sienelės mechaninei apkrovai. Kolageno stoka didina AA riziką. Tačiau iki šiol kolageno svarba aortos aneurizmoms atsirasti išlieka neaiški [130].

Susidarant KAA, suardomas aortos sienelės struktūros vientisumas. Nustatyta, kad genetinė MMP-2 stoka lėmė vėlesnį AA pelėms kurių, sumažėjusi fribrilino-1 raiška, o Marfano sindromą imituojančiame pelių modelyje ši MMP-2 stoka aortos šaknies išsiplėtimą mažino tik iki 5 savaičių pelių amžiaus [131]. MMP-2 stoka sukėlė ir KA dalies, ir nusileidžiančiosios dalies patologiją [132].

Literatūroje yra daug šaltinių, teigiančių, kad yra biologinis pagrindas aortos mechaninėms savybėms blogėti. Daugėja įrodymų, kad pilvinėje aortoje padidėja proteolizė, suardomi ląstelių ir užląstelinio tarpo komponentai [133], [134]. Patvirtinta, kad MMP-1 ir MMP-9 suaktyvinamos, o jų slopikliai inaktyvinami KAA. Fibrilino, elastino, kolageno suardymas tikriausiai daro įtaką mechaninių aortos savybių blogėjimui [135, 136].

MMP-3 sukelia kolageno II, III, IV, IX, X, proteoglikanų, fibronektino, laminino ir elastino irimą [137]. Žinoma, kad MMP-3 gali aktyvinti ir kitas MMP (MMP-1, MMP-7, MMP-9), kurios visos turi elastolizinį veikimą. Tsarouhasas K. ir kt. 2011 m. nustatė, kad MMP-3 ir MMP-9 koncentracija serume buvo padidėjusi pacientams, kurie buvo operuoti dėl KA aneurizmos, palyginti su sveikais tiriamaisiais [138]. Barutcu' as I. ir kt. ištyrė, kad AH sergančių tiriamųjų aortos šaknies dilatacija buvo tiesiogiai susijusi su didesne plazmos stromelizino (MMP-3) koncentracija [139].

Koulliasas su kolegomis nustatė, kad MMP-2 ir MMP-9 koncentracija didesnė DAV turinčių asmenų, nei anatomiškai normalius triburius AV turinčių individų [136]. Lemaire' as ir kt. nustatė, kad MMP-2 koncentracija didėja, MMP-9 raiška yra normali pacientų, turinčių DAV ir aortos aneurizmą, o triburius AV turinčių priešingai − MMP-9 koncentracija buvo padidėjusi [25].

Didesnė MMP raiška nustatyta esant AA. Ishio ir bendradarbių duomenimis, asmenų, operuotų dėl AA, aortos sienelės intimos lygiųjų raumenų ląstelėse MMP-2 ir MMP-9 ir medijos lygiųjų raumenų ląstelėse MMP-1 raiška buvo statistiškai reikšmingai didesnė, palyginti su kontroliniu aortos sienelės audiniu [9].

KA biomechanines savybes lemia daug veiksnių: aortos dydis, AH, degeneraciniai procesai, genetiniai, histologiniai, biologiniai veiksniai. Todėl KAD reiktų vertinti kompleksiškai ieškant prognozinių dilatacijos rodiklių ir komplikacijų – AA ar plyšimo – rizikos veiksnių.

# 3. DARBO METODIKA

## 3.1. Tiriamųjų kontingentas

### 3.1.1. Pacientų įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai

**Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:**

- Vyresni nei 18 m. amžiaus pacientai, sutinkantys dalyvauti tyrime.
- Echokardiografija nustatytas nors 1 aortos šaknies arba KA dydis ≥ 40 mm su / be AV patologija.
- Stabilios būklės pacientai.

**Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai (esant bent vienam iš nurodytų):**

- Bloga echokardiografinio vaizdo kokybė.
- Ūminis aortinis sindromas.
- Aortos koarktacija ir fenotipiniai genetinių sindromų požymiai.
- Žinomos uždegiminės (infekcinės ar neinfekcinės) aortos ligos.
- Implantuotas elektrokardiostimuliatorius.
- Elektrokardiogramoje užrašytas nesinusinis ritmas ar laidumo sutrikimai (atrioventrikulinė blokada, Hiso pluošto kojyčių blokados).
- Persirgtas miokardo infarktas, hemodinamiškai reikšminga VA liga, nustatyta VA angiografijos metu (stenozė > 50 proc.), būklė po VA jungčių suformavimo operacijos (VAJO).

### 3.1.2. Tiriamųjų skirstymas į grupes

Tiriamųjų kontingentą sudarė 117 asmenų. Imtį sudarė 2 pagrindinės grupės.

**KAD grupė.** Ją sudarė 44 pacientai, kuriems diagnozuota KAD. 30 (67 proc.) KAD grupės pacientų operuoti 2012−2014 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinikoje. Operacija atlikta dėl KAD arba dėl AV patologijos (stenozės ar nesandarumo). Šiems pacientams atlikta histologinė KA bandinių analizė.

**Kontrolinė grupė**. Ją sudarė 73 tiriamieji, atrinkti iš atsitiktinės Kauno miesto gyventojų imties, surinktos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Kardiologijos instituto Populiacinių tyrimų laboratorijos tyrėjų vykdant tarptautinę HAPPIE (*Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe*) programą [140]. 773 šio tyrimo dalyviams 2008–2010 m. atliktas MMP-3 ir AKF genotipavimas. Atsižvelgiant į genotipavimo rezul-

tatus, kontrolinė grupė suskirstyta į 2 dalis: I grupė − 39 asmenys, turintys mažesnę AKF raišką lemiančio I/I genotipo derinį su MMP-3 (-1171) 6A6A, tikėtina, mažinantį KAD riziką, ir II grupė − 34 asmenys, turintys didesnę AKF raišką lemiančio D/D ir I/D genotipo derinius su MMP-3 5A/5A, tikėtina, didinančius KAD riziką.

Tyrimas atliktas gavus Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimą (leidimo Nr. BE-2-12, išduotas 2012 03 07, pratęsimo leidimo Nr. P1-BE-2-12/2012, išduotas 2016 02 22). Visi pacientai, susipažinę su tyrimu pagal Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formas, pasirašė Informuoto asmens sutikimo formą.

### 3.2. Pacientų klinikinių duomenų, funkcinės būklės ir objektyvaus tyrimo metodika

Prieš atliekant echokardiografinį tyrimą pacientai apklausti. Surinkti anamnezės duomenys: skundai (dusulys, krūtinės skausmas, širdies plakimas), AH anamnezė, pamatuojamo AKS dydis, kitos gretutinės ligos, rūkymas, vartojami vaistai. AH diagnozė patvirtinta pagal pacientų apklausos duomenis ir medicininių dokumentų (stacionarinio gydymo ligos istorijų arba išrašų ir ambulatorinio gydymo kortelių) įrašus.

Visų tiriamųjų vertinti:

1. Antropometriniai duomenys: ūgis (m), matuojant medicinine ūgio matuokle, svoris (kg), sveriant medicininėmis svarstyklėmis be viršutinių drabužių ir batų.
2. AKS pamatuotas sfigmomanometru, gulinčiam tiriamajam iš karto po echokardiografinio tyrimo, apskaičiavus tris kartus pamatuoto AKS vidurkį. Prieš AKS matavimą pacientai būdavo nerūkę, nevartoję kavos arba kitų tonizuojamųjų gėrimų.

### 3.3. Echokardiografinio tyrimo metodika

Tyrimas atliktas *Vivid 7* (*General Electrical-Vingmed Ultrasound AS*, Hortenas, Norvegija) echokardiografu, naudojant M3S 4.0 MHz daviklį. Visiems tiriamiesiems echokardiografinis tyrimas atliktas gulint ant kairiojo šono. Tolesnei echokardiografinio vaizdo analizei išsaugoti skaitmeniniai echokardiografiniai vaizdai, matavimai vertinti trijų širdies ciklų ir apskaičiuotas vidurkis. 2D vaizdai išsaugoti užrašant 40–90 kadrų per sekundę (FPS) greičiu:

1. Priekrūtinkaulinės padėties ilgosios ašies vaizdas (2D echokardiografinis vaizdas ir užrašant spalviniu dopleriu).

2. Priekrūtinkaulinės padėties ilgosios ašies vaizdas (2D echokardiografinis vaizdas vizualizuojant aortos šaknį, M režimas užrašant aortos judesį sinusų ir KA projekcijoje).
3. Priekrūtinkaulinės padėties trumposios ašies vaizdas (stambiųjų kraujagyslių lygis 2D ir spalviniu dopleriu, kraujotaka per plaučių arteriją užrašant impulsiniu dopleriu, KS pamatinio, speninių raumenų, viršūnės lygmens vaizdas 2D ir spalviniu dopleriu).
4. Priekrūtinkaulinės padėties trumposios ašies (aortos vaizdas ties aortos žiedu ir STJ).
5. Viršūninės padėties 4 ertmių vaizdas (4 ertmių vaizdas 2D ir spalviniu bei pastoviosios tėkmės dopleriu užrašant kraujotaką per dviburį ir triburį vožtuvus).
6. Viršūninės padėties 3 ertmių vaizdas (3 ertmių vaizdas 2D ir spalviniu dopleriu, impulsiniu dopleriu − KS išstūmio trakto kraujotaka, pastoviosios tėkmės dopleriu: kraujotaka per AV, dviburį vožtuvą).
7. Viršūninės padėties 2 ertmių vaizdas (2 ertmių vaizdas 2D ir spalviniu dopleriu).
8. ViršKrūtinkaulinės padėties vaizdas (kraujotaka nusileidžiančioje aortoje, esant AoV nesandarumui).

Po tyrimo echokardiografiniai vaizdai analizuoti programa *EchoPac*, (*V.6.0.0 GE Vingmed*).

### 3.3.1. Įprastinių echokardiografinių matavimų metodika

Įprastiniai echokardiografiniai matavimai atlikti pagal 2005 m. Amerikos echokardiografijos asociacijos parengtas širdies ertmių matavimo rekomendacijas [58].

Priekrūtinkaulinės ilgosios KS ašies echokardiografiniuose vaizduose matuoti rodikliai:

- KS galinis diastolinis dydis (KSGDD), mm.
- Tarpskilvelinės pertvaros (TSP) ir užpakalinės sienelės (US) storis diastolėje, mm.
- Krūtininės aortos dydžiai, taikant nuo krašto iki krašto metodiką: aortos žiedas (ties burių prisitvirtinimo pagrindu), Valsalvės sinusai (didžiausias dydis), STJ (jungtis tarp sinusų ir KA), proksimalioji KA dalis ~3 cm nuo AV.

Viršūniniuose KS keturių ir dviejų ertmių echokardiografiniuose vaizduose matuoti rodikliai:

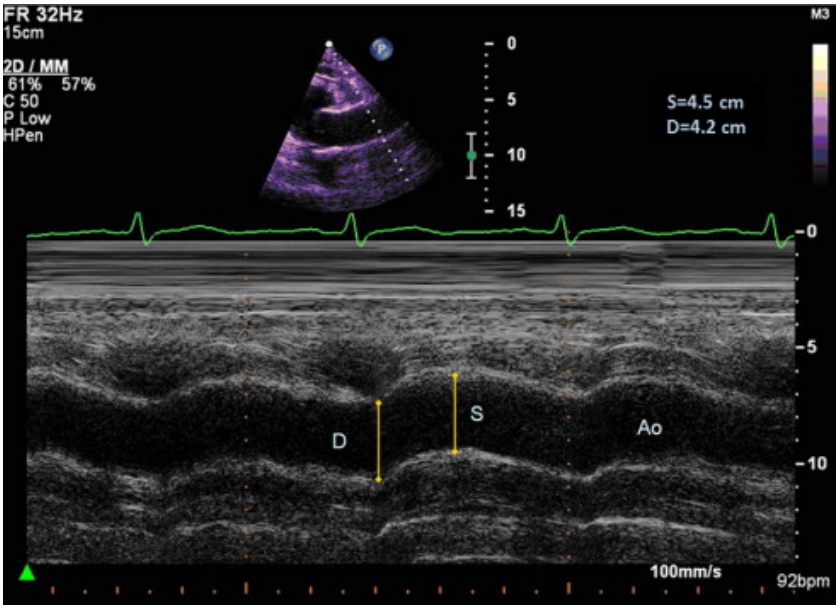
- KS galinis diastolinis (GDT) ir sistolinis tūris (GST) matuotas 2D viršūniniuose keturių ir dviejų ertmių vaizduose diskų sumos metodu pagal Simpsoną [141], kartu apskaičiuota KS išstūmio frakcija (proc.) pagal formulę: (GDT – GST) / GDT × 100 proc.

AV ir dviburio vožtuvo nesandarumo dydis nustatytas pagal Amerikos echokardiografijos asociacijos 2013 m. natūralių vožtuvų nesandarumo vertinimo rekomendacijas [142].

### 3.3.2. Kylančiosios aortos biomechanikos įvertinimas įprastine echokardiografija

Aortos biomechanikai įvertinti matuojami ir apskaičiuojami šie rodikliai:

1. Aortos dydis keturiuose aortos lygmenyse: sinusai, STJ, KA diastolės pabaigoje, aortos žiedo dydis sistolės viduryje.
2. Aortos sinusų ir KA dalies (3 cm nuo AV žiedo) priekinės ir užpakalinės sienelių didžiausia judesio amplitudė širdies ciklo metu, užrašyta M režimu.
3. Aortos sinusų ir KA dalies (3 cm nuo AV žiedo) priekinės ir užpakalinės sienelių judesio sistolinis greitis, užrašytas M režimu.
4. Aortos dydžio pokytis (angl. *strain*) apskaičiuotas pagal formulę ΔAo = δD /diast. D, čia δD yra aortos dydžio skirtumas sistolėje ir diastolėje, diast. D – diastolinis aortos dydis. Matavimai atliekami iš aortos M režimo echokardiografinio vaizdo ties aortos sinusais ir KA dalimi, ultragarso spindulį nukreipus statmenai aortos ilgajai ašiai.
5. Aortos elastingumas (angl. *distensibility*) KA dalyje apskaičiuotas pagal formulę: 2 × (δD/diast.D) × δAKS ($cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$), čia δAKS yra sistolinio ir diastolinio AKS skirtumas, δD yra aortos dydžio skirtumas sistolėje ir diastolėje, diast. D – diastolinis dydis [99].
6. Aortos standumo indeksas β skaičiuojamas pagal formulę: β = In (sist. AKS/diast.AKS) / [(sist. D – diast. D) / diast. D] (be matavimo vienetų), čia sist. AKS − sistolinis arterinis kraujospūdis, diast. AKS − diastolinis AKS, D – dydis, diast. D – diastolinis aortos dydis, sist. D – sistolinis aortos dydis [109].
7. Elastinis modulis (Peterseno) apskaičiuojamas pagal formulę δAKS x D / δD (mm Hg), čia δAKS yra sistolinio ir diastolinio AKS skirtumas, δD − aortos dydžio skirtumas tarp sistolės ir diastolės, D – dydis [109].




***3.3.2.1 pav.*** *Aortos biomechanikos įvertinimas M režimo echokardiografija aortos kylančioje dalyje, ultragarso spindulį nukreipus statmenai aortos ilgajai ašiai*

### 3.3.3. Taškelių žymėjimo echokardiografijos analizės metodika

KS funkcijos vertinimas pagal taškelių žymėjimo metodiką atliekamas iš pilkumo skalės 2D echokardiografinių vaizdų. Tuo pačiu principu pagrįsta aortos biomechanikos analizė taškelių žymėjimo metodika.

Pradedant analizę programos „Q analysis“ lange, iš išsaugotų skaitmeninių echokardiografinių vaizdų parenkamas optimaliausios kokybės vienas širdies ciklas. Jis pažymimas tarp dviejų dviburio vožtuvo užsidarymo žymenų. Parinkus „2D strain“ nuorodą atsidariusiame lange ranka apibrėžiamas KS endokardo kontūras, o tiriant aortą – vidinis aortos sienelės paviršius, vėliau programa automatiškai apibrėžia KS miokardą arba aortą. Tiriant aortą, siauriausias vertinamo audinio plotis pasirenkamas dėl plonos aortos sienelės. Esant gerai audinio taškelių judėjimo atpažinimo kokybei, atliekamas patvirtinimas, po kurio programa apskaičiuoja funkcinius parametrus.

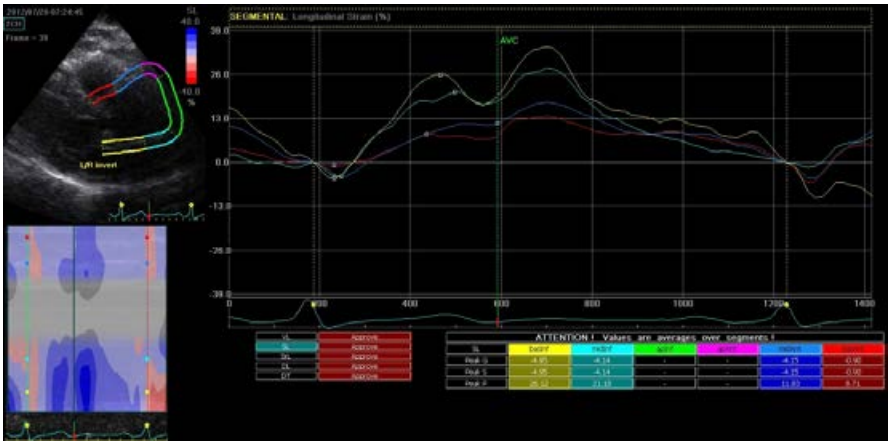
**Aortos biomechanikos analizei TŽE metodika vertinti šie aortos judesio rodikliai:**

Iš priekrūtinkaulinės ilgosios ašies echokardiografinio vaizdo padėties:

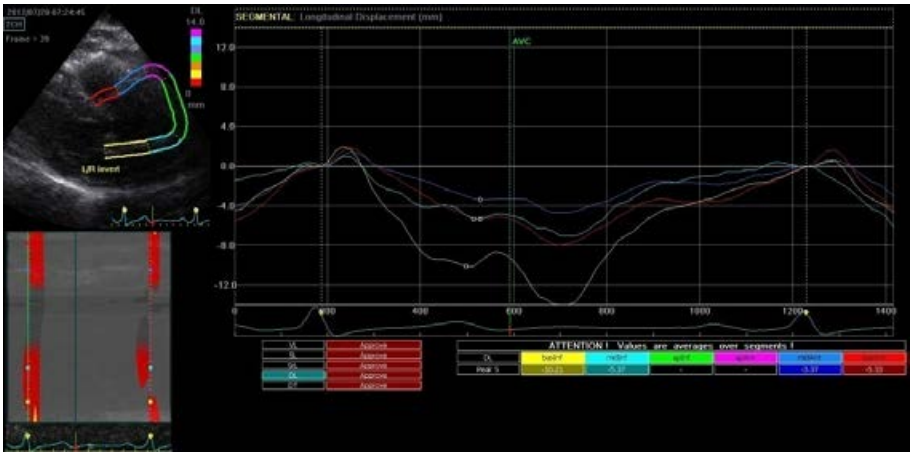
- Aortos sinusų ir KA išilginė įtampa (IĮ).

- Išilginis aortos audinio poslinkis (IP).
- Skersinis aortos audinio poslinkis (SP).
- Išilginis judėjimo greitis (IJG).

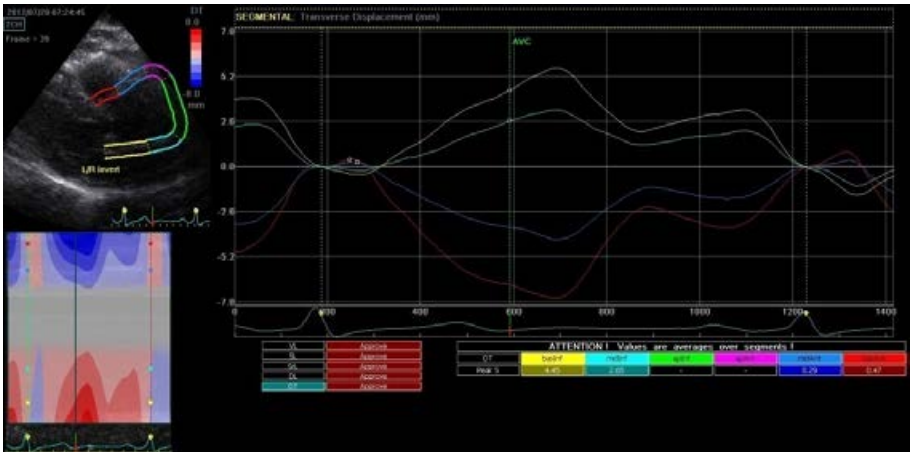
Gauti rezultatai pavaizduoti 3.3.3.1–3.3.3.3 pav.



***3.3.3.1 pav.*** *Aortos šaknies išilginės įtampos vertinimas*



***3.3.3.2 pav.*** *Aortos šaknies išilginio poslinkio vertinimas*



***3.3.3.3 pav.*** *Aortos šaknies skersinio poslinko vertinimas*

## 3.4. Kylančiosios aortos sienelės histomorfometrija

KA sienelės fragmentai, paimti operacijos metu keičiant išsiplėtusią / aneurizmos pažeistą aortą protezu, buvo fiksuojami 24 valandas 10 proc. neutraliojo buferinio formalino tirpale ir, remiantis standartine metodika, įliejami į parafiną. Trijų mikronų storio histologiniai pjūviai buvo deparafinizuoti, rehidratuoti, dažyti hematokslino ir eozino (H+E) ir *Weigert* būdais.

Histomorfometrinio aortos sienelės vertinimo metodika parengta atsižvelgiant į O. Leone' o ir kt. [143] ir T.J.M. Schlatmano ir kt. [115] aprašytus pusiau kiekybinius aortos sienelės vertinimo metodus. Histologiniai preparatai buvo tiriami šviesiniu mikroskopu *Olympus BX41*. Aortos sienelės bandinių pjūviai buvo orientuojti statmenai kraujo tėkmei *in vivo*. Histologinį tyrimą atliko du nepriklausomi tyrėjai patologai.

Vertinti šie rodikliai:

**A. Cistinė medijos degeneracija** – vertinama balais – mukopolisacharidų sankaupos tarp medijos elastinių membranų (H + E, padidinimas 20×): 1 balas – nedidelės pavienės cistos vienoje plokštelėje, ribojamoje greta esančių elastinių membranų (toliau plokštelė); 2 balai – cistos užima visą vienos plokštelės storį; 3 balai – vidutinė degeneracija: dviejose greta esančiose plokštelėse du cistiniai židiniai, kurių kiekvienas apima iki vienos plokštelės storio; 4 balai – vidutinė / ryški degeneracija: greta esančiose plokštelėse daugiau nei du cistiniai židiniai, kurių kiekvienas apima iki

vienos plokštelės storio; 5 balai – išreikšta degeneracija: dauginiai, stambūs cistiniai dariniai, ardantys plokštelių struktūrą.

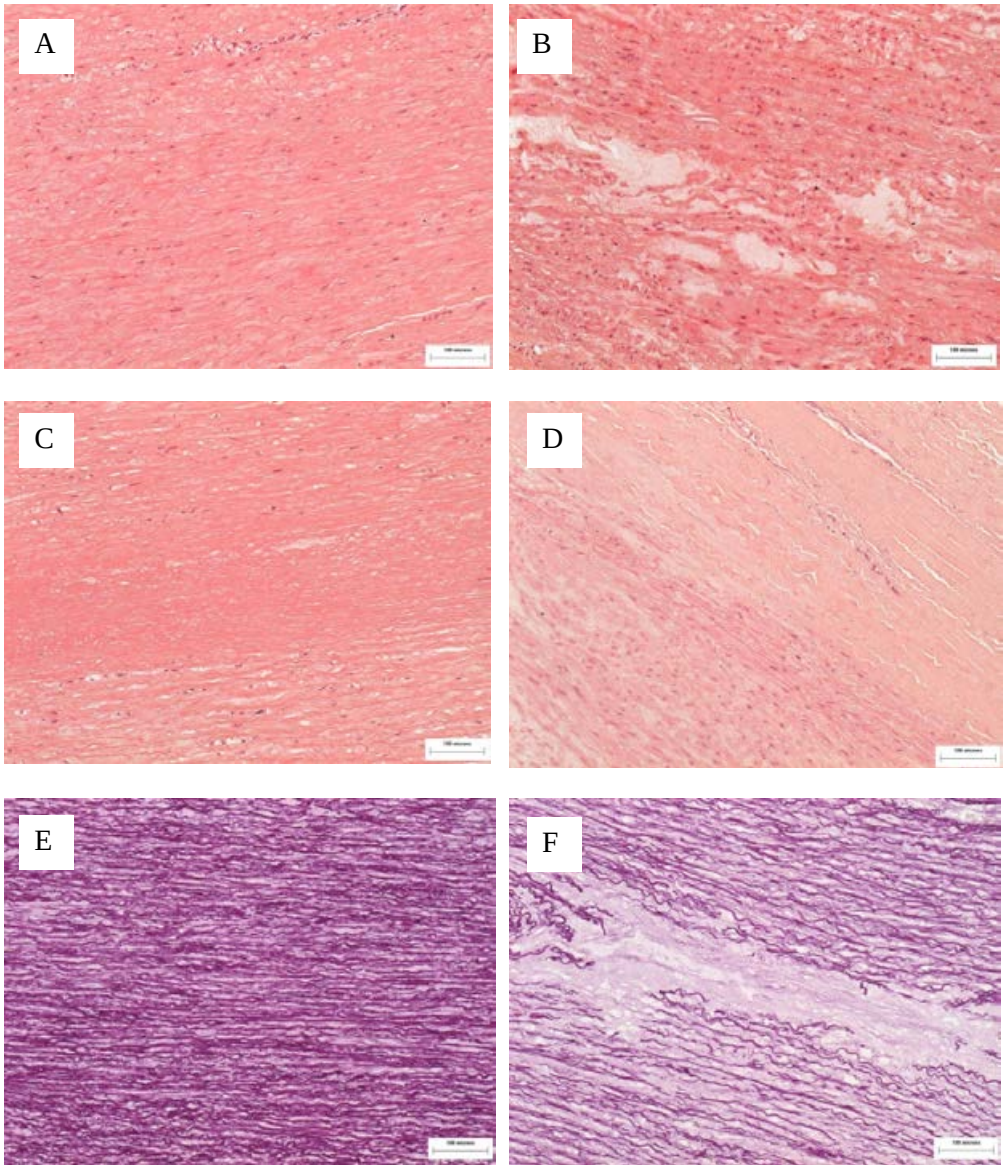
**B. Medijos fibrozė** – aortos medijos kolageninio jungiamojo audinio pagausėjimas (H + E, vertinama 10× padidinimu; struktūrai patikslinti – 20× padidinimu): 0 balų – nenustatyta; 1 balas – maža fibrozė apima mažiau nei 1/3 medijos storio; 2 balai – vidutinė fibrozė apima 1/3–2/3 medijos storio; 3 balai – fibrozė apima daugiau nei 2/3 medijos storio;

**C. Medijos nekrozė** – židininis medijos sluoksnio lygiųjų raumenų ląstelių (LRL) branduolių praradimas (H + E; vertinama 10× padidinimu; morfologijai patikslinti – 20× ir 40× padidinimais): 0 balų – nenustatyta; 1 balas – maža nekrozė – LRL branduolių praradimas, apimantis iki 1/3 medijos storio; 2 balai – vidutinė nekrozė – LRL branduolių praradimas, apimantis 1/3 – 2/3 medijos storio; 3 balai – išreikšta nekrozė – židininis branduolių praradimas, apimantis daugiau nei 2/3 medijos storio.

**D. Elastinių skaidulų fragmentacija** – histologinių preparatų (dažyti pagal *Weigert)* įvertinama elastinių skaidulų fragmentacijos ploto dalis visame tiriamame medijos plote: 0 balų – elastinių skaidulų fragmentacijos nėra; 1 balas – elastinių skaidulų fragmentacija apima iki 10 proc. aortos medijos; 2 balai – maža fragmentacija – apima 10–25 proc. aortos medijos; 3 balai – vidutinė fragmentacija apima 25–50 proc. aortos medijos; 4 balai – išreikšta fragmentacija apima daugiau 50 proc. aortos medijos.

Histologinio požymio ryškumas buvo vertinamas kaip dviejų tyrėjų balų suma: CMD (2–10 b.), medijos fibrozė (0–3 b.), medijos nekrozė (0–4 b.), elastinių skaidulų fragmentacija (0–8 b.).

KA sienelės histologinis vertinimas pateikiamas 3.4.1 pav.




***3.4.1 pav.*** *Kylančiosios aortos sienelės histologinis vertinimas*

Cistinė medijos degeneracija: A – nedidelės pavienės cistos vienoje plokštelėje, ribojamoje šalia esančių elastinių membranų (1 balas); B – daugybiniai stambūs cistiniai dariniai, ardantys plokštelių struktūrą (5 balai); C – medijos nekrozė, apimanti 1/3–2/3 aortos medijos storio (2 balai); D – medijos fibrozė, apimanti 1/3–2/3 aortos medijos storio (2 balai); Elastinių skaidulų fragmentacija: E – fragmentacijos nėra (0 balų); F – fragmentacija, apimanti daugiau 50 proc. aortos medijos (4 balai).

A–D preparatai dažyti hematoksilinu ir eozinu, E–F – *Weigert* būdu; skalė 100 mμ.

### 3.5. Genotipavimas

Kontrolinė tyrimo grupė buvo suskirstyta pagal ankstesnių LSMU Kardiologijos instituto tyrimų sąrašus. Tiriamieji echokardiografiniam tyrimui atlikti buvo kviečiami pagal nustatytą genotipą. Genotipavimo metodika detaliai aprašyta G. Šinkūnaitės-Maršalkienės disertacijoje [144].

### 3.6. Statistinių duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė buvo atliekama taikant programinį paketą „SPSS 22.0“ (Socialinių mokslų statistikos paketas programai *Windows*, Inc., Čikaga, JAV). Kiekybinių kintamųjų normaliojo skirstinio prielaida tikrinta taikant Kolmogorovo ir Smirnovo testą. Kiekybinių kintamųjų, pasiskirsčiusių pagal normalųjį skirstinį, pateikti vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai (vidurkis ± SN). Dviejų nepriklausomų grupių kiekybiniams kintamiesiems palyginti buvo taikomas Stjudento t (angl. *Student's t-test*) kriterijus. Kintamieji, kurie neatitiko normaliojo skirstinio sąlygų, pateikiami medianomis. Jiems buvo taikomas Mano ir Vitnio (angl. *Mann-Whitney*) arba Vilkoksono (angl. *Wilcoxon*) kriterijus. Kokybinių kintamųjų tarpusavio priklausomumo hipotezė patikrinta chi kvadrato ($\chi^2$) kriterijumi.

Tiesinis kintamųjų priklausomumas nustatytas vartojant koreliacijos koeficientą. Požymių tarpusavio ryšiui nustatyti buvo apskaičiuojamas Pirsono (angl. *Pearson*) koreliacijos koeficientas. Neparametrinių kintamųjų arba kintamųjų, neatitinkančių normaliojo skirstinio, tarpusavio ryšys įvertintas apskaičiavus Spirmano (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientą. Jei $r \leq 0,3$ tarp kintamųjų nustatytas silpnas ryšys, jei $0,3 < r \leq 0,6$ – vidutinio stiprumo ryšys, jei $r > 0,6$ – stiprus ryšys [145].

Aortos dilatacijai prognozuoti vartoti daugiaveiksnės logistinės regresijos ir ROC (angl. *Receiver Operating Characteristic*) kreivės analizės metodai. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, jei p reikšmė < 0,05.

# 4. PAGRINDINIAI DARBO REZULTATAI

## 4.1. Kontingento charakteristika

### 4.1.1. Demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai pacientų duomenys

Šiame moksliniame tyrime dalyvavo 117 tiriamųjų. Bendras visos imties (n = 117) pacientų amžiaus vidurkis 57,5 ± 10,7 m.

Į tyrimą įtraukti 44 pacientai, kuriems diagnozuota kylančiosios aortos dilatacija (KAD) (didžiąją dalį, t. y. 77,8 proc., sudarė vyrai).

Demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai pacientų duomenys pateikiami 4.1.1.1 lentelėje.

***4.1.1.1 lentelė.*** *Demografinių, antropometrinių ir klinikinių duomenų palyginimas tarp KAD ir kontrolinės grupės (vidurkis ± SN)*

| Rodiklis | KAD grupė n = 44 | Kontrolinė grupė n = 73 |
|---|---|---|
| Amžius (m.) | 54,8 ± 15,1 | 58,5 ± 7,6 |
| Lytis (vyrai, proc.) | 77,8* | 52,1 |
| Kūno paviršiaus plotas (m²) | 1,99 ± 0,24* | 1,88 ± 0,19 |
| Ūgis (cm) | 175,22 ± 11,03* | 168,11 ± 9,56 |
| Svoris (kg) | 85,46 ± 17,43 | 80,44 ± 15,45 |
| Sistolinis AKS (mm Hg) | 144,84 ± 25,26* | 134,62 ± 15,15 |
| Diastolinis AKS (mm Hg) | 77,09 ± 12,43* | 84,76 ± 10,55 |
| Arterinė hipertenzija (proc.) | 77,3 | 64,7 |
| Betaadrenoblokatoriai | 81,8* | 26 |
| AKFi (proc.) | 61,4* | 22,4 |
| ARB (proc.) | 14,0 | 18,0 |
| Diuretikai | 56,8* | 7,8 |
| Kalcio kanalų blokatoriai | 15,9 | 8,0 |
| Centrinio veikimo antihipertenziniai vaistai | 16,3 | 11,8 |
| Rūkymas (proc.) | 6,8* | 27,5 |

AKS − arterinis kraujospūdis, AKFi − angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB − angiotenzino receptoriaus blokatoriai; KAD − kylančiosios aortos dilatacija.
*p < 0,005 palyginti su kontroline grupe.

KAD grupėje reikšmingai daugiau buvo vyrų, didesnis kūno paviršiaus plotas (KPP), sistolinis AKS, vartojančiųjų BAB, AKFi ir diuretikus skaičius, rūkalių skaičius ir mažesnis diastolinis AKS.

## 4.2. Echokardiografiniai duomenys

### 4.2.1. Vienmatės ir dvimatės echokardiografijos duomenys

Visiems pacientams atlikta vienmatė, dvimatė (2D) echokardiografija ir TŽE pagal anksčiau darbo metodikos aprašyme nurodytą protokolą. KS ir KA 2D echokardiografijos duomenys nurodyti 4.2.1.1 lentelėje.

***4.2.1.1 lentelė**. Kairiojo skilvelio ir kylančiosios aortos dvimatės echokardiografijos duomenys (vidurkis ± SN)*

| Rodikliai | KAD grupė n = 44 | Kontrolinė grupė n = 73 |
|---|---|---|
| TSP (mm) | 13,09 ± 2,2* | 10,56 ± 1,6 |
| US (mm) | 11,68 ± 1,84* | 9,95 ± 1,42 |
| KSGDD (mm) | 56,46 ± 8,68* | 46,36 ± 4,85 |
| KSGDDi (mm/m$^2$) | 28,65 ± 4,47* | 24,37 ± 2,53 |
| KS išstūmio frakcija (proc.) | 51,39 ± 8,12* | 62,03 ± 4,86 |
| Aortos dydžiai | | |
| Žiedas sistolėje (mm) | 27,17 ± 3,27* | 22,67 ± 2,19 |
| Valsalvės sinusai diastolės pabaigoje (mm) | 46,6 ± 8,8* | 34,78 ± 4,23 |
| STJ diastolės pabaigoje (mm) | 40,93 ± 8,42* | 29,83 ± 3,15 |
| KA diastolės pabaigoje (mm) | 48, 38 ± 7,95* | 33,42 ± 3,37 |
| Indeksuoti aortos dydžiai | | |
| Žiedas sistolėje (mm/m$^2$) | 13,75 ± 1,43* | 12,04 ± 1,19 |
| Valsalvės sinusai diastolės pabaigoje (mm/m$^2$) | 23,61 ± 4,5* | 18,41 ± 2,02 |
| STJ diastolės pabaigoje (mm/m$^2$) | 20,79 ± 4,28* | 15,76 ± 1,55 |
| KA diastolės pabaigoje (mm/m2) | 25,01 ± 5,71* | 17,55 ± 1,8 |

KA – kylančioji aorta, KAD − kylančiosios aortos dilatacija, KSGDD − kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, KSGDDi − kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas, STJ – sinotubulinė jungtis, TSP − tarpskilvelinė pertvara, US − užpakalinė sienelė.
*p < 0,001 palyginti su kontroline grupe.

KAD grupėje nustatyta reikšmingai didesnė KS sienelių hipertrofija, didesni KSGDD, KSGDDi dydžiai palyginti su kontroline grupe.

KAD grupėje visi aortos dydžiai buvo statistiškai reikšmingai didesni negu kontrolinės grupės tiriamųjų.

Kaip ir 2D, taip ir vienmatės (M režimas) echokardiografijos būdu įvertinti KA dydžiai buvo reikšmingai didesni KAD grupės tiriamųjų. Priekinės ir užpakalinės aortos sienelės didžiausia judesio amplitudė ir sistolinis greitis širdies ciklo metu reikšmingai tarp grupių nesiskyrė (4.2.1.2 lentelė).

***4.2.1.2 lentelė.*** *Kylančiosios aortos vienmatės (M režimas) echokardiografijos duomenys (vidurkis ± SN)*

| **Aortos dydžiai** | **KAD grupė n = 44** | **Kontrolinė grupė n = 73** |
|---|---|---|
| Valsalvės sinusai sistolėje (mm) | 45,46 ± 10,32* | 32,19 ± 3,96 |
| Valsalvės sinusai diastolėje (mm) | 43,23 ± 9,82* | 31,28 ± 4,62 |
| KA sistolėje (mm) | 48,87 ± 9,34* | 32,83 ± 3,16 |
| KA diastolėje (mm) | 46,34 ± 9,43* | 30,78 ± 3,27 |
| KA PS didžiausia JA (mm) | 10,5 ± 3,72 | 10,2 ± 1,98 |
| KA US didžiausia JA (mm) | 8,79 ± 2,63 | 8,86 ± 1,6 |
| KA PS didžiausias judesio sistolinis greitis (cm/s) | 34,61 ± 15,7 | 33,0 ± 16,2 |
| KA US didžiausias judesio sistolinis greitis (cm/s) | 30,72 ± 16,0 | 29,25 ± 12,31 |

JA – judesio amplitudė, KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija,
PS – priekinė sienelė, US – užpakalinė sienelė.
*p <0,001 palyginti su kontroline grupe.

Lyginant aortos dydžius, pamatuotus skirtingais echokardiografijos režimais, nustatyta, kad 2D režimu įvertinti aortos dydžiai buvo 2–4 mm didesni nei matuojant M režimu.

Pagal AV funkciją 44 KAD grupės tiriamieji suskirstyti į tris grupes: normaliai funkcionuojančio AV, AV nesandarumo ir AV stenozės. AV funkcijos skirstinys pateikiamas 4.2.1.3 lentelėje. Statistiškai reikšmingai daugiau buvo DAV nei TAV (52,3 proc., $p < 0,01$).

***4.2.1.3 lentelė.*** *KAD grupės tiriamųjų aortos vožtuvo funkcija, n (proc.)*

| **Aortos vožtuvo patologija (n (proc.)** | **Skirstinys** |
|---|---|
| Triburis | 21 (47,7 proc.) |
| Dviburis | 23 (52,3 proc.) |
| **Aortos vožtuvo funkcija (n (proc.)** | |
| Normali | 3 (6,8 proc.) |
| **Nesandarumas** | **36 (81,8 proc.)** |
| Mažas | 5 (11,4 proc.) |
| Vidutinis | 15 (34,1 proc.) |
| Didelis | 24 (54,5 proc.) |
| **Stenozė** | **15 (34,1 proc.)** |
| Maža | 8 (18,2 proc.) |
| Vidutinė | 2 (4,5 proc.) |
| Didelė | 5 (11,4 proc.) |

Didžiosios dalies (81,8 proc.) KAD grupės tiriamųjų AV buvo nesandarūs: daugumos tiriamųjų (88,6 proc.) AV nesandarumas buvo vidutinio arba didelio laipsnio. AV stenozės paplitimas buvo daug mažesnis – 34,1 proc. pacientų, didelė stenozė diagnozuota 11,4 proc. pacientų.

### 4.2.2. Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai

#### 4.2.2.1. Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti įprastine echokardiografija

KA biomechanikos rodikliai (aortos diametro pokytis, elastingumas, standumo (angl. *stiffness*) indeksas β, elastinis modulis), įvertinti vienmatės ir 2D echokardiografijos būdu, pateikiami 4.2.2.1 lentelėje.

***4.2.2.1 lentelė.*** *Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti echokardiografijos metodu (vidurkis ± SN)*

| Rodiklis | KAD grupė n = 44 | Kontrolinė grupė n = 73 |
|---|---|---|
| KA dydžio pokytis (proc.) | 6,04 ± 4,74 | 6,93 ± 5,89 |
| KA dydžio pokytis (mm) | 2,59 ± 1,44* | 2,04 ± 1,52 |
| Aortos elastingumas ($cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$) | 2,03 ± 2,1* | 3,11 ± 2,74 |
| Standumo indeksas β | 0,19 ± 0,22* | 0,12 ± 0,11 |
| Elastinis modulis (kPa) | 19,82 ± 20,81* | 9,68 ± 11,21 |
| KA skerspjūvio plotas sistolėje ($cm^2$) | 19,03 ± 7,41* | 8,48 ± 1,62 |
| KA skerspjūvio plotas diastolėje ($cm^2$) | 17,19 ± 7,04* | 7,47 ± 1,56 |
| KA skerspjūvio ploto pokytis ($cm^2$) | 1,87 ± 1,09* | 1,0 ± 0,72 |

KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija.
*$p<0,05$ palyginti su kontroline grupe.

Lyginant KA biomechanikos rodiklius nustatyta, kad KAD grupės tiriamųjų statistiškai reikšmingai didesni nei kontrolinės grupės, buvo KA dydžio pokyčio milimetrais, standumo indekso β, elastinio modulio, KA skerspjūvio ploto širdies ciklo metu rodikliai, o aortos elastingumas – mažesnis. KA dydžio pokytis procentais KAD grupės taip pat buvo mažesnis, tačiau statistiškai nereikšmingai.

#### 4.2.2.2. Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti taškelių žymėjimo echokardiografija

Tiriant KA TŽE metodu pastebėta, kad aortos sienelių sinusų ir kylančiosios dalies išilginio ir skersinio poslinkių (IP, SP) kreivių morfologija yra skirtinga. Nustatyta, kad aortos sinusų ir KA IP ilgojoje ašyje įgauna

neigiamas vertes: aortos sienelės taškeliai sistolės metu tolsta nuo atskaitos taško – AV žiedo, tokiu būdu gaunamas aortos pailgėjimo rodiklis. Tačiau SP metu PS segmentai juda tolyn nuo ilgosios aortos ašies linijos ir įgyja neigiamas vertes, o US – artyn ilgosios aortos ašies linijos ir įgyja teigiamas vertes. Ši tendencija stebėta ir KAD, ir kontrolinės grupės tiriamiesiems.

Ao sinusų užpakalinės sienelės SP ir IJG dydžiai buvo statistiškai patikimai mažesni KAD grupėje (atitinkamai 3,88 ± 2,9 ir 5,28 ± 2,53 mm, p = 0,024; –6,18 ± 2,59 ir –7,39 ± 1,89 mm, p = 0,012), skirtumai tarp grupių pateikiami 4.2.2.2.1 lentelėje.

***4.2.2.2.1 lentelė.*** *Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti taškelių žymėjimo echokardiografijos metodu (vidurkis ± SN)*

| TŽE rodikliai | KAD grupė n = 44 | Kontrolinė grupė n = 73 |
|---|---|---|
| **Išilginis poslinkis (mm)** | | |
| Aortos sinusų US | –4,7 ± 4,8 | –5,66 ± 4,03 |
| Aortos sinusų PS | –11,0 ± 6,05 | –12,08 ± 5,69 |
| KA US | –2,84 ± 3,16 | –3,55 ± 3,35 |
| KA PS | –8,54 ± 5,54 | –9,83 ± 4,16 |
| Aortos US | –3,76 ± 3,04 | –4,61 ± 3,57 |
| Aortos PS | –9,75 ± 5,44 | –10,96 ± 4,64 |
| **Skersinis poslinkis (mm)** | | |
| Aortos sinusų US | 3,88 ± 2,92* | 5,28 ± 2,53 |
| Aortos sinusų PS | –7,49 ± 3,67 | –8,29 ± 3,31 |
| KA US | 4,72 ± 2,67 | 4,91 ± 2,38 |
| KA PS | –4,58 ± 2,9 | –5,26 ± 2,62 |
| Aortos US | 4,31 ± 2.65 | 5,1 ± 2,2 |
| Aortos PS | –6,04 ± 3,16 | –6,78 ± 2,89 |
| **Išilginė įtampa (proc.)** | | |
| Aortos sinusų US | 15,53 ± 15,51 | 19,45 ± 15,53 |
| Aortos sinusų PS | 11,47 ± 17,74 | 13,31 ± 17,96 |
| KA US | 16,69 ± 13,38 | 18,06 ± 14,57 |
| KA PS | 21,64 ± 14,86 | 26,83 ± 18,66 |
| Aortos US | 16,14 ± 12,89 | 16,14 ± 14,81 |
| Aortos PS | 15,95 ± 14,08 | 20,07 ± 16,01 |
| **Išilginis judėjimo greitis (cm/s)** | | |
| Aortos sinusų US | –6,18 ± 2,59* | –7,39 ± 1,89 |
| Aortos sinusų PS | –4,65 ± 2,19 | –4,94 ± 1,91 |
| KA US | –5,83 ± 2,32 | –5,68 ± 1,9 |
| KA PS | –5,26 ± 1,56 | –5,42 ± 1,73 |
| Aortos US | –6,01 ± 1,79 | –6,53 ± 1,67 |
| Aortos PS | –4,96 ± 1,52 | –5,18 ± 1,53 |

KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, PS – priekinė sienelė, US – užpakalinė sienelė.
*p < 0,05 palyginti su kontroline grupe.

Dauguma KA TŽE rodiklių (IP, SP, IĮ, IJG) turėjo tendenciją būti didesni kontrolinės grupės, palyginti su KAD grupe. Todėl galima daryti prielaidą, kad neišsiplėtusi KA atlieka didesnės amplitudės judesius širdies ciklo metu, palyginti su aneurizmos pažeista aorta.

### 4.2.2.3. Kylančiosios aortos biomechanikos echokardiografiniai rodikliai pagal kylančiosios aortos dilatacijos dydį

Siekiant daugiau reikšmingų skirtumų tarp aortos biomechanikos rodiklių, KAD grupė buvo suskirstyta į 2 pogrupius pagal didžiausią KA dydį. A grupės aortos dydis buvo ≤ 45 mm, B grupės – > 45 mm.

Mažiausi aortos biomechanikos rodikliai buvo B grupės palyginti su kontroline ir A grupėmis, ypač aortos dydžio pokytis milimetrais ir elastingumas. Elastinio modulio ir standumo indekso β dydžiai buvo didžiausi B grupės tiriamųjų (4.2.2.3.1 lentelė).

***4.2.2.3.1 lentelė.*** *Kylančiosios aortos biomechanikos echokardiografiniai rodikliai (vidurkis ± SN) pagal kylančiosios aortos dilatacijos dydį*

| Rodiklis | Pacientų grupės | | |
|---|---|---|---|
| | Kontrolinė grupė | Grupė A (≤ 45 mm) | Grupė B (> 45 mm) |
| KA dydžio pokytis, (mm) | 1,9 ± 1,3 | 2,6 ± 1,3 | 2,2 ± 1,2 |
| KA dydžio pokytis (proc.) | 6,3 ± 4,8* | 6,6 ± 3,4# | 4,4 ± 2,4 |
| Elastinis modulis (KPa) | 13,1 ± 11,9 | 14,2 ± 10,6 | 23,9 ± 24,2 |
| Standumo indeksas β | 0,1 ± 0,1 | 0,1 ± 0,1 | 0,2 ± 0,3 |
| Aortos elastingumas ($cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$) | 0,3 ± 0,3* | 0,2 ± 0,1 | 0,1 ± 0,1 |

KA – kylančioji aorta.
*p < 0,05 palyginti su B grupe.
#p < 0,05 palyginti su A ir B grupėmis.

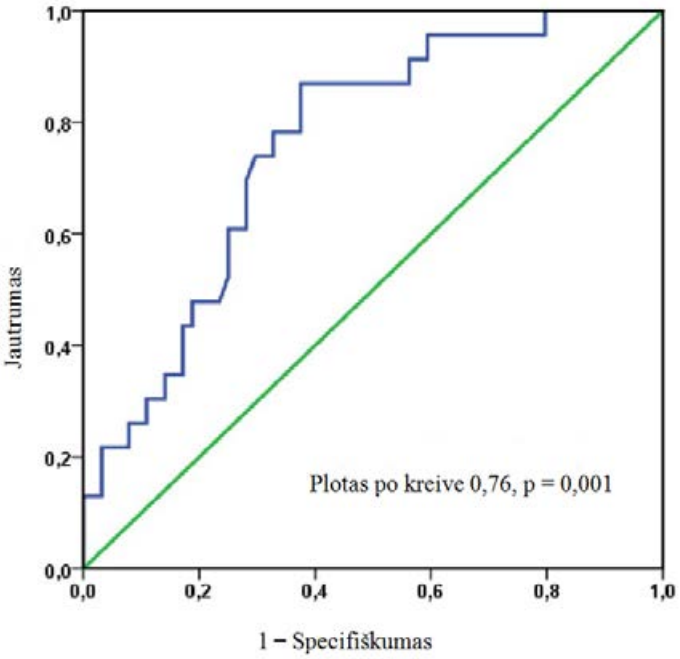
TŽE rodiklių skirtumai tarp grupių pateikiami 4.2.2.3.2 lentelėje. Priekinės sienelės IP (ir sinusų, ir KA) buvo didžiausias A grupės. B grupės tiriamiesiems buvo stebėti daug mažesni priekinės aortos sienelės IP dydžiai palyginti su kontroline ir A grupėmis. Reikšmingų užpakalinės sienelės IP dydžių skirtumų tarp grupių nenustatyta, tačiau mažiausi pamatuoti B grupės. Tiek priekinės, tiek užpakalinės KA sienelės SP dydžiai pamatuoti reikšmingai didesni A ir kontrolinės grupių už B grupės. Didžiausias užpakalinės sienelės SP užrašytas A grupės. Pastebėta tendencija, kad didesni IP ir SP dydžiai buvo priekinės aortos sienelės palyginti su abiejų grupių tiriamųjų užpakaline aortos sienele. Didžiausias IP nustatytas priekinio sinuso segmento, o mažiausias – užpakalinio KA segmento. Mažiausias SP buvo užpakalinio sinuso, o didžiausias – priekinio.

***4.2.2.3.2 lentelė.*** *Kylančiosios aortos biomechanikos, įvertintų taškelių žymėjimo echokardiografija, rodikliai (vidurkis ± SN) pagal kylančiosios aortos dilatacijos dydį*

| TŽE rodikliai | Kylančiosios aortos dydis | | |
|---|---|---|---|
| | **Kontrolinė grupė** | **Grupė A ( ≤ 45 mm)** | **Grupė B ( > 45 mm)** |
| **Išilginis poslinkis (mm)** | | | |
| Aortos sinusų US | –5,3 ± 4,0 | –6,2 ± 4,4 | –4,3 ± 3,7 |
| Aortos sinusų PS | –11,7 ± 6,1 | –13,9 ± 6,5# | –9,6 ± 5,2 |
| KA US | –3,3 ± 3,1 | –2,6 ± 4,4 | –3,3 ± 3,0 |
| KA PS | –9,8 ± 4,3* | –11,5 ± 5,3# | –6,8 ± 5,3 |
| Aortos US | –4,3 ± 3,4 | –4,4 ± 4,1 | –3,7 ± 2,8 |
| Aortos PS | –10,7 ± 4,9* | –12,7 ± 5,7# | –8,2 ± 4,8 |
| **Skersinis poslinkis (mm)** | | | |
| Aortos sinusų US | 5,7 ± 2,0**,* | 3,8 ± 3,0 | 3,6 ± 2,0 |
| Aortos sinusų PS | –8,8 ± 2,2* | –9,5 ± 2,6# | –6,3 ± 4,1 |
| KA US | 5,4 ± 1,9* | 6,5 ± 3,0# | 4,0 ± 1,8 |
| KA PS | –5,6 ± 1,9* | –5,7 ± 2,0 | –3,9 ± 3,1 |
| Aortos US | 5,6 ± 1,7* | 6,2 ± 2,1# | 3,8 ± 1,8 |
| Aortos PS | –7,2 ± 2,0* | –6,8 ± 2,5 | –5,4 ± 2,9 |
| **Išilginė įtampa (proc.)** | | | |
| Aortos sinusų US | 18,9 ± 19,1 | 19,8 ± 10,3 | 13,8 ± 16,4 |
| Aortos sinusų PS | 12,5 ± 16,5 | 10,0 ± 13,4 | 11,8 ± 18,9 |
| KA US | 17,8 ± 13,8 | 17,6 ± 14.6 | 13,54 ± 9,9 |
| KA PS | 23,0 ± 17,6 | 29,0 ± 17,1 | 19,5 ± 10,9 |
| Aortos US | 18,4 ± 15,1 | 18,4 ± 9,6 | 13,9 ± 12,1 |
| Aortos PS | 17,6 ± 15,6 | 19,3 ± 11,7 | 14,8 ± 14,2 |
| **Išilginis judėjimo greitis (cm/s)** | | | |
| Aortos sinusų US | –7,6 ± 2,0* | –6,3 ± 2,9 | –5,9 ± 2,5 |
| Aortos sinusų PS | –5,0 ± 2,0 | –5,8 ± 1,9 | –4,3 ± 2,3 |
| KA US | –5,9 ± 2,0 | –6,1 ± 2,9 | –5,4 ± 2,1 |
| KA PS | –5,6 ± 1,8 | –6,4 ± 1,8# | –4,8 ± 1,4 |
| Aortos US | –6,8 ± 1,7* | –6,2 ± 2,0 | –5,6 ± 1,7 |
| Aortos PS | –5,3 ± 1,6 | –6,1 ± 1,7# | –4,5 ± 1,5 |

KA – kylančioji aorta, PS – priekinė sienelė, US – užpakalinė sienelė.
*p < 0,05, palyginti su B grupe.
**p < 0,05, palyginti su A grupe.
#p < 0,05, palyginti su A ir B grupėmis.

Siekiant nustatyti kritinę – > 45 mm – SP vertę aortos išsiplėtimui, buvo pritaikyta ROC (angl. *Receiver Operating Characteristics*) analizė. Ji parodė, kad kritinė užpakalinės sienelės SP vertė yra 5,2 mm (plotas po kreive 0,76, p < 0,001, pasikliautinasis intervalas (PI) 0,65–0,87, jautrumas – 87 proc., o specifiškumas – 63 proc.) (4.2.2.3.1 pav.).




***4.2.2.3.1 pav.*** *ROC kreivė: skersinio poslinkio prognozinė reikšmė aortos išsiplėtimui > 45 mm nustatyti*

## 4.3. Kylančiosios aortos dydžių ir echokardiografiškai įvertintų biomechanikos rodiklių palyginimas, esant genotipų deriniams, didinantiems ir mažinantiesms kylančiosios aortos dilatacijos riziką

Demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai pacientų duomenys pateikiami 4.3.1.1 lentelėje. Dauguma demografinių, antropometrinių, klinikinių rodiklių I (mažinantis KAD riziką genotipų derinys) ir II (didinantis KAD riziką genotipų derinys) grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. II grupės reikšmingai daugiau buvo vyrų (43,6 ir 61,8 proc., p = 0,025), rūkalių. Visų tiriamųjų AV buvo morfologiškai triburiai.

***4.3.1.1 lentelė.*** *Skirtingų genotipų derinių grupių demografinių, antropometrinių ir klinikinių duomenų palyginimas (vidurkis ± SN)*

| Rodikliai | I gr. (n = 39) Mažinantis KAD riziką genotipų derinys | II gr. (n = 34) Didinantis KAD riziką genotipų derinys |
|---|---|---|
| Amžius (m.) | 57,6 ± 7,7 | 59,5 ± 7,4 |
| Lytis (vyrai, proc.) | 43,6* | 61,8 |
| Kūno paviršiaus plotas ($m^2$) | 1,85 ± 0,18 | 1,92 ± 0,20 |
| Ūgis (cm) | 167,9 ± 8,1 | 169,5 ± 10,9 |
| Svoris (kg) | 79,3 ± 15, 6 | 81,7 ± 15,5 |
| KMI ($kg/m^2$) | 28,6 ± 6,2 | 28,5 ± 5,2 |
| Sistolinis AKS (mm Hg) | 135,0 ± 16,3 | 134,1 ± 13,9 |
| Diastolinis AKS (mm Hg) | 86,4 ± 11,1 | 82,6 ± 9,6 |
| Arterinė hipertenzija (proc.) | 51,7* | 81,8 |
| Betaadrenoblokatoriai (proc.) | 20,7* | 33,3 |
| AKFi (proc.) | 21,4 | 23,8 |
| ARB (proc.) | 10,7 | 22,7 |
| Rūkymas (proc.) | 24,1* | 36,4 |

AKS – arterinis kraujospūdis, AKFi – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptoriaus blokatoriai, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, KMI – kūno masės indeksas.
*$p < 0,05$ palyginti su II grupe.

KS ir KA 2D echokardiografijos duomenys pateikiami 4.3.1.2 lentelėje. KA dydžiai tarp I ir II grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

***4.3.1.2 lentelė.*** *Skirtingų genotipų derinių grupių kairiojo skilvelio ir kylančiosios aortos dvimatės echokardiografijos duomenų palyginimas (vidurkis ± SN; mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana)*

| **Rodiklis** | **I gr. (n = 39) Mažinantis KAD riziką genotipų derinys** | **II gr. (n = 34) Didinantis KAD riziką genotipų derinys** |
|---|---|---|
| | **Vidurkis ± SN; mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana** | |
| TSP (mm) | 10,47±1,65; 8–14; 10,1 | 10,7±1,54; 9–15; 10,67 |
| US (mm) | 9,97±1,43; 8–13; 9,92 | 9,91±1,43; 8–13; 9,74 |
| KSGDD (mm) | 45,84±5,1; 39–59; 45,3 | 47,12±4,58; 40–56; 46 |
| KSGDDi (mm/m$^2$) | 24,1 ± 2,69; 18–29; 23,86 | 24,74 ± 2,32; 20–28; 25,13 |
| KS išstūmio frakcija (proc.) | 61,5 ± 4,0; 55–67; 62 | 62,5 ± 5,6; 55–73; 62 |
| **Aortos dydžiai** | | |
| Žiedas (mm) | 22,74 ± 2,03; 19,0–29,6; 22,45 | 22,57 ± 2,44; 17,4–27,7; 22,4 |
| Valsalvės sinusai (mm) | 34,29±3,78; 28,29–45,0; 34,24 | 35,5±4,82; 26,96–47,37; 34,9 |
| STJ (mm) | 29,6 ± 3,19; 24,0–37,0; 29 | 30,17±3,11; 23,0–36,02; 30,2 |
| KA (mm) | 33,6±3,66; 26,0–41,0; 33,83 | 33,15±2,94; 28,0–39,0; 33 |
| Žiedo indeksas (mm/m$^2$) | 12,26±1,31; 9,91–16,82; 12,22 | 11,78±0,98; 10,44–13,86; 11,82 |
| Valsalvės sinusų indeksas (mm/m$^2$) | 18,29±1,57; 15,61–21,79; 18,26 | 18,55±2,49; 15,5–25,26; 18,03 |
| STJ indeksas (mm/m$^2$) | 15,79±1,58; 11,88–18,59; 16,04 | 15,73±1,58; 13,45–20,01; 15,36 |
| KA indeksas (mm/m$^2$) | 17,76±1,86; 14,36–21,82; 17,83 | 17,3±1,74; 14,08–20,96; 17,13 |

KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas, STJ – sinotubulinė jungtis, TSP – tarpskilvelinė pertvara, US – užpakalinė sienelė.

KA dydžiai, pamatuoti M režimu, pateikiami 4.3.1.3 lentelėje.

***4.3.1.3 lentelė.*** *Skirtingų genotipų derinių grupių kylančiosios aortos vienmatės (M režimas) echokardiografijos duomenų palyginimas (vidurkis ± SN)*

| Aortos dydžiai | Kontrolinė grupė | |
|---|---|---|
| | **I gr. (n = 39) Mažinantis KAD riziką genotipas** | **II gr. (n = 34) Didinantis KAD riziką genotipas** |
| Aortos skersmuo ties sinusais, sistolėje (mm) | 32,23 ± 3,79 | 32,14 ± 4,2 |
| Aortos skersmuo ties sinusais, diastolėje (mm) | 31,16 ± 4,09 | 31,46 ± 5,22 |
| KA skersmuo sistolėje (mm) | 33,1 ± 3,29 | 32,47 ± 3,02 |
| KA skersmuo diastolėje (mm) | 30,82 ± 3,39 | 30,72 ± 3,18 |
| KA PS didžiausia JA (mm) | 10,38 ± 2,05 | 9,98 ± 1,9 |
| KA US didžiausia JA (mm) | 9,01 ± 1,68 | 8,67 ± 1,51 |
| KA PS didžiausias judesio sistolinis greitis (cm/s) | 31,33 ± 11,06 | 26,53 ± 13,5 |
| KA US didžiausias judesio sistolinis greitis (cm/s) | 35,85 ± 16,02 | 29,27 ± 15,97 |

JA – judesio amplitudė, KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija,
PS – priekinė sienelė, US – užpakalinė sienelė.
*p < 0,001 palyginti su kontroline grupe.

KA biomechanikos rodiklių palyginimas tarp 2 grupių pateikiamas 4.3.1.4 lentelėje. Reikšmingai didesnė buvo I grupės tiriamųjų aortos sinusų priekinio segmento IĮ (18,19 ± 16,16 ir 4,36 ± 18,06, p = 0,008) ir visos aortos priekinės sienelės IĮ (atitinkamai 23,57 ± 14,69 proc. ir 13,64 ± 16,72 proc., p < 0,05).

***4.3.1.4 lentelė.*** *Skirtingų genotipų derinių grupių kylančiosios aortos biomechanikos rodiklių, įvertintų taškelių žymėjimo echokardiografijos metodu, palyginimas (vidurkis ± SN)*

| TŽE rodikliai | I gr. (n = 39) Mažinantis KAD riziką genotipų derinys | II gr. (n = 34) Didinantis KAD riziką genotipų derinys |
|---|---|---|
| **Išilginis poslinkis (mm)** | | |
| Aortos sinusų US | –6,3 ± 4,15 | –4,49 ± 3,64 |
| Aortos sinusų PS | –12,7 ± 4,88 | –10,95 ± 6,95 |
| KA US | –4,11 ± 3,41 | –2,54 ± 3,07 |
| KA PS | –9,55 ± 4,22 | –10,34 ± 4,11 |
| Aortos US | –5,2 ± 3,67 | –3,52 ± 3,2 |
| Aortos PS | –11,13 ± 4,42 | –10,65 ± 5,15 |
| **Skersinis poslinkis (mm)** | | |
| Aortos sinusų US | 5,09 ± 2,14 | 5,63 ± 3,16 |
| Aortos sinusų PS | –8,23 ± 2,39 | –8,4 ± 4,63 |
| KA US | 4,79 ± 2,03 | 5,14 ± 2,96 |
| KA PS | –5,24 ± 1,91 | –5,29 ± 3,65 |
| Aortos US | 4,94 ± 1,9 | 5,38 ± 2,75 |
| Aortos PS | –6,74 ± 2,06 | –6,85 ± 4,06 |
| **Išilginė įtampa (proc.)** | | |
| Aortos sinusų US | 19,96 ± 18,16 | 15,51 ± 18,3 |
| Aortos sinusų PS | 18,19 ± 16,16 | 4,36 ± 18,06* |
| KA US | 17,26 ± 13,44 | 19,52 ± 16,74 |
| KA PS | 28,95 ± 16,29 | 22,92 ± 22,35 |
| Aortos US | 18,61 ± 14,68 | 19,02 ± 15,48 |
| Aortos PS | 23,57 ± 14,69 | 13,64 ± 16,72* |
| **Išilginis judėjimo greitis (cm/s)** | | |
| Aortos sinusų US | –7,09 ± 1,97 | –7,95 ± 1,64 |
| Aortos sinusų PS | –5,16 ± 1,74 | –4,53 ± 2,17 |
| KA US | –5,58 ± 1,92 | –5,85 ± 1,9 |
| KA PS | –5,2 ± 1,49 | –5,81 ± 2,09 |
| Aortos US | –6,34 ± 1,72 | –6,9 ± 1,54 |
| Aortos PS | –5,18 ± 1,34 | –5,17 ± 1,88 |

KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, PS – priekinė sienelė, US – užpakalinė sienelė.
*p < 0,05 palyginti su I grupe.

KA biomechanikos rodikliai (aortos skersmens pokytis, elastingumas, standumo indeksas β, elastinis modulis), pamatuoti echokardiografiškai, pateikiami 4.3.1.4 lentelėje.

***4.3.1.4 lentelė.*** *Skirtingų genotipų derinių grupių kylančiosios aortos biomechanikos rodiklių, įvertintų echokardiografijos metodu, palyginimas (vidurkis±SN, mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana)*

| Rodiklis | I gr. (n=39) Mažinantis KAD riziką genotipų derinys | II gr. (n=34) Didinantis KAD riziką genotipų derinys |
|---|---|---|
| | Vidurkis ± SN, mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana | |
| KA dydžio pokytis (proc.) | 7,73 ± 6,44; 1,22–25,36; 6,09 | 5,81 ± 4,93; 1,3–24,23; 4,4 |
| KA dydžio pokytis (mm) | 2,29 ± 1,68; 0,4–6,4; 1,8 | 1,7 ± 1,21; 0,4–5,5; 1,37 |
| Aortos elastingumas ($cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$) | 3,42 ± 2,75; 0,4–11,2; 2,6 | 2,62 ± 2,73; 0,5–12,1; 1,59 |
| Standumo indeksas β | 0,11±0,11; 0,01–0,46; 0,07 | 0,13 ± 0,1; 0,02–0,38; 0,11 |
| Elastinis modulis (kPa) | 9,74 ± 12,01; 0–49,22; 5,51 | 9,61±10,24; 0–38,57; 6,27 |
| KA skerspjūvio plotas sistolėje ($cm^2$) | 8,68±1,69; 5,78–12,0; 8,65 | 8,2±1,51; 5,85–10,65; 8,55 |
| KA skerspjūvio plotas diastolėje ($cm^2$) | 7,54±1,59; 3,73–10,46; 7,4 | 7,37±1,54; 4,06–9,88; 7,16 |
| KA skerspjūvio ploto pokytis ($cm^2$) | 1,14±0,81; 0,18–2,9; 9,2 | 0,82±0,54; 0,2–2,21; 0,62 |

KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, SN – standartinis nuokrypis.

Abiejų grupių KA biomechanikos rodikliai reikšmingai nesiskyrė, tačiau stebėtos tendencijos, kad aortos dydžio pokytis milimetrais (p = 0,094) ir skerspjūvio ploto pokytis širdies ciklo metu buvo didesni I grupės (p = 0,052). Standumo indeksas β buvo mažesnis I grupės.

## 4.4. Kylančiosios aortos dydžių ir biomechanikos rodiklių, įvertintų skirtinga metodika, sąsajos

Sąsajos tarp KA dydžių ir biomechanikos nurodomos 4.4.1 lentelėje. Pastebėtas tiesioginis ryšys tarp KA dydžių ir standumo indekso β ir elastinio modulio rodiklių: juo didesni KA matmenys, juo didesni aortos standumo rodikliai. Ir priešingai, tarp KA dydžių ir elastingumo stebėta neigiama koreliacija: esant mažesniems aortos dydžiams, aorta buvo elastingesnė.

***4.4.1 lentelė.*** *Ryšys tarp kylančiosios aortos biomechanikos rodiklių ir aortos dydžių visoje tyrimo populiacijoje*

| **Aortos dydžiai** | **Biomechanikos rodikliai** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Aortos dydžio pokytis (proc.)** | **Aortos elastingumas ($cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$)** | **Standumo indeksas β** | **Elastinis modulis (kPa)** |
| Žiedas ($mm/m^2$) | sn | ns | ns | ns |
| Valsalvės sinusai ($mm/m^2$) | sn | $r_s = –0,319$** $p = 0,006$ | $r_s = 0,312$** $p = 0,007$ | $r_s = 0,314$** $p = 0,003$ |
| STJ ($mm/m^2$) | sn | $r_s = –0,293$* $p = 0,012$ | $r_s = 0,286$* $p = 0,014$ | $r_s = 0,356$** $p = 0,01$ |
| KA ($mm/m^2$) | sn | $r_s = –0,297$* $p = 0,012$ | $r_s = 0,287$* $p = 0,015$ | $r_s = 0,424$** $p < 0,001$ |

KA – kylančioji aorta, $r_s$ – Spirmano koreliacijos koeficientas,
sn – statistiškai nereikšminga, STJ – sinotubulinė jungtis.
* koreliacija reikšminga, jei $p < 0,05$.
** koreliacija reikšminga, jei $p < 0,01$.

Įvertinus amžiaus įtaką biomechanikos rodikliams paaiškėjo, kad visiems tiriamiesiems ryšys tarp KA ir elastinio modulio ($r_s = 0,267$, $p = 0,026$) ir elastingumo ($r_s = –0,239$, $p = 0,048$) išliko.

Apskaičiuotos TŽE ir įprastinės echokardiografijos metodais įvertintos visos tyrimo populiacijos KA biomechanikos duomenų sąsajos (4.4.2 lentelė). Nustatytas reikšmingas tarpusavio ryšys tarp aortos biomechanikos rodiklių, įvertintų skirtingais echokardiografijos metodais. Elastingumo rodiklis tenkino skirstinio normališkumo sąlygą, todėl taikyta Pirsono analizė, o elastinio modulio, aortos skerspjūvio ploto koreliacijoms – Spirmano analizė.

Nustatyta, kad abiejų – tiek priekinės, tiek užpakalinės – aortos sienelių IP neigiamai koreliavo su elastingumu. IP rodikliai turi neigiamą skaitinę vertę, todėl ši koreliacija tampa teigiama, t. y. juo didesnis IP, juo didesnis ir elastingumas.

Aortos sinusų priekinio segmento ir visos priekinės sienelės SP turi neigiamas vertes, gauta neigiama koreliacija tarp SP ir elastingumo, bet dėl neigiamų verčių ji tampa tiesiogine, t. y. juo didesnis SP, juo didesnis elastingumas. Aortos sinusų užpakalinės sienelės SP turi teigiamas vertes, gautas neigiamas ryšys su elastiniu moduliu ir elastingumu, t. y. didėjant sinusų užpakalinės sienelės SP, mažėjo elastinis modulis ir elastingumas. KA segmento ir visos aortos priekinės sienelės IĮ teigiamai koreliavo su elastingumu, t. y. juo mažesnė IĮ, juo maženis aortos elastingumas.

Aortos skerspjūvio plotas sistolėje ir diastolėje neigiamai koreliavo su priekinio sinuso, KA ir visos priekinės sienelės IP (neigiamieji dydžiai), t. y. didėjant aortos skerspjūvio plotui, mažėjo IP. Aortos sinusų, KA, visos aor-

***4.4.2 lentelė.*** *Visos tyrimo populiacijos sąsajos tarp kylančiosios aortos taškelių žymėjimo echokardiografijos* ir *įprastinės echokardiografijos metodu įvertintų biomechanikos rodiklių*

| **TŽE rodikliai** | **Elastinis modulis** | **Elastingumas** | **Aortos skerspjūvio plotas sistolėje** | **Aortos skerspjūvio plotas diastolėje** |
|---|---|---|---|---|
| **Išilginis poslinkis** | | | | |
| KA US, mm | sn | $r_p$ = –0,242*; p = 0,032 | sn | sn |
| KA PS, mm | sn | $r_p$ = –0,324**; p = 0,004 | $r_s$ = 0,29** p = 0,004 | $r_s$ = 0,31** p = 0,002 |
| Aortos sinusų PS | sn | sn | $r_s$ = 0,258* p = 0,011 | $r_s$ = 0,299** p = 0,003 |
| Aortos sinusų US | sn | sn | sn | sn |
| Aortos PS, mm | sn | $r_p$= –0,368**; p = 0,001 | $r_s$ = 0,295** p = 0,003 | $r_s$ = 0,329** p = 0,001 |
| Aortos US, mm | sn | $r_p$= –0,292**; p = 0,009 | sn | sn |
| **Skersinis poslinkis** | | | | |
| Aortos sinusų US | $r_s$= –0,284**; p = 0,005 | $r_p$= –0,295**; p = 0,008 | $r_s$= –0,307** p = 0,002 | $r_s$= –0,307** p = 0,002 |
| Aortos sinusų PS, mm | sn | $r_p$= –0,368**; p = 0,001 | $r_s$ = 0,22* p = 0,03 | $r_s$ = 0,231* p = 0,023 |
| KA PS, mm | sn | sn | $r_s$ = 0,229* p = 0,024 | $r_s$ = 0,219* p = 0,031 |
| KA US, mm | sn | sn | $r_s$= –0,208* p = 0,041 | sn |
| Aortos PS, mm | sn | sn | $r_s$ = 0,236* p = 0,02 | $r_s$ = 0,236* p = 0,02 |
| Aortos US, mm | $r_s$= –0,222*; p = 0,03 | sn | $r_s$= –0,291** p = 0,004 | $r_s$ = –0,26* p = 0,01 |
| **Išilginė įtampa** | | | | |
| KA PS (proc.) | sn | $r_p$ = 0,342**; p = 0,002 | sn | $r_s$ = –0,24* p = 0,018 |
| KA US (proc.) | sn | sn | $r_s$ = –0,234* p = 0,022 | $r_s$ = –0,245* p = 0,016 |
| Priekinio sinuso (proc.) | sn | sn | sn | $r_s$ = –0,206* p = 0,046 |
| Aortos US (proc.) | sn | sn | $r_s$ = –0,207* p = 0,042 | $r_s$ = –0,225* p = 0,027 |
| Aortos PS (proc.) | sn | $r_p$ = 0,315**; p = 0,005 | sn | $r_s$ = –0,23* p = 0,023 |
| **Išilginis judėjimo greitis** | | | | |
| Priekinio sinuso, cm/s | sn | sn | $r_s$ = 0,247* p = 0,016 | $r_s$ = 0,233* p = 0,023 |
| Aortos US, cm/s | sn | sn | $r_s$ = 0,202* p = 0,05 | sn |

PS – priekinė sienelė, US – užpakalinė sienelė, rp – Pirsono koreliacijos koeficientas,
$r_s$ – Spirmano koreliacijos koeficientas, sn – statistiškai nereikšminga.
*Koreliacija reikšminga, jei p < 0,05. **Koreliacija reikšminga, jei p< 0,01.

tos užpakalinės sienelės SP (teigiamieji dydžiai) neigiamai koreliavo su aortos skerspjūvio plotu sistolėje ir diastolėje, t. y. juo didesnis SP, juo mažesnis skerspjūvio plotas.

Aortos sinusų, KA, visos aortos priekinės sienelės SP (neigiamieji dydžiai) neigiamai koreliavo su aortos skerspjūvio plotu sistolėje ir diastolėje, t. y. juo didesnis SP, juo mažesnis skerspjūvio plotas.

Užpakalinės ir priekinės aortos sienelių IĮ neigiamai koreliavo su aortos skerspjūvio plotu.

IJG dydžiai turi neigiamąsias vertes, todėl priekinio sinuso, visos užpakalinės sienelės gauta teigiamoji koreliacija tarp IJG ir aortos skerspjūvio ploto tampa neigiama: juo didesnis IJG, juo mažesnis skerspjūvio plotas.

TŽE metodu nustatyti biomechanikos rodikliai buvo didesni A grupės tiriamųjų (≤ 45 mm), ieškota sąsajų tarp šių rodiklių ir KA dydžio (abiejose KAD grupėse). Rezultatai pateikiami 4.4.3 lentelėje. Nustatytas ryšys tarp aortos dydžio ir sienelės judesio. Didesnis aortos sinusų matmuo buvo susijęs su mažesniu priekinės ir užpakalinės sienelių IP (neigiamosios IP vertės, todėl koreliacija atvirkštinė). Užpakalinės sienelės SP statistiškai patikimai neigiamai koreliavo su sinusų ir KA dydžiu ir aortos skerspjūvio plotu (p = –0,22; p = –0,37, p = –0,41), didėjant aortos dydžiui, mažėjo SP. Priekinėje sienelėje SP įgyja neigiamąsias vertes, todėl nustatytas teigiamasis ryšys tarp sinusų, KA dydžio ir aortos skerspjūvio ploto tampa neigiamu, t. y. didėjant priekinės sienelės SP, mažėja aortos matmenys. Didėjant aortos sinusų dydžiui, mažėja tiek priekinės, tiek užpakalinės aortos sienelių IĮ. IJG vertės buvo neigiamosios, todėl nustatyta atvirkštinė koreliacija tarp KA matmens ir IJG (4.4.3 lentelė).

***4.4.3 lentelė.*** *KAD grupės sąsajos tarp kylančiosios aortos taškelių žymėjimo echokardiografijos rodiklių ir aortos dydžio (n = 44)*

| ***TŽE rodikliai*** | **Valsalvės sinusų dydis** | **KA dydis** | **KA skerspjūvio plotas** |
|---|---|---|---|
| Aortos PS išilginis poslinkis, mm | 0,23* | sn | sn |
| Aortos US išilginis poslinkis, mm | 0,22* | sn | sn |
| Aortos PS skersinis poslinkis, mm | 0,33** | 0,28** | 0,33** |
| Aortos US skersinis poslinkis, mm | –0,22* | –0,37** | -0,41** |
| Aortos PS išilginė įtampa (proc.) | –0,23* | sn | sn |
| Aortos US išilginė įtampa (proc.) | –0,27* | sn | sn |
| Aortos PS išilginis judėjimo greitis, cm/s | sn | sn | sn |
| Aortos PS išilginis judėjimo greitis, cm/s | sn | 0,22* | sn |

KA – kylančioji aorta, PS – aortos priekinė sienelė, sn – statistiškai nereikšminga,
US – aortos užpakalinė sienelė.
**Koreliacija reikšminga, jei p < 0,01. *Koreliacija reikšminga, jei p < 0,05.

Skirtingo genotipo derinių grupių tiriamųjų sąsajos tarp KA dydžių ir amžiaus įvertintos vartojant Spirmano koreliacinę analizę (4.4.4 lentelė). Nustatyta, kad mažinančio KAD riziką genotipo derinių grupės tiriamųjų tik aortos sinusų dydis tiesiogiai priklausė nuo amžiaus ($r_s$ = 0,363*, p = 0,027), o didinančio KAD riziką genotipo derinių grupės stebėta statistiškai reikšminga ir vidutiniškai stipri koreliacija tiek tarp STJ dydžio ir amžiaus ($r_s$ = 0,416, p = 0,039), tiek tarp KA dydžio ir amžiaus ($r_s$ = 0,47, p = 0,018). I grupėje reikšmingo ryšio tarp STJ ir KA dydžio ir amžiaus nenustatyta, o stebėtos tik tendencijos, kad aortos dydžiai didėja senstant.

***4.4.4 lentelė.*** *Skirtingų genotipų derinių grupių sąsajos tarp kylančiosios aortos dydžių ir amžiaus*

| **Amžius** | **Aortos dydžiai (mm)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Žiedas** | **Valsalvės sinusai** | **STJ** | **KA** |
| I grupė<br>Mažinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | $r_s$ = 0,363*<br>p = 0,027 | sn | sn |
| II grupė<br>Didinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | sn | $r_s$ = 0,416*<br>p = 0,039 | $r_s$ = 0,47*<br>p = 0,018 |

KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, $r_s$ – Spirmano koreliacijos koeficientas, sn – statistiškai nereikšminga, STJ – sinotubulinė jungtis.
*Koreliacija reikšminga, jei p < 0,05.

Sąsajos tarp aortos dydžių ir biomechanikos rodiklių nurodomos 4.4.5 lentelėje. I grupės tiriamųjų pastebėtas reikšmingas atvirkštinis ryšys tarp aortos sinusų dydžio ir elastingumo. I grupės tiriamųjų standumo indeksas β ir elastinis modulis didėjo plečiantis aortos sinusams ir KA. II grupės tiriamiesiems reikšmingų koreliacijų tarp aortos dydžių ir mechanikos rodiklių nenustatyta.

***4.4.5 lentelė.*** *Skirtingų genotipų derinių grupių sąsajos tarp kylančiosios aortos biomechanikos rodiklių ir aortos dydžių*

| Aortos dydžiai | | Biomechanikos rodikliai | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Aortos dydžio pokytis** | **Aortos elastin-gumas** | **Standumo indeksas β** | **Elastinis modulis** |
| Žiedas | I grupė Mažinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | sn | sn | sn |
| | II grupė Didinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | sn | sn | sn |
| Valsalvės sinusai | I grupė Mažinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | $r_s$ = –0,565* p = 0,012 | $r_s$ = 0,601** p = 0,006 | sn |
| | II grupė Didinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | sn | sn | sn |
| STJ | I grupė Mažinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | sn | sn | sn |
| | II grupė Didinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | sn | sn | sn |
| KA | I grupė Mažinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | sn | sn | $r_s$ = 0,421* p = 0,036 |
| | II grupė Didinantis KAD riziką genotipų derinys | sn | sn | sn | sn |

KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, $r_s$ – Spirmano koreliacijos koeficientas, sn – statistiškai nereikšminga, STJ – sinotubulinė jungtis.
*Koreliacija reikšminga, jei p < 0,05.
**Koreliacija reikšminga, jei p < 0,01.

## 4.5. Kylančiosios aortos histologiniai duomenys

### 4.5.1. Kylančiosios aortos histologinių duomenų skirstinys

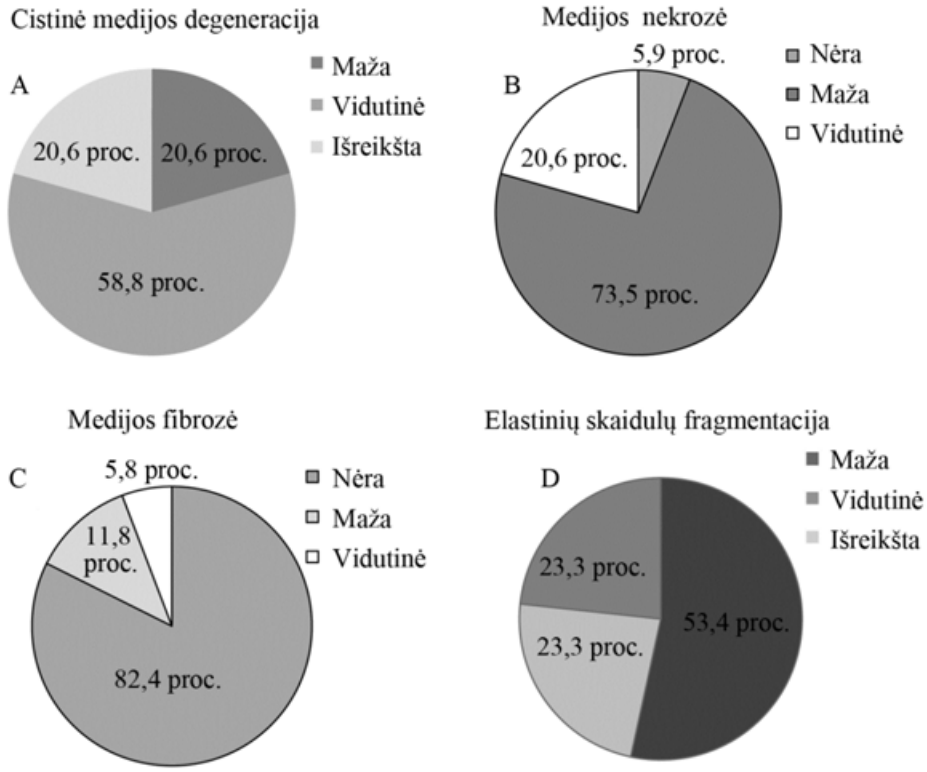
30 KAD grupės tiriamųjų buvo atlikta operacija dėl KA išsiplėtimo ar aneurizmos arba AV patologijos (stenozės ar nesandarumo). Histologiniai aortų bandiniai, ištirti histomorfologiškai pagal anksčiau nurodytą protokolą, pateikiami 4.5.1.1 lentelėje.

***4.5.1.1 lentelė.*** *Operuotų KAD tiriamųjų populiacijos (n = 30) kylančiosios aortos medijos degeneracinių pokyčių skirstinys (vidurkis ± SN; mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana)*

| **Histologiniai požymiai** | **Vidurkis ± SN (mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana)** |
|---|---|
| Cistinė medijos degeneracija | 6,53 ± 2,4 (2–10; 7) |
| Medijos fibrozė | 0,3 ± 0,7 (0–3; 0) |
| Medijos nekrozė | 1,9 ± 1,1 (0–4; 2) |
| Elastinių skaidulų fragmentacija | 3,4 ± 2,4 (0–8; 2) |

SN – standartinis nuokrypis.

Maža CMD buvo nustatyta 20,6 proc. pacientų, vidutinė – 58,8 proc., išreikšta – 20,6 proc. pacientų. Medijos nekrozės nebuvo 5,9 proc. pacientų, maža nustatyta – 73,4 proc., vidutinė – 20,6 proc. pacientų. Medijos fibrozės nebuvo 82,4 proc. pacientų, maža – 11,8 proc., vidutinė – 5,8 proc. pacientų. Maža elastinių skaidulų fragmentacija nustatyta 53,4 proc. pacientų, vidutinė – 23,3 proc., išreikšta – 23,3 proc. pacientų (4.5.1.1 pav.).




***4.5.1.1 pav.*** *KAD operuotų tiriamųjų populiacijos (n = 30) kylančiosios aortos medijos degeneracinių pokyčių skirstinys*

Didžiąją dalį šių tiriamųjų sudarė vyrai – 26 (81,25 proc.), bendras amžius – 55,5 ± 13,2 m. 84,8 proc. pacientams nustatyta AH. 80,6 proc. iš jų buvo gydomi BAB, 54,8 proc. – AKFi, 20 proc. – ARB. Tarp histologinės grupės tiriamųjų 14 (46,7 proc.) buvo TAV ir 16 (53,3 proc.) DAV.

Operuotų KAD tiriamųjų populiacijos echokardiografiniai dydžiai pateikiami 4.5.1.2 lentelėje.

***4.5.1.2 lentelė.*** *Operuotų KAD tiriamųjų populiacijos (n = 30) vienmatės ir dvimatės echokardiografijos rodikliai*

| **Rodikliai** | **Vidurkis ± SN (mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana)** |
|---|---|
| Echokardiografiniai rodikliai | |
| Aortos dydžiai (mm) | |
| Žiedas | 27, 4 ± 3,3 (21,3–36,6; 27,5) |
| Valsalvės sinusai | 47,0 ± 9,3 (30,81–71,0; 46,4) |
| STJ | 42,3 ± 9,4 (24,0–59,7; 40,2) |
| KA diastolės pabaigoje | 49,8 ± 7,1 (33,0–66,0; 50,1) |
| Indeksuoti aortos dydžiai ($mm/m^2$) | |
| Žiedas | 13,6 ± 1,5 (11,0–16,9; 13,6) |
| Valsalvės sinusai | 23,4 ± 5,1 (16,7–41,3; 22,7) |
| STJ | 21,1 ± 4,8 (11,3–33,1; 20,2) |
| KA diastolės pabaigoje | 24,9 ± 4,5 (15,7–33,14; 24,7) |
| Aortos vožtuvo patologija (n (proc.) | |
| Triburis | 14 (46,7 proc.) |
| Dviburis | 16 (53,3 proc.) |
| Aortos vožtuvo funkcija (n (proc.) | |
| Nesandarumas | 30 (100 proc.) |
| Mažas | 4 (13,3 proc.) |
| Vidutinis | 9 (30,0 proc.) |
| Didelis | 17 (56,7 proc.) |
| Stenozė | 18 (60,0 proc.) |
| Maža | 6 (20,0 proc.) |
| Vidutinė | 1 (3,3 proc.) |
| Didelė | 5 (16,7 proc.) |
| KS rodikliai | |
| KSGDD (mm) | 57,2 ± 9,5 (40,0–78,0; 58,0) |
| KSGDDi ($mm/m^2$) | 28,4 ± 4,2 (21,0–38,0; 28,2) |
| TSP (mm) | 13,2 ± 2,2 (10,0–19,0; 12,9) |
| KS US (mm) | 11,7 ± 2,0 (9,0–17,0; 11,5) |
| KS IF (proc.) | 51,63 ± 8,7 (25,0–60,0; 55,0) |

AKFi – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, KS – kairysis skilvelis, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija, TSP – tarpskilvelinė pertvara, US – užpakalinė sienelė.

### 4.5.2. Kylančiosios aortos histologinių ir echokardiografinių duomenų sąsajos

Histologinių ir echokardiografinių rodiklių ryšiui nustatyti taikyta Spirmano koreliacijos koeficientų analizė. Pacientams, kuriems diagnozuota KAD, nustatytas statistiškai reikšmingas neigiamasis ryšys tarp aortos žiedo ir medijos fibrozės ($r_s$ = –0,419, p = 0,021): juo siauresnis AV žiedas, juo ryškesnė medijos fibrozė. Teigiamoji koreliacija nustatyta tarp medijos nekrozės ir STJ dydžio: juo ryškesnė medijos nekrozė, juo didesnis STJ matmuo ($r_s$ = 0,371, p = 0,043). Didesnė elastinių skaidulų fragmentacija buvo susijusi su didesniais aortos sinusų, STJ ir KA dydžiais. Histologinių rodiklių ir aortos dydžių sąsajos pateikiamos 4.5.2.1 lentelėje.

***4.5.2.1 lentelė.*** *Operuotų KAD tiriamųjų populiacijos kylančiosios aortos degeneracinių medijos pokyčių ir aortos dydžių sąsajos*

| Aortos dydžiai | Histologiniai rodikliai | | | |
|---|---|---|---|---|
| | CMD | Medijos nekrozė | Medijos fibrozė | Elastinių skaidulų fragmentacija |
| Žiedas (mm) | $r_s$ = –0,153<br>p = 0,419 | $r_s$ = –0,054<br>p = 0,776 | $r_s$ = –0,419*<br>p = 0,021 | $r_s$ = –0,233<br>p = 0,215 |
| Valsalvės sinusai (mm) | $r_s$ = 0,121<br>p = 0,524 | $r_s$ = 0,272<br>p = 0,145 | $r_s$ = –0,154<br>p = 0,418 | $r_s$ = 0,397*<br>p = 0,03 |
| STJ (mm) | $r_s$ = 0,241<br>p = 0,199 | $r_s$ = 0,371*<br>p = 0,043 | $r_s$ = 0,023<br>p = 0,906 | $r_s$ = 0,508**<br>p = 0,004 |
| KA (mm) | $r_s$ = 0,313<br>p = 0,093 | $r_s$ = 0,187<br>p = 0,322 | $r_s$ = 0,184<br>p = 0,33 | $r_s$ = 0,384*<br>p = 0,036 |

CMD – cistinė medijos degeneracija, KA – kylančioji aorta, STJ – sinotubulinė jungtis, $r_s$ – Spirmano koreliacijos koeficientas.
*Koreliacija reikšminga, jei p < 0,05.
**Koreliacija reikšminga, jei p < 0,01.

Operuotų pacientų KA biomechanikos rodikliai, įvertinti 2D echokardiografija, pateikiami 4.5.2.2 lentelėje.

Medijos fibrozė buvo ryškesnė tų histologinių aortų bandinių, kurių nustatytas didesnis standumo indeksas β ($r_s$ = 0,510, p = 0,011), elastinis modulis ($r_s$ = 0,51, p = 0,011), o mažiau ryški – esant didesniam elastingumui ($r_s$ = –0,510, p = 0,011).

CMD buvo teigiamai susijusi su aortos skerspjūvio plotu sistolėje ($r_s$ = 0,442, p = 0,027).

***4.5.2.2 lentelė.*** *Operuotų KAD tiriamųjų populiacijos (n = 30) kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti dvimate echokardiografija (vidurkis ± SN; mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana)*

| Biomechanikos rodikliai | Vidurkis ± SN (mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana) |
|---|---|
| Aortos dydžio pokytis, mm | 2,9 ± 1,59; 0,2–7,4; 2,88 |
| Aortos dydžio pokytis (proc.) | 6,74 ± 5,53; 0,5–28,88; 5,89 |
| Elastinis modulis, kPa | 20,32 ± 2,59; 1,59–105,02; 11,51 |
| Standumo indeksas β | 0,19 ± 0,26; 0,02–1,26; 0,1 |
| Aortos elastingumas, $cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$ | 0,22 ± 0,25; 0,02–1,26; 0,17 |
| Skerspjūvio plotas sistolėje, $cm^2$ | 19,86 ± 6,96; 8,53–42,08; 18,85 |
| Skerspjūvio plotas diastolėje, $cm^2$ | 17,79 ± 6,52; 5,14–37,55; 16,8 |

SN – standartinis nuokrypis.

Įvertinus AH įtaką KA histologiniams pokyčiams nustatyta, kad AH sergančių tiriamųjų aortų buvo didesnė elastinių skaidulų fragmentacija, nei nesergančių AH ($p = 0,031$). Kitiems histologiniams rodikliams – fibrozei, nekrozei ir CMD – AH įtakos nedarė.

Vertindami pagal AV funkciją nustatėme, kad AV nesandarumo dydis koreliavo su medijos nekroze: didėjant AV nesandarumui, didėjo ir medijos nekrozės ryškumas ($r_s = 0,392$, $p = 0,032$). Tarp kitų histologinių rodiklių ir AV nesandarumo reikšmingų koreliacijų nenustatėme.

Analizuojant histologinių ir TŽE metodu įvertintų KA biomechanikos rodiklių sąsajas paaiškėjo, kad IĮ priekiniame sinuso segmente vidutiniškai stipriai ir teigiamai koreliavo su medijos nekrozės laipsniu ($r_s = 0,472$, $p = 0,017$). Tarp IJG užpakaliniame KA segmente ir medijos nekrozės gauta neigiamoji koreliacija (atitinkamai $r_s = –0,434$, $p = 0,034$). IJG dydžiai turi neigiamąsias vertes, koreliacija tampa teigiamaja, t. y. juo didesnis IJG, juo didesnė ir medijos nekrozė.

Tarp elastinių skaidulų fragmentacijos, CMD ir medijos fibrozės ir TŽE rodiklių patikimo ryšio nenustatyta.

Įvertinus amžiaus įtaką histologiniams aortos pokyčiams nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp amžiaus ir medijos nekrozės ir elastinių skaidulų fragmentacijos (atitinkamai $r_s = 0,395$, $p = 0,031$ ir $r_s = 0,492$, $p = 0,015$).

### 4.6. Tiriamųjų, turinčių dviburį aortos vožtuvą, populiacija

KAD grupėje nagrinėti skirtumai tarp tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas anatomiškai normalus TAV ir įgimtas DAV. Demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai pacientų duomenys pateikiami 4.6.1.1 lentelėje.

***4.6.1.1 lentelė.*** *Demografinių, antropometrinių ir klinikinių KAD grupės duomenų palyginimas tarp pacientų, turinčių anatomiškai triburį ir įgimtą dviburį aortos vožtuvą (vidurkis ± SN)*

| **Rodikliai** | **TAV n = 21** | **DAV n= 23** |
|---|---|---|
| Amžius (m.) | 63,2 ±13,1* | 47,2 ± 13,2 |
| Lytis (vyrai, proc.) | 71,4 | 82,6 |
| Kūno paviršiaus plotas (m²) | 1,93 ± 0,21 | 2,02 ± 0,25 |
| Ūgis (cm) | 172,24 ± 12,01 | 177,48 ± 9,81 |
| Svoris (kg) | 85,19 ± 13,73 | 87,6 ± 20,1 |
| Sistolinis AKS (mm Hg) | 152,52 ± 30,76 | 137,54 ± 17,04 |
| Diastolinis AKS (mm Hg) | 77,47 ± 13,48 | 76,59 ± 11,93 |
| Arterinė hipertenzija (n (proc.)) | 19 (90,5) | 15 (68,2) |
| Rūkymas (proc.) | 9,5 | 4,5 |

AKS – arterinis kraujospūdis, DAV – dviburis aortos vožtuvas, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, TAV – triburis aortos vožtuvas.

*p < 0,05, palyginti su DAV grupe.

Reikšmingų skirtumų tarp demografinių, antropometrinių rodiklių TAV ir DAV tiriamųjų grupių nenustatyta, išskyrus tai, kad DAV grupės tiriamieji buvo statistiškai reikšmingai jaunesni (63,2 ±13,09 ir 47,2 ± 13,2 m., p = 0,001).

Echokardiografiniai aortos ir KS dydžiai pateikiami 4.6.1.2 lentelėje. DAV grupės indeksuoti Valsalvės sinusų ir STJ dydžiai buvo reikšmingai mažesni (atitinkamai 25,4 ± 5,1 ir 22,0 ± 3,0 mm/$m^2$, p = 0,009 bei 22,5 ± 4,7 ir 19,3 ± 3,3 mm/$m^2$, p = 0,034).

Reikšmingo skirtumo tarp vienmatės ir 2D echokardiografijos metodais įvertintų biomechanikos rodiklių nenustatyta.

TŽE metodu įvertinti biomechanikos rodikliai buvo reikšmingai didesni DAV tiriamiesiems: užpakalinės sienelės KA segmento SP, visos užpakalinės sienelės SP ir aortos užpakalinio sinuso segmento IĮ (4.6.1.2 lentelė).

***4.6.1.2 lentelė.*** *Echokardiografinių ir biomechanikos KAD grupės rodiklių palyginimas tarp pacientų, turinčių anatomiškai triburį ir įgimtą dviburį aortos vožtuvą (vidurkis ± SN)*

| Rodikliai | TAV (n = 21) | DAV (n = 23) |
|---|---|---|
| Echokardiografiniai rodikliai | | |
| Aortos žiedas (mm) | 26,3 ± 2,9 | 28,0 ± 3,4 |
| Valsalvės sinusai (mm) | 49,1 ± 10,6 | 44,3 ± 6,2 |
| Aortos STJ dydis (mm) | 43,3 ± 9,1 | 38,9 ± 7,4 |
| KA dydis diastolės pabaigoje (mm) | 50,6 ± 8,4 | 47,2 ± 7,4 |
| Aortos žiedo indeksas ($mm/m^2$) | 13,6 ± 1,2 | 13,9 ± 1,7 |
| Valsalvės sinusų indeksas ($mm/m^2$) | 25,4 ± 5,1* | 22,0 ± 3,0 |
| Aortos STJ indeksas ($mm/m^2$) | 22,5 ± 4,7* | 19,3 ± 3,3 |
| KA indeksas diastolės pabaigoje ($mm/m^2$) | 26,7 ± 6,9 | 23,5 ± 4,0 |
| TSP (mm) | 13,62 ± 2,5 | 12,6 ± 1,8 |
| US (mm) | 11,66 ± 1,7 | 11,7 ± 2,0 |
| KSGDD (mm) | 56,5 ± 9,4 | 56,4 ± 8,1 |
| KSGDDi ($mm/m^2$) | 29,4 ± 4,9 | 28,0 ± 4,0 |
| KS išstūmio frakcija (proc.) | 51,4 ± 5,2 | 51,4 ± 10,2 |
| TŽE rodikliai | | |
| **Išilginis poslinkis (mm)** | | |
| Aortos sinusų US | –4,7 ± 4,5 | –4,6 ± 3,3 |
| Aortos sinusų PS | –11,1 ± 6,0 | –11,8 ± 6,3 |
| KA US | –3,6 ± 3,8 | –2,3 ± 2,9 |
| KA PS | –7,6 ± 6,1 | –9,2 ± 5,6 |
| Aortos US | –4,1 0 ± 3,6 | –3,5 ± 2,7 |
| Aortos PS | –9,3 ± 5,7 | –10,5 ± 5,7 |
| **Skersinis poslinkis (mm)** | | |
| Aortos sinusų US | 2,5 ± 3,2 | 4,2 ± 25 |
| Aortos sinusų PS | –6,9 ± 4,5 | –7,9 ± 3,3 |
| KA US | 3,4 ± 3,6* | 5,5 ± 1,7 |
| KA PS | –3,7 ± 3,5 | –4,9 ± 2,6 |
| Aortos US | 3,0 ± 3,2* | 4,9 ± 2,0 |
| Aortos PS | –5,3 ± 3,9 | –6,4 ± 2,8 |
| **Išilginė įtampa (proc.)** | | |
| Aortos sinusų US | 9,1 ± 10,8* | 21,4 ± 14,8 |
| Aortos sinusų PS | 12,0 ± 21,4 | 13,2 ± 15,3 |
| KA US | 15,2 ± 14,1 | 16,1 ± 11,1 |
| KA PS | 23,5 ± 14,5 | 24,6 ± 15,1 |
| Aortos US | 12,2 ± 10,8 | 18,7±11,6 |
| Aortos PS | 16,5 ± 15,1 | 18,9 ± 13,1 |
| **Išilginis judėjimo greitis** | | |
| Aortos sinusų US | –6,0 ± 2,7 | –6,0 ± 2,6 |
| Aortos sinusų PS | –4,5 ± 2,3 | –5,0 ± 2,2 |
| KA US | –5,8 ± 2,1 | –5,8 ± 2,7 |
| KA PS | –5,1 ± 1,9 | –5,2 ± 1,5 |
| Aortos US | –5,9 ± 1,7 | –5,9 ± 1,9 |
| Aortos PS | –4,8 ± 1,8 | –5,1 ± 1,5 |

***4.6.1.2 lentelės tęsinys***

| Rodikliai | TAV (n = 21) | DAV (n = 23) |
|---|---|---|
| Biomechanikos rodikliai | | |
| Aortos dydžio pokytis (mm) | 2,8 ± 1,6 | 2,3 ± 1,2 |
| Aortos dydžio pokytis (proc.) | 6,8 ± 6,1 | 5,3 ± 2,9 |
| Elastinis modulis (mm Hg) | 18,5 ± 14,0 | 21,1 ± 26,0 |
| Standumo indeksas β | 0,17 ± 0,13 | 0,22 ± 0,29 |
| Aortos elastingumas ($cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$) | 0,22 ± 0,28 | 0,18 ± 0,12 |
| Skerspjūvio plotas sistolėje, $cm^2$ | 20,4 ± 9,3 | 17,8 ± 5,2 |
| Skerspjūvio plotas diastolėje, $cm^2$ | 18,3 ± 8,8 | 16,2 ± 4,9 |
| Skerspjūvio ploto pokytis, $cm^2$ | 2,1 ± 1,1 | 1,6 ± 1,0 |

AV – aortos vožtuvas, DAV – dviburis aortos vožtuvas, KA – kylančioji aorta, KAD – kylančiosios aortos dilatacija, PS – priekinė sienelė, STJ – sinotubulinė jungtis, TAV – triburis aortos vožtuvas, TŽE – taškelių žymėjimo echokardiografija, US – užpakalinė sienelė.
*p < 0,05, palyginti su DAV grupe.

Tyrimo metu palyginti tiriamieji, turintys anatomiškai TAV ir įgimtą DAV. Reikšmingai skyrėsi elastinių skaidulų fragmentacijos laipsnis, t. y. jis buvo didesnis TAV populiacijos (p = 0,03) (4.4.1.3 lentelė). Kiti histologiniai rodikliai (CMD, medijos nekrozė ir fibrozė) reikšmingai nesiskyrė.

***4.4.1.3 lentelė.*** *Histologinių aortos sienelės medijos pokyčių palyginimas tarp pacientų, turinčių anatomiškai triburį ir įgimtą dviburį aortos vožtuvą (vidurkis ± SN; mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana)*

| Histologiniai rodikliai (balais) | TAV (n = 14) | DAV (n = 16) |
|---|---|---|
| | Vidurkis ± SN (mažiausias ir didžiausias dydžiai, mediana) | |
| Cistinė medijos degeneracija | 7,0 ± 2,2; 3–10; 7,5 | 6,5 ± 2,4; 2–10; 7 |
| Medijos nekrozė | 2,0 ± 1,1; 0–4; 2 | 1,9 ± 1,1; 0–4; 2 |
| Medijos fibrozė | 0,4 ± 0,9; 0–3; 0 | 0,3 ± 0,7; 0–3; 0 |
| Elastinių skaidulų fragmentacija | 4,1 ± 2,5*; 1–8; 3 | 2,8 ± 2,8; 0–8; 1,5 |

DAV – dviburis aortos vožtuvas, TAV – triburis aortos vožtuvas.
*p < 0,05, palyginti su DAV grupe.

Daugiamatė regresijos analizė parodė, kad STJ dydis priklausė nuo AH, elastinių skaidulų fragmentacijos ir AV nesandarumo dydžio. Juo ryškesni šie rodikliai, juo didesnis buvo STJ dydis.

# 5. REZULTATŲ APTARIMAS

Šio tiriamojo darbo tikslas – ištirti KA dilatacijos echokardiografinius, biomechanikos ir histologinius rodiklius ir jų sąsajas.

Tyrimo metu nustatėme, kad KAD grupės tiriamųjų KA dydžiai buvo statistiškai reikšmingai didesni negu kontrolinės grupės. Ilgą laiką svarbiausiu KA plyšimo rizikos veiksniu laikytas aneurizmos dydis [146], [147]. Naujausi duomenys rodo, kad dydis nėra vienintelis ŪAS įtaką darantis veiksnys. Ir mažesnis aortos išsiplėtimas gali sukelti AA, o didesnės aneurizmos gali išlikti stabilios. Dėl šių priežasčių ieškoma vis naujų, patikimų aortos plyšimo rodiklių.

KAD grupėje nustatyta reikšmingai didesnė KS sienelių hipertrofija ir didesnis KS dydis palyginti su kontroline grupe: KAD tiriamųjų grupės TSP dydis atitinkamai buvo 13,11 ± 2,17 ir 10,56 ± 1,6 mm), US – 11,67 ± 1,82 ir 9,95 ± 1,42 mm, KSGDD – 56,56 ± 8,61 ir 45,36 ± 4,85 mm, KSGDDi – 28,61 ± 4,48 ir 24,37 ± 2,53 mm/m$^2$. Didėjantis arterijų standumas sukelia centrinio AKS didėjimą, o tai savo ruožtu sukelia didesnį centrinį pulsinį spaudimą [103], didesnį KS pokrūvį ir KS hipertrofiją [104], padidėjusį deguonies poreikį, vėliau – miokardo fibrozę ir KS IF mažėjimą [59]. Mūsų tyrimas patvirtina minėtų tyrimų rezultatus.

Buvo palygintas pacientų AKS ir nustatyta, kad KAD grupės tiriamųjų diastolinis AKS buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, negu KAD riziką mažinantį genotipą turinčių pacientų (77,09 ± 12,43 ir 84,76 ± 10,55 mm Hg, p = 0,005), o sistolinis AKS – didesnis (144,84 ± 25,26 ir 134,62 ± 15,15 mm Hg). Tai gali atspindėti būklę, aprašomą Baderio H. ir kt., kai didėjantis aortos standumas sukelia didesnį impulsinės bangos greitį arterijose ir greitesnį tos bangos atsimušimą į sienelę. Todėl kyla centrinis sistolinis AKS, mažėja diastolinis AKS ir didėja pulsinis AKS [148]. Didesnis KA sienelės standumas stebėtas KAD grupės tiriamiesiems, todėl mūsų gauti diastolinio AKS rezultatai dėsningi. Diastolinis KAD grupės AKS taip pat galėjo būti maženis ir dėl AV nesandarumo: didžioji dalis (81,8 proc.) KAD grupės tiriamųjų AV buvo nesandarūs, daugumai tiriamųjų (88,6 proc.) nesandarumas buvo vidutinio ir didelio laipsnio.

Tyrime palyginti aortos matmenys, pamatuoti skirtingais echokardiografijos režimais. Duomenys parodė, kad 2D režimu pamatuoti aortos dydžiai buvo 2–4 mm didesni, nei matuojant M režimu. Tokie rezultatai grindžiami 2015 m. bendru Amerikos echokardiografijos draugijos ir Europos echokardiografijos vaizdinių tyrimų asociacijos dokumentu. Jame pabrėžiama, kad KA matmenims vertinti geriau rinktis 2D echokardiografiją, nes dėl judesio širdies ciklo metu gali pakisti M žymeklio padėtis aortos sinusų atžvilgiu.

Tai gali lemti sistemingai per mažą aortos skersmens įvertinimą (apytiksliai 2 mm) palyginti su 2D režimu [149].

Dar 1990 m. Stefanadisas C. ir kt. patvirtino, kad aortografijos metu įvertinti aortos biomechanikos rodikliai, būtent elastingumas, gerai koreliuoja su neinvaziniu būdu pamatuotais dydžiais [99]. Nuo tada 2D echokardiografija yra lengvai pasiekiamas ir tikslus metodas vietiškam kraujagyslių standumui įvertinti.

Mūsų atliktame tyrime patvirtinami ankstensių mokslinių darbų rezultatai, kad KA biomechanikos rodikliai tiesiogiai priklauso nuo jos dydžio. Palyginti KA biomechanikos rodikliai, įvertinti vienmate ar 2D echokardiografija, nustatytos tendencijos: KAD grupės tiriamųjų biomechanikos rodikliai buvo blogesni. Statistiškai reikšmingai didesni nei kontrolinės grupės buvo KA dydžio pokytis milimetrais, standumo indeksas β, elastinis modulis, KA skerspjūvio plotas širdies ciklo metu. Aortos elastingumas ir KA dydžio pokytis procentais KAD grupės tiriamųjų buvo mažesni, nors pastarasis – statistiškai nereikšmingai. Mūsų tyrime nustatyta, kad didėjant aortos dydžiui, taip pat didėja ir aortos sienelės standumas. Tai patvirtina Elefteriadeso ir Farko duomenis [10]. Koulliasas G. ir kolegos gavo panašius rezultatus: aneurizminės aortos mechaninės savybės labai blogėjo jai plečiantis ir pasiekė kritinį lygį, kai aortos skersmuo buvo daugiau nei 6 cm. Platesnės nei 6 cm KAA tampa rigidišku vamzdžiu. Elastingumas mažėjo proporcingai didėjant dydžiui (3,02 mm $Hg^{-1}$ normalaus dydžio aortų ir 1,45 mm $Hg^{-1}$ aortų, didesnių nei 5 cm, $p < 0,05$), o elastinis modulis, priešingai, didėjo (1,93 ± 0,88 MPa normalaus dydžio aortų ir 1,18 ± 0,21 MPa aneurizminių, $p < 0,05$)[150].

Vertinant vienmate ir 2D echokardiografija įvertintus aortos judesio rodiklius nustatyta, kad mažiausias elastingumas ir aortos dydžio pokytis procentais ir didžiausi elastinio modulio ir standumo indekso β dydžiai buvo aortų grupės > 45 mm tiriamųjų.

Elefteriadeso J. A. tyrime KAA grupė pagal biomechanikos savybes buvo padalyta į 2 dalis: pirmoji – mažesnio dydžio, didelio elastingumo ir mažesnio sienelės streso / elastinio modulio, ir antroji – didesnio dydžio, mažo elastingumo, didelio sienelės streso / elastinio modulio. Nustatyta, kad elastingumas (11,08 ir 4,328, $p < 0,01$), vidutinis aortos sienelės stresas (83,1 ir 238,6, $p < 0,01$) buvo didesni KA aneurizmų grupės, o elastinis modulis net 5 kartus didesnis (0,698 ir 3,049 $p < 0,01$) palyginti su kontroline grupe. Šio tyrimo metu aneurizmos dydis buvo tiesiogiai susijęs su elastiniu moduliu. Daug didesnių aortų grupėje (> 6 cm) buvo ypač mažas elastingumas, didelis sienelės stresas ir elastinis modulis. Pirmosios grupės tiriamųjų aortos elastingumas buvo dar didesnis, nei normalaus dydžio aortų, bet greitai blogėjo didėjant aortos dydžiui [151]. Galbūt nustatyti duomenys, kai aortų

grupės < 45 mm tiriamųjų KA dydžio pokytis buvo didesnis, palyginti su kontrolinės grupės, patvirtintų hipotezę, kad dilatacijos pradžioje aorta tampa kompensatoriškai elastingesnė už normalaus dydžio aortą.

Iki šiol tik keletas atliktų mokslinių tyrimų parodė, kad nusileidžiančiosios aortos [152], pilvinės aortos [80],[153] arba miego arterijų [154] biomechanika gali būti analizuojama 2D ir 2D–TŽE metodais.

Mūsų tyrime analizuota KA bioemchanika naudojant vienmatę / 2D echokardiografijos ir 2D–TŽE metodiką.

Mūsų tyrime patvirtinta, kad keturi proksimaliosios krūtininės aortos segmentai juda skirtingai. Didžiausi IP dydžiai buvo stebėti priekinio sinuso segmento, o mažiausi – užpakalinio KA segmento. SP buvo mažiausias užpakalinio sinuso segmento, didžiausias – priekinio sinuso. Karatoliosas ir kt. iškėlė hipotezę, kad vietiški aortos judesio pokyčiai arba standumo padidėjimas gali būti papildomi aortos dilatacijos rizikos veiksniai. Skirtingi normalios ir aneurizminės KA ir pilvinės aortos segmentai turi skirtingą įtampą [155]. Tai parodo, kad aorta negali atlikti normalaus, didelės amplitudės judesio širdies ciklo metu ir tai gali būti vienas iš mechaninių komplikacijų rizikos veiksnių.

Vertindami TŽE rodiklius pagal segmentiškumą, pirmą kartą nustatėme, kad IP, SP ir IĮ rodikliai buvo didžiausi priekinės sienelės, o mažiausi – užpakalinės. Vienas iš naujausių tyrimų, naudojant TŽE, atliktas Alreshidano ir kolegų. Jie prieš aneurizmos rezekciją TEE metu KA aneurzimas tyrė opercinėje. Jie nustatė, kad 4 aortos segmentų sandumo indeksas β buvo skirtingas, o dydžiai gerai koreliavo su *ex vivo* tyrimais [81]. TŽE gali būti naujas ir tikslus KAA biomechanikai įvertinti.

Panašius duomenis paskelbė N.C. Bataginis ir bendraautoriai, atlikę pilvinės aortos aneurizmų TŽE tyrimą. Vidutinė globali apsukinė įtampa didžiausia – 2,0 proc. – buvo kontrolinės– normalaus dydžio – aortų grupės ir mažesnė 30–55 mm ir ≥ 55 mm grupių (1,0 proc.), ($p < 0,001$). Vidutinė globali sąsūka (sin. rotacija) taip pat nuosekliai mažėjo didėjant aortų dydžiui (1,38°, 0,80° ir 0,50°, $p < 0,001$) [156].

Vertinant TŽE rodiklius galima teigti, kad neišsiplėtusi KA atlieka didesnės amplitudės judesius širdies ciklo metu, palyginti su aneurizmos pažeista aorta: didesnis aortos sinusų matmuo buvo susijęs su mažesniu priekinės ir užpakalinės sienelių IP ir IĮ; didesni sinusų ir KA dydžiai – su mažesniu užpakalinės sienelės SP; didesni KA dydžiai – su mažesniu IJG. Analogiškų duomenų literatūroje rasti nepavyko, tai nustatyta pirmą kartą.

Mes nustatėme, kad SP vertė 5,2 mm turi prognozinę vertę ir dažniausiai rodo aortos dydį – > 45 mm. Vienas iš pagrindinių tyrimo rezultatų, kad KA TŽE rodikliai ypač blogėjo pacientams, kurių aortos buvo didesnės kaip 45 mm. Žinoma, kad sistolėje KA išsitempia išilgai ir priekinė aortos sienelė

juda tolyn nuo aortos žiedo. Mūsų duomenimis, išilginis sienelės judesys, t. y., visos priekinės IP (kontrolinės grupės – 10,7 ± 4,9, grupės ≤ 45 mm – 12,7 ± 5,7 ir grupės > 45 mm – –8,2 ± 4,8 mm), o abiejų – priekinės ir užpakalinės – sienelių SP ir IJG buvo reikšmingai sumažėję aortų, kurių skersmuo > 45 mm.

Analizuodami IĮ nustatėme, kad ji buvo mažiausia didesnių aortų grupės, tačiau statistiškai nereikšmingai. Žmogaus aortos modelis dažniausiai būna tuščiaviduris cilindras, veikiamas pulsinio spaudimo, kuris lemia visiškai homogenišką įtampos pasiskirstymą aortos sienelėje [157]. Sistolėje artimasis aortos ašinis poslinkis sukelia IĮ.

Mes stebėjome tarpinius TŽE rezultatus kontrolinės grupės, palyginti su patologinėmis grupėmis (< 45 mm ir > 45 mm). Darome prielaidą, kad dilatacijos proceso pradžioje (iki 45 mm) aorta sistolėje išsitempia daugiau ir TŽE mechanikos rodikliai tampa didesni nei kontrolinės grupės.

Daugėja duomenų, kad aortos aneurizmos dydis nėra vienintelis AA rizikos veiksnys, ieškoma vis naujų. Elefteriadesas ir bendraautoriai 2014 m. pateikė meta-analizės duomenis iš JAV daugiaetninio aterosklerozės tyrimo duomenų bazės (angl. *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*). Ištirta 3573 tiriamųjų, turinčių normalią krūtininę aortą, kurie atspindėjo bendrąją populiaciją. Aortos ligų grupę (aneurizmų arba AA) sudarė 3263 tiriamieji iš Jeilio ir Naujojo Haveno ligoninės (angl. *Yale-New Haven Hospital*) Aortos instituto duomenų bazės. Meta-analizė parodė, kad > 5cm aortos yra ištiesretos. Apibendrinus rezultatus nustatyta, kad aneurizmos pažeista aorta vidutiniškai plečiasi ~ 0,2 cm per metus, didesnės aneurizmos plečiasi greičiau nei mažesnio dydžio. AA dydžio paradoksas apibūdinamas kaip AA esant mažai aneurizmai. Šie mokslininkai nustatė, kad genetiniai tyrimai pacientų, turinčių krūtininės aortos ligą, leidžia nustatyti genus, atsakingus už aortos aneurzimos ar AA atsiradimą. Naujos vaizdinimo priemonės, pvz., keturių dimensijų MRT, gali padėti pasirinkti gydymo / stebėsenos taktiką [158].

Vienas iš mūsų tyrimo tikslų buvo palyginti Kauno miesto gyventojų, turinčių mažesnį AKF raišką lemiančio I/I genotipų derinį, su MMP-3 (-1171) 6A6A, tikėtina, mažinantį KAD riziką, ir turinčių didesnę AKF raišką lemiančio D/D ir I/D genotipų derinius su MMP-3 5A/5A, tikėtina, didinančius KAD riziką, KA dydžius ir biomechanikos rodiklius.

Mūsų atliktame tyrime statistiškai reikšmingų KA dydžių skirtumų tarp tiriamųjų, turinčių AKF I/D ir MMP-3 5A/6A genotipų derinius, mažinančius (I grupė) ir didinančius (II grupė) šių genų raišką, nenustatėme. Tokius rezultatus galėjo lemti nedidelis tiriamųjų skaičius. Kita vertus, Didžiosios Britanijos mokslininkai analizavo AKF geno polimorfizmo įtaką pilvinės aortos aneurizmos plėtimosi greičiui. Jie nustatė, kad AKF raiška nėra

pagrindinis plėtimąsi lemiantis veiksnys – jį lemia genetinių ir kitų veiksnių visuma [125]. Mūsų gauti duomenys patvirtintų tyrimo rezultatus. Pažymėtina, kad AH dažniau buvo nustatyta II grupės asmenims. Tai galima paaiškinti tuo, kad į šią grupę buvo įtraukti asmenys, turintys D alelį, kuris didina AKF raišką [159]. Kita vertus, abiejų tirtų grupių asmenų ir sistolinis, ir diastolinis AKS, kuris buvo pamatuojamas prieš echokardiografinį tyrimą, nesiskyrė, matyt, dėl antihipertenzinio gydymo vaistais (AKFi ir ARB).

Mes naujai nustatėme, kad tiriamiesiems, turintiems didesnę AKF (D/D ir I/D) ir MMP-3 (5A/5A) raišką lemiančių genotipų derinius, yra ryškesnė amžiaus įtaka aortos plėtimuisi. Literatūroje nepavyko rasti panašių duomenų, dažniausiai atskirai tirta AKF ir MMP-3 genų raiškos pokyčių įtaka aortos dilatacijai atsirasti [160][161][130].

Mūsų duomenys patvirtina ankstesnių mokslinių darbų rezultatus, kad KA biomechanikos rodikliai tiesiogiai priklauso nuo jos dydžio. Nustatytas tiesioginis ryšys tarp sinusų ir KA dydžių, standumo indekso β ir elastinio modulio rodiklių: juo didesni buvo aortos dydžiai, juo didesni buvo minėti rodikliai. Tarp KA dydžių ir elastingumo stebėta neigiamoji koreliacija: mažesnė aorta buvo elastingesnė. Elefteriadesas J.A. ir kt. nustatė, kad didėjant aortai, taip pat didėja ir aortos sienelės standumas [162].

Tiwaris ir bendraautoriai įrodė, kad > 50 mm aortos elastingumas labai mažėja ir yra atvirkščiai susijęs su aortos dydžiu [163].

Daugelio mokslinių tyrimų duomenimis, didėjant elastiniam moduliui ir standumo indeksui β, mažėja aortos dydžio pokytis ir elastingumas. Durmazas ir kt. taip pat ištyrė, kad aortos dydžio pokytis ir elastingumas buvo reikšmingai mažesni pacientų, turinčių didesnį VA kalcio kiekį (7,6 ± 2,7 proc. ir 9,3 ± 3,4 proc., $p < 0.001$ ir 3,0 ± 1,1 mm $Hg^{-1.10-3}$ ir 3,9 ± 1,7 mm $Hg^{-1.10-3}$, $p < 0,001$), o elastinis modulis šiems tiriamiesiems buvo reikšmingai didesnis (7,9 ± 3,8 $N/m^2$ ir 6,0 ± 2,5 $N/m^2$, $p = 0,001$) [164].

Redheuilis A. ir kt. atliktame tyrime nustatė, kad MRT įvertintas aortos dydis ir lanko ilgis labai padidėja senstant, mažėja lanko išlinkimas. Šie pokyčiai glaudžiai susiję su mažėjančiu aortos elastingumu, didėjančiu impulsinės bangos greičiu ir standumu, taip pat ir KS mase, neatsižvelgiant į amžių, kūno masę, centrinį spaudimą ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius [165].

Nenustatėme statistiškai reikšmingų aortos mechanikos skirtumų tarp skirtingų genotipo I ir II grupių, tačiau pastebėjome gana aiškias tendencijas. Vertindami KA biomechanikos rodiklius nustatėme, kad aortos dydžio pokytis, elastingumas, skerspjūvio plotas širdies ciklo metu buvo didesni I grupės tiriamųjų, o standumo indeksas β buvo mažesnis.

Vertindami šiuos rezultatus darome prielaidą, kad asmenų, turinčių mažesnę AKF ir MMP-3 raišką lemiančio I/I genotipo derinį su MMP-3

(-1171) 6A6A, yra mažesnė rizika KA plėstis senstant, o kartu išlieka geresni ir biomechanikos rodikliai. Asmenų, turinčių didesnę AKF ir MMP-3 raišką lemiančio D/D ir I/D genotipo derinį su MMP-3 5A/5A, aorta buvo mažiau elastinga, standesnė. Šie duomenys patvirtina AKF ir MMP svarbą KAD atsirasti. Gali būti, kad mūsų tyrimo imtis buvo per maža, norint nustatyti statistiškai reikšmingus skirtumus tarp grupių.

Svarbu paminėti, kad echokardiografija įvertinti biomechanikos rodikliai yra susiję su KT ar MRT pamatuotais rodikliais. Tačiau KT ir MRT galima geriau ištirti aortos lanką ir nusileidžiančiąją dalį. Kita vertus, šie tyrimai yra daug brangesni ir sunkiau pasiekiami.

Mes nustatėme ryšį tarp 2D–TŽE ir 2D biomechanikos rodiklių ir aortos dydžių. Platesnės aortos buvo standesnės ir susijusios su mažesniu aortos poslinkiu išilgine ir skersine kryptimis. Tai rodo, kad aorta negali atlikti normalaus, didelės amplitudės judesio širdies ciklo metu – tai gali būti vienas iš mechaninių komplikacijų rizikos veiksnys.

Svarbus aortos ligas sukeliantis veiksnys yra CMD, kuri yra reikšmingas KA dilatacijos ir AA rizikos veiksnys [166]. Mūsų tyrime CMD buvo teigiamai susijusi su aortos skerspjūvio plotu sistolėje ($r_s = 0,442$, $p = 0,027$).

Vienas esminių mūsų tyrimo rezultatų – stebėtos koreliacijos tarp linijinių aortos dydžių ir histologinių pokyčių. Pacientams, turintiems KAD, nustatytas statistiškai reikšmingas ir atvirkštinis ryšys tarp AV žiedo ir medijos fibrozės ($r_s = –0,419$, $p = 0,021$), t. y. juo siauresnis buvo AV žiedas, juo ryškesnė medijos fibrozė. Leone' as O. 2012 m. tyrime taip pat nustatė, kad yra ryšys tarp AV žiedo ir medijos pokyčių DAV turintiems pacientams. Pacientams, kurių buvo didesnis AV žiedas, nustatyti ryškesni aortos sienelės pokyčiai ir jie buvo jaunesni, palyginti su pacientais, kurių žiedas buvo mažesnis [143].

Teigiamoji koreliacija nustatyta tarp medijos nekrozės ir STJ dydžio: juo didesnis STJ matmuo, juo ryškesnė medijos nekrozė ($r_s = 0,371$, $p = 0,043$). Žinoma, kad STJ yra riba tarp Valsalvės sinusų distaliosios dalies ir KA, ji atskiria aortos šaknį nuo kylančiosios dalies. [167]. Iki šiol nebuvo publikuota duomenų būtent apie STJ dydžio ir histologinių požymių sąsajas. STJ reikšmė aortos dilatacijos procese iki dabar nėra visiškai aiški, ji vis plačiau tyrinėjama. Ateityje reiktų atlikti daugiau tyrimų.

Mes taip pat stebėjome teigiamąją koreliaciją tarp Valsalvės sinusų, STJ ir KA dydžio ir elastinių skaidulų fragmentacijos. Šie duomenys nėra nauji, Agozzino ir kolegų 2006 m. publikuotame dokumente nustatyta, kad yra tiesioginis ryšys tarp KA dydžių ir histologinių aortos sienelės pokyčių ryškumo [168]. Tačiau atliktų tyrimų skaičius nedidelis, publikacijų skaičius mažas.

Mūsų tyrime nustatytas tiesioginis ryšys tarp amžiaus ir medijos nekrozės ir elastinių skaidulų fragmentacijos (atitinkamai $r_s$ = 0,395, p = 0,031 ir $r_s$ = 0,492, p = 0,015). Amžių, kaip vieną iš svarbiausių histopatologinių pokyčių atsiradimo veiksnių, nurodė ir Schlatmannas su kolegomis [115]. Bäckas ir kt. taip pat nustatė, kad histologiniai pokyčiai priklauso nuo amžiaus, o ryškiausi jie labiausiai hemodinamikos traumuojamose aortos vietose [169].

Vertindami įprastine echokardiografija pamatuotus biomechanikos rodiklius nustatėme, kad medijos fibrozė buvo ryškesnė aortų, kurių didesnis standumo indeksas β ($r_s$ = 0,510, p = 0,011), elastinis modulis ($r_s$ = 0,51, p = 0,011), o mažiau išreikšta esant didesniam elastingumui ($r_s$ = –0,510, p = 0,011). Naujame Yamada' os H. ir kolegų paskelbtame tyrime nustatyta, kad AA grupės elastingumas buvo didesnis, palyginti su kontrolinės grupės, tačiau elastinių skaidulų kiekis – mažesnis. Elastingumas mažėjo ir beveik nesiskyrė tarp abiejų grupių tiriamųjų senstant [170]. Darome prielaidą, kad aortos biomechanika stipriau susijusi su užląstelinio tarpo pokyčiais, o ne su elastinių skaidulų fragmentacija. Tarp elastinių skaidulų fragmentacijos ir biomechanikos rodiklių, įvertintų vienmate/2D echokardiografija ir TŽE, koreliacijų nenustatėme. Deja, išsamaus elastinių skaidulų morfometrinio tyrimo neatlikome, nuotolių tarp jų ir užląstelinio tarpo pokyčių šiame darbe netyrinėjome.

Mūsų tyrime įvertinta AH įtaka KA histologiniams pokyčiams. Nustatyta, kad AH sergančių tiriamųjų aortų buvo didesnė elastinių skaidulų fragmentacija nei nesergančių (p = 0,031), o kitiems histologiniams rodikliams (fibrozei, nekrozei ir CMD) AH įtakos nedarė. Daugiaveiksnė regresijos analizė parodė, kad STJ dydis priklausė nuo AH, elastinių skaidulų fragmentacijos ir AV nesandarumo dydžio. Juo labiau ryškesni šie rodikliai, juo didesnis buvo STJ dydis.

Analizuojant histologinių ir TŽE metodu įvertintų KA biomechanikos rodiklių sąsajas paaiškėjo, kad priekinio sinuso segmento IĮ vidutiniškai stipriai ir teigiamai koreliavo su medijos nekrozės laipsniu ($r_s$ = 0,472, p = 0,017). Tarp užpakalinio KA segmento IJG ir medijos nekrozės gauta neigiamoji koreliacija (atitinkamai $r_s$ = –0,434, p = 0,034). IJG dydžiai turi neigiamas vertes, todėl koreliacija tampa teigiama, t. y. juo didesnis IJG, juo didesnė ir medijos nekrozė. Tarp elastinių skaidulų fragmentacijos, CMD ir medijos fibrozės ir TŽE rodiklių patikimo ryšio nenustatyta. Iki šiol nebuvo bandyta rasti ryšio tarp histologinių ir TŽE rodiklių, todėl palyginamųjų duomenų neturime.

Mūsų tyrime 86,7 proc. operuotų KAD tiriamųjų diagnozuotas vidutinis ir didelis AV nesandarumas. Žinoma, kad STJ ir Valsalvės sinusų dydis gerai koreliuoja su AV nesandarumo dydžiu [171]. Mūsų tyrime AV nesan-

darumo dydis buvo susijęs su medijos nekroze: didėjant AV nesandarumui, didėjo ir medijos nekrozės ryškumas ($r_s$ = 0,392, p = 0,032). Taip pat nustatėme, kad vidutiniam ir dideliam AV nesandarumui buvo būdinga didesnė elastinių skaidulų fragmentacija.

Palyginti anatomiškai TAV ir DAV turintys tiriamieji. TAV populiacijos gauti didesni Valsalvės sinusų (25,2 ± 5,0 ir 22,0 ± 2,9 mm/m$^2$, p = 0,02) ir STJ (22,6 ± 4,3 ir 19,3±2,4 mm/m$^2$, p = 0,004) indeksuoti dydžiai. Tai galėjo lemti jaunesnis DAV tiriamųjų amžius ir jiems, anksčiau nei TAV pacientams, taikytas chirurginis gydymas.

Remiantis aktualiomis krūtininės aortos ir vožtuvų ligų gydymo rekomendacijomis [1][172] pacientus, turinčius DAV ir KAD, chirurginiam gydymui siųsti rekomenduojama, jei KA arba sinusų dydis yra > 55 mm [173]. Dar anksčiau operuoti siunčiami pacientai, kurių KA arba sinusų dydis > 50 mm, jei yra AA rizikos veiksnių (šeiminė AA anamnezė, greitas aortos plėtimasis – ≥ 5 mm per metus). Jei susidaro didelė AV stenozė arba nesandarumas, DAV turinčių pacientų KA operuoti rekomenduojama, jei KA arba sinusų dydis yra > 45 mm [174][175][176].

Mūsų tyrime reikšmingų skirtumų tarp DAV ir TAV turinčių tiriamųjų, vertinant vienmatės ir 2D echokardiografijos biomechanikos rodiklius, nenustatyta. Tačiau Yurdaculio ir kt. tyrime DAV pacientams buvo labai sumažėjusi aortos įtampa ir elastingumas, palyginti su TAV, o aortos standumo indeksas β buvo daug mažesnis [177].

Vertinant TŽE biomechanikos rodiklius nustatyta, kad užpakalinio KA segmento ir visos užpakalinės sienelės SP, aortos sinusų užapakalinio segmento IĮ buvo didesni DAV grupės tiriamųjų. Deja, literatūroje nepavyko rasti panašių duomenų ir todėl negalime palyginti gautų rezultatų.

Manoma, kad daugiau skirtumų negauta dėl mažesnių aortų dydžių, didesnio AVN ir jaunesnių žmonių, buvusių DAV tiriamųjų grupėje. Todėl gali būti, kad TŽE ir vienmatės/2D echokardiografijos metodu įvertinti biomechanikos rodikliai daugiau priklauso nuo linijinių aortos dydžių ir amžiaus, nei nuo AV morfologijos.

Deja, mūsų atlikto tyrimo metu neanalizavome histologinių aortos pokyčių pagal DAV fenotipą ir AV siūlės (angl. *raphe*) vietą. Labai svarbus aortos išsiplėtimą lemiantis veiksnys yra kraujo tėkmės kryptis aortoje. Burkas J. ir kt. tyrime nustatė stiprų ryšį tarp KA ir nusileidžiančiosios aortos dydžių ir kraujo tėkmės krypties stiprumo. Sistolinis sienelės stresas tikriausiai yra aortos segmentų, kur yra mažas sienelės stresas (nes ten silpnėja aortos sienelė) dilatacijos rizikos veiksnys [178].

Literatūroje nurodoma, kad DAV yra susijęs su didesne CMN, elastine fragmentacija, ryškesniais pokyčiais lygiųjų raumenų išsidėstyme [179]. Baueris ir kt. atskleidė, kad DAV tiriamųjų elastinės plokštelės storis ir

išsidėstymas KA medijoje skiriasi, o histologiniai pokyčiai ryškėja plečiantis aortai [180]. Mūsų DAV grupės tiriamųjų aortos dydžiai buvo mažesni nei TAV, todėl gali būti, kad ryškesni histologiniai medijos pokyčiai jiems dėl šios priežasties nenustatyti. Kita vertus, J. F. M. Bechtelis ir bendraautoriai taip pat nenustatė ryškių histologinių medijos pokyčių tiriamiesiems, turintiems DAV, palyginti su TAV turinčiais [181]. Duomenys prieštaringi, nes Leone' as ir kt. pastebėjo, kad pacientai, turintys DAV ir mažo ir vidutinio laipsnio aortos išsiplėtimą, jau turėjo ryškius medijos pokyčius, kurių nebuvo galima nuspėti ir įvertinti kliniškai arba 2D echokardiografija [143].

Herera' as G. su bendraautoriais patvirtina mūsų gautus rezultatus. Jų tyrime taip pat nustatyta, kad didžiausią įtaką KA biomechanikos rodikliams darė amžius ir degeneraciniai procesai ir todėl nebuvo rasta skirtumų tarp DAV ir TAV tiriamųjų aortos histologinių rodiklių [182].

Galbūt dėl mažos mūsų tyrimo imties nebuvo nustatyti reikšmingi skirtumai tarp anatomiškai TAV ir DAV turinčių tiriamųjų. Reikalingi papildomi šios srities tyrinėjimai.

**Tyrimo trūkumai**

Didžiausias TŽE metodo trūkumas – būtina gera echokardiografijos kokybė. Dėl blogos vaizdų kokybės neįmanoma atlikti patikimos analizės, todėl nemaža tiriamųjų dalis neįtraukiami į tyrimą. Mūsų atliktas tyrimas yra bandomasis – jame analizavome KA biomechaniką taikant TŽE. Nėra palyginamųjų dydžių, su kuriais būtų buvę galima lyginti mūsų gautus rezultatus. Reikalinga atlikti daugiau normalios aortos ir aneurizmų tyrimų taikant TŽE metodiką.

Atliekant histologinį tyrimą buvo naudojamas pusiau kiekybinis aortos bandinių vertinimas ir nebuvo atlikta išsamesnė analizė. Be to, operuotų KAD tiriamųjų imtis buvo maža, o gauti rezultatai būtų patikimesni, jei tiriamųjų būtų daugiau.

Vertinant DAV ir TAV grupių skirtumus nebuvo atsižvelgta į DAV siūlės tipą, darantį įtaką kraujo krypčiai KA.

# 6. IŠVADOS

1. Tarp kylančiosios aortos dilatacijos ir kontrolinės grupių nustatyti reikšmingi aortos biomechanikos skirtumai: kylančiosios aortos dilatacijos grupės tiriamųjų aortos dydžio pokytis milimetrais, standumo indeksas β, elastinis modulis, skerspjūvio plotas buvo statistiškai reikšmingai didesni, o elastingumas ir dydžio pokytis procentais – mažesni; kylančiosios aortos dilatacijos grupės taškelių žymėjimo echokardiografija įvertinti aortos sinusų užpakalinės sienelės skersinis poslinkis ir išilginis judėjimo greitis buvo reikšmingai mažesni. Nustatytas ryšys tarp aortos dydžio ir sienelės biomechanikos, įvertintos tiek taškelių žymėjimo, tiek įprastine echokardiografija, bei jų tarpusavio sąveika.

2. Aortos dydžiai ir biomechanikos rodikliai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamųjų, turinčių mažesnę AKF ir MMP-3 raišką lemiančio I/I genotipo derinį (MMP-3 (-1171) 6A6A), tikėtina, mažinantį KAD riziką ir didesnę AKF ir MMP-3 raišką lemiančių D/D ir I/D genotipų derinius (MMP-3 5A/5A), tikėtina, didinančius KAD riziką. Tačiau tiriamiesiems, turintiems didesnę AKF ir MMP-3 raišką lemiančio D/D ir I/D genotipų derinius su MMP-3 5A/5A stebėti blogesni biomechanikos rodikliai, jie daugiau sirgo arterine hipertenzija, nustatyta didesenė amžiaus įtaka aortos plėtimuisi.

3. Nustatytos reikšmingos sąsajos tarp aortos medijos histologinių rodiklių ir kylančiosios aortos dydžių ir taškelių žymėjimo echokardiografijos biomechanikos rodiklių: tarp aortos žiedo ir medijos fibrozės ($r_s$ = –0,419, p = 0,021), sinotubulinės jungties dydžio ir medijos nekrozės ($r_s$ = 0,371, p = 0,043), Valsalvės sinusų, sinotubulinės jungties ir kylančiosios aortos dydžio ir elastinių skaidulų fragmentacijos (atitinkamai $r_s$ = 0,397, p = 0,03; $r_s$ = 0,508, p = 0,004; $r_s$ = 0,384, p = 0,036). Reikšminga koreliacija stebėta tarp priekinio Valsalvės sinuso segmento išilginės įtampos ir medijos nekrozės ($r_s$ = 0,427, p = 0,017), užpakalinio kylančiosios aortos segmento išilginio judėjimo greičio ir medijos nekrozės ($r_s$ = 0,434, p = 0,034).

4. Tarp dviburių ir triburių aortos vožtuvų grupių įprastine echokardiografija įvertintų biomechanikos rodiklių reikšmingų skirtumų nenustatyta. Taškelių žymėjimo echokardiografija įvertintas kylančiosios aortos užpakalinio segmento, visos užpakalinės sienelės skersinis poslinkis, o aortos užpakalinio sinuso segmento išilginė įtampa buvo didesnė dviburio

aortos vožtuvo grupės tiriamųjų. Elastinių skaidulų fragmentacija buvo didesnė triburį aortos vožtuvą turintiems tiriamiesiems. Linijiniams kylančiosios aortos dydžiams, histologiniams ir taškelių žymėjimo echokardiografijos rodikliams didesnę įtaką už aortos vožtuvo morfologiją turėjo arterinė hipertenzija ir amžius.

# 7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Taškelių žymėjimo echokardiografija gali būti naudojama kylančiosios aortos biomechanikai tirti kasdieninėje klinikinėje praktikoje. Jos metu nustatyti matmenys suteikia papildomos informacijos apie kylančiosios aortos judesį, biomechanines savybes, kurios svarbios parenkant tolesnę gydymo taktiką.

2. Taškelių žymėjimo echokardiografija nustytas ryšys tarp aortos biomechanikos ir histologinių rodiklių. Ją taikant klinikinėje praktikoje, galima prognozuoti aortos medijos histologinės pažaidos sunkumą.

3. Galima svarstyti ankstesnį kylančiosios aortos aneurizmos chirurginį gydymą, nei rekomenduojama dabartinėse krūtininės aortos gydymo gairėse. Tyrimo metu nustatyta, kad didesnės kaip 45 mm kylančiosios aortos biomechaninės savybės itin blogėja.

# 8. LITERATŪROS SĄRAŠAS


1. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman J a., Bersin RM, Carr VF, Casey DE et al.: 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. Journal of the American College of Cardiology 2010, 55:1509–1544.
2. LeMaire SA, Russell L: Epidemiology of thoracic aortic dissection. Nature Reviews Cardiology 2011, 8:103–113.
3. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'Gara PT, Evangelista A et al. Eagle KA, International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators: Aortic Diameter > or = 5.5 cm Is Not a Good Predictor of Type A Aortic Dissection: Observations From the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Circulation 2007, 116:1120–1127.
4. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK: Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. Current problems in surgery 2002, 39:110–230.
5. Prakash A, Adlakha H, Rabideau N, Hass CJ, Morris SA, Geva T et al.: Segmental Aortic Stiffness in Children and Young Adults With Connective Tissue DisordersCLINICAL PERSPECTIVE. Circulation 2015, 132.
6. Kallenbach K, Sundt TM, Marwick TH: Aortic Surgery for Ascending Aortic Aneurysms Under 5.0 cm in Diameter in the Presence of Bicuspid Aortic Valve. JACC: Cardiovascular Imaging 2013, 6:1321–1326.
7. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS et al.: Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2007, 133:1028–1036.
8. Maleki S, Björck HM, Folkersen L, Nilsson R, Renner J, Caidahl K et al.: Identification of a novel flow-mediated gene expression signature in patients with bicuspid aortic valve. Journal of molecular medicine (Berlin, Germany) 2013, 91:129–39.
9. Ishii T, Asuwa N: Collagen and elastin degradation by matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in aortic dissection. Human pathology 2000, 31:640–6.
10. Elefteriades JA, Farkas EA: Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. Journal of the American College of Cardiology 2010, 55:841–57.

11. Elefteriades JA RJ: Acute Aortic Disease. New York, NY: Informa Healthcare,; 2008.
12. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA: Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. Cardiology Clinics 1999:615–635.
13. Elefteriades JA, Barrett PW, Kopf GS: Litigation in nontraumatic aortic diseases – A tempest in the malpractice maelstrom. Cardiology 2008, 109:263–272.
14. Mirties priežasčių registras: Mirties Priežastys. Vilnius; 2014.
15. Lawrence PF, Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA: EVIDENCE SUMMARY Natural history of thoracic aortic aneurysms. 2012.
16. JA E (Ed): Legal considerations in acute aortic disease. In Acute aortic disease. New York: Informa Healthcare; 2007:331–46.
17. WISQARS Leading Causes of Death Reports.
18. Isselbacher EM: Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation 2005:816–828.
19. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP et al.: Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiova. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 2015, 28: 119–82.
20. Palomo AR, Schrager BR, Chahine RA: Anomalous origin of the right coronary artery from the ascending aorta high above the left posterior sinus of Valsalva of a bicuspid aortic valve. American heart journal 1985, 109:902–4.
21. He R, Guo DC, Sun W, Papke CL, Duraisamy S, Estrera AL et al.: Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms, and sporadic aneurysms. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2008, 136.
22. Tang PCY, Coady MA, Lovoulos C, Dardik A, Aslan M, Elefteriades JA et al.: Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms. Circulation 2005, 112:1098–1105.
23. Segura AM, Luna RE, Horiba K, Stetler-Stevenson WG, McAllister HAJ, Willerson JT et al.: Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome. Circulation 1998, 98(19 Suppl):II331–7; discussion II337–8.

24. Fedak PWM, De Sa MPL, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J et al.: Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: Implications for aortic dilatation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2003, 126:797–806.
25. Lemaire SA, Wang X, Wilks JA, Carter SA, Wen S, Won T et al.: Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: Bicuspid versus trileaflet aortic valves. In Journal of Surgical Research. Volume 123; 2005:40–48.
26. Ye S, Watts GF, Mandalia S, Humphries SE, Henney AM: Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis. British heart journal 1995, 73:209–15.
27. Palombo D, Maione M, Cifiello BI, Udini M, Maggio D, Lupo M: Matrix metalloproteinases. Their role in degenerative chronic diseases of abdominal aorta. The Journal of cardiovascular surgery 1999, 40: 257–60.
28. Isselbacher EM: Epidemiology of Thoracic Aortic Aneurysms, Aortic Dissection, Intramural Hematoma, and Penetrating Atherosclerotic Ulcers. In Aortic Dissection and Related Syndromes. Volume 260. Edited by Eagle KA, Baliga RR, Isselbacher EM, Nienaber CA. Boston, MA: Springer US; 2007:3–15. [Developments in Cardiovascular Medicine]
29. Homme JL, Aubry M-C, Edwards WD, Bagniewski SM, Shane Pankratz V, Kral C et al.: Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. The American journal of surgical pathology 2006, 30:1159–1168.
30. Grabenwöger M, Hutschala D, Ehrlich MP, Cartes-Zumelzu F, Thurnher S, Lammer J et al.: Thoracic aortic aneurysms: Treatment with endovascular self-expandable stent grafts. Annals of Thoracic Surgery 2000, 69:441–445.
31. Guo D, Hasham S, Kuang S-Q, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H et al.: Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections : Genetic Heterogeneity With a Major Locus Mapping to 5q13-14. Circulation 2001, 103:2461–2468.
32. Moneta GL, Taylor Jr. LM, Yeager RA, Edwards JM, Nicoloff AD, McConnell DB et al.: Surgical treatment of infected aortic aneurysm. American journal of surgery 1998, 175:396–399.
33. Gornik HL, Creager MA: Aortitis. Circulation 2008, 117:3039–51.
34. Revest M, Decaux O, Cazalets C, Verohye J-P, Jégo P, Grosbois B: [Thoracic infectious aortitis: microbiology, pathophysiology and treat-

ment]. La Revue de médecine interne / fondée. par la Société nationale francaise de médecine interne 2007, 28:108–15.
35. Weyand C, Goronzy J: [Medium and large vessel vasculitis]. N Eng J Med 2003, 84:55–67.
36. Iskandar A, Thompson PD: A meta-analysis of aortic root size in elite athletes. Circulation 2013, 127:791–798.
37. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM: Aortic Root Dilatation in Athletic Population. Progress in Cardiovascular Diseases 2012, 54: 432–437.
38. Numata S, Ogino H, Sasaki H, Ando M: Traumatic pseudoaneurysm located at distal descending aorta. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2003, 2:452–453.
39. Kouchoukos NT, Masetti P: Aberrant subclavian artery and Kommerell aneurysm: Surgical treatment with a standard approach. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2007, 133:888–892.
40. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A et al.: Diagnosis and management of aortic dissection. European heart journal 2001, 22:1642–81.
41. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H et al.: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. European Heart Journal 2014, 35:2873–2926.
42. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM, Oxford Vascular Study: Population-Based Study of Incidence and Outcome of Acute Aortic Dissection and Premorbid Risk Factor Control: 10-Year Results From the Oxford Vascular Study. Circulation 2013, 127:2031–2037.
43. Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekbom A, Granath F: Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Increasing Prevalence and Improved Outcomes Reported in a Nationwide Population-Based Study of More Than 14 000 Cases From 1987 to 2002. Circulation 2006, 114:2611–2618.
44. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL et al.: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA 2000, 283: 897–903.
45. Evangelista A, Mukherjee D, Mehta RH, O'Gara PT, Fattori R, Cooper J V et al. International Registry of Aortic Dissection (IRAD) Investigators: Acute Intramural Hematoma of the Aorta: A Mystery in Evolution. Circulation 2005, 111:1063–1070.
46. Bolger AF: Aortic intramural haematoma. Heart (British Cardiac Society) 2008, 94:1670–4.

47. Eggebrecht H, Plicht B, Kahlert P, Erbel R: Intramural hematoma and penetrating ulcers: indications to endovascular treatment. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2009, 38:659–65.
48. Botta L, Buttazzi K, Russo V, Parlapiano M, Gostoli V, Di Bartolomeo R et al.: Endovascular Repair for Penetrating Atherosclerotic Ulcers of the Descending Thoracic Aorta: Early and Mid-Term Results. The Annals of Thoracic Surgery 2008, 85:987–992.
49. Demetriades D, Velmahos GC, Scalea TM, Jurkovich GJ, Karmy-Jones R, Teixeira PG et al. American Association for the Surgery of Trauma Thoracic Aortic Injury Study Group: Operative repair or endovascular stent graft in blunt traumatic thoracic aortic injuries: results of an American Association for the Surgery of Trauma Multicenter Study. The Journal of trauma 2008, 64:561–70; discussion 570–1.
50. Di Eusanio M, Berretta P, Bissoni L, Petridis FD, Di Marco L, Di Bartolomeo R: Re-operations on the proximal thoracic aorta: results and predictors of short- and long-term mortality in a series of 174 patients. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2011, 40:1072–6.
51. Richens D, Kotidis K, Neale M, Oakley C, Fails A: Rupture of the aorta following road traffic accidents in the United Kingdom 1992-1999. The results of the co-operative crash injury study. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2003, 23:143–8.
52. Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S, Isselbacher E, Myrmel T, Evangelista A et al. International Registry of Acute Aortic Dissection: Long-Term Survival in Patients Presenting With Type B Acute Aortic Dissection: Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection. Circulation 2006, 114:2226–2231.
53. Braverman AC, Thompson RW SL: Diseases of the aorta.In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, (eds). In Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:p1309– 1337.
54. Devereux RB, De Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard B V. et al.: Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons >15 years of age. American Journal of Cardiology 2012, 110:1189–1194.
55. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J: Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. The American journal of cardiology 1989, 64:507–512.
56. Rogers IS, Massaro JM, Truong QA, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS et al.: Distribution, Determinants,and Normal Reference Values of

Thoracic and Abdominal Aortic Diameters by Computed Tomography (From the Framingham Heart Study). The American journal of cardiology 2013, 111:1510–1516.
57. Lam CSP, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Aragam J, Redfield MM et al.: Aortic root remodeling over the adult life course: Longitudinal data from the framingham heart study. Circulation 2010, 122: 884–890.
58. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al.: Recommendations for chamber quantification. European Journal of Echocardiography 2006:79–108.
59. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Soliman OII, Ten Cate FJ, Csanády M: Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relation. Clinical cardiology 2008, 31:304–9.
60. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G et al.: Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. European Journal of Echocardiography 2010:645–658.
61. Weyman AE: Cross-Sectional Echocardiography. Lea & Febiger; 1982.
62. Vriz O, Driussi C, Bettio M, Ferrara F, D'Andrea A, Bossone E: Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. The American journal of cardiology 2013, 112:1224–9.
63. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, Blücher S, Rapp K, Bernhardt TM et al.: Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2002, 123:1060–6.
64. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D: Echocardiographic reference values for aortic root size: the Framingham Heart Study. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography , 8:793–800.
65. Fisher EA, Stahl JA, Budd JH, Goldman ME: Transesophageal echocardiography: procedures and clinical application. Journal of the American College of Cardiology 1991, 18:1333–1348.
66. Seward JB, Khandheria BK, Jaek OH, Abel MD, HUGHES Jr. RW, EDWARDS WD et al.: Transesophageal Echocardiography: Technique, Anatomic Correlations, Implementation, and Clinical Applications. Mayo Clinic Proceedings 1988, 63:649–680.
67. Taams MA, Gussenhoven WJ, Schippers LA, Roelandt J, van Herwerden LA, Bos E et al.: The value of transoesophageal echocardiography

for diagnosis of thoracic aorta pathology. European heart journal 1988, 9:1308–1316.
68. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M et al.: Two-dimensional strain-A novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. Journal of the American Society of Echocardiography 2004, 17:1021–1029.
69. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E et al.: Two-dimensional strain-A Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: Validation in vitro and in vivo. Journal of the American Society of Echocardiography 2005, 18:1247–1253.
70. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J et al.: Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. Journal of the American Society of Echocardiography 2004, 17:1234–1238.
71. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F et al.: Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr 2010:351–355.
72. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E et al.: Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. Journal of the American College of Cardiology 2006, 47:789–793.
73. Fabiani I, Pugliese NR, Santini V, Conte L, Di Bello V: Speckle-Tracking Imaging, Principles and Clinical Applications: A Review for Clinical Cardiologists. In Echocardiography in Heart Failure and Cardiac Electrophysiology. InTech; 2016.
74. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T et al.: Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology 2006, 7: 199–208.
75. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S et al.: Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. The American journal of cardiology 2012, 110:264–9.
76. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TSM, Appleton CP: Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation

differences in normal subjects. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 2009, 22:299–305.
77. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F et al.: Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology 2000, 1:154–70.
78. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J et al.: Timing and Magnitude of Regional Right Ventricular Function: A Speckle Tracking-Derived Strain Study of Normal Subjects and Patients with Right Ventricular Dysfunction. Journal of the American Society of Echocardiography 2010, 23:823–831.
79. Teixeira R, Vieira MJ, Gonçalves A, Cardim N, Gonçalves L: Ultrasonographic vascular mechanics to assess arterial stiffness: a review. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging 2016, 17:233–246.
80. Oishi Y, Mizuguchi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T: A novel approach to assess aortic stiffness related to changes in aging using a two-dimensional strain imaging. Echocardiography 2008, 25(1540-8175 (Electronic)):941–945.
81. Alreshidan M, Shahmansouri N, Chung J, Lash V, Emmott A, Leask RL et al.: Obtaining the biomechanical behavior of ascending aortic aneurysm via the use of novel speckle tracking echocardiography. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2016.
82. Larsson M, Verbrugghe P, Smoljkić M, Verhoeven J, Heyde B, Famaey N et al.: Strain assessment in the carotid artery wall using ultrasound speckle tracking: validation in a sheep model. Physics in Medicine and Biology 2015, 60:1107–1123.
83. Cinthio M, Ahlgren AR, Bergkvist J, Jansson T, Persson HW, Lindström K: Longitudinal movements and resulting shear strain of the arterial wall. AJP: Heart and Circulatory Physiology 2006, 291:H394–H402.
84. Persson M, Ahlgren AR, Jansson T, Eriksson A, Persson HW, Lindström K: A new non-invasive ultrasonic method for simultaneous measurements of longitudinal and radial arterial wall movements: first in vivo trial. Clinical physiology and functional imaging 2003, 23: 247–51.
85. Li Y, Fan Z, Xu L, Yang L, Xin H, Zhang N et al.: Prospective ECG-gated 320-row CT angiography of the whole aorta and coronary arteries. European radiology 2012, 22:2432–40.

86. Roos JE, Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, Marincek B, Hilfiker PR: Thoracic aorta: motion artifact reduction with retrospective and prospective electrocardiography-assisted multi-detector row CT. Radiology 2002, 222:271–7.
87. Fleischmann D, Mitchell RS, Miller DC: Acute aortic syndromes: new insights from electrocardiographically gated computed tomography. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery 2008, 20:340–7.
88. Gao Y, Lu B, Hou Z, Yu F, Cao H, Han L et al.: Low dose dual-source CT angiography in infants with complex congenital heart disease: a randomized study. European journal of radiology 2012, 81: e789–95.
89. Runza G, Fattouch K, Cademartiri F, La Fata A, Damiani L, La Grutta L et al.: ECG-gated multidetector computed tomography for the assessment of the postoperative ascending aorta. La Radiologia medica 2009, 114:705–17.
90. Bolen MA, Mastracci TM, Schoenhagen P: Use of electrocardiographic-gated 4-dimensional CT to assess patency of abdominal aortic branch vessels in type B dissection. Journal of cardiovascular computed tomography , 3:415–6.
91. Schlösser FJ V, Mojibian HR, Dardik A, Verhagen HJM, Moll FL, Muhs BE: Simultaneous sizing and preoperative risk stratification for thoracic endovascular aneurysm repair: role of gated computed tomography. Journal of vascular surgery 2008, 48:561–70.
92. Budoff MJ, Shinbane JS: Cardiac CT Imaging : Diagnosis of Cardiovascular Disease. Springer; 2010.
93. Rubin GD, Shiau MC, Leung AN, Kee ST, Logan LJ, Sofilos MC: Aorta and Iliac Arteries: Single versus Multiple Detector-Row Helical CT Angiography. Radiology 2000, 215:670–676.
94. Nienaber CA, Eagle KA: Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. Circulation 2003, 108:628–35.
95. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y: Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. Archives of internal medicine 2006, 166:1350–6.
96. Moore AG, Eagle KA, Bruckman D, Moon BS, Malouf JF, Fattori R et al.: Choice of computed tomography, transesophageal echocardiography, magnetic resonance imaging, and aortography in acute aortic dissection: International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). The American journal of cardiology 2002, 89:1235–8.

97. Fattori R, Caldarera I, Rapezzi C, Rocchi G, Napoli G, Parlapiano M et al.: Primary endoleakage in endovascular treatment of the thoracic aorta: importance of intraoperative transesophageal echocardiography. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2000, 120:490–5.
98. Koschyk DH, Nienaber CA, Knap M, Hofmann T, Kodolitsch Y V, Skriabina V et al.: How to guide stent-graft implantation in type B aortic dissection? Comparison of angiography, transesophageal echocardiography, and intravascular ultrasound. Circulation 2005, 112(9 Suppl):I260–4.
99. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. European heart journal 1990, 11:990–996.
100. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH: Aortic stiffness: current understanding and future directions. J Am Coll Cardiol 2011, 57:1511–1522.
101. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR: Pressure Amplification Explains Why Pulse Pressure Is Unrelated to Risk in Young Subjects. Hypertension 2001, 38:1461–1466.
102. Izzo JL: Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. Current opinion in cardiology 2004, 19:341–352.
103. Cecelja M, Chowienczyk P: Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. JRSM cardiovascular disease 2012, 1:11.
104. Wang K-L, Cheng H-M, Chuang S-Y, Spurgeon HA, Ting C-T, Lakatta EG et al.: Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? Journal of hypertension 2009, 27:461–7.
105. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al.: Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. Hypertension 2001, 37:1236–1241.
106. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? Circulation 2002, 106:2085–2090.
107. Safar ME, London GM, Plante GE: Arterial Stiffness and Kidney Function. Hypertension 2004, 43(2 I):163–168.
108. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology 2010, 55:1318–27.

109. O'Rourke M, Staessen J, Viachopoulos C, Duprez D, Plante G: Clinical Application of Arterial Stiffness; Definition and Reference Values. American Journal of Hypertension 2002:426–444.
110. Gsell O.: Wandnekrosen der aorta als selbstandige Erkrankung und ihre Beziehung zur spontanruptur. Virchow Archiv 1928:270: 1–36.
111. Erdheim J.: Medionecrosis aortae idiopathica. Virchows Arch 1929: 273:454–479.
112. Gasser TC, Ogden RW, Holzapfel GA: Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. Journal of the Royal Society, Interface 2006, 3:15–35.
113. Bauer M, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R: Differences in Clinical Manifestations in Patients with Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves Undergoing Surgery of the Aortic Valve and/or Ascending Aorta. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2007, 55:485–490.
114. Bauer M, Pasic M, Meyer R, Goetze N, Bauer U, Siniawski H et al.: Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. The Annals of thoracic surgery 2002, 74:58–62.
115. Schlatmann TJM, Becker AE: Histologic changes in the normal aging aorta: Implications for dissecting aortic aneurysm. The American Journal of Cardiology 1977, 39:13–20.
116. Bode-Jänisch S, Schmidt A, Günther D, Stuhrmann M, Fieguth A: Aortic dissecting aneurysms-Histopathological findings. Forensic Science International 2012, 214:13–17.
117. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJAP: Angiotensin-Converting Enzyme and Vascular Remodeling. Circulation Research 2007, 101:441–454.
118. Liao S, Miralles M, Kelley BJ, Curci JA, Borhani M, Thompson RW: Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Journal of Vascular Surgery 2001, 33:1057–1064.
119. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. The Lancet 2006, 368:659–665.
120. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. Journal of Clinical Investigation 1990, 86:1343–1346.
121. Tangurek B, Ketenci B, Ozay B, Ozer N, Yilmaz H, Sayar N et al.: Lack of association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and type I aortic dissection. The Journal of international medical research , 36:714–20.

122. Kalay N, Caglayan O, Akkaya H, Ozdogru I, Dogan A, Inanc MT et al.: The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with acute aortic dissection. The Tohoku journal of experimental medicine 2009, 219:33–7.
123. Jing Q, Wang X, Ma Y, Yang M, Huang G, Zhao X et al.: Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and the risk of thoracic aortic dissection in Chinese Han population. Molecular Biology Reports 2013, 40:1249–1254.
124. Huang L-G, Liu D-B, Wang H-Q: Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and aortic aneurysm risk: a meta-analysis. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2014, 19:782–787.
125. Yeung JMC, Heeley M, Gray S, Lingam MK, Manning G, Nash JR et al.: Does the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism affect rate of abdominal aortic aneurysm expansion? European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2002, 24:69–71.
126. Newby AC: Matrix metalloproteinase inhibition therapy for vascular diseases. Vascular Pharmacology 2012, 56:232–244.
127. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T: Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. Molecular and cellular biochemistry 2003, 253:269–85.
128. Ye S: Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology 2000, 19:623–9.
129. Kadoglou NP, Liapis CD: Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. Current medical research and opinion 2004, 20:419–32.
130. Lu H, Aikawa M: Many Faces of Matrix Metalloproteinases in Aortic Aneurysms. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2015, 35.
131. Xiong W, Meisinger T, Knispel R, Worth JM, Baxter BT: MMP-2 regulates Erk1/2 phosphorylation and aortic dilatation in Marfan syndrome. Circulation research 2012, 110:e92–e101.
132. Shen M, Lee J, Basu R, Sakamuri SSVP, Wang X, Fan D et al.: Divergent roles of matrix metalloproteinase 2 in pathogenesis of thoracic aortic aneurysm. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2015, 35:888–98.
133. Newman KM, Ogata Y, Malon AM, Irizarry E, Gandhi RH, Nagase H et al.: Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin-1)

and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm. Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology 1994, 14:1315–20.
134. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT: Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. Journal of Clinical Investigation 2002, 110:625–632.
135. Koullias GJ, Ravichandran P, Korkolis DP, Rimm DL, Elefteriades JA: Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissections. The Annals of thoracic surgery 2004, 78:2106–10; discussion 2110–1.
136. Koullias G, Korkolis DP, Ravichandran P, Psyrri A, Hatzaras I, Elefteriades JA: Tissue microarray detection of matrix metalloproteinases, in diseased tricuspid and bicuspid aortic valves with or without pathology of the ascending aorta. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2004, 26:1098–1103.
137. Ye S, Eriksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM: Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. The Journal of biological chemistry 1996, 271:13055–60.
138. Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, Apostolakis S, Haliassos A, Tzardi M, Panagiotou M et al.: Homocysteine and metalloprotease-3 and -9 in patients with ascending aorta aneurysms. Thrombosis research 2011, 128:e95–9.
139. Barutcu I, Karakaya O, Esen AM, Dogan S, Saglam M, Kargin R et al.: Circulating stromelysin concentration is elevated in hypertensive aortic root dilatation. Heart and vessels 2009, 24:138–41.
140. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Malyutina S, Pajak A, Tamosiunas A et al.: Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. BMC public health 2006, 6:255.
141. Sanderson JE: Heart failure with a normal ejection fraction. Heart (British Cardiac Society) 2007, 93:155–8.
142. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA et al.: Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. European heart journal cardiovascular Imaging 2013, 14:611–44.
143. Leone O, Biagini E, Pacini D, Zagnoni S, Ferlito M, Graziosi M et al.: The elusive link between aortic wall histology and echocardiographic anatomy in bicuspid aortic valve: Implications for prophylactic surgery. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2012, 41:322–327.

144. Šinkūnaitė-Maršalkienė G: Matrikso metaloproteinazių ir angiotenziną konvertuojančių fermentų raiškos sąsajų su kylančiosios aortos dilatacine patologija tyrimas. Kaunas: Lithuanian Academic Libraries Network (LABT); 2011.
145. Venclovienė J: Statistiniai Metodai Medicinoje Bendrasis Vadovėlis Aukštosioms Mokykloms. Kaunas; 2010.
146. Clouse WD, Hallett JW, Schaff H V, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ: Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. JAMA : the journal of the American Medical Association 1998, 280:1926–1929.
147. Juvonen T, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, Nguyen KH, McCullough JN et al.: Prospective study of the natural history of thoracic aortic aneurysms. The Annals of thoracic surgery 1997, 63:1533–45.
148. Bader H: Importance of the gerontology of elastic arteries in the development of essential hypertension. Clinical physiology and biochemistry 1983, 1:36–56.
149. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al.: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. European Heart Journal Cardiovascular Imaging 2015, 16:233–271.
150. Koullias G, Modak R, Tranquilli M, Korkolis DP, Barash P, Elefteriades JA: Mechanical deterioration underlies malignant behavior of aneurysmal human ascending aorta. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2005, 130:677–83.
151. Elefteriades JA: mechanical properties of normal and aneurysmal ascending aorta. Yale University School of Medicine, New Haven, CT, U.S.A; .
152. Kim KH, Park JC, Yoon HJ, Yoon NS, Hong YJ, Park HW et al.: Usefulness of aortic strain analysis by velocity vector imaging as a new echocardiographic measure of arterial stiffness. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 2009, 22:1382–8.
153. Oishi Y, Miyoshi H, Mizuguchi Y, Iuchi A, Nagase N, Oki T: Aortic stiffness is strikingly increased with age ≥50 years in clinically normal individuals and preclinical patients with cardiovascular risk factors: Assessment by the new technique of 2D strain echocardiography. Journal of Cardiology 2011, 57:354–359.
154. Yuda S, Kaneko R, Muranaka A, Hashimoto A, Tsuchihashi K, Miura T et al.: Quantitative Measurement of Circumferential Carotid Arterial

Strain by Two-Dimensional Speckle Tracking Imaging in Healthy Subjects. Echocardiography 2011, 28:899–906.
155. Karatolios K, Wittek A, Nwe TH, Bihari P, Shelke A, Josef D et al.: Method for aortic wall strain measurement with three-dimensional ultrasound speckle tracking and fitted finite element analysis. The Annals of thoracic surgery 2013, 96:1664–71.
156. Batagini NC, Ventura CAP, Raghavan ML, Chammas MC, Tachibana A, da Silva ES: Volumetry and biomechanical parameters detected by 3D and 2D ultrasound in patients with and without an abdominal aortic aneurysm. Vascular Medicine 2016, 21:209–216.
157. Kassab GS: Biomechanics of the cardiovascular system: the aorta as an illustratory example. Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society 2006, 3:719–740.
158. Elefteriades JA, Ziganshin BA, Rizzo JA, Fang H, Tranquilli M, Paruchuri V et al.: Indications and imaging for aortic surgery: size and other matters. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2015, 149(2 Suppl):S10–3.
159. Foffa I, Murzi M, Mariani M, Mazzone AM, Glauber M, Ait Ali L et al.: Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is a risk factor for thoracic aortic aneurysm in patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2012, 144:390–395.
160. Daugherty A, Rateri DL, Charo IF, Owens AP, Howatt DA, Cassis LA: Angiotensin II infusion promotes ascending aortic aneurysms: attenuation by CCR2 deficiency in apoE $^{-/-}$ mice. Clinical Science 2010, 118:681–689.
161. Fatini C, Pratesi G, Sofi F, Gensini F, Sticchi E, Lari B et al.: A Predisposing Factor for Abdominal Aortic Aneurysm. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2005, 29:227–232.
162. Thoracic Aortic Aneurysm Clinically Pertinent Controversies and Uncertainties
163. Tiwari KK, Bevilacqua S, Aquaro G, Festa P, Ait-Ali L, Solinas M: Evaluation of Distensibility and Stiffness of Ascending Aortic Aneurysm using Magnetic Resonance Imaging. JNMA; journal of the Nepal Medical Association , 55:67–71.
164. Durmaz T, Keles T, Bayram NA, Ayhan H, Akcay M, Metin MR et al.: Aortic strain, distensibility and elastic modulus are associated with the presence and quantity of coronary calcium. Kardiologia polska 2010, 68:1353–9.
165. Redheuil A, Yu W-C, Mousseaux E, Harouni AA, Kachenoura N, Wu CO et al.: Age-related changes in aortic arch geometry: relationship

with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. Journal of the American College of Cardiology 2011, 58: 1262–70.
166. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM: Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. Circulation 1999, 99:2138–2143.
167. Sievers H-H, Hemmer W, Beyersdorf F, Moritz A, Moosdorf R, Lichtenberg A et al. Working Group for Aortic Valve Surgery of German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery: The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2012, 41:478–82.
168. Agozzino L, Santè P, Ferraraccio F, Accardo M, De Feo M, De Santo LS et al.: Ascending aorta dilatation in aortic valve disease: morphological analysis of medial changes. Heart and Vessels 2006, 21:213–220.
169. Bäck M, Gasser TC, Michel JB, Caligiuri G: Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases. Cardiovascular Research 2013:232–241.
170. Yamada H, Sakata N, Wada H, Tashiro T, Tayama E: Age-related distensibility and histology of the ascending aorta in elderly patients with acute aortic dissection. Journal of biomechanics 2015, 48:3267–73.
171. De Kerchove L, El Khoury G: Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery. Annals of cardiothoracic surgery 2013, 2:57–64.
172. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. American College of Cardiology, et al.: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2014, 148:e1–e132.
173. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM et al.: Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. JAMA 2011, 306:1104–12.
174. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS et al.: Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. The Annals of thoracic surgery 2002, 73:17–27; discussion 27–8.
175. Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD et al.: Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when

and how? The Annals of thoracic surgery 1999, 67:1834–9; discussion 1853–6.
176. Svensson LG, Kim K-H, Lytle BW, Cosgrove DM: Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2003, 126:892–3.
177. S. Yurdakul, B. Cengiz, T. Sahin, A. Bozkurt SA: Impairment in aortic elastic properties and mechanics of ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve. 2013.
178. Bürk J, Blanke P, Stankovic Z, Barker A, Russe M, Geiger J et al.: Evaluation of 3D blood flow patterns and wall shear stress in the normal and dilated thoracic aorta using flow-sensitive 4D CMR. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2012, 14:84.
179. De Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE, Robicsek F, Gardner TJ et al.: Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: Clinical relevance to the Ross procedure. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1999, 118:588–596.
180. Bauer M, Meyer R, Bauer U, Goetze N, Lange PE, Hetzer R: [Relation of aortic wall alterations and ascending aorta diameter in patients with bicuspid aortic valve]. Zeitschrift für Kardiologie 2002, 91:818–24.
181. Matthias Bechtel JF, Noack F, Sayk F, Erasmi AW, Bartels C, Sievers H-H: Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. The Journal of heart valve disease 2003, 12:54–9; discussion 59–61.
182. García-Herrera CM, Atienza JM, Rojo FJ, Claes E, Guinea G V, Celentano DJ et al.: Mechanical behaviour and rupture of normal and pathological human ascending aortic wall. Medical & biological engineering & computing 2012, 50:559–66.
183. Avanzini A, Battini D, Bagozzi L, Bisleri G: Biomechanical evaluation of ascending aortic aneurysms. BioMed Research International 2014.
184. Mattace-Raso FUS, Van Der Cammen TJM, Hofman A, Van Popele NM, Bos ML, Schalekamp M a DH et al.: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. Circulation 2006, 113:657–663.
185. Teixeira R, Monteiro R, Baptista R, Barbosa A, Leite L, Ribeiro M et al.: Circumferential vascular strain rate to estimate vascular load in aortic stenosis: a speckle tracking echocardiography study. The international journal of cardiovascular imaging 2015.

186. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. European heart journal 1990, 11:990–6.
187. Nemes A, Geleijnse ML, Sluiter W, Vydt TCG, Soliman OII, van Dalen BM et al.: Aortic distensibility alterations in adults with m.3243A>G MELAS gene mutation. Swiss medical weekly 2009, 139:117–20.

# DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTI DARBAI

1. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Mizarienė, Vaida; Karaliūtė, Rasa; Lesauskaitė, Vaiva; Verseckaitė, Raimonda. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography for evaluation of dilative ascending aorta biomechanics// BMC cardiovascular disorders. London: BioMed Central. 2017, vol. 17, no. 1, p. 1-11.
2. Biesevičienė, Monika; Lesauskaitė, Vaiva; Vaškelytė, Jolanta Justina; Mizarienė, Vaida; Vasiljevaitė, Kristina; Šepetienė, Ramunė. Krūtinės aortos dilatacija – genetinių rizikos veiksnių paieška ir sąsajos su aortos biomechanikos rodikliais// Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. Kaunas: Vitae Litera. 2017, t. 21, Nr. 4.

**Kitos publikacijos**

1. Ereminienė, Eglė; Benetis, Rimantas; Žaliūnas, Remigijus; Biesevičienė, Monika. Giant cell aortitis of the ascending aorta without signs and symptoms of systemic vasculitis// Journal of rare cardiovascular diseases. Kraków: Fundacja „Dla Serca w Krakowie". 2012, vol. 1, no. 1, p. 10-12.
2. Biesevičienė, Monika. Krūtinės aortos dilatacijos klasifikacija, priežastys ir etiologija / Monika Biesevičienė // Kardiologijos praktika. Kaunas: UAB „Kardiologijos projektai". 2015, Nr. 2, p. 40-41.

**Konferencijos, kuriose skelbti mokslinio darbo rezultatai**

**Pranešimai**

1. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Lesauskaitė, Vaiva; Mizarienė, Vaida; Kuprytė, Milda; Jonkaitienė, Regina; Verseckaitė, Raimonda. A Dilative pathology of ascending aorta: interfaces between histological and echocardiographical features// European Heart Journal Cardiovascular Imaging: Abstracts Supplement: Abstracts of EUROECHO 2016 The Twentieth Annual Meeting of the European Association of Echocardiography: 7–10 December 2016, Leipzig, Germany / European Society of Cardiology; Editor-In-Chief G. Maurer. Oxford: Oxford University Press. (Poster session Aortic atherosclerosis.). 2016, vol. 17, suppl. 2, December, p. ii153-ii153, no. P789.

2. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Lesauskaitė, Vaiva; Mizarienė, Vaida; Kuprytė, Milda; Jonkaitienė, Regina. Kylančiosios aortos dilatacinė patologija: histologinių, echokardiografinių ir biomechaninių požymių sąsajos// IX nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“: konferencijos tezių knyga: 2016 balandžio 13 d. Kaunas / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; [Konferencijos mokslinis komitetas: Vaiva Lesauskaitė, Ingrida Ulozienė, Andrius Macas ir kt.]. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2016. (Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos bei visuomenės sveikata.), p. 35-36.
3. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Mizarienė, Vaida; Lesauskaitė, Vaiva; Karaliūtė, Rasa. Krūtinės aortos dilatacijos rizikos veiksniai// VIII nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“: konferencijos pranešimų tezės [skirta] Pasaulinei sveikatos dienai paminėti, kuri minima balandžio 7-ąją. Šių metų tema – „Maisto sauga“: 2015 m. balandžio 10 d, Kaunas / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. [LSMU Doktorantų taryba. LSMU Mokslo centras. LSMU Mokslo fondas; Org. Vaiva Lesauskaitė]. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2015. (Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos.), p. 97-99.
4. Biesevičienė, Monika; Ereminienė, Eglė. Gigantinių ląstelių arteritas ir kylančiosios aortos pažeidimas nesant sisteminio vaskulito požymių ir simptomų// Kardiologijos praktika: Kauno krašto kardiologų draugijos konferencija „Retos širdies ir kraujagyslių ligos: nuo klasifikacijos iki klinikinių atvejų“: 2014 m. rugsėjo mėn. 30 d. Kauno krašto kardiologų draugija ir LSMU Medicinos akademijos Kardiologijos klinika: konferencijos pranešimų tezės/klinikiniai atvejai / Kauno krašto kardiologų draugija. Kaunas: UAB „Kardiologijos projektai“. (Pranešimų tezės/Klinikiniai atvejai.). ISSN 1648-8105. 2014, Nr. 4, p. 8-11: pav.

**Kitos publikacijos**

1. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Lesauskaitė, Vaiva; Mizarienė, Vaida; Kuprytė, Milda; Jonkaitienė, Regina; Verseckaitė, Raimonda. A Dilative pathology of ascending aorta: interfaces between histological and echocardiographical features// European Heart Journal Cardiovascular Imaging: Abstracts Supplement: Abstracts of EUROECHO 2016 The Twentieth Annual Meeting of the European Association of Echocardiography: 7-10 December 2016, Leipzig, Germany / European Society of Cardiology; Editor-

In-Chief G. Maurer. Oxford: Oxford University Press. (Poster session Aortic atherosclerosis.). 2016, vol. 17, suppl. 2, December, p. ii153-ii153, no. P789.
2. Biesevičienė, Monika; Mizarienė, Vaida; Vaškelytė, Jolanta Justina; Lesauskaitė, Vaiva; Šepetienė, Ramunė. Interfaces between FBN1 gene polymorphism and biomechanical parameters estimated by speckletracking echocardiography of dilative pathology of ascending aorta// European Heart Journal Cardiovascular Imaging: Abstracts Supplement: Abstracts of EUROECHO 2016 The Twentieth Annual Meeting of the European Association of Echocardiography: 7-10 December 2016, Leipzig, Germany / European Society of Cardiology; Editor-In-Chief G. Maurer. Oxford: Oxford University Press. (Poster session Aortic atherosclerosis.). 2016, vol. 17, suppl. 2, December, p. ii139-ii139, no. P685.
3. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Lesauskaitė, Vaiva; Mizarienė, Vaida; Kuprytė, Milda; Jonkaitienė, Regina. Kylančiosios aortos dilatacinė patologija: histologinių, echokardiografinių ir biomechaninių požymių sąsajos// IX nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“: konferencijos tezių knyga: 2016 balandžio 13 d. Kaunas / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; [Konferencijos mokslinis komitetas: Vaiva Lesauskaitė, Ingrida Ulozienė, Andrius Macas ir kt.]. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2016. (Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos bei visuomenės sveikata.), p. 35-36.
4. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Mizarienė, Vaida; Lesauskaitė, Vaiva; Karaliūtė, Rasa. Krūtinės aortos dilatacijos rizikos veiksniai// VIII nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“: konferencijos pranešimų tezės [skirta] Pasaulinei sveikatos dienai paminėti, kuri minima balandžio 7-ąją. Šių metų tema – „Maisto sauga“: 2015 m. balandžio 10 d, Kaunas / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. [LSMU Doktorantų taryba. LSMU Mokslo centras. LSMU Mokslo fondas; Org. Vaiva Lesauskaitė]. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2015. (Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos.), p. 97-99.
5. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Lesauskaitė, Vaiva; Mizarienė, Vaida; Karaliūtė, Rasa; Verseckaitė, Raimonda; Jonkaitienė, Regina. Mechanical and histological interfaces of a dilative ascending aorta// European heart journal supplements: ESC Congress 2015: London, United Kingdom, 29 August-2 September 2015: Abstracts / European Society of Cardiology; Editor-In-Chief Thomas F. Lüscher [et al.]. Oxford: Oxford University Press.

(Miscellaneous II / Mediators of atherosclerosis.). 2015, vol. 36, iss. suppl. 1, August, p. 89-90, no. P636.
6. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Lesauskaitė, Vaiva; Mizarienė, Vaida; Verseckaitė, Raimonda; Karaliūtė, Rasa; Vasiljevaitė, Kristina; Legotaite, Gabrielė. Mechanical properties of the ascending aorta by speckle-tracking echocardiography// Journal of Hypertension [elektroninis išteklius]: 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection: June 12-15, 2015, Milan, Italy / European Society of Hypertension (ESH). London, England: Lippincott Williams & Wilkins. (Posters' Session 20.), vol. 33, e-suppl. 1, p. e313-e313, no. p.20.23.
7. Biesevičienė, Monika; Vaškelytė, Jolanta Justina; Mizarienė, Vaida; Lesauskaitė, Vaiva; Verseckaitė, Raimonda; Karaliūtė, Rasa; Jonkaitienė, Regina. Parameters of speckle-tracking echocardiography and biomechanical values of a dilative ascending aorta// European heart journal cardiovascular Imaging (EHJCI): The Nineteenth Annual Meeting of the European Association of Echocardiography: 2-5 December 2015, Seville / Editor-In-Chief G. Maurer. Oxford: Oxford University Press. (Abstracts.). 2015, vol. 16, suppl. 2, p. ii103-ii104, no. P653: lent.
8. Biesevičienė, Monika; Ereminienė, Eglė. Gigantinių ląstelių arteritas ir kylančiosios aortos pažeidimas nesant sisteminio vaskulito požymių ir simptomų// Kardiologijos praktika: Kauno krašto kardiologų draugijos konferencija „Retos širdies ir kraujagyslių ligos: nuo klasifikacijos iki klinikinių atvejų": 2014 m. rugsėjo mėn. 30 d. Kauno krašto kardiologų draugija ir LSMU Medicinos akademijos Kardiologijos klinika: konferencijos pranešimų tezės/klinikiniai atvejai / Kauno krašto kardiologų draugija. Kaunas: UAB „Kardiologijos projektai". (Pranešimų tezės/Klinikiniai atvejai.). 2014, Nr. 4, p. 8-11: pav.
9. Mizarienė, Vaida; Biesevičienė, Monika; Karaliūtė, Rasa; Verseckaitė, Raimonda; Vaškelytė, Jolanta Justina; Lesauskaitė, Vaiva. Mechanical properties of the aorta by speckle-tracking echocardiography// European heart journal cardiovascular imaging: Issue supplement: Abstracts of EUROECHO 2014: The Eighteenth Annual Meeting of the European Association of Echocardiography, a registered branch of the ESC: 3–6 December 2014, Vienna, Austria / European Society of Cardiology; Editor-in-Chief: Gerald Maurer. Oxford: Oxford University Press. (Poster Session 3.). 2014, vol. 15, suppl. 2, p. ii112, no. P624: lent.

Bieseviciene et al. BMC Cardiovascular Disorders (2017) 17:27
DOI 10.1186/s12872-016-0434-9

BMC Cardiovascular Disorders

RESEARCH ARTICLE Open Access

# Two-dimensional speckle-tracking echocardiography for evaluation of dilative ascending aorta biomechanics

Monika Bieseviciene[1*], Jolanta Justina Vaskelyte[1], Vaida Mizariene[1], Rasa Karaliute[1], Vaiva Lesauskaite[2] and Raimonda Verseckaite[1]

**Abstract**

**Background:** Two-dimensional (2D) echocardiography is one of the most feasible, noninvasive methods for assessing the aortic diameter and biomechanical changes. We studied possible interfaces between noninvasive biomechanical and speckle-tracking (ST) echocardiographic data from dilated aortas.

**Methods:** Altogether, 44 patients with dilative pathology of ascending aorta (DPAA) were compared with subjects without ascending aortic dilation (diameter <40 mm). DPAA patients formed two groups based on diameter size: group 1, ≤45 mm diameter; group 2, >45 mm. Conventional and 2D-ST echocardiography were performed to evaluate peak longitudinal strain (LS), longitudinal (LD) and transverse (TD) displacement, and longitudinal velocity (VL). Aortic strain, distensibility, elastic modulus, stiffness index β of Valsalva sinuses and ascending aorta were also evaluated. SPSS version 20 was used for all analyses.

**Results:** All linear diameters of the ascending aorta were increased in group 2 (>45 mm diameter) ($p < 0.05$). LD of the anterior aortic wall ($p < 0.05$) and TD of both aortic walls ($p < 0.001$) were least in group 2. VL of the posterior and anterior walls diminished in group 2 ($p = 0.01$). Aortic strain and distensibility were least ($p = 0.028$ and $p = 0.001$, respectively) and elastic modulus and stiffness index β values were greatest in group 2, although without statistical significance.

**Conclusions:** Ascending aortas of both DPAA groups had reduced elasticity and increased stiffness. The greatest changes in biomechanical parameters occurred in ascending aortas >45 mm. Longitudinal ascending aortic wall motion was mostly impaired in patients with aortas >45 mm (i.e., anterior aortic wall LD, VL of the posterior and anterior walls. TD of the posterior and anterior aortic walls was significantly lower in >45 mm aortic diameter patients. TD of 5.2 mm could predict aortic dilation >45 mm (area under the curve 0.76, $p < 0.001$, confidence interval 0.65–0.87; sensitivity 87%; specificity 63%). Greater aortic dilation is associated with reduced aortic stiffness parameters and increased elastic modulus and stiffness index β. Lower LD and LS were associated with less aortic strain and distensibility. There were no significant differences in 2D-ST echocardiographic or stiffness parameters between patients with tricuspid or bicuspid aortic valves.

**Keywords:** Ascending aorta, Biomechanics of aorta, Speckle-tracking echocardiography, Stiffness

* Correspondence: monika.bieseviciene@gmail.com
[1]Department of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių Str. 2, Kaunas 50009, Lithuania
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Aortic dilation is the most frequent pathology of the ascending aorta and a well-known risk factor for dissection. An aneurysm has been defined as localized dilation of an artery, with at least a 50% increase in the diameter compared with the expected normal diameter. Because of the increased risk of aortic dissection, surgical repair is recommended for patients with an ascending aorta aneurysm [1].

According to the 2014 European Society of Cardiology guidelines on the diagnosis and treatment of aortic disease, surgery is indicated for an aortic root aneurysm in the following patients: those with Marfan syndrome (IC class) with a maximum aortic diameter of 50 mm; those with Marfan syndrome with a 45 mm aortic diameter and risk factors; those with a 50 mm aortic diameter, a bicuspid valve, and risk factors; those with a 55 mm aortic diameter and no elastopathy [2].

The possibility of defining biomechanical properties of an aortic wall more precisely has increased in recent years, which could help improve our understanding of aortic wall properties and the potential risk for rupture [3]. Two-dimensional (2D) echocardiography is one of the most feasible and the oldest method for diagnosing this pathology. More precisely, it can be used not only for diameter assessment but also for noninvasive measurement of biomechanical changes in the aorta.

Arterial stiffness parameters (e.g., distensibility, stiffness β, an elastic modulus, aortic strain) can also be evaluated by 2D echocardiography. Arterial stiffness is one of the earliest detectable manifestations of adverse structural and functional changes in the vessel wall [4]. Arterial stiffness, which increases with age [5], is an important predictor of cardiovascular morbidity and mortality [6]. Changes in arterial stiffness may have global consequences (i.e., affecting the whole arterial system, such as age-related stiffening). Changes could also be more localized, however, as in the case of arterial pathology (e.g., an aortic aneurysm) [7].

A novel method—2D speckle-tracking echocardiography (2D-ST)—is a bedside approach to assessing human aortic wall strain and motion. Up to now there have been few data available regarding the use of 2D-ST echocardiography for evaluating the ascending aorta.

2D-ST echocardiography is able to identify specific acoustic markers (i.e., speckles) in grey-scale images and track them frame-by-frame throughout the cardiac cycle. The results enable independent calculations of motion and deformation variables, such as velocity, displacement, strain (e), and strain rate [8, 9].

We therefore investigated the elastic and mechanical properties of the ascending aorta using the novel 2D-ST method. The aim was to find interfaces between noninvasively measured biomechanical data from a dilated aorta using different echocardiographic techniques.

## Methods

### Study population

The current study included 44 patients with dilative pathology of the ascending aorta (DPAA; 78.3% men; mean age 55.41 ± 14.69 years) and 53 controls (51.9% men; mean age 58.64 ± 7.50 years). The control group consisted of subjects without ascending aorta dilation (diameter >40 mm). The DPAA group was subdivided into two groups according to the diameter of the ascending aorta: group 1, ≤45 mm diameter; group 2, >45 mm.

All DPAA patients were treated in the Cardiology Department at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences during 2012–2014. Inclusion criteria were an ascending aorta or sinus dilation ≥40 mm with or without aortic valve pathology, good-quality echocardiographic images, sinus rhythm, and the absence of hemodynamically significant coronary artery disease shown by coronary angiography (stenosis <50%). We excluded patients with acute aortic syndrome, aortic coarctation, an implanted pacemaker, atrial fibrillation/flutter, and/or a history of coronary artery bypass surgery.

Clinical evaluation and 2D and 2D-ST echocardiography were performed prior to cardiac surgery. All participants gave their informed written consent, and the Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee approved the study (ref. number BE-2-12).

### 2D and 2D-ST echocardiography

Both conventional (2D) and 2D-ST echocardiography were performed using a Vivid 7 (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrasonography machine with a M3S probe. M-mode, 2D, Doppler, and 2D-ST echocardiography examinations were performed to obtain standard parasternal and apical views. To minimize the variability of measurements, all echo/Doppler evaluations were performed and analyzed by a single physician. The linear data were measured and averaged over three heartbeats. The diameters of the heart chambers and aortic diameters were measured according to the last published guidelines for cardiac chamber quantification in adults. The left ventricular (LV) volumes and ejection fractions were calculated from apical two- and four-chamber views using the biplane Simpson's disc summation method. Aortic diameters were measured as absolute values and as values indexed to the body surface area. The aortic diameters ratio was determined as ratio of the observed diameter to expected diameter [10].

For the aortic 2D-ST analysis, tissue harmonic images were used. The mean frame rate was adjusted to 50–90 frames per second, and the cine-loop of three consecutive heartbeats was stored and transferred to a workstation for off-line ST analysis (EchoPac PC; GE Vingmed). Before analysis, the timing of an aortic valve and a mitral valve opening and closing was assessed using pulsed-

wave Doppler recordings of aortic and transmitral flow, respectively.

The echocardiographic images of the ascending aorta were obtained from the long-axis parasternal view. The shortest distance from the aortic annulus with good visibility was 3 cm. Manual tracing of the inner contour of the aortic root and the proximal ascending aorta was performed during systole. Dedicated software tracked the contour on all other frames automatically. Because the tracking software was created for use in the left ventricle, we used the two-chamber analysis option and then changed the six segments to four, thus dividing the aortic wall into four segments: anterior sinus, anterior ascending aorta, posterior sinus, posterior ascending aorta. For the aortic evaluation, we excluded the "LV apical segment" analysis. After manual correction of the region of interest, correct tracking was verified.

We then evaluated the peak longitudinal strain (LS), which is considered the change in segment length/resting segment length—i.e., deformation of an object relative to its original length (a dimensionless ratio expressed as a percent); longitudinal (LD) and transverse (TD) displacements, defined as a change in the position of an object; and longitudinal velocity (VL), displacement of an object per time unit—of the Valsalva sinuses and the ascending part of the aorta (Fig. 1).

For all of the subjects, arterial blood pressure was measured using a sphygmomanometer at the brachial artery. Aortic stiffness describes the elastic resistance that the aorta sets against distension [7]. The parameters of the ascending aorta stiffness and elasticity were calculated using previously described formulas [11, 12].

Aortic diameter change (mm): SD – DD
Aortic strain: (SD – DD)/DD
Aortic distensibility: 2 × (change in aortic diameter)/(diastolic aortic diameter) × (change in aortic pressure)
Elastic modulus: (SBP – DBP)/strain
Stiffness index β: ln (SBP/DBP)/strain

where DD is the diastolic aortic diameter, SD is the systolic aortic diameter, DBP is the diastolic blood pressure, SBP is the systolic blood pressure, and ln is a natural logarithm.

### Statistical analysis

SPSS version 20 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for all data analyses. The continuous variables are expressed as the mean ± standard deviation (SD). Normal distribution of the continuous values was assessed by the Kolmogorov – Smirnov test. The categorical variables are expressed as absolute numbers and percentages. The statistical test used

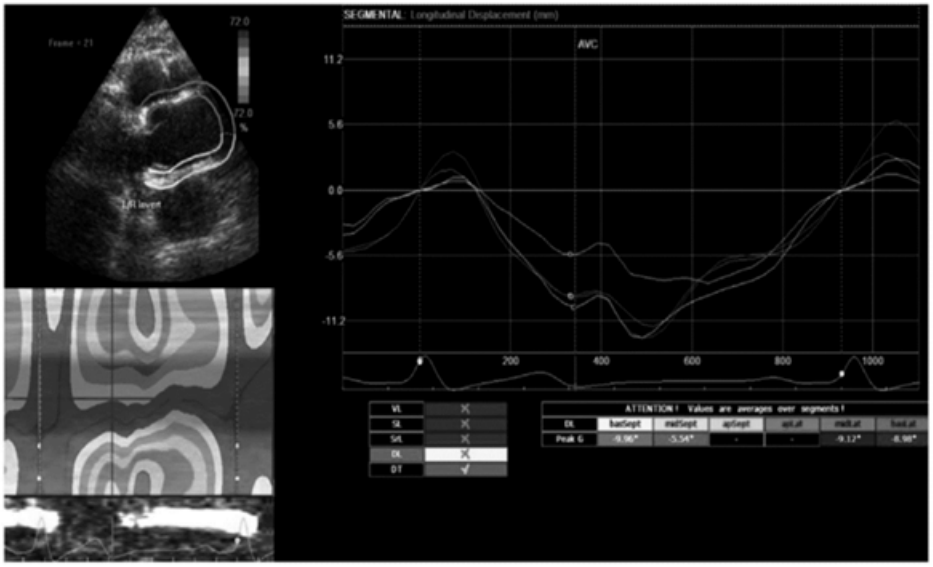



**Fig. 1** Example parasternal long axis view of a two-dimensional speckle-tracking echocardiographic image of longitudinal displacement of the ascending aorta

in these cases was the $\chi^2$ test. The means were compared using the two-tailed unpaired Student test or Mann–Whitney test. The relation between the variables was estimated using Pearson's correlation (r). A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the sensitivity and specificity of strains for predicting a dilated aorta. A value of $p < 0.05$ was regarded as indicating statistical significance.

## Results

The demographic, clinical, and conventional echocardiographic data of the study groups are shown in Tables 1 and 2. More men were enrolled in the study, but there were no differences between the sex distribution, age, or body surface area in the groups. More hypertensive patients (89.3%) were included in group 2 than in group 1 or the controls. Systolic blood pressure was highest in group 2, and diastolic blood pressure was highest in the controls.

The LV diameters did not differ between the DPAA groups but were significantly smaller in the controls. Statistically significantly larger LV ejection fractions were observed in group 1 and the controls. The linear absolute and indexed values of diameters of the ascending aorta were largest in group 2.

There were no aortic valves with hemodynamically significant stenosis or insufficiency in the control group. In contrast, severe aortic stenosis was diagnosed in 6.2% of patients in group 1 and in 15.4% in group 2. Overall, 50% of group 1 and 53.8% of group 2 patients had severe aortic insufficiency. There was no difference in the frequency of aortic regurgitation between the two DPAA groups. All of the control patients had an anatomically tricuspid aortic valve, whereas 62.5% of group 1 patients and 30.4% of group 2 patients had a bicuspid aortic valve (BAV) ($p < 0.04$). The2D-ST echocardiographic parameters of the ascending aorta of the study groups are shown in Table 2. 2D-ST echocardiographic parameters of the ascending aorta of the study groups are shown in Table 2. The 2D-ST echocardiographic parameters of the ascending aorta of the study groups are shown in Table 3.

The LD of an anterior aortic wall (both the sinus and ascending part) was greatest in group 1. Group 2 had significantly less LD of the anterior aortic wall than the controls or group 1. There was no statistically significant difference between the LD values of a posterior wall among the groups, but there was a tendency toward lower values in group 2 than in the controls or group 1.

Both the anterior and posterior walls of the ascending aorta during systole had statistically significantly greater TD in group 1 and the control group than in group 2. The largest TD of the posterior wall was recorded in group 1.

There was a tendency toward greater LD and TD values for the anterior aortic wall than the posterior wall in both DPAA groups. The largest LD values were observed in an anterior sinus segment and the smallest in the posterior aorta. In contrast, the least TD was seen in the aortic posterior sinus and the most in the anterior sinus.

**Table 1** Demographic and clinical data for the study population

| Parameter | Controls | Diameter of ascending aorta | | *p* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Group 1 (≤45 mm) | Group 2 (>45 mm) | Controls vs. group 1 | Controls vs. group 2 | Group 1 vs. group 2 |
| Age (years) | 58.2 ± 7.1 | 52.9 ± 13.8 | 60.1 ± 12.2 | NS | NS | NS |
| Sex (F/M) (%) | 43.3/56.7 | 18.8/81.2 | 25.0/75.0 | NS | NS | NS |
| Body surface area ($m^2$) | 1.91 ± 0.2 | 2.01 ± 0.2 | 2.0 ± 0.2 | NS | NS | NS |
| Arterial hypertension (%) | 65.2 | 60.0 | 89.3 | NS | 0.02 | 0.02 |
| Blood pressure (mmHg) | | | | | | |
| Systolic | 134.6 ± 13.7 | 138.8 ± 17.7 | 145.8 ± 23.5 | NS | 0.01 | NS |
| Diastolic | 84.1 ± 9.6 | 73.4 ± 13.0 | 78.8 ± 11.8 | 0.003 | 0.03 | NS |
| Antihypertensive Rx (%) | | | | | | |
| β-Blockers | 25.5 | 85.7 | 77.8 | <0.05 | 0.001 | NS |
| ACE-I | 22.0 | 64.3 | 55.6 | <0.05 | 0.002 | NS |
| ARB | 17.6 | 7.7 | 18.5 | NS | NS | NS |
| Smokers (%) | 28.8 | 0 | 7.4 | <0.05 | 0.02 | NS |
| Aortic valve pathology (%) | | | | | | |
| Aortic valve insufficiency | 0 | 50.0 | 53.8 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Stenosis | 0 | 6.2 | 15.4 | NS | 0.002 | NS |
| Bicuspid | 0 | 62.5 | 30.4 | 0.001 | 0.001 | 0.04 |

*ACE-I* angiotensin-converting enzyme inhibitors, *ARB* angiotensin receptor blockers, *NS* not significant, *Rx* treatment, Values are mean (SD) unless otherwise indicated

**Table 2** Conventional echocardiographic data for the study population

| Parameter | Controls | Diameter of ascending aorta | | p | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Group 1 (≤45 mm) | Group 2 (>45 mm) | Controls vs. group 1 | Controls vs. group 2 | Group 1 vs. group 2 |
| LV diastolic diameter (mm) | 46.9 ± 4.6 | 55.9 ± 7.3 | 55.3 ± 8.9 | <0.001 | <0.001 | NS |
| LVEDDi (mm/m$^2$) | 24.1 ± 2.2 | 28.0 ± 3.9 | 27.5 ± 4.2 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Interventricular septum (mm) | 10.7 ± 1.5 | 12.5 ± 1.6 | 13.5 ± 2.3 | <0.001 | <0.001 | NS |
| LV posterior wall (mm) | 10.1 ± 1.4 | 11.1 ± 1.5 | 11.9 ± 2.0 | 0.02 | <0.001 | NS |
| LV ejection fraction (%) | 57.2 ± 2.1 | 54.6 ± 3.4 | 50.2 ± 8.9 | NS | <0.05 | 0.029 |
| Ascending aorta diameter (mm) | | | | | | |
| Aortic annulus | 22.5 ± 3.2 | 27.8 ± 3.2 | 26.5 ± 2.8 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Sinus at Valsalva level | 35.0 ± 3.6 | 44.8 ± 7.6 | 47.2 ± 8.2 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Sinotubular junction | 30.2 ± 3.1 | 37.6 ± 5.3 | 43.1 ± 8.8 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Ascending aorta in end-diastole | 33.9 ± 3.3 | 42.8 ± 2.8 | 53.2 ± 6.0 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Cross sectional area in systole | 8.6 ± 1.6 | 14.5 ± 1.7 | 21.7 ± 6.7 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Cross sectional area in diastole | 7.7 ± 1.5 | 12.8 ± 1.6 | 19.9 ± 6.3 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Aortic diameter/BSA (mm/m$^2$) | | | | | | |
| Aortic annulus | 11.6 ± 1.7 | 13.8 ± 1.5 | 13.4 ± 1.4 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Sinus at Valsalva | 18.2 ± 1.9 | 22.2 ± 2.9 | 23.5 ± 3.6 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Sinotubular junction | 15.6 ± 1.5 | 18.6 ± 1.5 | 21.7 ± 4.0 | <0.001 | <0.001 | 0.01 |
| Ascending aorta in end-diastole | 17.3 ± 1.7 | 21.5 ± 2.8 | 27.0 ± 5.5 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Aortic diameter index (ratio): observed/expected values | | | | | | |
| Aortic annulus | 0.89 ± 0.1 | 1.0 ± 0.1 | 1.02 ± 0.1 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Sinus at Valsalva level | 1.0 ± 0.1 | 1.29 ± 0.2 | 1.35 ± 0.2 | <0.001 | <0.001 | NS |
| Sinotubular junction | 1.0 ± 0.1 | 1.24 ± 0.1 | 1.44 ± 0.2 | <0.001 | <0.001 | 0.01 |
| Ascending aorta in end-diastole | 1.1 ± 0.1 | 1.4 ± 0.2 | 1.76 ± 0.3 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

*BSA* body surface area, *LV* left ventricular, *LVEDDi* left ventricular end-diastolic diameter index, Values are mean (SD) unless otherwise indicated

There was a tendency toward lower LS in group 2, although the differences were not statistically significant. Interestingly, the LS in group 1was highest in the aortic posterior sinus and anterior ascending aorta segments compared with those of the controls but without statistical significance.

VL values for the anterior aortic wall were statistically significantly lower in group 2 than in group 1 and were lower than the control values without a significant difference. In contrast, the posterior aortic wall had lower VL values than the controls. VL values in the anterior sinus were greatest in group 1.

After excluding patients with severe aortic stenosis and severe aortic insufficiency from the analysis, we obtained similar results. There were no differences in the 2D-ST mechanical parameters between the controls and group 1. Less LD and TD of the anterior aortic wall and lower VL of the posterior sinus was found in group 2 than in the controls ($p < 0.05$). Lower LD values were found in the anterior aortic wall of the group 2 than in group 1 ($p < 0.05$).

We analyzed 2D-ST echocardiographic and stiffness parameters (aortic strain, elastic modulus, stiffness index β, distensibility) between patients with tricuspid or BAVs in both DPAA groups. No significant differences were found. Only LS of the aortic posterior sinus was higher in the BAV population ($8.9 \pm 10.4$ vs. $18.8 \pm 14.4$, $p = 0.02$) (Table 4). The biomechanical aortic parameters (strain, distensibility) were reduced in group 2 compared with those in the controls and group 1. The elastic modulus and stiffness index β values were higher in group 2 than in the controls but without a statistically significant difference (Table 5).

Correlations between the 2D-ST echocardiographic results and the arterial biomechanical parameters of the ascending aorta were calculated for the whole patient population. The LD of both the anterior and posterior aortic walls had a negative correlation with the aortic strain ($r = -0.267$ and $r = -0.211$). LD values were mathematically negative, and the lower LD was associated with less aortic strain.

Less aortic distensibility was associated with reduced LD and LS of the anterior aortic wall. The lower the LD of the anterior aortic wall, the worse was the estimated aortic distensibility.

**Table 3** Speckle-tracking echocardiographic parameters of the ascending aorta

| Parameter | | Diameter of ascending aorta | | *p* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Controls | Group 1 (≤45 mm) | Group 2 (>45 mm) | Controls vs. group 1 | Controls vs. group 2 | Group 1 vs. group 2 |
| Longitudinal displacement (mm) | | | | | | |
| Aortic posterior sinus | −5.3 ± 4.0 | −6.2 ± 4.4 | −4.3 ± 3.7 | NS | NS | NS |
| Posterior ascending aorta | −3.3 ± 3.1 | −2.6 ± 4.4 | −3.3 ± 3.0 | NS | NS | NS |
| Anterior ascending aorta | −9.8 ± 4.3 | −11.5 ± 5.3 | −6.8 ± 5.3 | NS | 0.01 | 0.018 |
| Aortic anterior sinus | −11.7 ± 6.1 | −13.9 ± 6.5 | −9.6 ± 5.2 | NS | NS | 0.04 |
| Aortic PW | −4.3 ± 3.4 | −4.4 ± 4.1 | −3.7 ± 2.8 | NS | NS | NS |
| Aortic AW | −10.7 ± 4.9 | −12.7 ± 5.7 | −8.2 ± 4.8 | NS | 0.042 | 0.02 |
| Transverse displacement (mm) | | | | | | |
| Aortic posterior sinus | 5.7 ± 2.0 | 3.8 ± 3.0 | 3.6 ± 2.0 | 0.009 | <0.001 | NS |
| Posterior ascending aorta | 5.4 ± 1.9 | 6.5 ± 3.0 | 4.0 ± 1.8 | NS | 0.002 | 0.003 |
| Anterior ascending aorta | −5.6 ± 1.9 | −5.7 ± 2.0 | −3.9 ± 3.1 | NS | 0.01 | NS |
| Aortic anterior sinus | −8.8 ± 2.2 | −9.5 ± 2.6 | −6.3 ± 4.1 | NS | 0.01 | 0.02 |
| Aortic PW | 5.6 ± 1.7 | 6.2 ± 2.1 | 3.8 ± 1.8 | NS | <0.001 | 0.002 |
| Aortic AW | −7.2 ± 2.0 | −6.8 ± 2.5 | −5.4 ± 2.9 | NS | 0.003 | NS |
| Longitudinal strain (%) | | | | | | |
| Aortic posterior sinus | 18.9 ± 19.1 | 19.8 ± 10.3 | 13.8 ± 16.4 | NS | NS | NS |
| Posterior ascending aorta | 17.8 ± 13.8 | 17.6 ± 14.6 | 13.54 ± 9.9 | NS | NS | NS |
| Anterior ascending aorta | 23.0 ± 17.6 | 29.0 ± 17.1 | 19.5 ± 10.9 | NS | NS | NS |
| Aortic anterior sinus | 12.5 ± 16.5 | 10.0 ± 13.4 | 11.8 ± 18.9 | NS | NS | NS |
| Aortic PW | 18.4 ± 15.1 | 18.4 ± 9.6 | 13.9 ± 12.1 | NS | NS | NS |
| Aortic AW | 17.6 ± 15.6 | 19.3 ± 11.7 | 14.8 ± 14.2 | NS | NS | NS |
| Longitudinal velocity (cm/s) | | | | | | |
| Aortic posterior sinus | −7.6 ± 2.0 | −6.3 ± 2.9 | −5.9 ± 2.5 | NS | 0.002 | NS |
| Posterior ascending aorta | −5.9 ± 2.0 | −6.1 ± 2.9 | −5.4 ± 2.1 | NS | NS | NS |
| Anterior ascending aorta | −5.6 ± 1.8 | −6.4 ± 1.8 | −4.8 ± 1.4 | NS | NS | 0.009 |
| Anterior sinus | −5.0 ± 2.0 | −5.8 ± 1.9 | −4.3 ± 2.3 | NS | NS | NS |
| Aortic PW | −6.8 ± 1.7 | −6.2 ± 2.0 | −5.6 ± 1.7 | NS | 0.01 | NS |
| Aortic AW | −5.3 ± 1.6 | −6.1 ± 1.7 | −4.5 ± 1.5 | NS | NS | 0.01 |

*AW* anterior wall, *PW* posterior wall, *TD* transverse displacement, Values are mean (SD) unless otherwise indicated

The LS of the anterior aortic wall directly correlated positively with aortic strain and distensibility: the lower the LS, the lower were the aortic strain and distensibility (respectively, $r = 0.22$ and $r = 0.283$). No correlations between the VL and the stiffness parameters of the ascending aorta were observed (Table 6).

Because the 2D-ST-derived aortic wall motion parameters were higher in group 1 patients, the correlation between these parameters and the aortic diameters (including patients from both DPAA groups) were analyzed. The results are shown in Table 7. Negative correlations were found between the aortic dimensions and wall motion. That is, the higher/greater aortic dimensions were associated with reduced absolute values of the LD and TD of the posterior aortic wall and reduced LS of both the anterior and posterior aortic walls.

ROC analysis showed that a value of 5.2 mm for TD of the posterior aortic wall [area under the curve (AUC) 0.76, $p < 0.001$, confidence interval (CI) 0.65–0.87; sensitivity 87%; specificity 63%] predicted aortic dilation >45 mm (Fig. 2).

## Discussion

For a long time, the most important determinant of ascending aorta rupture was the size of the aneurysm [13, 14]. More recent data, however, indicate that the absolute size may not be the only factor. Less aortic dilation may lead to dissection, whereas a larger aneurysm

**Table 4** Comparison of echocardiographic and stiffness parameters between patients with tricuspid or bicuspid aortic valves in the two DPAA groups

| Parameter | Tricuspid aortic valve | Bicuspid aortic valve | *p* |
|---|---|---|---|
| Aortic annulus (mm) | 26.3 ± 2.8 | 28.4 ± 3.8 | NS |
| Sinus at Valsalva level (mm) | 48.9 ± 9.6 | 43.8 ± 6.5 | NS |
| Sinotubular junction (mm) | 43.8 ± 8.5 | 38.5 ± 4.9 | 0.02 |
| Ascending aorta in end-diastole (mm) | 50.8 ± 7.4 | 46.0 ± 5.0 | 0.02 |
| Aortic annulus ($mm/m^2$) | 13.6 ± 1.4 | 14.2 ± 1.3 | NS |
| Sinus at Valsalva level ($mm/m^2$) | 25.2 ± 5.0 | 22.0 ± 2.9 | 0.02 |
| Sinotubular junction ($mm/m^2$) | 22.6 ± 4.3 | 19.3 ± 2.4 | 0.004 |
| Ascending aorta in end-diastole ($mm/m^2$) | 26.6 ± 6.7 | 23.2 ± 3.1 | NS |
| 2D-ST echocardiographic parameters | | | |
| Longitudinal displacement (mm) | | | |
| Aortic posterior sinus | −4.6 ± 4.4 | −4.7 ± 3.5 | NS |
| Posterior ascending aorta | −3.5 ± 3.8 | −2.5 ± 3.1 | NS |
| Anterior ascending aorta | −6.7 ± 5.4 | −9.5 ± 5.0 | NS |
| Aortic anterior sinus | −10.0 ± 5.1 | −11.7 ± 5.6 | NS |
| Aortic PW | −4.0 ± 3.6 | −3.9 ± 2.9 | NS |
| Aortic AW | −8.3 ± 4.8 | −10.5 ± 5.1 | NS |
| Transverse displacement (mm) | | | |
| Aortic posterior sinus | 3.1 ± 2.4 | 4.0 ± 2.6 | NS |
| Posterior ascending aorta | 4.0 ± 3.2 | 5.4 ± 1.6 | NS |
| Anterior ascending aorta | −3.4 ± 2.9 | −4.8 ± 2.9 | NS |
| Aortic anterior sinus | −6.4 ± 4.2 | −7.7 ± 3.5 | NS |
| Aortic PW | 4.2 ± 2.7 | 4.8 ± 2.0 | NS |
| Aortic AW | −4.8 ± 2.5 | −6.3 ± 3.1 | NS |
| Longitudinal strain (%) | | | |
| Aortic posterior sinus | 8.9 ± 10.4 | 18.8 ± 14.4 | 0.02 |
| Posterior ascending aorta | 13.7 ± 11.4 | 15.1 ± 11.5 | NS |
| Anterior ascending aorta | 21.2 ± 11.3 | 24.8 ± 16.3 | NS |
| Aortic anterior sinus | 11.5 ± 20.9 | 10.9 ± 12.7 | NS |
| Aortic PW | 11.4 ± 9.3 | 16.9 ± 11.3 | NS |
| Aortic AW | 15.1 ± 14.0 | 17.8 ± 12.1 | NS |
| Longitudinal velocity (cm/s) | | | |
| Aortic posterior sinus | −5.9 ± 2.6 | −5.8 ± 2.6 | NS |
| Posterior ascending aorta | −5.6 ± 2.1 | −6.1 ± 3.0 | NS |
| Anterior ascending aorta | −5.2 ± 1.8 | 5.5 ± 1.3 | NS |
| Anterior sinus | −4.7 ± 2.2 | −4.8 ± 2.1 | NS |
| Aortic PW | −5.8 ± 1.7 | −6.0 ± 2.0 | NS |
| Aortic AW | −4.9 ± 1.8 | −5.2 ± 1.5 | NS |
| Arterial stiffness parameters | | | |
| Aortic diameter change (mm) | 2.5 ± 1.2 | 2.4 ± 1.4 | NS |
| Aortic strain (%) | 5.3 ± 2.8 | 5.6 ± 3.2 | NS |
| Elastic modulus (mmHg) | 19.8 ± 13.8 | 23.4 ± 29.6 | NS |
| Stiffness index β | 0.2 ± 0.1 | 0.2 ± 0.3 | NS |
| Aortic distensibility $(mmHg)^{-1}$ | 0.2 ± 0.1 | 0.2 ± 0.1 | NS |

*2D-ST* two-dimensional speckle tracking, *AW* anterior wall, *PW* posterior wall, Values are mean (SD) unless otherwise indicated

**Table 5** Arterial stiffness parameters of the ascending aorta estimated by echocardiography

| Parameter | Patient groups | | | p | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Controls | Group 1 (≤45 mm) | Group 2 (>45 mm) | Controls vs. group 1 | Controls vs. group 2 | Group 1 vs. group 2 |
| Aortic diameter change (mm) | 1.9 ± 1.3 | 2.6 ± 1.3 | 2.2 ± 1.2 | NS | NS | NS |
| Aortic strain (%) | 6.3 ± 4.8 | 6.6 ± 3.4 | 4.4 ± 2.4 | NS | 0.028 | 0.03 |
| Elastic modulus (mmHg) | 13.1 ± 11.9 | 14.2 ± 10.6 | 23.9 ± 24.2 | NS | NS | NS |
| Stiffness index β | 0.1 ± 0.1 | 0.1 ± 0.1 | 0.2 ± 0.3 | NS | NS | NS |
| Aortic distensibility ($mmHg^{-1}$) | 0.3 ± 0.3 | 0.2 ± 0.1 | 0.1 ± 0.1 | NS | 0.001 | NS |

Values are mean (SD) unless otherwise indicated

may remain stable. Thus, risk parameters for rupture, other than size, should be considered. Locally confined changes in aortic wall motion or an increase in local strain may be additional indicators [7].

Since 2008, 2D-ST studies have successfully assessed local aortic vascular wall properties [15]. We presented here a bedside approach to assessing human aortic wall biomechanics. We used the 2D strain imaging technique for evaluating LV myocardial strain and adapted it to imaging the ascending aorta. So far, we do not have sufficient data regarding the 2D-ST method for evaluating the ascending aorta to make definitive conclusions.

The main finding of our study was that the 2D-ST parameters of the ascending aorta were most impaired in patients with larger aortas (group 2, >45 mm aortic diameter). During systole, the ascending aorta stretches lengthwise, and all segments of the anterior aortic wall move forward from the aortic annulus. Longitudinal wall motion—i.e., LD of all of the anterior aortic wall and VL of both (anterior and posterior) walls—was diminished in group 2. There was a tendency toward lower LS values for both aortic walls in group 2. The TD of both aortic walls was also decreased in the larger-aorta group. Accordingly, LD of both aortic walls was greatest in group 1 (≤45 mm diameter).

Yurdakul et al. [16] demonstrated that the peak LS, the strain rate, and total LD values were significantly impaired in patients with BAVs, compared with the controls. In our study, only LS of the aortic posterior sinus was greater in the BAV population, with no significant difference between the other 2D-ST parameters. These results could have been influenced by the larger ascending aortic dimensions of tricuspid valve patients compared with those of the BAV patients. It seems that 2D-ST parameters are more dependent on the linear diameters of the aorta than on the type of aortic valve.

Strain imaging of the normal ascending and abdominal aortas, as well as their aneurysms, has demonstrated heterogeneous systolic strain distributions in all aortic segments [7]. Our study showed that four regions of the proximal aorta move differently. The largest LD values were observed in the anterior sinus segment, and the smallest were in the posterior ascending aorta. The TD was least in the aortic posterior sinus and most in the

**Table 6** Correlation between speckle-tracking echocardiographic and arterial stiffness parameters of the ascending aorta for the total study population

| Parameter | Aortic strain | Aortic distensibility |
|---|---|---|
| Longitudinal displacement (mm) | | |
| Aortic AW | −0.267** | −0.290** |
| Aortic PW | −0.211* | −0.185 |
| Transverse displacement (mm) | | |
| Aortic AW | −0.132 | −0.169 |
| Aortic PW | −0.059 | −0.016 |
| Longitudinal strain (%) | | |
| Aortic AW | 0.220* | 0.283* |
| Aortic PW | 0.076 | 0.105 |
| Longitudinal velocity (cm/s) | | |
| Aortic AW | −0.003 | −0.047 |
| Aortic PW | 0.077 | 0.007 |

*AW* anterior wall, *PW* posterior wall
**Correlation is significant at the $p < 0.01$ level. *Correlation is significant at the $p < 0.05$ level

**Table 7** Correlation between the speckle-tracking echocardiographic parameters and aortic diameters

| Parameter | Aortic sinus diameter | Ascending aorta diameter | Aortic cross sectional area |
|---|---|---|---|
| Longitudinal displacement (mm) | | | |
| Aortic AW | 0.23* | NS | NS |
| Aortic PW | 0.22* | NS | NS |
| Transverse displacement (mm) | | | |
| Aortic AW | 0.33** | 0.28** | 0.33** |
| Aortic PW | −0.22* | −0.37** | −0.41** |
| Longitudinal strain (%) | | | |
| Aortic AW | −0.23* | NS | NS |
| Aortic PW | −0.27* | NS | NS |
| Longitudinal velocity (cm/s) | | | |
| Aortic AW | NS | NS | NS |
| Aortic PW | NS | 0.22* | NS |

*AW* anterior wall, *PW* posterior wall
**Correlation is significant at the $p < 0.01$ level. *Correlation is significant at the $p < 0.05$ level

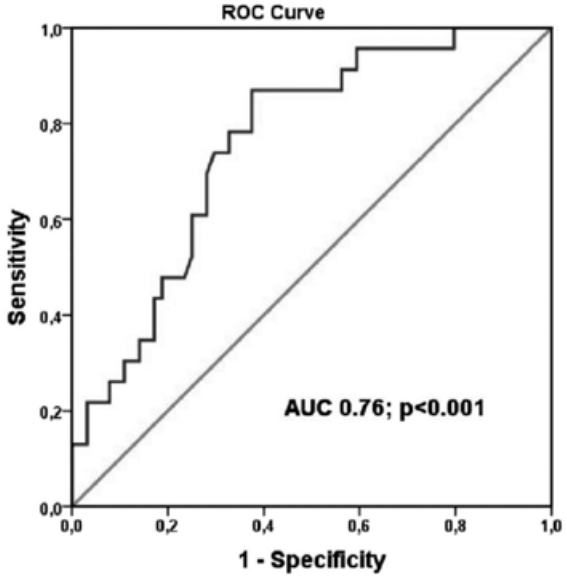



**Fig. 2** Receiver operating characteristic curve of transverse displacement of the aortic posterior wall, which predicts aortic dilation

anterior sinus. We determined that a TD value of 5.2 mm is able to predict aortic dilation >45 mm.

The human aorta is often modeled mechanically as a hollow cylinder loaded with pulse pressure, resulting in a completely homogeneous strain distribution in the aortic wall [17]. During systole, the substantial proximal aortic axial displacement produces LS. Analyzing the LS parameters showed that there was a tendency toward lower LS rates in group 2, although we did not determine if there was a statistically significant difference.

We observed intermediate values among the 2D-ST data for the control group compared with those of groups 1 and 2 (i.e., values were lower than in group 1). We assumed that the ascending aorta at the beginning of the dilation process (to 45 mm) compensates for stretching during systole, and the biomechanical 2D-ST findings are thus higher than those for the controls.

In the present study, we measured aortic biomechanics by recording LS curves of the ascending aorta using 2D-ST imaging in addition to the 2D ultrasonographic images for arterial stiffness assessment. It is known that the elasticity of the aorta incorporate both - the property of dilating and the property of recoiling to its initial shape during systole and diastole. Also aortic stiffness describes the elastic resistance that the aorta sets against distension [18]. According to our data, significantly less aortic strain (aortic diameter change) and distensibility parameters of the ascending aorta were observed in the patients with aortas >45 mm. The elastic modulus and stiffness index β values were higher in group 2 than in the controls.

Oishi et al. adapted the same 2D-ST method for evaluating the abdominal aorta. Their study showed that the circumferential aortic strain and the strain rate were significantly lower, and the abdominal aortic stiffness parameter β was significantly greater, in older subjects than in the young/middle-aged group [15]. In our study, there were no age differences between the groups, and the stiffness index β and elastic modulus were greatest in group 2.

In the Yurdacul et al. study, aortic strain and distensibility were significantly impaired in patients with BAVs, compared with that of the control group, and aortic stiffness was markedly increased in the patients with BAVs [16]. We did not observe statistically significant differences between the tricuspid and BAV patients in regard to stiffness parameters of the ascending aorta. This lack of a great difference could be due to smaller aortic dimensions in the BAV group and a higher rate of aortic insufficiency in this group. We established higher LS values for the aortic posterior sinus only in BAV patients.

The same findings were presented in the Ozdemir study of hypertensive non-dipper patients, but the diameters of the ascending aorta were not described [19]. In our study, more of the group 2 patients had a history of systemic hypertension, although the diastolic blood pressure was lower than that in the controls. Approximately half of the patients in both DPAA groups had aortic regurgitation. This group showed increased stiffness and reduced distensibility and strain of the ascending aorta. These changes could result from aortic dilation and arterial hypertension. Both factors seem to be responsible for changes in aortic elastic properties.

Recently, more attention has been paid to complex imaging modalities, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), especially in regard to imaging the aortic arch and descending aorta, because of the methodological limitations of echocardiography. It is important to note that the echocardiographic data concerning aortic biomechanics correlated with the CT and MRI results. Although CT and MRI have the advantage of being noninvasive, they remain expensive, and the availability of scanning facilities is limited.

We obtained weak to moderate correlation between the 2D-ST indices and the aortic stiffness parameters and aortic dimensions. A wider aorta was stiffer and was associated with lower absolute values for wall motion in longitudinal and transverse directions. This finding confirms that the dilated aorta cannot produce normal movement during several cardiac cycles, which could be a predictor of possible mechanical complications.

## Study limitations

Our study had some limitations. About 20% of all of the investigated persons were not included in the study because of a poor acoustic window. In the cases of inadequate quality of echocardiographic images, the software could not perform SP analysis properly, which reduced the ability to perform analysis in all the patients. The offline software for the ST images was created for analyzing the left ventricle, so this effort is simply a pilot study of 2D-ST imaging of the aorta.

We analyzed only the feasibility of 2D-ST echocardiography as a tool for assessing aortic biomechanics. We did not expand our work to determine if it could provide a prognosis for patients with aortic dilation or dissection.

In the present study we investigated a small group of patients, but we presume that a larger size of sample would show more precise results.

## Conclusions

Both DPAA groups (ascending aortic diameters >40 mm) had reduced elasticity and increased stiffness of the ascending aorta. The most marked changes of the biomechanical parameters were seen in patients whose ascending aortic diameter was >45 mm. The longitudinal wall motion of the ascending aorta was mostly impaired in patients whose aorta was >45 mm (i.e., LD of the anterior aortic wall and LV of the posterior and anterior walls). TD of the posterior and anterior aortic walls also occurred statistically significantly less in patients whose aortic diameter was >45 mm. A TD value of 5.2 mm predicts aortic dilation >45 mm (AUC 0.76, $p < 0.001$, CI 0.65–0.87; sensitivity 87%; specificity 63%).

More extensive aortic dilation is associated with reduced aortic parameters (strain, distensibility) and increased elastic modulus and stiffness index β values. Lower LD and LS values were associated with less aortic strain and distensibility.

2D-ST echocardiography can be applied in daily clinical practice for evaluating aortic biomechanics.

#### Abbreviations

2D-ST: Two-dimensional speckle-tracking echocardiography; BAV: Bicuspid aortic valve; DBP: Diastolic blood pressure; DD: Diastolic aortic diameter; DPAA: Dilative pathology of the ascending aorta; EF: Ejection fraction; LD: Longitudinal displacement; LS: Longitudinal strain; LV: Left ventricle; SBP: Systolic blood pressure; SD: Systolic aortic diameter; STJ: Sinotubular junction; TD: Transversal displacement; VL: Longitudinal velocity

#### Acknowledgements

The authors are grateful to Miss Kristina Vasiljevaite and Miss Gabriele Legotaite for the acquisition of anamnestical data, to Miss Simona Plienaityte for reviewing the English manuscript.

#### Funding

Not applicable.

#### Availability of data and materials

The datasets generated during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### Authors' contributions

MB wrote the draft manuscript, made a literature review; has been involved in echocardiographic data acquisition and analysis, speckle-tracking measurements; VM has been involved in echocardiographic data analysis, participated in the design of the study and performed the statistical analysis, revised the manuscript; JJV, VL has been involved in critical revision of the manuscript; RK, RV has been involved echocardiographic data analysis, in speckle-tracking measurements. All authors read and approved the final manuscript.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Ethics approval and consent to participate

Informed written consent and study design approved by the Local Ethics Committee (Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee, ref. number BE-2-12, 07.03.2012). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study (institutional consent form is available on the request).

#### Author details

[1]Department of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių Str. 2, Kaunas 50009, Lithuania. [2]Institute of Cardiology at Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

Received: 26 May 2016 Accepted: 6 December 2016
Published online: 13 January 2017

## References


1. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. 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. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1509–44.
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Simes PA, Allmen RS V, Vrints CJM, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J. 2014;35:2873–926.
3. Avanzini A, Battini D, Bagozzi L, Bisleri G. Biomechanical evaluation of ascending aortic aneurysms. Biomed Res Int. 2014;2014:820385.
4. Izzo JL. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. Curr Opin Cardiol. 2004;19:341–52.
5. O'Rourke M, Staessen J, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante G. Clinical application of arterial stiffness; definition and reference values. Am J Hypertens. 2002;15(5):426–44.
6. Mattace-Raso FUS, Van Der Cammen TJM, Hofman A, Van Popele NM, Bos ML, DH SMA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks APG, Breteler MMB, Witteman JCM. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. Circulation. 2006;113:657–63.
7. Karatolios K, Wittek A, Nwe TH, Bihari P, Shelke A, Josef D, Schmitz-Rixen T, Geks J, Maisch B, Blase C, Moosdorf R, Vogt S. Method for aortic wall strain measurement with three-dimensional ultrasound speckle tracking and fitted finite element analysis. Ann Thorac Surg. 2013;96:1664–71.
8. Teixeira R, Monteiro R, Baptista R, Barbosa A, Leite L, Ribeiro M, Martins R, Cardim N, Gonçalves L. Circumferential vascular strain rate to estimate vascular load in aortic stenosis: a speckle tracking echocardiography study. Int J Card Imaging. 2015;31(4):681–9.
9. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(4):351–69.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233–71.
11. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kouroukls C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. Eur Heart J. 1990;11:990–6.
12. Nemes A, Geleijnse ML, Sluiter W, Vydt TCG, Soliman OII, van Dalen BM, Vletter WB, ten Cate FJ, Smeets HJM, de Coo RFM. Aortic distensibility alterations in adults with m.3243A > G MELAS gene mutation. Swiss Med Wkly. 2009;139:117–20.
13. Clouse WD, Hallett JW, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. JAMA. 1998;280:1926–9.
14. Juvonen T, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, Nguyen KH, McCullough JN, Levy D, de Asla RA, Bodian CA, Griepp RB. Prospective study of the natural history of thoracic aortic aneurysms. Ann Thorac Surg. 1997;63:1533–45.
15. Oishi Y, Mizuguchi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. A novel approach to assess aortic stiffness related to changes in aging using a two-dimensional strain imaging. Echocardiography. 2008;25(1540–8175 (Electronic)):941–5.
16. Yurdakul S, Cengiz B, Sahin T, Bozkurt SA A. Impairment in aortic elastic properties and mechanics of ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve. 2013.
17. Kassab GS. Biomechanics of the cardiovascular system: the aorta as an illustratory example. J R Soc Interface. 2006;3:719–40.
18. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Soliman OII, Ten Cate FJ, Csanády M. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relation. Clin Cardiol. 2008;31:304–9.
19. Ozdemir E, Yildirimturk O, Cengiz B, Yurdakul S, Aytekin S. Evaluation of carotid intima-media thickness and aortic elasticity in patients with nondipper hypertension. Echocardiography. 2014;31:663–8.


Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

# Krūtinės aortos dilatacija – genetinių rizikos veiksnių paieška ir sąsajos su aortos biomechanikos rodikliais








*DILATATION OF ASCENDING AORTA: RELATIONS BETWEEN GENETIC PREDISPOSITION AND AORTA BIOMECHANICS*

**Monika Biesevičienė[1], Vaiva Lesauskaitė[2], Jolanta Justina Vaškelytė[1], Vaida Mizarienė[1], Kristina Vasiljevaitė[1], Ramunė Šepetienė[2]**
[1]LSMU MA Kardiologijos klinika, [2]LSMU Kardiologijos institutas

### *Santrauka*

**Tyrimo tikslas.** Įvertinti genotipo derinių įtaką kylančiosios aortos (KA) dydžiams ir biomechanikai, kurie lemia mažesnę ir didesnę AKF ir MMP-3 raišką bei įvertinti šių rodiklių sąsajas. **Tyrimo metodai.** 73 pacientai suskirstyti į dvi grupes: pirmą grupę sudarė 39 asmenys, turintys mažesnę AKF raišką sąlygojančio I/I genotipo derinį su MMP-3 (-1171) 6A6A, tikėtina, mažinantį kylančiosios aortos dilatacinės patologijos (KADP) riziką; antrą grupę sudarė 34 asmenys, turintys didesnę AKF raišką sąlygojančių D/D ir I/D genotipų derinius su MMP-3 5A/5A, tikėtina, didinančius KADP riziką. Tiriamiesiems atlikta 2D echokardiografija, įvertinti aortos dydžiai ir biomechanikos rodikliai. **Rezultatai.** Dauguma demografinių, antropometrinių, klinikinių rodiklių pirmoje ir antroje grupėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Antroje grupėje reikšmingai daugiau buvo vyrų (43,6 ir 61,8 proc., p=0,025). KA dydžiai tarp pirmos ir antros grupės reikšmingai nesiskyrė. Lyginant KA biomechanikos rodiklius, tarp abiejų grupių reikšmingų skirtumų nenustatyta, tačiau pastebėtos tendencijos, kad aortos dydžio pokytis milimetrais (2,29±1,68 ir 1,7±1,21 mm, p=0,094) ir skerspjūvio ploto pokytis (1,14±0,81 ir 0,82±0,54 $cm^2$, p=0,052) širdies ciklo metu buvo tendencingai didesni pirmoje grupėje, standumo indeksas β buvo mažesnis pirmoje grupėje. Sąsajos tarp KA dydžių ir amžiaus skirtingo genotipo derinių grupėse įvertintos naudojant Spirmano (angl. *Spearman*) koreliacinę analizę. Nustatyta, kad mažinančio KADP riziką genotipo derinių grupėje tik aortos sinusų dydis tiesiogiai priklausė nuo amžiaus ($r_s$=0,363, p=0,027), o didinančio KADP riziką genotipo derinių grupėje nustatyta statistiškai reikšminga ir vidutiniškai stipri koreliacija tiek tarp STJ dydžio ir amžiaus ($r_s$=0,416, p=0,039), tiek tarp KA dydžio ir amžiaus ($r_s$=0,47, p=0,018). **Išvados.** Aortos dydžiai bei biomechanikos rodikliai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamųjų, turinčių mažesnę AKF ir MMP-3 raišką sąlygojančio I/I genotipo derinį su MMP-3 (-1171) 6A6A, tikėtina, mažinantį KADP riziką ir didesnę AKF bei MMP-3 raišką sąlygojančio D/D ir I/D genotipo derinį su MMP-3 5A/5A, tikėtina, didinantį KADP riziką. Tačiau, turintiems didesnę AKF ir MMP-3 raišką sąlygojančio D/D ir I/D genotipo derinius su MMP-3 5A/5A, nustatyti blogesni biomechanikos rodikliai. Tiriamiesiems, su didesnę AKF ir MMP-3 raišką sąlygojančio D/D ir I/D genotipų deriniais su MMP-3 5A/5A, nustatyta ženklesnė amžiaus įtaka aortos plėtimuisi.

**Reikšminiai žodžiai:** angiotenziną konvertuojantis fermentas, aortos biomechanika, genetinis polimorfizmas, kylančiosios aortos dilatacija, matrikso metaloproteinazės

### *Summary*

**Aim.** To evaluate the influence of the matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and the angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism for dilatation and biomechanics of ascendig aorta. **Methods.** 73 subjects were enrolled in the study. According to the genotype they were divided into two groups: Group 1 of 39 persons carrying genotype reducing risk of dilatative pathology of ascending aorta (DPAA) (ACE I/I allele and MMP-3 (-1171)

6A6A) and Group 2 with 34 persons carrying genotype increasing risk of DPAA (ACE D/D and I/D alleles and MMP-3 5A/5A). A conventional echocardiography was performed, dimensions and biomechanics of ascending aorta were evaluated. **Results.** Most of the demographic, antropometric and clinical features did not differ between Group 1 and Group 2. More males were enrolled in the Group 2 (43.6 vs. 61.8 percent, p=0.025). Diameters of ascending aorta did not differ significantly between the groups. There were a tendency of a larger aortic diameter change in millimeters (2.29±1.68 vs. 1.7±1.21 mm, p=0.094) and cross-sectional area change (1.14±0.81 vs. 0.82±0.54 $cm^2$, p=0.052) in Group 1. The stiffness index β was bigger in Group 1. Correlation between aortic diameter and age was determined using the Spearman correlation analysis. It has been revealed that in Group 1 only sinuses of Valsalva directly correlated with age ($r_s$=0.363, p=0.027). However in Group 2 a positive correlation between age and the sinotubular junction as well as ascending aorta diameters was observed (respectively $r_s$=0.416, p=0.039, $r_s$=0.47, p=0.018). **Conclusion.** Aortic diameters did not differ between two genotype groups. But among persons carrying genotype increasing risk of DPAA (ACE D/D and I/D alleles and MMP-3 5A/5A) parameters of aortic biomechanics with greater impairment were observed. Consequently among subjects carrying genotype increasing risk of DPAA aorta dilated faster with aging process.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme, biomechanics of aorta, dilatation of ascending aorta, genetic polymorphism, matrix metalloproteinase.

**Monika Biesevičienė**, 2011 m. baigė LSMU, medicinos studijų krypties kardiologijos rezidentūrą, dirba Kauno klinikų Kardiologijos klinikos gydytoja kardiologe. Yra LSMU Kardiologijos instituto doktorantė, disertacijos tema „Kylančiosios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška". Domėjimosi sritys – aortos patologija, vožtuvinės širdies ligos. Lietuvos, Kauno krašto, Europos kardiologų draugijų narė, Europos echokardiografijos asociacijos narė.

**Prof. habil. dr. Vaiva Lesauskaitė**, LSMU Medicinos akademijos prorektorė mokslui, profesorė, gydytoja patologė. Vadovauja LSMU Kardiologijos instituto Molekulinės kardiologijos laboratorijai. Žurnalo „Veidas" „Mini Nobelio" laureatė. Domėjimosi sritis – širdies ir kraujagyslių ligų genetiniai epidemiologiniai, farmakogenetiniai tyrimai; aortos dilatacinės patologija, morfogenezės tyrimai; programuotos ląstelių mirties reikšmė širdies ir kraujagyslių ligų morfogenezei. Daugybės mokslinių publikacijų bendraautorė.

**Prof. habil. dr. Jolanta Justina Vaškelytė**, Kauno klinikų Kardiologijos klinikos profesorė. Domėjimosi sritis – echokardiografija, kairiojo skilvelio funkcija, vožtuvų patologija. Daugiau nei 300 publikacijų bendraautorė. Lietuvos echokardiografijos grupės vadovė, Kauno krašto, Europos kardiologų draugijų narė, Europos echokardiografijos asociacijos narė.

**Dr. Vaida Mizarienė**, Biomedicinos mokslų daktarė nuo 2011 m. Nuo 2013 m. lektorė LSMU MA Kardiologijos klinikoje, Lietuvos vožtuvinių širdies ligų darbo grupės vadovė. Reguliariai dalyvauja įvairiose konferencijose ir seminaruose. Skaito pranešimus gydytojų kvalifikacijos kėlimo kursuose, organizuojamose konferencijose. Pristatyti moksliniai pranešimai tarptautinėse konferencijose. Domėjimosi sritys: vožtuvinės širdies ligos, širdies aritmijos, širdies nepakankamumas, neinvaziniai tyrimo metodai.

**Kristina Vasiljevaitė**, 2016 m. baigė LSMU, įstojo į kardiologijos rezidentūrą, yra jaunesnioji kardiologijos gydytoja rezidentė. Domėjimosi sritys ir atliekami tiriamieji moksliniai darbai, publikacijos susiję su aortos patologija bei širdies nepakankamumu.

**Ramunė Šepetienė**, LSMU doktorantė. Disertacijos tema „Fibrilino geno polimorfizmų ir TGF-β1 koncentracijos sąsajų su kylančiosios aortos dilatacine patologija paieška". Laboratorinės medicinos gydytojo kvalifikaciją įgijo 1999 m. Daugiau nei 15 metų patirtis imunologijos, hematologijos ir molekulinės genetikos srityse. Nuo 2012 m. dirba jaunesniąja mokslo darbuotoja Molekulinės kardiologijos laboratorijoje, LSMU Kardiologijos institute ir laboratorijos gydytoja Dainavos poliklinikos klinikinių tyrimų laboratorijoje. Per pastaruosius trejus metus atspausdinti šeši straipsniai mokslo pripažintuose ir cituojamuose Europos ir JAV žurnaluose širdies chirurgijos, genetikos ir tarpdisciplininių mokslinių tyrimų srityse.

## ĮVADAS

Kylančiosios aortos dilatacinė patologija (KADP) yra dažniausia aortos patologija, taip pat ir gerai žinomas aortos atsisluoksniavimo rizikos veiksnys. Didžioji dalis aortos aneurizmų formuojasi nesukeldamos jokių simptomų. Kai aortos išsiplėtimas tampa simptominiu, gali atsirasti vietinio spaudimo reiškiniai į trachėją arba pagrindinius bronchus (kosulys, dusulys, švokštimas), stemplę (sutrikęs rijimas), gerklų nervą (užkimimas) arba krūtinės, nugaros skausmas dėl aplinkinių audinių spaudimo. Tokios aneurizmos turi labai didelę riziką plyšti ir sukelti mirtį [1]. Nepriklausomai nuo krūtinės aortos aneurizmos etiologijos, plyšimo arba atsisluoksniavimo rizika žymiai padidėja aortos dydžiui viršijant 60 mm. Nustatyta, jog per metus vidutiniškai 2 proc. aneurizmų plyšta, kai dydis < 50 mm, įvykių skaičius nedaug išauga (iki 3 proc.), kai dydis 50–59 mm, tačiau plyšimų iki 7 proc. itin padaugėja, kai aortos dydis >60 mm [2, 3]. Todėl laiku diagnozuota patologija ir rizikos veiksnių korekcija yra itin svarbi norint išvengti ūminio aortinio sindromo ir staigios mirties.

Pagrindinis metodas, kuriuo diagnozuojamos kylančiosios aortos (KA) ligos ir įvertinama tolesnių komplikacijų rizika, yra vaizdo tyrimai (echokardiografija, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija). Dvimatė (2D) echokardiografija yra lengvai prieinamas atrankos tyrimas, kurį galima atlikti prie paciento lovos. Jos metu įvertinami ne tik įvairūs aortos anatominiai taškai, aortos vožtuvo (AV) morfologija, bet ir gyvybei grėsminga būklė – aortos atsisluoksniavimas [4].

2D echokardiografijos pagalba taip pat galima įvertinti aortos mechaniką. Dar 1990 m. C. Stefanadis ir kt. patvirtino, jog aortografijos metu įvertinti aortos biomechanikos rodikliai, būtent, elastingumas gerai koreliuoja su neinvaziniu būdu išmatuotais dydžiais [5]. Nuo tada 2D echokardiografija yra lengvai prieinamas ir tikslus metodas lokaliam kraujagyslių standumui įvertinti.

Aortos atsisluoksniavimo atsiradimui didelę įtaką turi dviburis AV, arterinė hipertenzija (AH), aterosklerozė, su amžiumi susiję aortos sienelės standumo pokyčiai bei genetinė predispozicija [6]. KA išsiplėtimą gali sukelti ir aterosklerozė, nors ji dažniau būna pilvinės aortos aneurizmos priežastis [7]. Aneurizmos formavimuisi didelę įtaką turi aortos sienelės vidurinio sluoksnio (medijos) degeneracija, apibūdinama kaip elastinių skaidulų netektis bei padidėjęs proteoglikanų kaupimasis, taip pat svarbus uždegiminių veiksnių vaidmuo [8, 9]. Randamas padidėjęs matrikso metalo proteinazių (MMP), ypač MMP-2 bei MMP-9 aktyvumas, pastarosios pasižymi elastoliziniu veikimu [10–12]. Pirmą kartą MMP-3 geno polimorfizmą 1995 m. aprašė Ye S. Nustatyta, kad MMP-3 matricinės ribonukleino rūgšties (mRNR) ir baltymų raiškai įtaką daro 5A ir 6A alelių buvimas. Didžiausią raišką sąlygoja 5A/5A genotipas, o mažiausią – 6A/6A genotipas [13]. MMP proteazių šeima yra atsakinga už ekstraceliulinės matricos ardymą, taip pat dalyvauja aneurizmos patogenezėje [14].

Angiotenziną konvertuojantis fermentas (AKF) yra cinko – metalopeptidazė, katalizuojanti angiotenzino I virtimą į angiotenziną II, svarbi renino – angiotenzino sistemos dalis. AKF raiška būna labai didelė aneurizminės arterijos sienelėje tiek žmonių, tiek gyvūnų modeliuose [15]. AKF genas yra 17 chromosomoje (17q22-q24), dėl šio geno 16 introne įvykusios mutacijos susidaro du aleliniai variantai: 287 bp sekos neturintis alelis D (dėl delecijos) ir šį DNR fragmentą turintis alelis I (dėl insercijos). Individai homozigotai pagal D alelį turi didžiausią AKF koncentraciją, homozigotai pagal I – mažiausią, o heterozigotai – tarpinę [16].

Huang LG ir kt. atliko metaanalizę ir įvertino 3938 atvejų ryšį tarp AKF I/D polimorfizmo ir aortos aneurizmos rizikos. Šie mokslininkai patvirtino teiginį, jog individai su D/D genotipu turi 53 proc. didesnę aortos aneurizmos išsivystymo riziką lyginant su I/D ir I/I genotipą turinčiais asmenims [17].

Vykdydami ilgamečius KA plėtimosi mechanizmų tyrimus [18–20], LSMU Kardiologijos instituto Molekulinės kardiologijos laboratorijos tyrėjai nustatė genotipų variantus, galinčius mažinti arba didinti KA plėtimosi galimybę [21, 22]. Mažesnę AKF raišką lemiančio I/I genotipo deriniai su mažesnę MMP-3 raišką sąlygojančiu genotipu 6A/6A aortos plėtimosi galimybę mažino net 10 kartų (ŠS=0,10, 95 proc. PI: 0,01–0,73, p=0,023). Taip pat buvo nustatyta, kad didesnę AKF raišką lemiantis D alelis dažniau buvo nustatomas asmenims, operuotiems dėl KA išsiplėtimo [22], lyginant su kontroline grupe. Taigi AKF geno D alelis didino KA plėtimosi galimybę (ŠS=1,35, 95 proc. PI: 1,01–1,81 p=0,043) lyginant su I aleliu.

Taigi šiuo tyrimu norėjome patikrinti hipotezę, ar genetiniai veiksniai, didinantys arba mažinantys KADP susiformavimo galimybę, daro įtaką atsitiktinės imties asmenų KA dydžiams ir biomechanikai.

**Tikslas.** Įvertinti genotipo derinių įtaką KA dydžiams ir biomechanikai, kurie lemia mažesnę ir didesnę MMP-3 ir AKF raišką bei įvertinti šių rodiklių sąsajas.

## METODIKA

Tyrime naudota atsitiktinė Kauno miesto gyventojų imtis, atrinkta LSMU Kardiologijos instituto Populiacinių tyrimų laboratorijos tyrėjų, vykdant tarptautinę HAPPIE (angl. *Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe*) programą [23]. 773 šios imties asmenims 2008–2010 m. buvo atliktas MMP-3 ir AKF genotipavimas [20]. Atsižvelgiant į genotipavimo rezultatus, atrinkta po 50 asmenų, kuriems buvo nustatytas mažesnę AKF raišką sąlygojančio I/I genotipo derinys su MMP-3 (-1171) 6A6A, t.y mažinantis KADP galimybę (I grupė), ir didesnę AKF raišką sąlygojančio D/D ir I/D genotipo deriniai su MMP-3 5A/5A, tikėtina, didinančius KADP riziką (II grupė). Šie asmenys buvo iškviesti į LSMU Kardiologijos kliniką atlikti echokardiografinį tyrimą. Į tyrimą atvyko 73 asmenys.

Prieš atliekant echokardiografinį tyrimą, pacientams buvo išmatuotas arterinis kraujospūdis (AKS), surinkti anamnezės duomenys: skundai, AH anamnezė, rūkymas, vartojami vaistai. AH diagnozė patvirtinta pagal pacientų apklausos duomenis.

**Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai (esant bent vienam iš nurodytų):** bloga echokardiografinio vaizdo kokybė, aortos koarktacija, fenotipiniai genetinių sindromų požymiai; implantuotas elektrokardiostimuliatorius; elektrokardiogramoje registruotas ne sinusinis ritmas arba laidumo sutrikimai (atrioventrikulinė blokada, Hiso pluošto kojyčių blokados); persirgtas miokardo infarktas, hemodinamiškai reikšminga vainikinių arterijų (VA) liga, nustatyta VA angiografijos metu (stenozė > 50 proc.) arba būklė po VA jungčių suformavimo operacijos (VAJO).

Iš viso į tolesnį tyrimą, kurio metu buvo analizuojami echokardiografijos duomenys,

įtraukti 73 asmenys. pirmą grupę sudarė 39 asmenys, antrą grupę – 34.

Tyrimas atliktas, gavus Kauno regioninio biomedicininių tyrimų Etikos komiteto leidimą (leidimo Nr. BE-2-12, išduotas 2012 03 07, pratęsimo leidimo Nr. P1-BE-2-12/2012, išduotas 2016 02 22). Visi pacientai, susipažinę su tyrimu pagal asmens informavimo formas, pasirašė informuoto asmens sutikimą.

### *Dvimatė ir vienmatė echokardiografija*

Echokardiografinis tyrimas atliktas Vivid 7 (angl. *General Electrical-Vingmed Ultrasound AS*, Horten, Norvegija) echokardiografu, naudojant M3S 4.0 MHz daviklį. Aortos bei kairiojo skilvelio (KS) būklė vertinta iš standartinių pozicijų. Visiems tiriamiesiems echokardiografinis tyrimas atliktas gulint ant kairiojo šono. Tolesnei echokardiografinio vaizdo analizei išsaugoti skaitmeniniai echokardiografiniai vaizdai, matavimai vertinti trijuose širdies cikluose ir apskaičiuotas vidurkis. 2D vaizdai išsaugoti, registruojant 40–90 kadrų per sek. (FPS) greičiu.

Po tyrimo echokardiografiniai vaizdai analizuoti programa „EchoPac" (V.6.0.0 GE Vingmed).

### *Įprastinių echokardiografinių matavimų metodika*

Įprastiniai echokardiografiniai matavimai atlikti pagal 2005 m. Amerikos echokardiografijos asociacijos parengtas širdies ertmių matavimo rekomendacijas [24].

Priekrūtinkaulinės ilgosios KS ašies echokardiografiniuose vaizduose matuoti rodikliai: KS galinis diastolinis dydis (KSGDD), mm; tarpskilvelinės pertvaros (TSP) ir užpakalinės sienos (US) storis diastolėje, mm; krūtininės aortos dydžiai, taikant nuo vedančio krašto iki vedančio krašto metodiką: aortos žiedas (ties burių prisitvirtinimo pagrindu), Valsalvės sinusai (didžiausias diametras), sinotubulinė jungtis (STJ) (jungtis tarp sinusų ir KA), proksimalinė KA dalis ~3 cm virš AV.

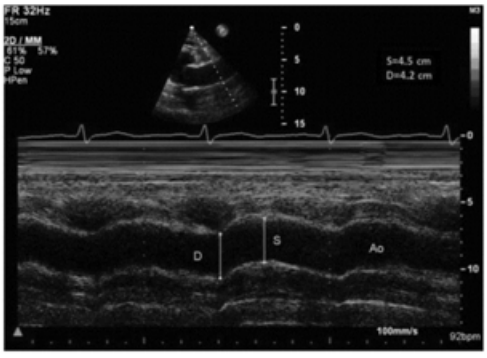
Viršūniniuose KS keturių ir dviejų ertmių echokardiografiniuose vaizduose matuoti rodikliai: KS galinis diastolinis ir sistolinis tūriai, matuoti 2D viršūniniuose keturių bei dviejų ertmių vaizduose diskų sumos metodu pagal Simpsoną [25], kartu apskaičiuojant KS išstūmio frakciją (proc.) pagal formulę: (GDT – GST) / GDT × 100 proc.

AV ir dviburio vožtuvo nesandarumo laipsniai nustatyti pagal Amerikos echokardiografijos asociacijos 2013 m. natūralių vožtuvų nesandarumo vertinimo rekomendacijas [26].

### *Aortos mechanikos įvertinimas vienmatės ir 2D echokardiografijos metodu*

**Aortos mechanikai įvertinti matuojami ir skaičiuojami rodikliai:**

- Aortos dydis sistolės ir diastolės pabaigoje keturiuose aortos lygmenyse: aortos žiedas, sinusai, STJ, KA.
- **Aortos dydžio pokytis**, apskaičiuotas pagal formulę: ΔAo = δD /diast. D, čia δD yra aortos dydžio skirtumas sistolėje ir diastolėje, diast. D – diastolinis aortos dydis. Matavimai atliekami iš aortos M režimo echokardiografinio vaizdo ties aortos sinusais ir KA dalimi, ultragarso spindulį nukreipus statmenai aortos ilgajai ašiai (1 pav.).
- **Aortos elastingumas** („distensibility") KA apskaičiuotas pagal formulę: 2×(δD/diast.D) × δAKS ($cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$), kur δAKS yra sistolinio – diastolinio AKS skirtumas, δD yra aortos dydžio skirtumas sistolėje – diastolėje, diast. D – diastolinis dydis [5].
- **Aortos standumo indeksas β** apskaičiuojamas pagal formulę: β = ln (sist. AKS/diast.AKS) / [(sist. D – diast. D)/ diast. D] (be matavimo vienetų), čia sist. AKS – sistolinis AKS, diast. AKS – diastolinis AKS, D – dydis, diast. D – diastolinis aortos dydis, ln – natūralusis logaritmas; sist. D – sistolinis aortos dydis [27].
- **Elastinis modulis** (Peterseno) apskaičiuojamas pagal formulę: δAKS × D / δD (kPa), čia δAKS yra sistolinio – diastolinio AKS skirtumas, δD – aortos dydžių skirtumas tarp sistolės ir diastolės, D – dydis [27].




1 pav.
**Aortos biomechanikos įvertinimas M režimo echokardiografija aortos kylančiojoje dalyje, ultragarso spindulį nukreipus statmenai aortos ilgajai ašiai**

## REZULTATAI

Demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai pacientų duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Dauguma demografinių, antropometrinių, klinikinių rodiklių pirmoje ir antroje grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Antroje grupėje reikšmingai daugiau buvo vyrų (43,6 ir 61,8 proc., p=0,025), turėjusių AH (51,7 ir 81,8 proc., p=0,026).

Visų tiriamųjų AV buvo morfologiškai triburiai.

### *Echokardiografiniai duomenys*

Visiems tiriamiesiems atlikta vienmatė ir 2D echokardiografija. KS ir KA matmenys pateikiami 2 lentelėje.

KA dydžiai tarp pirmos ir antros grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (1.2 lentelė).

### *Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti echokardiografijos metodu*

KA biomechanikos rodikliai (aortos diametro pokytis (angl. *strain*), elastingumas (angl. *distensibility*), standumo (angl. *stiffness*) indeksas β, elastinis modulis, išmatuoti echokardiografiškai, pateikiami 3 lentelėje.

Lyginant KA biomechanikos rodiklius tarp abiejų grupių, reikšmingų skirtumų nenusta-

**1 lentelė.**
**Demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai duomenys (vidurkis±SN)**

| | Pirma grupė (n=39) Mažinantis KADP riziką genotipų derinys | Antra grupė (n=34) Didinantis KADP riziką genotipų derinys |
|---|---|---|
| Amžius (metai) | 57,6±7,7 | 59,5±7,4 |
| Lytis (vyrai, proc.) | **43,6*** | **61,8** |
| Kūno paviršiaus plotas ($m^2$) | 1,85±0,18 | 1,92±0,20 |
| Ūgis (cm) | 167,9±8,1 | 169,5±10,9 |
| Svoris (kg) | 79,3±15, 6 | 81,7±15,5 |
| KMI ($kg/m^2$) | 28,6±6,2 | 28,5±5,2 |
| Sistolinis AKS (mm Hg) | 135,0±16,3 | 134,1±13,9 |
| Diastolinis AKS (mm Hg) | 86,4±11,1 | 82,6±9,6 |
| Arterinė hipertenzija (proc.) | **51,7*** | **81,8** |
| Beta adrenoblokatoriai (proc.) | **20,7*** | **33,3** |
| AKFi (proc.) | 21,4 | 23,8 |
| ARB ( proc.) | 10,7 | 22,7 |
| Rūkymas (proc.) | 24,1 | 36,4 |

*AKS – arterinis kraujo spaudimas, AKFi – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptoriaus blokatoriai; KADP – kylančiosios aortos dilatacinė patologija; KMI – kūno masės indeksas. *p<0,05 lyginant su II grupe.*

**2 lentelė.**
**Kairiojo skilvelio ir kylančiosios aortos dvimatės echokardiografijos duomenys (vidurkis±SN; minimalus ir maksimalus dydis, mediana)**

| Rodiklis | I grupė Mažinantis KADP riziką genotipų derinys | II grupė Didinantis KADP riziką genotipų derinys |
|---|---|---|
| | Vidurkis±SN; minimalus ir maksimalus dydis, mediana | |
| TSP (mm) | 10,47±1,65; 8–14; 10,1 | 10,7±1,54; 9–15; 10,67 |
| US (mm) | 9,97±1,43; 8–13; 9,92 | 9,91±1,43; 8–13; 9,74 |
| KSGDD (mm) | 45,84±5,1; 39–59; 45,3 | 47,12±4,58; 40–56; 46 |
| KSGDDi ($mm/m^2$) | 24,1±2,69; 18–29; 23,86 | 24,74±2,32; 20–28; 25,13 |
| KS išstūmio frakcija (proc.) | 55 | 55 |
| **Aortos dydžiai** | | |
| Žiedas (mm) | 22,74±2,03; 19,0–29,6; 22,45 | 22,57±2,44; 17,4–27,7; 22,4 |
| Valsalvės sinusai (mm) | 34,29±3,78; 28,29–45,0; 34,24 | 35,5±4,82; 26,96–47,37; 34,9 |
| STJ (mm) | 29,6±3,19; 24,0–37,0; 29 | 30,17±3,11; 23,0–36,02; 30,2 |
| KA (mm) | 33,6±3,66; 26,0-41,0; 33,83 | 33,15±2,94; 28,0–39,0; 33 |
| Žiedo indeksas ($mm/m^2$) | 12,26±1,31; 9,91–16,82; 12,22 | 11,78±0,98; 10,44–13,86; 11,82 |
| Valsalvės sinusų indeksas ($mm/m^2$) | 18,29±1,57; 15,61–21,79; 18,26 | 18,55±2,49; 15,5–25,26; 18,03 |
| STJ indeksas ($mm/m^2$) | 15,79±1,58; 11,88–18,59; 16,04 | 15,73±1,58; 13,45–20,01; 15,36 |
| KA indeksas ($mm/m^2$) | 17,76±1,86; 14,36–21,82; 17,83 | 17,3±1,74; 14,08–20,96; 17,13 |

*KA – kylančioji aorta; KADP – kylančiosios aortos dilatacinė patologija; KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis; KSGDDI – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; STJ sinotubulinė jungtis; TSP – tarpskilvelinė pertvara; US – užpakalinė siena.*

**3 lentelė.**
**Kylančiosios aortos biomechanikos rodikliai, įvertinti echokardiografijos metodu (vidurkis±SN; minimalus ir maksimalus dydis, mediana)**

| Rodiklis | I grupė<br>Mažinantis KADP riziką genotipų derinys | II grupė<br>Didinantis KADP riziką genotipų derinys |
|---|---|---|
| | Vidurkis±SN; minimalus ir maksimalus dydis, mediana | |
| Aortos dydžio pokytis (proc.) | 7,73±6,44; 1,22–25,36; 6,09 | 5,81±4,93; 1,3–24,23; 4,4 |
| KA dydžio pokytis (mm) | 2,29±1,68; 0,4–6,4; 1,8 | 1,7±1,21;0,4–5,5; 1,37 |
| Aortos elastingumas ($cm^2 \times dynes^{-1} \times 10^{-6}$) | 3,42±2,75; 0,4–11,2; 2,6 | 2,62±2,73; 0,5–12,1; 1,59 |
| Standumo indeksas β | 0,11±0,11; 0,01–0,46; 0,07 | 0,13±0,1; 0,02–0,38; 0,11 |
| Elastinis modulis (kPa) | 9,74±12,01; 0–49,22; 5,51 | 9,61±10,24; 0–38,57; 6,27 |
| KA skerspjūvio plotas sistolėje ($cm^2$) | 8,68±1,69; 5,78–12,0; 8,65 | 8,2±1,51; 5,85–10,65; 8,55 |
| KA skerspjūvio plotas diastolėje ($cm^2$) | 7,54±1,59; 3,73–10,46; 7,4 | 7,37±1,54; 4,06–9,88; 7,16 |
| KA skerspjūvio ploto pokytis ($cm^2$) | 1,14±0,81; 0,18–2,9; 9,2 | 0,82±0,54; 0,2–2,21; 0,62 |

*KA – kylančioji aorta, KADP – kylančiosios aortos dilatacinė patologija, SN – standartinis nuokrypis.*

**4 lentelė.**
**Sąsajos tarp kylančiosios aortos dydžių ir amžiaus skirtingo genotipų derinių grupėse**

| Amžius | Aortos dydžiai (mm) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Žiedas | Valsalvės sinusai | STJ | KA |
| Pirma grupė<br>Mažinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | $r_s$=0,363*<br>p=0,027 | ns | ns |
| Antra grupė<br>Didinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | ns | $r_s$=0,416*<br>p=0,039 | $r_s$=0,47*<br>p=0,018 |

*KA – kylančioji aorta, KADP – kylančiosios aortos dilatacinė patologija, $r_s$ – Spirmano koreliacijos koeficientas, STJ – sinotubulinė jungtis. * koreliacija reikšminga, kai p<0,05.*

tyta, tačiau pastebėtos tendencijos, kad aortos dydžio pokytis milimetrais (p=0,094) ir skerspjūvio ploto pokytis širdies ciklo metu buvo didesni pirmoje grupėje (p=0,052). Standumo indeksas β buvo mažesnis pirmoje grupėje

Sąsajos tarp KA dydžių ir amžiaus skirtingo genotipo derinių grupėse įvertintos naudojant Spirmano (angl. *Spearman*) koreliacinę analizę (4 lentelė). Nustatyta, kad mažinančio KADP riziką genotipo derinių grupėje tik aortos sinusų dydis tiesiogiai priklausė nuo amžiaus ($r_s$=0,363*, p=0,027), o didinančio KADP riziką genotipo derinių grupėje nustatyta statistiškai reikšminga ir vidutiniškai stipri koreliacija tiek tarp STJ dydžio ir amžiaus ($r_s$=0,416, p=0,039), tiek tarp KA dydžio ir amžiaus ($r_s$=0,47, p=0,018). Pirmoje grupėje reikšmingo ryšio tarp STJ ir KA dydžio bei amžiaus nenustatyta, pastebėtos tik tendencijos, kad aortos dydžiai didėja senstant.

Sąsajos tarp aortos dydžių ir biomechanikos rodiklių pateikiamos 5 lentelėje. Pastebėtas reikšmingas atvirkštinis ryšys tarp aortos sinusų dydžio ir elastingumo pirmoje grupėje. O standumo indeksas β ir elastinis modulis didėjo plečiantis aortos sinusams ir KA pirmoje grupėje. Antroje grupėje reikšmingų koreliacijų tarp aortos dydžių ir mechanikos rodiklių nenustatyta.

## REZULTATŲ APTARIMAS

Pastaruoju metu išaugo KA dilatacijos dažnis. To priežastis galėtų būti vis gerėjančios diagnostikos galimybės arba palaipsniui senėjanti populiacija [28].

Aortos plėtimąsi gali skatinti keletas veiksnių. Vieni jų yra koreguojami, pvz., rūkymas, arterinė hipertenzija, dislipidemija, o kiti nekoreguojami, tokie kaip genetinė predispozicija, natūralus senėjimo procesas [29].

Mūsų tyrimo tikslas – palyginti Kauno miesto gyventojų, turinčių mažesnį AKF raišką sąlygojančio I/I genotipų derinį su MMP-3 (-1171) 6A6A, tikėtina, mažinantį KADP riziką, ir turinčių didesnę AKF raišką sąlygojančio D/D ir I/D genotipų derinius su MMP-3 5A/5A, tikėtina, didinančius KADP riziką, KA dydžius ir biomechanikos rodiklius.

Skirtumų tarp aortos dydžių skirtingų genotipų derinių grupėse nenustatėme.

Didžiosios Britanijos mokslininkai analizavo AKF geno polimorfizmo įtaką pilvinės aortos aneurizmos plėtimosi greičiui. Jie nustatė, kad AKF raiška nėra pagrindinis plėtimąsi skatinamasis veiksnys, jį sąlygoja genetinių ir kitų veiksnių visuma [30]. Gauti duomenys patvirtintų šių tyrėjų rezultatus.

Nauja tai, kad mes nustatėme, jog tiriamiesiems, turintiems didesnę AKF (D/D ir I/D) ir MMP-3 (5A/5A) raišką sąlygojančių genotipų derinius, yra didesnė amžiaus įtaka aortos

**5 lentelė.**
**Ryšys tarp kylančiosios aortos biomechanikos rodiklių ir aortos dydžių skirtingose genotipų derinių grupėse**

| Aortos dydžiai | | Biomechanikos rodikliai | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Aortos dydžio pokytis | Aortos elastingumas | Standumo indeksas β | Elastinis modulis |
| Žiedas | Pirma grupė<br>Mažinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | ns | ns | ns |
| | Antra grupė<br>Didinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | ns | ns | ns |
| Valsalvės sinusai | Pirma grupė<br>Mažinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | $r_s$=–0,565*<br>p=0,012 | $r_s$=0,601**<br>p=0,006 | ns |
| | Antra grupė<br>Didinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | ns | ns | ns |
| STJ | Pirma grupė<br>Mažinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | ns | ns | ns |
| | Antra grupė<br>Didinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | ns | ns | ns |
| KA | Pirma grupė<br>Mažinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | ns | ns | $r_s$=0,421*<br>p=0,036 |
| | Antra grupė<br>Didinantis KADP riziką genotipų derinys | ns | ns | ns | ns |

*KA – kylančioji aorta, KADP – kylančiosios aortos dilatacinė patologija, $r_s$ – Spirmano koreliacijos koeficientas, STJ – sinotubulinė jungtis. * koreliacija reikšminga, kai p<0,05. ** koreliacija reikšminga, kai p<0,01.*

plėtimuisi. Literatūroje nepavyko rasti panašių duomenų, dažniausiai tirta atskirai AKF ir MMP-3 genų raiškos pokyčių įtaka aortos dilatacinės patologijos formavimuisi [31–33].

Huang LG ir kt. atliko metaanalizę ir įvertino, kad AKF I/D polimorfizmas didino aortos aneurizmos riziką baltosios rasės atstovams (ŠS 1,53, 95 proc. PI 1,26–1,87, p<0,01). Krūtininės aortos aneurizmos rizika didėjo 1,59 karto (ŠS = 1,59, 95 proc. PI 1,11–2,29, p= 0,01), aortos atsisluoksniavimo rizika – 2,43 karto (ŠS = 2,43, 95 proc. PI 1,07–5,52, p= 0,03). Įvertinus AH ir genotipo įtaką aortos aneurizmos rizikai paaiškėjo, jog sergantiesiems AH su I/D polimorfizmu aortos aneurizmos rizika buvo didesnė (ŠS = 1,47, 95 proc. PI 1,03–2,09, p= 0,03), o nesergantiems AH individams šis polimorfizmas nedidino aneurizmos rizikos [17].

MMP-3 sukelia kolageno II, III, IV, IX, X, proteoglikanų, fibronektino, laminino ir elastino degradaciją [34]. Žinoma, kad MMP-3 gali aktyvuoti ir kitas MMP (MMP-1, MMP-7, MMP-9), kurios visos pasižymi elastoliziniu veikimu. Tsarouhas K. ir kt. 2011 m. nustatė, kad MMP-3 ir MMP-9 koncentracija serume buvo padidėjusi pacientams, kurie buvo operuoti dėl KA aneurizmos, lyginant su sveikais tiriamaisiais [35]. Barutcu I. ir kt. ištyrė, jog aortos šaknies dilatacija buvo tiesiogiai susijusi su didesne plazmos stromelizino (MMP-3) koncentracija AH sergantiems tiriamiesiems [36].

Šio tyrimo metu statistiškai reikšmingų KA dydžių skirtumų tarp turinčių AKF I/D ir MMP-3 5A/6A genotipų derinius, mažinančius (I grupė) ir didinančius (II grupė) šių genų raišką, nenustatėme. Tokius rezultatus galėjo sąlygoti nedidelis tiriamųjų skaičius. Pažymėtina, kad AH anamnezė dažniau buvo nustatyta antros grupės asmenims. Tai galima paaiškinti tuo, kad į šią grupę buvo įtraukti asmenys, turintys D alelį, kuris didina AKF raišką [37]. Kita vertus, abiejų tirtų grupių asmenų tiek sistolinis, tiek diastolinis AKS, kuris buvo išmatuojamas prieš echokardiografinį tyrimą, nesiskyrė, matyt, dėl antihipertenzinio gydymo vaistais (AKFi ir ARB).

Šio tyrimo duomenys patvirtina ankstesnių mokslinių darbų rezultatus, jog KA biomechanikos rodikliai tiesiogiai priklauso nuo jos dydžio. Nustatytas tiesioginis ryšys tarp sinusų ir KA dydžių bei standumo indekso β ir elastinio modulio rodiklių: kuo didesni buvo aortos dydžiai, tuo didesni minėti rodikliai. Tarp KA dydžių ir elastingumo nustatyta neigiama koreliacija: esant mažesniems aortos dydžiams, aorta buvo elastingesnė. Elefteriades J. A. ir kt. nustatė, kad didėjant aortos dydžiui, taip pat didėja ir aortos sienelės standumas [28].

Tiwari ir bendraautoriai įrodė, jog elastingumas žymiai mažėja aortos dydžiui viršijant 50 mm ribą ir neigiamai koreliuoja su aortos dydžiu [38].

Daugelio mokslinių tyrimų duomenimis, didėjant elastiniam moduliui ir standumo indeksui β, mažėja aortos dydžio pokytis ir elastingumas. Durmaz ir kt. taip pat ištyrė, jog aortos dydžio pokytis ir elastingumas buvo reikšmingai mažesni pacientams su didesniu VA kalcio kiekiu (7,6±2,7 proc. ir 9,3±3,4 proc., $p < 0.001$ ir 3,0±1,1 mm $Hg^{1.10-3}$ ir 3,9±1,7 mm $Hg^{1.10-3}$, $p < 0,001$), o elastinis modulis šiems tiriamiesiems buvo reikšmingai didesnis (7,9±3,8 N/m2 ir 6,0±2,5 $N/m^2$, $p = 0,001$) [39].

Redheuil A. ir kt. nustatė, jog MRT įvertintas aortos dydis ir lanko ilgis žymiai didėja senstant, mažėja lanko išlinkimas. Šie pokyčiai glaudžiai susiję su mažėjančiu aortos elastingumu, didėjančiu pulsiniu bangos greičiu ir standumu, taip pat KS mase nepriklausomai nuo amžiaus, kūno masės, centrinio spaudimo bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių [40].

Šio tyrimo metu nenustatėme statistiškai reikšmingų aortos mechanikos skirtumų tarp pirmos ir antros grupių, tačiau pastebėtos gana aiškios tendencijos. Vertindami KA biomechanikos rodiklius nustatėme, jog aortos dydžio pokytis, elastingumas, skerspjūvio plotas širdies ciklo metu buvo didesni Pirmoje grupėje, o standumo indeksas β buvo mažesnis.

Vertindami šiuos rezultatus, darome prielaidą, jog asmenų, turinčių mažesnę AKF bei MMP-3 raišką sąlygojančio I/I genotipo derinį su MMP-3 (-1171) 6A6A, yra mažesnė rizika KA plėstis senstant, o kartu išlieka geresni ir biomechanikos rodikliai. Asmenų, turinčių didesnę AKF bei MMP-3 raišką sąlygojančio D/D ir I/D genotipo derinį su MMP-3 5A/5A, aorta pasižymėjo blogesnėmis elastinėmis savybėmis, buvo labiau standi ir mažiau elastinga.

Šie duomenys patvirtina AKF ir MMP svarbą KADP formavimuisi. Gali būti, jog mūsų tiriamųjų imtis buvo per maža, kad būtų gauti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių.

## IŠVADOS

1. Aortos dydžiai bei biomechanikos rodikliai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamųjų, turinčių mažesnę AKF ir MMP-3 raišką sąlygojančio I/I genotipo derinį su MMP-3 (-1171) 6A6A, tikėtina, mažinantį KADP riziką ir didesnę AKF ir MMP-3 raišką sąlygojančio D/D ir I/D genotipų derinius su MMP-3 5A/5A, tikėtina, didinančius KADP riziką. Tačiau turintiems didesnę AKF ir MMP-3 raišką sąlygojančio D/D ir I/D genotipų derinius su MMP-3 5A/5A nustatyti blogesni biomechanikos rodikliai.
2. Tiriamiesiems su didesnę AKF ir MMP-3 raišką sąlygojančių D/D ir I/D genotipų deriniais su MMP-3 5A/5A nustatyta didesnė amžiaus įtaka aortos plėtimuisi.

## LITERATŪRA


1. *Isselbacher EM.* Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation. 2005; 111(6):816–28.
2. *Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al.* ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Soc Echocardiogr. 2003; 16(10):1091–110.
3. *Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Soliman OII, Ten Cate FJ, Csanády M.* Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relation. Clin Cardiol. 2008; 31(7):304–9.
4. *Ayad RF, Grayburn PA, Ko JM, Filardo G, Roberts WC.* Accuracy of two-dimensional echocardiography in determining aortic valve structure in patients >50 years of age having aortic valve replacement for aortic stenosis. Am J Cardiol. 2011; 108(11):1589–99.
5. *Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kouroukls C, Toutouzas P.* Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. Eur Heart J. 1990; 11(11):990–6.
6. 6. Cheung C, Bernardo AS, Trotter MWB, Pedersen RA, Sinha S. Generation of human vascular smooth muscle subtypes provides insight into embryological origin–dependent disease susceptibility. Nat Biotechnol. 2012; 30(2):165–73.
7. *Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al.* 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. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(14):1509–44.
8. *He R, Guo DC, Sun W, Papke CL, Duraisamy S, Estrera AL, et al.* Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms, and sporadic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008; 136(4):922-9, 929.e1.
9. *Tang PC, Coady MA, Lovoulos C, Dardik A, Aslan M, Elefteriades JA, et al.* Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms. Circulation. 2005; 112(8):1098–105.
10. *Segura AM, Luna RE, Horiba K, Stetler-Stevenson WG, McAllister HAJ, Willerson JT, et al.* Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome. Circulation. 1998; 98(19 Suppl):II331–7; discussion II337–8.
11. *Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, 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.
12. *LeMaire SA, Wang X, Wilks JA, Carter SA, Wen S, Won T, et al.* Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: Bicuspid versus trileaflet aortic valves. J Surg Res. 2005; 123(1):40–8.
13. *Ye S, Watts GF, Mandalia S, Humphries SE, Henney AM.* Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis. Br Heart J. 1995; 73(3):209–15.
14. *Palombo D, Maione M, Ciñello BI, Udini M, Maggio D, Lupo M.* Matrix metalloproteinases. Their role in degenerative chronic diseases of abdominal aorta. J Cardiovasc Surg (Torino). 1999; 40(2):257–60.
15. *Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ.* Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. Circ Res. 2007; 101(5):441–54.
16. *Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest. 1990; 86(4):1343–6.
17. *Huang LG, Liu DB, Wang HQ.* Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and aortic aneurysm risk: a meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014; 19(5):782–7.

18. *Lesauskaite V, Tanganelli P, Sassi C, Neri E, Diciolla F, Ivanoviene L, et al.* Smooth muscle cells of the media in the dilatative pathology of ascending thoracic aorta: morphology, immunoreactivity for osteopontin, matrix metalloproteinases, and their inhibitors. Hum Pathol. 2001; 32(9):1003–11.
19. *Lesauskaite V, Tanganelli P.* [Morphogenesis of thoracic aorta aneurysms: investigation of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors]. Medicina (Kaunas). 2002; 38(1):31–5.
20. *Lesauskaite V, Sinkūnaite G, Benetis R, Grabauskas V, Vaskelyte J, Smalinskiene A, et al.* Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism and dilatative pathology of ascending thoracic aorta. Medicina (Kaunas). 2008; 44(5):386–91.
21. *Šinkūnaitė-Maršalkienė G.* Matrikso metaloproteinazių ir angiotenziną konvertuojančių fermentų raiškos sąsajų su kylančiosios aortos dilatacine patologija tyrimas: daktaro disertacija. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2011. Prieiga per internetą: http://vddb.laba.lt/obj/LT-eLABa-0001:E.02~2011~D_20110922_122108-42458.
22. *Lesauskaite V, Sinkunaite-Marsalkiene G, Tamosiunas A, Benetis R.* Protective effects of angiotensin-converting enzyme I/I and matrix metalloproteinase-3 6A/6A polymorphisms on dilatative pathology within the ascending thoracic aorta. Eur J Cardiothorac Surg. 2011; 40(1):23–7.
23. *Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Malyutina S, Pajak A, Tamosiunas A, et al.* Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. BMC Public Health. 2006; 6:255.
24. *Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.* Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006; 7(2):79–108.
25. *Sanderson JE.* Heart failure with a normal ejection fraction. Heart. 2007; 93(2):155–8.

*Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje.*

Gauta: 2017 02 14
Priimta spausdinti: 2017 03 17

# SUMMARY

## Abbreviations

2D – echocardiography – two-dimensional echocardiography
2D – ST echocardiography – two-dimensional speckle-tracking echocardiography
ACE – angiotensin converting enzyme
AV – aortic valve
BAV – bicuspid aortic valve
CMD – cystic medial degeneration
DPAA – dilatative pathology of ascending aorta
LD – longitudinal displacement
LS – longitudinal strain
LV – left ventricle
MMP – matrix metalloproteinase
TAV – tricuspid aortic valve
TD – transversal displacement
VL – longitudinal velocity

## INTRODUCTION

Aortic dilation is the most frequent pathology of the ascending aorta and a well-known risk factor for dissection. An aneurysm has been defined as localized dilation of an artery, with at least a 50% increase in the diameter compared with the expected normal diameter. Because of the increased risk of aortic dissection, surgical repair is recommended for patients with an ascending aorta aneurysm [1].

The possibility of defining biomechanical properties of an aortic wall more precisely has increased in recent years, which could help improve our understanding of aortic wall properties and the potential risk for rupture [183]. Two-dimensional (2D) echocardiography is one of the most feasible and the oldest method for diagnosing this pathology. Moreover, it can be used not only for diameter assessment but also for noninvasive measurement of biomechanical changes in the aorta.

Arterial stiffness parameters (e.g., distensibility, stiffness index β, an elastic modulus, aortic strain) also may be assessed by 2D echocardiography. Arterial stiffness is one of the earliest detectable manifestations of adverse structural and functional changes in the vessel wall [102]. Arterial stiffness, which increases with age [109], is an important predictor of car-

diovascular morbidity and mortality [184]. Changes in arterial stiffness may have global consequences (i.e., affecting the whole arterial system, such as age-related stiffening). However, changes could be more localized, as in the case of arterial pathology (e.g., an aortic aneurysm) [155].

A novel method, 2D speckle-tracking echocardiography (2D-ST), is a bedside approach for the assessment of human aortic wall strain and motion. Up to now there is scarce data available regarding the use of 2D-ST echocardiography for the evaluation of ascending aorta.

2D-ST echocardiography is able to identify specific acoustic markers (i.e., speckles) in grey-scale images and track them frame-by-frame throughhout the cardiac cycle. The results enable independent calculations of motion and deformation variables, such as velocity, displacement, strain (e), and strain rate [185], [71].

Usually, histological changes occur with the age in the media and include elastin fragmentation characterized by disruption of elastin lamellae; fibrosis defined as an increase in collagen at the expense of smooth muscle cells; and the cystic medial degeneration (CMD) defined as the areas with apparent loss of nuclei [115]. These changes lead to medial weakening which progresses to aneurysm, dissection or both.

There are limited clinical and scientific data about the relation between predictors of aortic dissection and histological changes. Up to now, there was no sufficient data about the correlation between echocardiographic and histological findings of the ascending aorta. Furthermore, clinicians are currently unable to detect aortopathy without dilatation noninvasively.

2D or 2D-ST echocardiography may be used not only for diameter assessment, but also for evaluation of biomechanical changes of the ascending aorta. I order to determine risk factors for an acute aortic syndrome we investigated the elastic and mechanical properties of the ascending aorta using the novel 2D-ST method.

**Aim of the study**

To evaluate echocardiographic, biomechanical and histological findings of the ascending aorta and to find their interfaces in patients with dilatative pathology of ascending aorta (DPAA).

**Objectives of the study**

1. To evaluate diameters of ascending aorta and to explore the associations between biomechanical indices noninvasively measured by 2D and 2D-ST echocardiography in patients with DPAA.

2. To evaluate diameters of ascending aorta and to assess the associations between biomechanical aortic parameters using 2D and 2D-ST echocardiography in individuals with a genotype associated with reduction of DPAA risk (ACE I/I allele and MMP-3 (-1171) 6A6A) and individuals with a genotype known to increase the risk of DPAA (ACE D/D and I/D alleles and MMP-3 5A/5A).
3. To evaluate diameters of ascending aorta and to explore the association between biomechanical aortic indices noninvasively measured using 2D and 2D-ST echocardiography and histology findings in patients with DPAA.
4. To evaluate diameters of ascending aorta and to investigate associations between biomechanical aortic indices noninvasively measured using 2D and 2D-ST echocardiography and histology findings in patients with DPAA with congenital bicuspid or tricuspid aortic valve.

**Scientific novelty of the study**

Data regarding the use of 2D-ST echocardiography for the assessment of biomechanics of the ascending aorta are limited. Recent publications, however, indicate that the absolute diameter may not be the only factor playing a role in aortic dissection. Less aortic dilation may lead to dissection, whereas a larger aneurysm may remain stable. Thus, risk parameters for rupture, other than size, should be considered. Locally confined changes in aortic wall motion or an increase in local strain may be additional indicators [155].

Our study showed that four regions of the proximal aorta move differently. The largest longitudinal displacement (LD) values were observed in the anterior sinus segment, and the smallest were in the posterior ascending aorta. The transversal displacement (TD) was least in the aortic posterior sinus and most in the anterior sinus. Larger LD and TD values were observed in anterior comparing to the posterior aortic wall. These findings are new and not published in the scientific literature.

We found significant associations between noninvasive biomechanical and 2D-ST echocardiographic parameters in patients with aortic dilation. Moreover, for the first time we demonstrated a relationship between biomechanical aortic parameters measured noninvasively using 2D and 2D-ST echocardiography and histological findings, namely aortic medial necrosis and fibrosis.

## MATERIAL AND METHODS OF THE STUDY

**Inclusion criteria were:**

- adult age,
- ascending aorta or sinus dilation ≥40 mm with or without aortic valve pathology,
- good-quality echocardiographic images,
- sinus rhythm,
- the absence of hemodynamically significant coronary artery disease shown by coronary angiography (stenosis <50 %).

Exclusion criteria were:

- patients with acute aortic syndrome,
- aortic coarctation or phenotypic signs of genetic disorders,
- known aortic inflammatory disease, vasculitis
- an implanted pacemaker,
- atrial fibrillation/flutter, conduction disturbances,
- a history of coronary artery bypass surgery.

All participants gave their informed written consent, and the Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee approved the study (ref. number BE-2-12 and P1-BE-2-12/2012, 2016 02 22).

### Study sample

The current study included 117 subjects. The study population was divided in to two groups:

**DPAA group** included 44 individuals, 21 with tricuspid aortic valve (TAV) and 23 with congenital bicuspid aortic valve (BAV). 30 subjects (67%) underwent surgery for aortic dilatation/aneurysm of the ascending aorta or aortic valve (AV) pathology (stenosis or regurgitation) at the Cardiac Surgery Department, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics during 2012–2014.

**Control group** consisted of 73 subjects from international HAPPIE study (*Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe*) [140]. According to the genotype they were divided into two groups: Group 1 of 39 persons carrying a genotype that reduces risk of DPAA (ACE I/I allele and MMP-3 (-1171) 6A6A) and Group 2 with 34 subjects carrying a genotype increasing risk of DPAA (ACE D/D and I/D alleles and MMP-3 5A/5A).

For 30 subjects the samples of the ascending part of the aortic wall were obtained during cardiac surgery. The characteristic features that were assessed were: cystic medial degeneration, medial necrosis, fibrosis, and elastic fiber fragmentation.

**Two-dimensional and speckle-tracking echocardiography**

For all study subjects clinical evaluation and 2D and 2D-ST echocardiography were performed, dimensions and biomechanics of ascending aorta were evaluated. Both conventional (2D) and 2D-ST echocardiography were performed using a Vivid 7 (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrasonography machine with a M3S probe. M-mode, 2D, Doppler, and 2D-ST echocardiography examinations were performed to obtain standard parasternal and apical views. For the aortic 2D-ST analysis, tissue harmonic images were used. The mean frame rate was adjusted to 50–90 frames per second, and the cine-loop of three consecutive heartbeats was stored and transferred to a workstation for off-line ST analysis (EchoPac PC; GE Vingmed). Before analysis, the timing of an AV and a mitral valve opening and closing was assessed using pulsed-wave Doppler recordings of aortic and transmitral flow, respectively.

The shortest distance from the aortic annulus with good visibility was 3 cm. Manual tracing of the inner contour of the aortic root and the proximal ascending aorta was performed during systole. Dedicated software tracked the contour on all other frames automatically. Because the tracking software was created for use in the left ventricle, we used the two-chamber analysis option and then changed the six segments to four, thus dividing the aortic wall into four segments: anterior sinus, anterior ascending aorta, posterior sinus, posterior ascending aorta. For the aortic evaluation, we excluded the "LV apical segment" analysis. After manual correction of the region of interest, correct tracking was verified.

The echocardiographic images of the ascending aorta were obtained from the long-axis parasternal view. The peak longitudinal strain (LS), longitudinal (LD) and transverse (TD) displacements, longitudinal velocity (VL) of the Valsalva sinuses and the ascending part of the aorta were evaluated.

The parameters of the ascending aorta stiffness and elasticity were calculated using the following formulas [186, 187]:

Aortic diameter change (mm): SD − DD

Aortic strain: (SD − DD)/DD

Aortic distensibility: 2 × (change in aortic diameter) / (diastolic aortic diameter) × (change in aortic pressure)

Elastic modulus: (SBP − DBP)/strain
Stiffness index β: ln (SBP/DBP)/strain

where DD is the diastolic aortic diameter, SD is the systolic aortic diameter, DBP is the diastolic blood pressure, SBP is the systolic blood pressure, and ln is a natural logarithm.

**Statistical analysis**

SPSS version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for all data analyses. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (SD). Normal distribution of the continuous values was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. For abnormal distribution of the continuous values Mann-Whitney or Wilcoxon criteria were evaluated, the variables are expressed as median. The categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages. The statistical test used in these cases was the $\chi^2$ test. The means were compared using the two-tailed unpaired Student test or Mann-Whitney test. The relation between the variables was estimated using Pearson's correlation (r). For nonparametric variables the relation was estimated using Spearman's correlation. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the sensitivity and specificity of strains for prediction of aortic dilation. A value of $p < 0.05$ was regarded as statistically significant.

## CONCLUSIONS

1. Significant differences of biomechanical changes between DPAA and control group were observed: aortic diameter change in millimeters, stiffness index β, an elastic modulus, cross-sectional area were larger and both distensibility and aortic strain were smaller in the DPAA group. 2D-ST echocardiographic values – transversal displacement and longitudinal velocity of posterior sinus were significantly smaller in the DPAA group. Associations between linear aortic measurements and aortic biomechanics estimated by 2D and 2D-ST echocardiography were found.
2. Aortic diameters did not differ between two genotype groups in the control group. However, parameters of aortic biomechanics were more impaired in subjects carrying a genotype increasing risk of DPAA (ACE D/D and I/D alleles and MMP-3 5A/5A). As a result, in subjects with a genotype increasing risk of DPAA, aging was associated with faster aortic dilation.

3. The following significant correlations between diameters of ascending aorta and biomechanical dilated aortic parameters noninvasively measured using 2D and 2D-ST echocardiography and histological findings in patients with DPAA were observed: between aortic annulus and medial fibrosis ($r_s$ = –0.419, p = 0.021), diameter of sinotubular junction and medial necrosis ($r_s$ = 0.371, p = 0.043), diameter of sinuses of Valsalva, sinotubular junction, ascending aorta and elastic fibers fragmentation ($r_s$ = 0.397, p = 0.03; $r_s$ = 0.508, p = 0.004; $r_s$ = 0.384, p = 0.036, respectively). Analysis of 2D-ST echocardiographic parameters revealed a significant association between aortic longitudinal strain in the anterior segment of sinuses of Valsalva and medial necrosis ($r_s$ = 0.427, p = 0.017) and longitudinal velocity of posterior ascending aorta segment and medial necrosis ($r_s$ = 0.434, p = 0.034).
4. In subjects with tricuspid aortic valve diameters of sinuses of Valsalva and sinotubular junction were significantly larger and 2D-ST echocardiography measured transversal displacement of posterior ascending aorta segment, all posterior aortic wall, longitudinal strain of posterior sinus were smaller and elastic fiber fragmentation was greater compared to the bicuspid valve subgroup. Linear diameters, histological changes and 2D-ST values of the ascending aorta were more associated with arterial hypertension and age rather than aortic valve morphology, although bicuspid aortic valve patients were younger.

## PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. 2D-ST echocardiography can be applied in daily clinical practice for the evaluation of aortic biomechanics. The results of 2D-ST echocardiography provide additional information about the movement of ascending aorta.
2. Two-dimensional echocardiography is one of the most obtainable, noninvasive methods for early diagnosis of DPAA. Correlation between 2D-ST derived echocardiographic and histological findings of the ascending aorta were observed. Our results suggest that 2D echocardiography enables detections of aortopathy without the need of invasive histopathological examination.
3. The most marked changes of the biomechanical parameters were seen in subjects whose ascending aortic diameter was > 45 mm. These results call for reconsideration of optimal timing for the surgery of dilated ascending aorta.

# PRIEDAI

**KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS**

LSMUL KK Eivenių 2, Centrinis korpusas 71 kab., 50009 Kaunas, tel. +370 37 326168; faks. +370 37 326901, e-mail: rezid@med.kmu.lt

**LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

2012-03-07 Nr. BE-2-12

| | |
|---|---|
| Biomedicininio tyrimo pavadinimas: | **„Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška“.** |
| Protokolo Nr.: | **1** |
| Data: | **2012-02-27** |
| Versija: | **1** |
| Pagrindinis tyrėjas: | **Prof. habil. Dr., J. Vaškelytė** |
| Biomedicininio tyrimo vieta:<br>Įstaigos pavadinimas:<br>Adresas: | **LSMU Kardiologijos klinika**<br>**LSMU Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika, širdies chirurgijos skyrius, LSMU Kardiologijos Instituto Molekulinės kardiologijos lab.**<br>**Eivenių g. 2, LT- 50009 Kaunas; Sukilėlių pr. 17, LT-50009, Kaunas.** |

Išvada:
Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio **2012 m. kovo 7 d.** (protokolo Nr. 30/2012) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininių Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

| Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto nariai | | | |
|---|---|---|---|
| Nr. | Vardas, Pavardė | Veiklos sritis | Dalyvavo posėdyje |
| 1. | Doc. Irena Marchertienė | anesteziologija | taip |
| 2. | Doc. Romaldas Mačiulaitis | klinikinė farmakologija | taip |
| 3. | Prof. Nijolė Dalia Bakšienė | pediatrija | taip |
| 4. | Prof. Irayda Jakušovaitė | filosofija | taip |
| 5. | Dr.Eimantas Peičius | filosofija | taip |
| 6. | Laima Vasiliauskaitė | psichoterapija | ne |
| 7. | Gintaras Česnauskas | chirurgija | ne |
| 8. | Zelmanas Šapiro | terapija | ne |
| 9. | Jurgita Laurinaitytė | bioteisė | ne |

Kauno regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininių tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Pirmininkė Irena Marchertienė

**KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS**

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT 44307 Kaunas, tel. +370 37 32 68 89; e-mail: kaunorbtek@lsmuni.lt

**PRITARIMAS**
**BIOMEDICININIO TYRIMO PAPILDYMUI/PRATĘSIMUI**

2016-02-22 Nr. P1-BE-2-12/2012

| | |
|---|---|
| Biomedicininio tyrimo pavadinimas: **„Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška" (leidimas atlikti biomedicininį tyrimą išduotas 2012-03-07 leidimo nr. BE-2-12).** | |
| Pagrindinis tyrėjas:<br>Biomedicininio tyrimo vieta: | **Prof. habil. Dr., J. Vaškelytė**<br>**LSMUL VšĮ Kauno klinikos**<br>Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas<br>LSMU MA Kardiologijos institutas<br>Sukilėlių pr. 15, LT-50009 Kaunas |

Peržiūrėti šie [√] su minėtu tyrimu susiję dokumentai:

[√] Biomedicininio tyrimo: „Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška" pagrindinio tyrėjo prašymas dėl leidimo papildyti/pakeisti biomedicininį tyrimą.

[√] Paraiška biomedicininiam tyrimui: „Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška".

[√] Biomedicininio tyrimo: „Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška" protokolas nr. 2, versija 2, 2016-01-29.

[√] Biomedicininio tyrimo: „Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška" asmens informavimo forma ir informuoto asmens sutikimo forma 2016-02-10, versija 2.

[√] Biomedicininio tyrimo: „Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška" vykdymo ataskaitos santrauka.

[√] Papildomai į biomedicininį tyrimą: „Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška" įtraukiamos tyrėjos CV: Ramunės Šepetienės.

[√] Papildomai pridėtas biomedicininio tyrimo: „Kylančios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška" pirminis protokolas nr. 1, versija 1, 2012-02-13.

[√] **Nutarta:**

[√] Pritarti biomedicininio tyrimo pakeitimams atitinkantiems pateiktus dokumentus ir išduoti pritarimą tyrimo papildymui/pratęsimui.

| Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto nariai | | |
|---|---|---|
| Nr. | Vardas, Pavardė | Veiklos sritis |
| 1. | Prof. Romaldas Mačiulaitis | Klinikinė farmakologija |
| 2. | Prof. Edgaras Stankevičius | Fiziologija, farmakologija |
| 3. | Doc. Eimantas Peičius | Filosofija |
| 4. | Dr. Ramunė Kasperavičienė | Kalbotyra |
| 5. | Med. dr. Jonas Andriuškevičius | Chirurgija |
| 6. | Agnė Krušinskaitė | Teisė |
| 7. | Prof. Skaidrius Miliauskas | Pulmunologija, vidaus ligos |
| 8. | Med. dr. Rokas Bagdonas | Chirurgija |
| 9. | Eglė Vaižgelienė | Visuomenės sveikata |

Kauno regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininių tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Pirmininkas Prof. Edgaras Stankevičius

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS * KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

LR Asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo 10 str. 3 punktas numato, jog asmens duomenys apie asmens sveikatą automatiniu būdu, taip pat mokslinio **medicininio tyrimo tikslais** gali būti tvarkomi tik pranešus Valstybinei duomenų apsaugos inspekcijai. Šiuo atveju Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija privalo atlikti išankstinę patikrą.

**Pasibaigus tyrimui, tyrėjas ar tyrimo užsakovas privalo informuoti KRBTEK raštu apie tyrimo pabaigą bei pateikti tyrimo ataskaitos santrauką. Atliekant biomedicininio tyrimo pakeitimus būtina gauti Kauno regioninio biomedicininio tyrimo etikos komiteto pritarimą pakeitimams.**

Reikalavimas pateikti pranešimą apie tyrimo pabaigą bei ataskaitos santrauką įsigaliojo nuo 2010 m. gegužės 6 d. Šį reikalavimą rasite Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo "Dėl leidimų atlikti biomedicininį tyrimą išdavimo tvarkos aprašo patvirtinimo" (Žin., 2008, Nr. 6-225; 2010, Nr. 55-2706; 2011, Nr. 233-1570; Nr. 67-3184) $18^1$ punkte *„Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą galioja iki biomedicininio tyrimo paraiškoje nurodytos tyrimo pabaigos datos. Biomedicininių tyrimų užsakovas, jo įgaliotas atstovas ir (ar) pagrindinis tyrėjas per 30 kalendorinių dienų privalo raštu pranešti leidimą atlikti biomedicininį tyrimą išdavusiai institucijai (Lietuvos bioetikos komitetui ar regioniniam biomedicininių tyrimų etikos komitetui) apie tyrimo pabaigą ir per 90 kalendorinių dienų pateikti tyrimo vykdymo ataskaitos santrauką"*.

Įsakymo nuostata taikoma visiems biomedicininiams tyrimams.

## ASMENS INFORMAVIMO IR INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

## TYRIMAS „Kylančiosios aortos patologija: dilatacijos molekulinių, seruminių bei biomechanikos žymenų paieška“

Šioje formoje Jums bus pateikta informacija apie tyrimą, kuriame kviečiami dalyvauti asmenys, sergantys bei turintys riziką susirgti kylančiosios aortos išsiplėtimu ir jiems yra planuojamas chirurginis gydymas arba sveiki asmenys, kurie bus priskiriami kontrolinei grupei. Šioje formoje aptariamos tyrimo atlikimo priežastys, mokslinio tyrimo procedūros, nauda, rizika, galimi nepatogumai ir kita svarbi informacija. Jei nuspręsite dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo formą. Pasirašydami, Jūs sutinkate tyrimo metu vykdyti gydytojo tyrėjo bei tyrimo komandos nurodymus. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą, jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, užduokite visus iškilusius klausimus tyrimo gydytojui ar kitiems tyrimo komandos nariams. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

**Tyrimo tikslas**

Nustatyti kylančiosios aortos sienelės remodeliavimosi, kai plečiasi kylanti aorta, molekulinių bei echokardiografinių morfometrijos ir biomechanikos žymenų kompleksus ankstyvai diagnostikai, eigos prognozavimui ir gydymo taktikos parinkimui bei įvertinti ryšį tarp dviburio aortos vožtuvo ir kylančiosios aortos aneurizmų/disekacijų atsiradimo, patikslinti indikacijas kylančiosios aortos chirurginiam gydymui.

**Tyrimo pagrindimas**

Pastaruoju metu žmonės vis dažniau serga širdies–kraujagyslių bei kitomis lėtinėmis ligomis. Yra žinoma, kad galimybė susirgti širdies–kraujagyslių ligomis priklauso nuo įvairių koreguojamų rizikos veiksnių, tokių kaip rūkymas, riebus maistas, mažas fizinis aktyvumas, nervinis stresas ir kt. Ne mažiau svarbūs, bet menkiau ištirti yra paveldimi/įgimti veiksniai. Nustačius šių veiksnių reikšmę, būtų galima tinkamai parinkti profilaktikos priemones, gydymą bei prognozuoti ligos eigą. Šiuo metu LSMU Kardiologijos, Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinikoje ir LSMU Kardiologijos instituto Molekulinės kardiologijos laboratorijoje atliekami paveldimų širdies–kraujagyslių ligų veiksnių tyrimai.

Remiantis oficialiais Statistikos departamento prie LRV duomenimis, 2000 m. vyrų mirtingumas nuo krūtinės aortos aneurizmos ir aortos sluoksniavimosi 100 000 gyventojų buvo 1,7, o 2009 m. – 2,21, t. y. Lietuvos vyrų

mirtingumas nuo šio susrigimo 2000–2009 m. padidėjo 61 %. Labai svarbu yra anksti diagnozuoti išsiplėtusią aortą iki komplikacijų atsiradimo, stebėti ligonį ir laiku operuoti. Skubios aortos sluoksniavimosi operacinis mirštamumas siekia 30 proc., o operuojant išsiplėtusią krūtinės aortą planine tvarka – 8,3–2,7 proc. Lietuvoje per metus atliekama 150–160 tokių operacijų. Pagrindinis išsiplėtusios aortos diagnostikos metodas yra vaizdiniai tyrimai, iš jų prieinamiausias – echokardiografija, kuri, deja, neleidžia numatyti aortos plėtimosi greičio ir taip perspėti tolimesnes komplikacijas. Todėl būtina naujų neinvazinių aortos plėtimąsi nulemianačių veiksnių paieška.

**Tyrimo užsakovas:** Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

**Tyrimo trukmė:** pradžia 2012 m. vasario mėn. 1 d., pabaiga – 2016 m. sausio mėn. 1 d.

**Pagrindiniai įtraukimo į šį tyrimą kriterijai yra šie:**

- Bet kurio amžiaus suaugusieji pacientai, sutikę dalyvauti tyrime ir pasirašę sutikimo formoje;
- Kontrolinė grupė sudaryta iš atsitiktinės Kauno m. gyventojų imties, kuri suformuota vykdant tarptautinę HAPIEE studiją ir nesiskiria pagal amžių ir lytį nuo ligonių, ruošiamų chirurginiam išsiplėtusios aortos gydymui;
- Kylančiosios aortos dilatacinės patologijos (KADP) tiriamųjų grupė bus sudaryta iš LSMUL Kardiologijos bei Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos stacionare ar ambulatorijoje gydomų pacientų, kuriems yra diagnozuota KADP ar yra dviburio aortos vožtuvo patologija ir jie yra ruošiami chirurginiam gydymui;
- Gera echokardiografinio tyrimo kokybė.

Paskirstymą į grupes vykdo tyrėjai, atsižvelgiant į Jūsų medicininius duomenis.

Šiame tyrime dalyvaujantys asmenys bus suskirstyti į 2 grupes:

**1.** KADP grupę sudarys tiriamieji, kuriems yra diagnozuotas šis susirgimas arba yra dviburio aortos vožtuvo patologija, jie yra/buvo tiriami ir gydomi LSMUL Kardiologijos bei Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinikos stacionare ar ambulatorijoje. Visiems šiems ligoniams bus atliekamas echokardiografinis tyrimas, TGF-beta kiekio nustatymas. O ligoniams, operuotiems dėl KADP ir dviburio aortos vožtuvo patologijos LSMU Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinikoje 2012–2015 m. bus papildomai atliekami genetiniai tyrimai.

Jei Jūs priklausysite pirmajai grupei, Jums, nejaučiant skausmo, operacijos metu bus paimama iš venos 6 ml kraujo, operacijos metu gydymo

tikslais pašalintas audinys bei 1 × 5 mm sveikos aortos sienelės ėminys, įgimtiems veiksniams nustatyti. Prieš tai Jums bus atliekamas širdies ultragarsinis tyrimas. Jums savanoriškai sutikus dalyvauti moksliniame tyrime, būtų naudojami Jūsų demografiniai (amžius, lytis, išsilavinimas, profesija ir kt.) ir medicininiai duomenys.

**2. Kontrolinė–referentinė grupė,** sudaryta iš atsitiktinės Kauno m. gyventojų imties asmenų, kuri nesiskirs pagal amžių ir lytį nuo ligonių operuotų dėl KADP. Atsitiktinė imtis suformuota vykdant tarptautinę HAPIEE studiją. Referentinė grupė genų raiškos tyrimui bus sudaroma iš ligonių, kuriems numatyta aortovainikinių jungčių suformavimo operacija, jos metu būtų surenkami aortos sienelės ėminiai gauti darant angas aortoveninei (proksimalinei) jungčiai ir aortos sienelės ėminiai iš aortotomijos vietos pacientų, kuriems bus atliekama triburio aortos vožtuvo protezavimo operacija.

Jei Jūs priklausysite antrajai grupei, Jums, bus atliekamas širdies ultragarsinis tyrimas, imamas kraujas seruminiams ir genetiniams žymenims nustatyti.

Tęsiant tyrimą, gali būti aptikti nauji galimi širdies–kraujagyslių bei kitų lėtinių ligų rizikos veiksniai, kuriuos norėsime ištirti. Tikimės, kad sutiksite, kad Jūsų kraujo pavyzdžiai būtų saugomi ir ateityje naudojami lėtinių ligų tyrimo projektuose, galbūt ir genetiniuose tyrimuose.

Mes garantuojame, kad Jūsų asmeniniai duomenys nebus skelbiami. Visa asmeninė ir medicininė informacija bus saugoma kaip to reikalauja „Asmens duomenų apsaugos“ įstatymas ir prieinama tik studijoje dalyvaujantiems tyrėjams. Taip pat primename, kad Jūs bet kuriuo metu galite pasitraukti iš studijos, tuo pačiu sunaikinant visus Jūsų duomenis.

**Dalyvavimo pobūdis ir tyrimo vieta:**

Tyrimo metu numatytas **1** apsilankymas LSMUL Kauno klinikose, Kardiologijos klinikoje. Apsilankymo trukmė neturėtų viršyti 2 valandų.

**Nauda Jums:** išsamus širdies ultragarsinis tyrimas su atsakymu Jūsų šeimos gydytojui.

**Žala sveikatai ir nepatogumai**

Dalyvaudami tyrime vizitui sugaišite ne daugiau 2 valandų (be kelionės į/iš klinikos) laiko.

Žala sveikatai nebus patiriama.

**Išlaidos**

Jums reikės 1 kartą atvykti į LSMUL Kardiologijos kliniką savo lėšomis. Už dalyvavimą biomedicininiame tyrime Jums nebus mokama.

**Konficencialumas**

Jeigu sutiksite dalyvauti šiame tyrime, gydytojas–tyrėjas ir tyrimo personalas rinks duomenis apie Jūsų sveikatą (iš medicinos dokumentų). Šie duomenys bus prieinami tik tiesiogiai tyrimą vykdantiems tyrėjams. Visą surinktą tyrimo medžiagą Tyrėjai naudos apibendrinant duomenis ir neatskleisdami Jūsų asmens tapatybės tretiesiems asmenims ir laikydamiesi visų duomenų konfidencialumo užtikrinimo reikalavimų. Tretiesiems asmenims (laborantams, statistikams) Jūsų asmeniniai duomenys (leidžiantys Jus identifikuoti) bus neprieinami, jie bus teikiami tik atitinkamai užkoduoti.

**Pašalinimo iš tyrimo aplinkybės ir kriterijai**

Tyrimas gali būti nutraukiamas mirus pacientui, susirgus ligomis, ribojančiomis dalyvavimą tyrime ar dėl kitų Jūsų ar tyrėjų grupės sprendimų susdabdyti dalyvavimą tyrime.

**Teisės**

Dalyvavimas šiame tyrime yra savanoriškas. Jūs turite teisę atsisakyti dalyvauti tyrime, o pradėjęs dalyvauti, galite bet kada iš jo pasitraukti atvykdami į LSMUL ir perduodami Jums išduotas tyrimo priemones bei užpildydami pasitraukimo iš tyrimo formą ir klausimynus.

**Informacija kontaktams**

Jei Jūs turite klausimų ar nerimaujate dėl dalyvavimo šiame tyrime, Jūs galite kreiptis į žemiau nurodytą tyrėjus: gyd. M. Biesevičienė, tel.: 8 621 11175, el. paštas: monika.bieseviciene@gmail.com; dr. V. Mizarienė, tel. 8 37 32 6349.

Dėl savo, kaip tyrimo dalyvio teisių, galite kreiptis į Lietuvos bioetikos komitetą, tel. (8~5) 2124565, į Vilniaus regioninį biomedicininių tyrimų etikos komitetą, tel. (8~5) 2686998 arba Kauno regioninį biomedicininių tyrimų etikos komitetą, tel. (8~37) 326901.

**SUTIKIMAS**

- Aš patvirtinu, kad perskaičiau ir supratau aukščiau pateiktą informaciją, turėjau galimybę užduoti klausimų ir apsispręsti ar aš noriu dalyvauti tyrime.
- Aš suprantu, kad mano dalyvavimas yra savanoriškas ir galiu bet kuriuo metu pasitraukti iš studijos be jokios priežasties.
- Aš suprantu, kad tam tikros mano medicininių dokumentų dalys gali būti peržiūrėtos atsakingų LSMUL Kardiologijos bei Širdies krūtinės kraujagyslių chirurgijos klinikos ir Kardiologijos instituto asmenų ir tai yra susiję su mano dalyvavimu tyrime. Šiems asmenims aš duodu leidimą prieiti

prie mano medicininių duomenų, ir suprantu, kad ši informacija bus konfidenciali.

● Aš sutinku, kad mano duoti kraujo ir kylančiosios aortos pavyzdžiai galėtų būti analizuojami, tiriant širdies ir kraujagyslių bei kitas lėtines ligas taip pat ir genetiniams tyrimams.

● Aš suprantu, kad paskelbtuose tyrimo rezultatuose nebus jokių konkrečių mano asmeninių duomenų.

Aš, _____,
perskaičiau pateiktą tekstą ir sutinku dalyvauti tyrime.

Parašas _____ Data _____

Pateikiančio sutikimą asmens vardas ir pavardė:
_____

Parašas _____ Data _____

# CURRICULUM VITAE

**Name, Surname:** Monika BIESEVIČIENĖ

**Address:** Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania
**E-mail:** monika.bieseviciene@gmail.com
**Mobile phone:** +370 621 11175
**Work phone:** +370 37 326448

**Medical education:**

| | |
|---|---|
| 2000–2006 | Studies at Kaunas University of Medicine, medical Doctor diploma at Kaunas University of Medicine, Kaunas, Lithuania |
| 2006–2007 | Resident of internal medicine at Klaipėda University Hospital |
| 2007–2011 | Resident of cardiology at Kaunas University of Medicine, Kaunas, Lithuania |

**Postgraduate education:**

| | |
|---|---|
| 01/09/2011 until now | PhD student at the Institute of Cardiology at Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania |

**Professional experience:**

| | |
|---|---|
| 2003−2005 | Nurse at Kaunas University of Medicine Hospital, Neurosurgery Department, Kaunas, Lithuania |
| 01/08/2011 until now | Cardiologist at Cardiology Department, Lithuanian University of Sciences Hospital, Kaunas, Lithuania |
| 2012−2014 | Research study “Dilatative pathology of ascending aorta: molecular and biomechanical markers of aortic dilation”, Kaunas, Lithuania |
| 2007 until now | Member of Kaunas Region Lithuanian Society of Cardiology and Lithuanian Society of Cardiology |
| 2008 until now | Member of European Society of Cardiology (ESC) |
| 2010 until now | Member of Heart Failure Association of ESC |
| 2014 unti now | Member of European Association of Cardiovascular Imaging of ESC |