На правах рукописи

**Андропова Оксана Владимировна**

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

**ДЕГЕНЕРАТИВНОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА**

### ПО ФАКТОРАМ РИСКА

14.00.39 – Ревматология

14.00.06 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2005

Работа выполнена в ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и в Медицинском центре Центрального Банка Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук Бадокин Владимир Васильевич

Доктор медицинских наук, профессор Полубенцева Елена Игоревна

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор Гиляревский Сергей Руджерович

Доктор медицинских наук, профессор Мач Эвелина Семеновна

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет МЗ РФ

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2005 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 при ГУ Институте ревматологии РАМН по адресу: 115552, г. Москва, Каширское шоссе, 34а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ Института ревматологии РАМН по адресу: 115552, г. Москва, Каширское шоссе, 34а

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2005 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

кандидат медицинских наук Дыдыкина И.С.

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы**

Аортальный стеноз – наиболее распространенное клапанное поражение в индустриально развитых странах. Основными причинами аортального стеноза являются ревматическая лихорадка с развитием ревмокардита и сенильная дегенерация. Возрастающее значение дегенеративного аортального стеноза (ДАС) в клинической практике прослеживается на примере реконструктивных операций на аортальном клапане (АК). Отмечено снижение частоты ревматического аортального порока с 96% в 1977-79 годах до 37% в 1995-1999 годах и увеличение частоты выявления ДАС с 11% в 1990-1994 годах до 30% в 1995-1999 годах [Matsumura T. et al., Northrup W.F. III et al.].

ДАС диагностируют у 3-9% лиц старше 65 лет. Независимо от степени тяжести аортальный стеноз приводит к повышенному риску возникновения инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти. Клинические проявления аортального стеноза обычно развиваются при уменьшении площади аортального отверстия до 0.8-1.0 см2. При появлении симптомов, таких как приступы стенокардии, обмороки и недостаточность кровообращения, продолжительность жизни большинства пациентов не превышает двух-пяти лет [Boone A., Carabello B.A. et al, Lindroos M. et al., Petty G.W. et al.].

Несмотря на то, что заболевание было описано Monckeberg J.G. в 1904 году, причина кальцификации при дегенеративных изменениях клапанов сердца до сих пор остается неясной. Гипотеза возрастного изнашивания и склерозирования клапана в минувшее десятилетие претерпела существенные изменения. Некоторые авторы считают дегенеративную кальцификацию АК завершающей стадией атеросклеротического поражения клапанов или латентно протекавшего ревматического вальвулита [Feldman T., Steiner I. еt al.]. Появились данные, свидетельствующие не только о дегенерации внеклеточного матрикса АК, но и роли хронического иммунного воспаления и персистирования микробных агентов в развитии аортального стеноза [O’Brien K.D. et al., Olsson M. et al., Otto C.M. et al., Yacoub M.H. et al.].

Многие исследователи определяют этиологию и степень тяжести аортального стеноза только при проведении инвазивных исследований гемодинамики или стресс-тестов [Bermejo J. et al., Garcia D. et al., Heinrich R.S. et al., Shivelly B.K. et al.]. При неадекватной эхокардиографической визуализации и систолической дисфункции левого желудочка часто возникают трудности в определении истинной тяжести аортального стеноза. Нерешенной задачей остается точная количественная оценка кальцификации клапанов и выявление взаимосвязи между дегенеративным кальцинозом клапанов и атеросклерозом периферических артерий.

В отечественной и зарубежной литературе не было клинических работ, посвященных оценке влияния воспаления на структурно-функциональные изменения АК, определению значения персистирования потенциальных микроорганизмов в развитии ДАС у одной и той же группы пациентов. Распространенность ДАС в популяции и его прогностически неблагоприятное течение требуют раннего выявления факторов, ассоциированных с прогрессированием клапанных нарушений. Углубленное изучение предикторов формирования ДАС позволит активно и своевременно воздействовать на эти факторы с целью замедления кальцификации АК и прогрессирования аортального стеноза, а также предупреждения развития серьезных осложнений.

**Цель исследования:** выявить потенциальные факторы риска прогрессирования кальциноза АК и формирования ДАС.

**Задачи исследования:**

1. Оценить вклад ассоциированных клинических состояний в развитие ДАС и ревматического аортального стеноза.
2. Определить значение функционального индекса EF/PG в оценке тяжести дегенеративного и ревматического аортального стеноза, а также в прогнозировании течения ДАС.
3. Оценить значение нарушений липидного и минерального обмена, степень выраженности эктопической кальцификации в прогрессировании ДАС.
4. Уточнить роль воспаления и возможных этиологических факторов (Chlamydia pneumoniae, цитомегаловирус) в развитии дегенеративного поражения АК.
5. Определить клиническую значимость нового метода визуализации (многосрезовой спиральной компьютерной томографии сердца) в диагностике кальциноза клапанного аппарата сердца.

**Научная новизна**

Впервые в клинической практике использована методика количественной оценки кальцификатов клапанного аппарата сердца при многосрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца, сопоставлены томографические и эхокардиографические данные с показателями воспаления, минерального, липидного обмена и функциональным состоянием левого желудочка.

Впервые определены корреляции между лучевыми (ультразвуковым дуплексным сканированием, томографическим и эхокардиографическим) методами количественной оценки кальцификатов, а также между дислипидемией, костной резорбцией и иммунным воспалением. Сопоставление показателей гормонального гомеостаза кальция, липидного обмена и иммунного статуса впервые проведено у одной и той же группы пациентов. При исследовании цитокинов впервые установлено повышение уровня интерлейкина-6 у пациентов с кальцинозом АК и ДАС (p<0.001), выявлены корреляции между концентрацией интерлейкина-8 и тяжестью ДАС (р = 0.013).

Методика определения корригированных функциональных индексов, ранее использовавшихся для оценки тяжести «критического» аортального стеноза, дополнена возможностью их использования при стенозах легкой и средней степени тяжести. Впервые предложены методы прогнозирования течения ДАС и развития недостаточности кровообращения с помощью определения доступного функционального индекса EF/PG.

**Практическая ценность**

Математическая модель прогрессирования аортального стеноза, основанная на изменении индекса EF/PG, позволяет прогнозировать течение ДАС (коэффициент корреляции между площадью аортального отверстия и индексом EF/PG: r = 0.93, чувствительность 87%). Проведенное исследование показало высокую клиническую значимость МСКТ в количественной оценке степени дегенеративного поражения клапанного аппарата и диагностике ДАС (чувствительность метода 98%).

Предикторами, ассоциированными с большей частотой выявления кальциноза АК и аортального стеноза, являются: возраст, исходные показатели площади аортального отверстия и скоростные характеристики систолического аортального потока, кальциноз митрального кольца, дислипидемия и гипокальциемия.

**Внедрение в практику**

Результаты работы включены в учебно-методическое пособие для врачей «Использование функциональных индексов для оценки тяжести и прогнозирования течения дегенеративного аортального стеноза». Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику отделений терапевтического профиля Медицинского центра Центрального Банка Российской Федерации (Банка России) и используются в лекциях для курсантов на кафедре ревматологии РМАПО.

**Апробация работы и публикации**

Апробация диссертации была проведена на научно-практической конференции ГУ Института ревматологии РАМН, совместно с сотрудниками кафедры ревматологии РМАПО и врачами Медицинского центра Банка России (18.01.2005).

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ.

**Структура и объем диссертации**

Диссертация состоитиз введения, обзора литературы, 4 глав, посвященных изложению собственных результатов, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 193 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 30рисунками и 8 клиническими примерами. Библиографический указатель включает 26источников на русском языке и 148источников на иностранных языках.

Работа выполнена на кафедре ревматологии РМАПО и в Медицинском центре Центрального Банка Российской Федерации.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

* Факторы прогрессирования кальциноза АК и развития ДАС: возраст, кальциноз митрального кольца, исходная площадь аортального отверстия, дислипидемия, нарушение равновесия между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса, воспаление.
* Использование функциональных индексов для определения степени тяжести аортального стеноза и прогнозирования течения заболевания.
* Использование МСКТ сердца для быстрой и точной количественной оценки кальциноза клапанов сердца, аорты и коронарных артерий, уточнения степени поражения клапанов при недостаточной информативности эхокардиографического исследования.

**СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Проведенное исследование включало:

1. Изучение факторов, ассоциированных с прогрессированием кальцификации АК и формированием ДАС, в двух параллельных группах: в основной – пациенты с ДАС, в контрольной – пациенты с кальцинозом АК без признаков стенозирования аортального отверстия.
2. Определение клинической значимости симптомов аортального стеноза и возможности использования функциональных индексов у пациентов с дегенеративной и ревматической этиологией клапанного поражения
3. Ретроспективное исследование по выявлению потенциальных факторов риска развития и прогрессирования ДАС.
4. Ретроспективное исследование влияния кальциноза клапанов сердца на летальные исходы (описание серии случаев).

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И**

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1.В исследование включено 112 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст 74±6.1 лет), из них мужчин – 26 (23%).

ДАС был диагностирован у 42 пациентов (у 18 – легкой, у 15 – средне-тяжелой и 9 пациентов – тяжелой степени). В контрольную группу вошли 43 пациента с кальцинозом АК без признаков стенозирования аортального отверстия. Эхокардиографическая оценка позволила разделить контрольную группу на 2 подгруппы: пациентов, имевших склерозированный аортальный клапан (утолщенные створки АК без включения кальция), и пациентов с кальцинированным аортальным клапаном (18 и 25 человек соответственно). Для выявления признаков, способствующих развитию систолической дисфункции левого желудочка, дополнительно в основной группе была выделена подгруппа пациентов с ДАС и систолической дисфункцией левого желудочка (ФИ ЛЖ ≤ 50%) – 13 пациентов (31%).

Основная и контрольная группы пациентов с дегенеративным кальцинозом АК были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию артериальной гипертонии, сахарного диабета и анамнестическим данным о нарушениях мозгового и коронарного кровообращения. У пациентов с ДАС достоверно чаще выявляли низкую толерантность к физическим нагрузкам, обмороки и снижение плотности костной ткани (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов с дегенеративным кальцинозом аортального клапана

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ПОКАЗАТЕЛЬ | ДАС (N = 42) | Кальциноз АК (N = 43) | р |
| Возраст, лет (M±SD) | 76±5,8 (65 – 89) | 73±6,1 (65 – 87) | 0,071 |
| Индекс массы тела (ИМТ), кг/м2 | 30,4±6,67 (16,4 – 46,0) | 29,6±4,71 (21,0 – 42,0) | 0,540 |
| Пол мужской | 10 (24%) | 13 (30%) | 0,511 |
| Артериальная гипертония | 39 (93%) | 42 (98%) | 0,710 |
| Сахарный диабет | 23 (55%) | 15 (35%) | 0,076 |
| Фибрилляция предсердий | 12 (29%) | 11 (26%) | 0,760 |
| Желудочковая экстрасистолия | 15 (36%) | 11 (26%) | 0,324 |
| **Обмороки** | **12 (29%)** | **2 (5%)** | **0,003** |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 18 (43%) | 16 (37%) | 0,659 |
| Инсульт в анамнезе | 7 (17%) | 9 (21%) | 0,476 |
| Дисфункция ЛЖ | 13 (31%) | 6 (14%) | **0,023** |
| Остеопороз | **30 (71%)** | **18 (42%)** | **0,001** |

Для определения клинической значимости симптомов аортального стеноза и использования функциональных индексов тяжести порока была сформирована дополнительная группа сравнения, в которую вошли 27 пациентов с ревматической этиологией клапанного поражения (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение пациентов с дегенеративным и ревматическим аортальным стенозом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ПОКАЗАТЕЛЬ | Дегенеративный  (N = 42) | Ревматический  (N = 27) | р |
| Возраст, лет (M±SD) | 76±5,8 (65 – 89) | 72±7,1 (60 – 87) | 0,117 |
| Пол мужской | 10 (24%) | 6 (22%) | 0,411 |
| Артериальная гипертония | 39 (93%) | 18 (67%) | **<0,001** |
| **САДmax, мм рт. ст. (M±SD)** | 207±31,7 (130 – 290) | 177±35,4 (140 – 240) | **0,014** |
| ДАДmax, мм рт. ст. (M±SD) | 110±15,3 (80 – 140) | 102±12,0 (70 – 120) | 0,167 |
| Сахарный диабет | 23 (55%) | 12 (44%) | 0,252 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 18 (43%) | 6 (22%) | 0,076 |
| Приступы стенокардии 3-4 ФК | 25 (60%) | 12 (44%) | 0,184 |
| **Инсульт в анамнезе** | 7 (17%) | 12 (33%) | **0,035** |
| **Дисфункция левого желудочка** | 13 (31%) | 9 (33%) | 0,083 |
| Фибрилляция предсердий | 12 (29%) | 11 (67%) | **0,030** |
| Обмороки | 12 (29%) | 9 (33%) | 0,187 |
| Стенозирование митральн. отверст. | 5 (12%) | 27 (100%) | **<0,001** |
| Аортальная недостаточность | 20 (48%) | 21 (78%) | 0,096 |

При ревматическом поражении АК отмечена тенденция более частого выявления гемодинамически незначимой (I-II градации) аортальной регургитации. У пациентов с ревматическим аортальным стенозом достоверно чаще диагностировали сочетанное поражение клапанов, дилатацию левого предсердия и левого желудочка, фибрилляцию предсердий и перенесенные нарушения мозгового кровообращения. Кроме того, в группе пациентов с ревматическим аортальным стенозом уровень систолического артериального давления был достоверно ниже, чем при ДАС (177 и 207 мм рт. ст. соответственно). У пациентов с ревматическим аортальным стенозом были выявлены митральный стеноз (100%), недостаточность митрального клапана (100%), недостаточность аортального клапана (78%), недостаточность трикуспидального клапана (100%) и трикуспидальный стеноз (11%).

У всех пациентов проведено традиционное клиническое обследование. Стандартный протокол эхокардиографического исследования включал исследование структур сердца в М-режиме, В-режиме и допплеровском режиме (аппарат “HDI 5000” фирмы “Philips”). Тяжесть аортального стеноза оценивали по максимальному и среднему градиентам давления на уровне АК, по площади эффективного аортального отверстия (определение планиметрическим методом и по уравнению непрерывности потока). Индекс EF/PG рассчитывали как отношение фракции изгнания к максимальному градиенту давления на АК. МСКТ сердца и коронарных артерий проведена на спиральном компьютерном томографе “Light Speed Plus” фирмы “General Electric” с проспективной синхронизацией с ЭКГ. В соответствии с методом, предложенным Agatston A.S. et al. в 1990 году для количественного определения индекса кальция (КИ) в коронарных артериях, были суммированы все зоны кальцификации в коронарных артериях, аорте, митральном и аортальном клапанах. Значение КИ определяли как произведение плотности депозитов кальция и их площади. Рентгенологическая остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника на уровне L1-L4 выполнена на аппарате “HOLOGIC QDR-450W”. Исследование гормонального гомеостаза кальция включало определение маркеров ремоделирования костной ткани: формирования кости (остеокальцин, щелочная фосфатаза, костная фракция щелочной фосфатазы) и костной резорбции (кальций и фосфор в крови и суточной моче, паратгормон, дезоксипиридинолин). Дезоксипиридинолин, остеокальцин и интактную молекулу паратгормона определяли на хемилюминесцентном анализаторе “Immulite DPC” (США). Концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) и апо-липопротеинов в сыворотке крови определяли ферментативными методами, С-реактивный белок методом иммунотурбодиметрии на биохимическом автоанализаторе “ADVIA-1650” фирмы “Bayer” (Германия) реактивами фирмы “Roche” (Швейцария).Интерлейкин-6 и интерлейкин-8определяли на хемилюминесцентном анализаторе “Immulite” DPC (США). Рекомбинантный количественный иммуноферментный анализ (ИФА) специфических IgG, IgA, IgM антител к липополисахаридным комплексам хламидийC. рneumoniae в сыворотке крови выполнен наборами реактивов фирмы “Medac” (Германия). Непрямой количественный иммуноферментный анализ (ИФА) специфических антител (Ig G, Ig M) к цитомегаловирусу человека выполнен на иммуноферментном анализаторе “Cobas Cove” фирмы “Roshe” (Швейцария).

2.В ретроспективное исследование по выявлению потенциальных факторов риска формирования и прогрессирования ДАС были включены 40 пациентов, из них мужчин – 12 (30%). Средний возраст пациентов (M±SD) был равен 75±5.9 лет (колебания от 63 до 86 лет). Время наблюдения составило 25±9.4 месяцев(от 12 до 54 месяцев),число наблюдений у каждого пациента от 2 до 5. У всех пациентов проведено традиционное клиническое обследование, эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу, исследование показателей липидного спектра, электролитов крови, С-реактивного белка. Для оценки прогрессирования ДАС были выбраны скорость уменьшения площади аортального отверстия и скорость изменения функционального индекса EF/PG. Медиана уменьшения индекса EF/PG (индекса тяжести аортального стеноза) у всех 40 пациентов была равной -0.163 в год (интерквартильный размах от -0.407 до -0.035), знак «-» отражает процесс стенозирования. При быстром темпе стенозирования аортального отверстия снижение индекса EF/PG превышало 0.16 в год, при медленном темпе – было менее 0.16 в год.

ДАС в начале наблюдения был диагностирован у 35 из 40 пациентов (у 24 – легкой, у 7 – средне-тяжелой, у 4 – тяжелой степени). У пациентов группы медленного прогрессирования степень тяжести ДАС (по максимальному систолическому градиенту давления и функциональному индексу) была достоверно выше. Митральная регургитация была у 31, аортальная регургитация – у 19 пациентов. Различий выбранных групп пациентов с медленным и быстрым темпом прогрессирования ДАС по полу, возрасту, ассоциированным клиническим состояниям, основным лабораторным показателям и проводимой терапии не было.

3. Материалом ретроспективного исследования серии летальных исходовявились архивные истории болезней пациентов в возрасте 50 лет и старше, умерших с 1998 года по июнь 2003 года включительно. Всего было 164 летальных исхода, из них 101 – вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (шифр I по МКБ-10). Средний возраст умерших был 71±11 лет (колебания от 50 до 93 лет), из них женщин – 107 (63%).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ “STATISTICA” (StatSoft, version 6.0). При описании выборок по возрасту, ИМТ, длительности артериальной гипертонии и сахарного диабета приводили среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD), а для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента, критерий Ньюмана-Кеулса. В связи с тем, что большинство анализируемых признаков не имело нормального распределения, полученные данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха, содержащего центральные 50% наблюдений выборки. При сравнении групп применяли непараметрический метод с использованием U-критерия Манна-Уитни для двух или метод Краскелла-Уоллиса ANOVA для трех несвязанных групп. Для описания изменений признаков в ретроспективном исследовании дополнительно использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. В графиках представлены 95% доверительные интервалы. Для всех статистических критериев выбран уровень значимости менее 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Старение населения приводит к более частому выявлению дегенеративного кальциноза АК и аортального стеноза. Независимо от степени клапанных нарушений дегенеративный кальциноз АК ассоциирован с увеличением риска летальных исходов (рис. 1).

Рис. 1. Кальциноз клапанов сердца и летальные исходы

По нашим данным, дегенеративный кальциноз АК являлся прогностически неблагоприятным состоянием и был отмечен в 85% летальных исходов, наступивших вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В случае смерти от не-ССЗ кальциноз АК выявляли только у каждого третьего пациента. Аналогичные зависимости были выявлены при изменении митрального клапана и митрального кольца.

Кальциноз аортального клапана в большей степени влиял на развитие фатальных нарушений коронарного и мозгового кровообращения, чем кальциноз митрального клапана или митрального кольца. Кальциноз митрального кольца был ассоциирован с более высоким риском развития нарушений мозгового кровообращения, чем кальциноз митрального клапана (рис. 2). Полученные нами данные соответствуют результатам эпидемиологических исследований, об увеличении на 50% риска сердечно-сосудистой смертности, возникновения инфарктов миокарда и инсультов при дегенеративных изменениях АК ранее сообщали и другие исследователи [Adler A.et al., Otto C.M. et al., Rosenhek R. et al.].

Рис. 2. Связь между кальцинозом внутрисердечных структур

и летальными исходами вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

До сих пор не известны причины, вызывающие кальцификацию АК и формирование аортального стеноза. Неблагоприятное течение дегенеративного кальциноза клапанов сердца требует ранней диагностики его развития. С этой целью нами проведено сопоставление показателей воспаления, минерального и липидного обмена с функциональным состоянием левого желудочка, что также имеет отношение к выявлению генеза ДАС.

Клиническими проявлениями аортального стеноза, независимо от его этиологии, были обмороки и сердечная недостаточность с резким снижением толерантности к физическим нагрузкам (табл. 3). Выраженность симптомов соответствовала степени тяжести аортального стеноза.

Таблица 3

Клинические проявления аортального стеноза

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Проявления  аортального стеноза | Ревматический | | Дегенеративный | |
| Коэффициент корреляции | p | Коэффициент корреляции | р |
| Одышка | -0,649 | 0,006 | -0,529 | < 0,001 |
| Недостаточность кровообращения | -0,509 | 0,044 | -0,322 | 0,038 |
| Обмороки | -0,720 | 0,002 | -0,520 | 0,009 |

Возникновение обмороков связывают со снижением сердечного выброса, развитием транзиторных нарушений проводимости или желудочковых тахиаритмий, активацией барорецепторов левого желудочка с артериальной гипотензией и брадикардией (рефлекс Бецольда-Яриша). Достоверная связь приступов стенокардии с тяжестью аортального стеноза, как ревматического (R = -0.580, р = 0.019), так и дегенеративного (R = -0.678, р = 0.035), отмечена только у пациентов с клапанным пороком тяжелой степени. Корреляций между полом, артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением не выявлено.

ДАС был независимым предиктором развития инфаркта миокарда (коэффициент множественной регрессии, скорректированный по полу и возрасту, R = 0.136, р = 0.022). Развитие систолической дисфункции у пациентов с ДАС было независимым предиктором нарушения мозгового кровообращения (R = 0.669, р = 0.005). У пациентов с ДАС и кальцинозом митрального кольца выявлено достоверное увеличение частоты транзиторных ишемических атак и нарушений мозгового кровообращения (R = 0.603, р = 0.014). Несмотря на то, что подобные результаты приводят и другие исследователи [Adler A.et al.], связь кальциноза левого атрио-вентрикулярного отверстия с атеросклерозом экстракраниальных артерий нам недостаточно ясна.

Дегенеративный аортальный стеноз ранее считали изолированным поражением аортального клапана. Нами получена умеренная корреляционная связь между кальцинозом митрального клапана и площадью аортального отверстия у пациентов с ДАС. В результате проведенного регрессионного анализа, кальциноз митрального кольца оказался не только независимым фактором, ассоциированным с развитием кальцификации аортального клапана, но и предиктором быстрого развития аортального стеноза. Наши результаты совпадают с ранее опубликованными данными [Palta S. et al., Rosenhec R. et al.]. В отличие от Cosmi J.E. et al., мы не считаем кальцификацию митрального кольца единственным фактором прогрессирования ДАС.

Значительный кальциноз, выявляемый при аортальном стенозе, затрудняет планиметрическую оценку площади аортального отверстия. Актуальной проблемой оказывается оценка тяжести аортального стеноза у пациентов с низким сердечным выбросом и сниженными трансклапанными градиентами давления. Поэтому мы использовали объемно-скоростные функциональные индексы (EF/PG и FS/PG), уменьшавшие ошибку определения тяжести аортального стеноза при систолической дисфункции левого желудочка*.* При сравнении групп пациентов с разной степенью дегенеративных изменений АК выявлены достоверные различия показателей, определяющих тяжесть аортального стеноза (табл. 4). Различия в значениях фракции изгнания (EF) и укорочения (FS) левого желудочка, объемных показателях (конечно-диастолический и конечно-систолический объемы) оказались статистически незначимыми.

Таблица 4

Эхокардиографические показатели пациентов

с дегенеративным кальцинозом аортального клапана разной степени

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ПОКАЗАТЕЛИ  ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА | ДАС  (N = 42) | Кальциноз АК  (N = 43) | р |
| Медиана  (нижн. и верх. кварт) | Медиана  (нижн. и верх. кварт) |
| Площадь аортальн. отверстия, см2 | 1,0 (0,9 – 1,5) | 3,4 (3,2 – 3,7) | **<0.001** |
| Раскрытие створок АК, мм | 10 (8 – 11) | 16 (15 – 18) | **<0.001** |
| Градиент давления на АК, мм рт.ст. | 36 (25 – 58) | 9 (7 – 10) | **<0.001** |
| ТМЖП, мм | 17 (15 – 19) | 14 (13 – 16) | **<0.001** |
| Толщина задней стенки, мм | 15 (14 – 16) | 13 (12 – 14) | **<0.001** |
| Масса миокарда левого желудочка, г | 410 (348 – 486) | 317 (267 – 384) | **<0.001** |
| Фракция изгнания, % | 61 (45 – 68) | 61 (54 – 65) | 0,899 |
| EF/PG | 1,7 (0,9 – 2,1) | 7,1 (5,8 – 9,0) | **<0.001** |

По нашим данным, у пациентов с дегенеративным аортальным стенозом, в отличие от ревматического, чаще диагностировали более высокий уровень систолической артериальной гипертонии. Вероятно поэтому, длительная перегрузка давлением вызвала более значительную гипертрофию миокарда левого желудочка с нарушением микроциркуляции и снижением перфузии коронарных артерий. При ревматических сочетанных аортальных пороках чаще наблюдали объемную перегрузку левого желудочка и дилатацию левого предсердия (табл. 5).

Таблица 5

Эхокардиографические признаки аортального стеноза

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОГО  ЖЕЛУДОЧКА | Дегенеративный  (N = 42) | Ревматический  (N = 27) | p |
| Медиана  (нижн. и верх. кварт) | Медиана  (нижн. и верх. кварт) |
| Площадь аортальн. отверстия, см2 | 1,0 (0,9 – 1,5) | 1,1 (1,0 – 1,3) | 0,855 |
| Раскрытие створок АК, мм | 9,5 (8,0 – 11,0) | 10 (9,0 – 11,0) | 0,488 |
| Градиент давления на АК, мм рт.ст. | 36 (25 – 58) | 49 (31 – 54) | 0,473 |
| ТМЖП, мм | 17 (15 – 19) | 13 (13 – 14) | **< 0,001** |
| Толщина задней стенки, мм | 15 (14 – 16) | 12 (12 – 13) | **0,004** |
| Масса миокарда левого желудочка, г | 410 (348 – 486) | 336 (269 – 366) | **< 0,001** |
| Диастолический объем ЛЖ, мл | 102 (92 – 118) | 130 (113 – 147) | **0,029** |
| Фракция изгнания, % | 61 (45 – 68) | 54 (46 – 56) | 0,106 |
| EF/PG | 1,7 (0,9 – 2,1) | 1,2 (1,0 – 1,8) | 0,335 |
| Размер левого предсердия, мм | 46 (44 – 47) | 57 (49 – 63) | **< 0,001** |

Mann D.L. et al., а позднее Karpuz H. et al. и Antonini-Canterin F. еt al. предложили эмпирические индексы для оценки тяжести «критических» стенозов перед реконструктивными операциями. Корригированные функциональные индексы (КФИ) представляли отношение фракции укорочения передне-заднего размера (или фракции изгнания) левого желудочка к градиенту давления на аортальном клапане. Использование КФИ было вероятно основано на предположении, что при систолической дисфункции левого желудочка количество крови, проходившее через клапан, уменьшается так же, как и скорость потока.

В отличие от авторов, предложивших КФИ, мы проверили «работоспособность» этих индексов в оценке тяжести состояния пациентов с различной степенью клапанных и функциональных нарушений (от легкой степени изменений АК до гемодинамически значимой кальцификации и развития аортального стеноза). Мы получили достоверное равенство средних значений площади аортального отверстия и значений индексов тяжести независимо от этиологии и степени тяжести аортального стеноза. Значения индексов и степени тяжести дегенеративного аортального стеноза представлены в табл. 6.

Таблица 6

Корригированные функциональные индексы и степень тяжести аортального стеноза

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Дегенеративный аортальный стеноз  степень, число пациентов | Площадь аортального отверстия, см2 | Функциональный индекс (EF/PG) | Функциональный индекс (FS/PG) |
| M±SD  (Min – Max) | M±SD  (Min – Max) | M±SD  (Min – Max) |
| Легкая (N = 18) | 1,5±0,29 (1,0 - 1,9) | 2,2±0,64 (1,3 - 4,1) | 1,2±0,36 (0,7 - 2,1) |
| Средне-тяжелая (N = 15) | 0,9±0,16 (0,8 - 1,2) | 1,2±0,40 (0,8 - 2,0) | 0,7±0,23 (0,3 - 1,1) |
| Тяжелая (N = 9) | 0,7±0,13 (0,6 - 0,8) | 0,7±0,15 (0,5 - 0,9) | 0,4±0,07 (0,3 - 0,5) |
| Контроль (N = 43) | 3,4±0,40 (2,5 - 4,0) | 7,6±3,02 (2,9 - 15,0) | 4,1±1,73 (1,4 - 9,0) |
| Критерий  Ньюмена-Кеулса | все р от 0,026 до <0,001 | все р от 0,022 до <0,001 | все р от 0,039 до <0,001 |

При ревматическом аортальном стенозе выявлена статистически значимая связь между площадью аортального отверстия и функциональным индексом: AVA = 0.39\*EF/PG + 0.39 (коэффициент корреляции r = 0.91, p < 0.001). Аналогичные уравнения регрессии (AVA = 0.98\*EF/PG + 0.28 или AVA = 0.98\*FS/PG + 0.52) позволяют с высокой степенью достоверности (r = 0.85) вычислять значения площади аортального отверстия по известному функциональному индексу и у пациентов с ДАС. Нелинейные регрессионные модели (рис.3) увеличивают предсказательную ценность выбранного индекса (r = 0.93).



Рис. 3. Соотношение между площадью аортального

отверстия и корригированным индексом EF/PG

у пациентов с дегенеративным кальцинозом АК (N=85)

Чувствительность индекса тяжести аортального стеноза (EF/PG), при значениях площади аортального отверстия менее 2 см2, была равной 87%, а положительное прогностическое значение – 95%. При значениях площади аортального отверстия (cut-off), не превышавших 1.2 см2, отмечено увеличение чувствительности до 90-95%. Для другого индекса FS/PG лучшее сочетание чувствительности (83%) и положительного прогностического значения (95%) получено для значений площади аортального отверстия, не превышавших 1см2.

Таким образом, функциональный индекс EF/PG позволяет определить тяжесть аортального стеноза при любой этиологии клапанного поражения. Наибольшая предсказательная ценность индекса отмечена у пациентов с аортальным стенозом средне-тяжелой и тяжелой степени и пациентов с недостаточностью кровообращения. Массивные отложения кальция в фиброзном кольце и створках затрудняют визуализацию клапана и не позволяют четко дифференцировать створки (рис. 4).

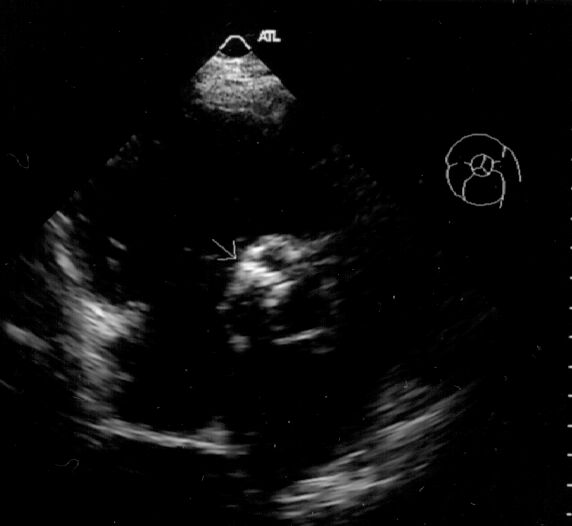


Рис. 4. ЭхоКГ. Изображение аортального клапана

из парастернального доступа по короткой оси АК.

ДАС тяжелой степени (PG 92 мм рт. ст.).

Аортальное отверстие планиметрически не определяется

МСКТ ранее применяли только для диагностики кальциноза коронарных артерий [Prokop M., Raggi P. et al.]. В отличие от других исследователей, мы считаем перспективным направлением использование МСКТ и для количественной оценки кальциноза клапанов сердца. На рис. 5 представлен аортальный клапан с отложением кальция в фиброзном кольце и створках (ДАС тяжелой степени).

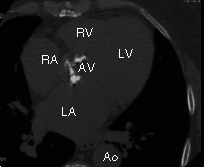


Рис. 5. МСКТ сердца. Изолированный кальциноз АК.

Плотность депозитов кальция 9139.

Гемодинамически значимому аортальному стенозу всегда соответствовал выраженный кальциноз АК. Плотность депозитов кальция в АК может свидетельствовать о тяжести ДАС: чем больше индекс кальция, тем достоверно меньше будет площадь аортального отверстия и выше градиент давления. При определении плотности депозитов кальция в аортальном клапане у пациентов с ДАС были получены следующие значения: медиана – 1948, нижний квартиль – 911 и верхний квартиль – 3239. Значения кальциевого индекса у пациентов с кальцинозом АК и ДАС достоверны и статистически значимы (р < 0.001).



Рис. 6. Соотношение между кальцинозом АК

и площадью аортального отверстия.

Log AVA – логарифм значения площади аортального отверстия

Log АК – логарифм индекса кальция аортального клапана.

Таким образом, при неадекватной эхокардиографической визуализации полученное уравнение позволяет оценить тяжесть ДАС по индексу кальция АК. При этом корреляция между показателями является высоко достоверной (рис. 6). Чувствительность нового метода визуализации в диагностике ДАС оказалась равной 98%, а положительное предсказательное значение – 95%. Несмотря на то, МСКТ сердца не дает морфологической оценки состояния клапанных структур, преимущество этого метода визуализации в быстрой и точной оценке кальцификации внутрисердечных структур.

Кальциноз АК часто сочетается с кальцинозом кольца митрального клапана, аорты, коронарных и периферических артерий (рис. 7). При этом наиболее тесные корреляции отмечены между отложением кальция в клапанах сердца (табл. 7). Анализ ЭКГ и выявленные зоны нарушенной локальной сократимости (ЭхоКГ) показали, что зоны перенесенных инфарктов миокарда находились в бассейнах артерий с наибольшей плотностью депозитов кальция (LAD и LCx).

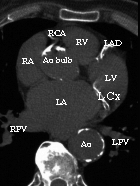


Рис. 7. МСКТ-изображение структур сердца

(кальциноз коронарных артерий и аорты)

Таблица 7

Связь кальциноза АК с кальцинозом структур сердца

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кальциноз внутрисердечных структур (N=85) | Кальциноз аортального клапана | |
| Коэффициент корреляции | p |
| Коронарные артерии | 0,249 | 0,021 |
| Митральный клапан | 0,526 | < 0.001 |
| Грудной отдел аорты | 0,309 | 0,004 |

Кроме известных зон эктопической кальцификации (паренхиматозные органы, периферические артерии), мы впервые отметили обратную корреляционную зависимость между отложением кальция в роговице и площадью аортального отверстия (R = -0.657, p<0.001). Любое изменение АК (от склероза до стеноза) увеличивает вероятность развития гемодинамически значимых стенозов и окклюзий брахиоцефальных артерий (табл. 8).

Таблица 8

Кальциноз периферических артерий у пациентов

с кальцинозом аортального клапана

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Состояние периферических артерий | Пациенты с ДАС | | Пациенты без ДАС | |
| коэффициент  корреляции по Спирмену | р | коэффициент  корреляции по Спирмену | р |
| Кальциноз брахиоцефальных артерий | **-0,412** | **0,006** | 0,067 | 0,556 |
| Кальциноз артерий нижних конечностей | -0,219 | 0,193 | 0,041 | 0,744 |
| Кальциноз роговицы | **-0,657** | **< 0.001** | **0,490** | **< 0.001** |
| Кальциноз паренхиматозных органов | **0,270** | **0,012** | -0,037 | 0,810 |
| Кальциноз брюшного отдела аорты | **0,276** | **< 0.001** | 0,113 | 0,466 |

Тесные корреляции между кальцинозом клапанов и коронарных артерий вероятно связаны с тем, что кальциноз является конечным этапом атеросклеротического поражения сосудистой стенки и дегенеративного изменения клапанов сердца. Несмотря на результаты эпидемиологических исследований [Aronow W.S. et al., Boone A. et al., Stewart B.F. et al.], ДАС не является клапанным проявлением атеросклероза. Корреляции между тяжестью ДАС или выраженностью кальцификации АК и возникновением приступов стенокардии были только у пациентов с тяжелой степенью аортального стеноза, что косвенно свидетельствовало о различном вкладе атеросклероза в генез стенокардии при ИБС и аортальном стенозе. Значительный (КИ более 400) кальциноз коронарных артерий выявлен только у 24 из 42 пациентов с ДАС (57%). Кроме того, не у каждого пациента с изменениями коронарных артерий диагностируют ДАС, а частота выявления аортального порока в популяции значительно уступает распространению ишемической болезни сердца. Колебания индекса кальция при аортальных стенозах тяжелой степени были от 1723 до 10485. Вероятно поэтому, развитие и прогрессирование ДАС определяет не только кальцификация, но и гемодинамические механизмы функционирования АК. Индекс тяжести аортального стеноза и точная количественная оценка кальциноза внутрисердечных структур помогают выявить напряженность иммунной системы, нарушения липидного и минерального обмена, способствующие накоплению кальция в клапанах сердца.

Несмотря на имеющиеся общие признаки при атеросклерозе и аортальном стенозе, результаты исследований липидного обмена у пациентов с ДАС противоречивы. Ранее опубликованные данные морфологических исследований свидетельствовали о взаимосвязи липидной аккумуляции и отложения депозитов кальция в структурах АК [Olsson M. et al., Otto C.M. et al.]. Многие авторы определяли гиперхолестеринемию, особенно увеличение концентрации ХС-ЛПНП, как один из факторов прогрессирования ДАС [Bellamy M.F. et al., Novaro G.M. et al., Otto C.M. et al.]. Однако другие исследователи связи между уровнем ХС-ЛПНП и прогрессированием ДАС не обнаружили [Bahler R.C. et al., Palta S. et al., Rosenhec R. et al.]. Сопоставив томографические и эхокардиографические данные с показателями липидного обмена, мы выявили у пациентов с ДАС статистически значимый атерогенный сдвиг показателей липидного спектра плазмы крови: увеличение концентрации общего холестерина (ОХС) за счет холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), увеличение концентрации апо-В-протеина (апо-В) и атерогенное нарушение соотношения фракций апо-А-1-протеинов А-1 (апо-А-1) и апо-В (значения р соответственно 0.008, 0.015, 0.005 и 0.039).

Несмотря на то, что современные визуализирующие методики позволяют обнаружить атеросклеротические бляшки в артериях и отложение кальция в клапанах сердца, выявление ранних стадий кальцификации до сих пор остается нерешенной задачей. Не так давно установлено, что остеопороз, кальциноз клапанов сердца, атеросклероз аорты и коронарных артерий являются взаимосвязанными процессами [Насонов Е.Л., Sugihara N. et al., von der Recke P. et al.]. Lindroos M. et al. так же связывали кальцификацию АК с прогрессированием остеопороза, хотя в других исследованиях выявить нарушения минерального обмена не удалось [Stewart B.F. et al., Boone A. et al., Nassimiha D. et al.]. У пациентов с ДАС выявлены достоверные признаки снижения плотности костной ткани, при этом медиана критерия Т в основной группе была -2.3, а в контрольной – в 3 раза меньше. Мы получили не только отчетливое снижение медиан ионизированного кальция в группах с ДАС, кальцинозом АК и склерозом АК (1.12, 1.14 и 1.16 ммоль/л соответственно), но и отрицательную корреляционную зависимость (R = -0.370, р = 0.0005) между выраженностью кальцификации АК и концентрацией ионизированного кальция. Были выявлены статистически значимые лабораторные признаки костной резорбции (увеличение активности дезоксипиридинолина с уровнем р<0.001) и минерализации (увеличение концентрации щелочной фосфатазы и костной фракции фермента с уровнем р<0.001 и р=0.030).

По нашим данным, дезорганизация и фрагментация коллагена (как одно из звеньев деградации внеклеточного матрикса) превосходила возможность образования его компонентов. Мы предполагаем, что обнаруженное нами снижение концентрации ионизированного кальция и клубочковой фильтрации может приводить к снижению синтеза витамина D, компенсаторной гиперплазии паращитовидных желез с развитием латентного вторичного гиперпаратиреоза и отложению кальция в АК. Накопление кристаллов гидроксиапатита и их фагоцитирование нейтрофилами, вероятно, вызывает очаговое воспаление в структурах АК (как это происходит при кристаллических артритах). Такие результаты могут свидетельствовать о взаимосвязи эктопической кальцификации клапанов с нарушениями минерального обмена и развитием остеопороза.

Изменения липидного и минерального обмена, особенно увеличение концентрации ЛПНП, апо-липротеина-В, дезоксипиридинолина и костной фракции щелочной фосфатазы, подтверждают роль дислипидемии в липидной инфильтрации, повреждении эндотелия и ремоделировании внеклеточного матрикса АК. Такое мнение совпадает с мнением других исследователей. Так, Mohler E.R. et al., Rajamannan N.M. et al. и Wallby L. еt al. считают, что дисбалансу процессов синтеза и разрушения внеклеточного матрикса аортального клапана способствует персистенция воспалительного процесса.

Наше исследование указывает на участие воспаления в патогенезе ДАС. У пациентов с ДАС получено достоверное увеличение концентраций СРБ и интерлейкина-6 (рис. 8). Выявленные корреляции между площадью аортального отверстия и СРБ (р<0.001), интерлейкином-6 (р<0.001) и интерлейкином-8 (р=0.013) так же указывают на роль воспаления в развитии аортального стеноза. Достоверное увеличение концентрации интерлейкина-6 у пациентов с ДАС нами отмечено впервые. Нам кажется интересной обнаруженная обратная корреляционная связь между гиперпродукцией ИЛ-6 и остеопорозом у пациентов с ДАС. Вероятно, у пожилых пациентов костное ремоделирование с преобладанием резорбции может быть связано не только с вторичным гиперпаратиреозом, но и с сохраняющимся дефицитом половых гормонов. Однако разнонаправленное действие ИЛ-6 на остеокластогенез при постменопаузальном и сенильном остеопорозе нам недостаточно ясно.

Рис. 8. С-реактивный белок (мг/л) и интерлейкин-6 (пг/мл) у пациентов

с дегенеративным кальцинозом аортального клапана

При сравнении отдельных показателей липидного и минерального обмена у пациентов с различной этиологией клапанных нарушений выявлен атерогенный сдвиг плазмы и гипокальциемия при дегенеративном аортальном стенозе (табл. 9), что свидетельствует о роли нарушений липидного и минерального обмена в генезе ДАС.

Таблица 9

Ассоциация отдельных параметров с этиологией аортального стеноза

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ПОКАЗАТЕЛЬ | Дегенеративный (N=42) | Ревматический (N=27) | р |
| медиана  (нижн. и верх. квартили) | медиана  (нижн. и верх. квартили) |
| Триглицериды (0-2.83) | 1,45 (1,22 – 2,16) | 1,01 (0,64 – 1,28) | **0,030** |
| Общий холестерин (1.3-5.8) | 5,52 (4,66 – 6,03) | 5,0 (4,75 – 5,88) | 0,706 |
| ХС-ЛПВП (0.88-2.36) | 1,05 (0,91 – 1,34) | 1,16 (0,76 – 1,54) | 0,725 |
| ХС-ЛПНП (0.77-3.77) | 3,73 (3,11 – 4,06) | 3,65 (3,12 – 4,53) | 0,743 |
| ХС-ЛПОНП (0.00-1.05) | 0,66 (0,56 – 0,99) | 0,46 (0,29 – 0,59) | **0,025** |
| Кальций общий(2.15-2.50) | 2,38 (2,29 – 2,46) | 2,38 (2,34 – 2,44) | 0,668 |
| Кальций ионизир. (1.13-1.23) | 1,12 (1,09 – 1,15) | 1,17 (1,16 – 1,19) | **0,004** |
| Щелочная фосфатаза (70-290) | 240 (206 – 275) | 81 (58 – 152) | **<0,001** |

В литературе имеются противоречивые данные о роли хламидийной и цитомегаловирусной инфекции в качестве этиологических факторов ДАС. Результаты ранее проведенных исследований позволяют предположить, что кальцификация является защитной реакцией организма хозяина при внедрении инфекционного агента. Хламидии, так же как и цитомегаловирус, вызывают образование цитокинов и повреждение эндотелиоцитов [Mehta J.L. et al., Neito F.J. et al.]. В отличие от результатов исследований, в которых представлены доказательства персистирования микробных агентов [Galante A. et al., Juvonen J. et al., Vehmaan-Kreula P. et al.], мы, как и другие авторы [Agmon Y. et al., Andreassen J.J. et al.], убедительных доказательств их участия в прогрессировании ДАС не обнаружили. По нашим данным, различий в процентном выявлении специфических антител к классу C. pneumoniae и цитомегаловирусу у пациентов с ДАС и кальцинозом АК не было. Результаты такого исследования могли бы быть другими при изучении иммунного ответа на эти инфекционные агенты на ранних стадиях клапанного поражения.

**Прогнозирование течения дегенеративного аортального стеноза.** ДАС – заболевание с прогностически неблагоприятным течением. Кальцификация АК – неуклонно прогрессирующий процесс. В течение времени ретроспективного наблюдения (от 12 до 54 месяцев) у 14 пациентов из 40 увеличилась степень тяжести ДАС. В 5 случаях развился легкий стеноз, у 7 пациентов с легким стенозом произошло уменьшение площади аортального отверстия с развитием ДАС умеренной степени, у 2 пациентов с умеренной степенью стеноза диагностирована тяжелая степень. Такой же темп прогрессирования был отмечен и другими авторами. По данным Faggiano P. et al., приблизительно у 1/3 пациентов возросла тяжесть ДАС в течение 4 лет наблюдения. У 30-60% пациентов с умеренным клапанным стенозом в последующие годы развивался аортальный стеноз тяжелой степени. Проспективные исследования позволили определить течение ДАС по скорости уменьшения площади аортального отверстия (0.1-0.3 см2/год) и увеличения максимального систолического градиента давления (5-10 мм рт. ст. в год) [Braunwald E., Сarabello B.A., Otto C.M. et al.]. Однако диагностических алгоритмов прогнозирования течения ДАС и развития недостаточности кровообращения раньше не было, поэтому мы предприняли попытку ретроспективного определения факторов, влиявших на эволюцию заболевания и развитие осложнений. Высокодостоверные корреляции между площадью аортального отверстия и функциональным индексом EF/PG позволили нам использовать этот индекс в прогнозирования течения ДАС.

Скорость прогрессирования ДАС зависела от исходных величин площади аортального отверстия, пиковой скорости систолического потока и начального индекса EF/PG. Скорость стенозирования была тем выше, чем больше были исходные площадь аортального отверстия и меньше скорость потока (создаваемый градиент давления). Концентрации ХС-ЛПНП, щелочной фосфатазы и С-реактивного белка были независимыми предикторами уменьшения площади аортального отверстия. Чем выше были значения этих показателей, тем более выраженным было снижение индекса EF/PG или уменьшение площади аортального отверстия. Прогрессированию аортального стеноза способствовало и снижение концентрации ионизированного кальция (табл. 10).

Таблица 10

Предикторы прогрессирования дегенеративного аортального стеноза

(однофакторный линейный регрессионный анализ)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПОКАЗАТЕЛЬ  (начало наблюдения) | Уменьшение площади аортального отверстия  (см2/год) | | Уменьшение индекса EF/PG в год | |
| R | p | R | p |
| Площадь аортального отверстия | **0,092** | **<0,001** | **0,136** | **<0,001** |
| Пиковая скорость | **-0,163** | **0,047** | **0,395** | **<0,001** |
| Максимальный градиент давления | **-0,257** | **0,006** | **-0,145** | **<0,001** |
| EF/PG | **0,178** | **0,002** | **0,551** | **<0,001** |
| ↑ХС-ЛПНП | **0,120** | **<0,001** | **0,204** | **<0,001** |
| ↑Щелочная фосфатаза | **0,263** | **0,001** | **0,403** | **0,034** |
| ↓Кальций ионизированный | -0,441 | 0,102 | **-0,290** | **0,013** |
| ↑С-реактивный белок | **0,140** | **0,049** | **0,097** | **0,048** |

По данным нашего исследования, наибольшая скоростьстенозирования аортального отверстия была в начале клапанного поражения, приблизительно в возрасте 67 – 72 лет (средний возраст 72±5.3 лет), затем скорость прогрессирования ДАС замедлялась. У всех пациентов отмечено уменьшение площади аортального отверстия со скоростью 0.24 см2 в год (медиана – 0.24 см2, интерквартильный размах от 0.10 до 0.36 см2/год), снижение индекса тяжести EF/PG со скоростью 0.16 в год (0.04 – 0.41), увеличение пиковой скорости потока до 0.16 м/с (0.00 – 0.27 м/с) и максимального трансклапанного градиента со скоростью 2.85 мм рт. ст. в год (интерквартильный размах от 0.71 до 6.76 мм рт. ст.). Проведенное нами исследование показало, что изменение индекса EF/PG зависело от исходного состояния левого желудочка, а средняя скорость прогрессирования аортального стеноза (показатель ΔEF/PG) была пропорциональна начальной величине EF/PG0 (рис. 9).



Рис. 9. График прогнозирования течения ДАС.

В представленном уравнении (EF/PG)1-0/год = 0.20096 – 0.2330\*(EF/PG)0 (EF/PG)1-0/год – показатель скорости уменьшения выбранного индекса в течение года. Высокую предсказательную точность выбранного индекса EF/PG для определения течения ДАС подтверждает коэффициент корреляции, равный -0.83. Наклон кривой и отрицательное значение коэффициента корреляции свидетельствуют о неблагоприятном прогрессирующем течении заболевания.

Рис. 10. Прогноз изменения функционального индекса

по уравнению EF/PG=(EF/PG)0\*exp(-0.0138\*t).

где: (EF/PG)0 – индекс при первом наблюдении

-0.0138 – константа скорости прогрессирования стеноза, месяц-1

t – время, прошедшее от момента первого наблюдения.

Максимальная скорость стенозирования отмечена в ранние сроки наблюдения: -0.34 см2/год (интерквартильный размах от -0.56 до -0.20) для уменьшения площади аортального отверстия и -0.36 в год (от -0.49 до -0.24) для снижения индекса EF/PG. Разработанный нами алгоритм течения ДАС можно представить на конкретных примерах, в которых рассчитанные значения индекса тяжести аортального стеноза были близки к данным, полученным при эхокардиографическом исследовании (рис. 10). В первом случае (пациентка Ч.) произошло быстрое прогрессирование кальциноза АК с формированием ДАС легкой степени, во втором случае (пациентка З.) отмечено быстрое прогрессирование ДАС от легкой до тяжелой степени, в третьем (пациентка К.) – медленное прогрессирование ДАС от средне-тяжелой до тяжелой степени.

Следовательно, впервые представленная нами модель прогнозирования по уравнению EF/PG=(EF/PG)0\*exp(-0.0138\*t) позволяет определять течение ДАС уже при первом эхокардиографическом исследовании пациента.

В результате проведенного исследования получено, что факторами, ассоциированными с достоверно большей частотой выявления кальцификации АК, были возраст (р<0.001), остеопения (р=0.001) и кальцификация митрального кольца (р=0.047).Факторами, ассоциированными с формированием ДАС, являются возраст (p<0.001), кальциноз аортального клапана (p<0.001), кальциноз кольца митрального клапана (p=0.033) и остеопороз (р=0.004).

Таким образом, выявленная связь маркеров воспаления и дегенеративного аортального стеноза позволяет считать это заболевание таким же иммунопатологическим процессом, как и системные заболевания соединительной ткани или атеросклероз. Установленное влияние метаболических и гемодинамических нарушений на эктопическую кальцификацию дает возможность определить стратегию замедления прогрессирования ДАС: медикаментозное воздействие на атерогенез, иммунное воспаление и костную резорбцию.

**ВЫВОДЫ**

1. Основными причинами аортального стеноза у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) являются дегенеративное поражение аортального клапана и ревматизм. Общие признаки этих заболеваний: недостаточность кровообращения (р<0.044), обмороки (р<0.009), желудочковая экстрасистолия высоких градаций (р<0.004) и симптомокомплекс стенокардии (р<0.035). При ревматическом аортальном стенозе чаще, чем при дегенеративном, наблюдали фибрилляцию предсердий (р=0.030) и нарушение мозгового кровообращения (р=0.035).
2. Для дегенеративного аортального стеноза характерно изолированное поражение аортального клапана, а также сочетание с кальцинозом митрального кольца (12%) и гемодинамически значимым кальцинозом коронарных артерий (57%). У пациентов с ревматическим аортальным стенозом были выявлены митральный стеноз (100%), недостаточность митрального клапана (100%), недостаточность аортального клапана (78%), недостаточность трикуспидального клапана (100%) и трикуспидальный стеноз (11%).
3. Кальциноз клапанов сердца, преимущественно аортального, является предиктором нарушений коронарного и мозгового кровообращения. Развитие инфаркта миокарда (84%) и нарушений мозгового кровообращения (74%) в большей степени ассоциировано с дегенеративным кальцинозом аортального клапана, чем с кальцинозом митрального клапана (48 и 53%) или митрального кольца (62 и 56%).
4. Функциональный индекс EF/PG позволяет точнее, чем стандартные эхокардиографические показатели, оценить тяжесть аортального стеноза (как ревматического, так и дегенеративного) и прогноз течения заболевания. Чувствительность этого индекса составляет 87%.
5. Кальцификация аортального клапана и дегенеративный аортальный стеноз были ассоциированы с пожилым возрастом (p<0.001), кальцинозом кольца митрального клапана (p=0.033), снижением концентрации ионизированного кальция (p<0.001), снижением плотности костной ткани (р=0.004), увеличением концентрации дезоксипиридинолина (р=0.002), щелочной фосфатазы (р<0.001) и ее костной фракции (р=0.030).
6. Предикторами, определяющими скорость прогрессирования дегенеративного аортального стеноза, являются исходные значения площади аортального отверстия (p<0.001), пиковая скорость (р=0.047), систолический трансклапанный градиент давления (р=0.006), индекс тяжести аортального стеноза (р=0.002), а также – повышенные концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (р<0.001), щелочной фосфатазы (р=0.001) и С-реактивного белка (р=0.049).
7. Средняя скорость стенозирования аортального отверстия составила 0.24 см2/год, при этом максимальная скорость отмечена в начале клапанного поражения (0.34 см2/год). Снижение индекса тяжести аортального стеноза (EF/PG) происходило со средней скоростью -0.16 в год. При дегенеративных аортальных стенозах средне-тяжелой и тяжелой степени скорость стенозирования аортального отверстия замедлялась.
8. Получена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между кальцинозом внутрисердечных структур и степенью выраженности атеросклероза периферических артерий.
9. Выявлена достоверная связь между концентрациями С-реактивного белка (р<0.001), интерлейкина-6 (р<0.001) и степенью кальцификации аортального клапана, что свидетельствует о возможной роли воспаления в прогрессировании кальцификации и формировании дегенеративного аортального клапанного стеноза.
10. При неадекватной эхокардиографической визуализации многосрезовая спиральная компьютерная томография сердца в 98% случаев позволяет оценивать тяжесть аортального стеноза по индексу кальция аортального клапана.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В диагностике поражений клапанного аппарата сердца у пожилых пациентов следует иметь в виду возможность развития как ревматического, так и дегенеративного аортального стеноза.
2. Высокая прогностическая значимость индекса тяжести аортального стеноза (EF/PG) позволяет внести его в протокол стандартного эхокардиографического исследования пациентов с аортальным стенозом любой этиологии.
3. При неадекватной эхокардиографической визуализации аортального клапана рекомендуется проведение многосрезовой спиральной компьютерной томографии сердца для уточнения тяжести кальцификации клапана.
4. Наличие отчетливой взаимосвязи кальциноза внутрисердечных структур и атеросклероза периферических артерий позволяет считать ультразвуковое дуплексное сканирование артерий необходимым исследованием у лиц пожилого возраста.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Андропова О.В. Дегенеративный аортальный клапанный стеноз: современный взгляд на старую проблему //Российский медицинский журнал. – 2005. – N.1. – С. 40-43.
2. Андропова О.В., Полубенцева Е.И., Бычкова О.П., Анохин В.Н. Корригированные функциональные индексы в прогнозировании течения аортального стеноза //Функц. диагностика. – 2004. – N.4. – С. 23-28.
3. Андропова О.В., Бычкова О.П., Анохин В.Н., Полубенцева Е.И. Использование корригированных функциональных индексов для оценки систолической функции левого желудочка у пациентов с аортальным стенозом //Тезисы ежегодной Всероссийской конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности «Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности», 9-10 дек. 2003г., Москва. – М., 2003. – С.68.
4. Андропова О.В., Бычкова О.П., Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Факторы риска развития дегенеративного аортального стеноза // Тезисы ежегодной Всероссийской конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности «Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности», 9-10 дек. 2003г., Москва. – М., 2003. – С.68-69.
5. Полубенцева Е.И., Андропова О.В., Анохин В.Н. Предикторы развития дегенеративного аортального стеноза //Тезисы I Общероссийского съезда, V ежегодной конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2004», 7-9 дек. 2004г., Москва. – М., 2004. – С. 59-60.
6. Андропова О.В., Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Принципы предупреждения прогрессирования клапанных нарушений и развития недостаточности кровообращения при аортальном стенозе // Тезисы I Общероссийского съезда, V ежегодной конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2004», 7-9 дек. 2004г., Москва. – М., 2004. – С. 60.
7. Андропова О.В., Анохин В.Н., Бычкова О.П., Полубенцева Е.И. Использование корригированных функциональных индексов для прогнозирования течения аортального стеноза // Тезисы I Общероссийского съезда, V ежегодной конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2004», 7-9 дек. 2004г., Москва. – М., 2004. – С. 61.
8. Андропова О.В., Полубенцева Е.И., Бадокин В.В. Использование функциональных индексов для оценки тяжести и прогнозирования течения дегенеративного аортального стеноза. Учебно-методическая разработка /РМАПО. – М., 2004. – 28 с.