

Кальцификация клапанных структур сердца и кальцинированный аортальный стеноз у женщин

В.С. Бабанин¹, Н.Б. Шашина¹, Е.Д. Докина¹, Л.О. Минушкина², Л.А. Алексеева¹

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Aortic valve calcification and calcific aortic stenosis in women

V.S. Babanin¹, N.B. Shashina¹, E.D. Dokina¹, L.O. Minushkina², L.A. Alekseeva¹

¹Polyclinic №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Изучена распространенность кальцификации клапанных структур сердца, кальцинированного аортального стеноза (КАС) и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у 242 женщин в возрасте от 40 до 75 лет, из них 210 женщин в постменопаузе составили основную группу и 32 женщины в пременопаузе вошли в группу сравнения. Кальцификации клапанных структур без формирования пороков сердца выявлены у 37,9% женщин основной группы и у 10,3% женщин в группе сравнения ($p < 0,05$) и локализовались в левых отделах сердца, преобладали сочетанные поражения фиброзных колец и створок, преимущественно аортального клапана. Кальцинированный аортальный стеноз диагностирован у 31 женщины (14,8%). Наличие кальцификации клапанных структур сердца и/или кальцинированного аортального стеноза у женщин в постменопаузе является показанием для углубленного обследования сердечно-сосудистой системы, расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), выполнения рентгеновской денситометрии и коррекции модулируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: кальцификация клапанных структур сердца, кальцинированный аортальный стеноз, сердечно-сосудистые осложнения, хроническая болезнь почек.

Abstract

Aortic valve calcification and calcific aortic stenosis and risk factors for cardiovascular complications in 242 women aged 40 to 75 years was studied, of which 210 postmenopausal women constituted the main group and 32 women in premenopausal women entered to the comparison group. Aortic valve calcification without the formation of heart defects were detected in 37.9% of women of the main group and in 10.3% of women in the comparison group ($p < 0.05$) and were localized in the left heart, combined lesions of fibrous rings and valves predominated, mainly aortic valve. Calcined aortic stenosis was diagnosed in 31 women (14.8%). The presence of calcification of the valvular structures of the heart and / or calcined aortic stenosis in postmenopausal women is an indication for in-depth examination of the cardiovascular system, calculating the glomerular filtration rate, X-ray densitometry and correction of modulated risk factors for cardiovascular complications.

Key words: Aortic valve calcification, calcific aortic stenosis, intermediate-vascular complications, chronic kidney disease.

В больших наблюдательных эпидемиологических исследованиях было установлено, что наличие внекостной кальцификации и ее выраженность связаны с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как в общей популяции, так и у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В 2005 г. был предложен термин «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек» (МКН-ХБП), подразумевающий тесно взаимосвязанные изменения, обусловленные нарушением функции почек, обмена костной ткани и процессами внекостной кальцификации [1]. На основании данных многочисленных проспективных исследований об ассоциации снижения функции почек с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний и эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) по риску осложнений [2].

Цель исследования: изучить распространенность кальцификации клапанных структур сердца, кальцинированного аортального стеноза и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы

Методом случайной выборки в исследование включены 242 женщины в возрасте от 40 до 75 лет, которые согласились на углубленное обследование сердечно-сосудистой системы, функции почек, состояния углеводного обмена. Из них 210 женщин в постменопаузе составили основную группу и 32 женщины в пременопаузе вошли в группу сравнения. Все пациентки наблюдались в ФГБУ «Поликлиника №1» УД Пре-

зидента РФ. Кроме стандартного физикального обследования и осмотра гинекологом, выполнены рентгенография грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), УЗИ щитовидной железы, почек и надпочечников, клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования (глюкоза, холестерин, ЛПНП, триглицериды, креатинин), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI.

Протокол ЭхоКГ содержал исследование структур сердца в М-режиме, В-режиме и доплеровском режиме из стандартных позиций на аппарате Vivid7 (компания General Electrics).

По показаниям назначали холтеровское мониторирование, тредмил-тест, суточное мониторирование АД и ряд лабораторных анализов (мочевая кислота, калий, натрий, кальций, СРБ, ТТГ и др.).

Критерии исключения из исследования:

1. Ревматическая лихорадка в анамнезе и/или клинические и ЭхоКГ-признаки хронической ревматической болезни сердца, врожденных пороков сердца.
2. Системные ревматические заболевания соединительной ткани.
3. Перенесенный инфекционный эндокардит.

4. Тяжелые заболевания с неблагоприятным прогнозом, в том числе прогрессирующие онкологические заболевания.

По результатам ЭхоКГ на основании повторных совпадающих заключений независимых специалистов функциональной диагностики на протяжении последних лет наблюдения в поликлинике выявлялись женщины с кальцификацией клапанных структур сердца и КАС. Учитывались только умеренно выраженные или выраженные признаки кальцификации.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica (StatSoft, version 6.0). Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову–Смирнову. Полученные данные представлены в виде средних значений (M) \pm стандартное отклонение (SD). Для количественных признаков применяли описательную статистику, критерий Стьюдента. Статистическую значимость определяли с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациенток представлена в таблице. Сред-

Таблица

Клиническая характеристика обследованных пациенток

	Основная группа (n=210)	Группа сравнения (n=32)	p
Возраст, годы	64,1 \pm 6,32	48,31 \pm 4,66	0,00
ИМТ, кг/м ²	27,57 \pm 4,71	30,12 \pm 6,57	0,01
Артериальная гипертензия, n (%)	171 (81,4 %) (I ст.-20, II ст.-127, III ст.-24)	28 (87,5%), (I ст. -17, II ст. -11)	нд
Антигипертензивное лечение, n (%)	143 (68,1 %)	16 (50%)	0,04
Нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	21 (10,0 %)	3 (9,4%)	нд
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	20 (9,5 %)	0	нд
ИБС	ПИКС, n (%)	24 (11,4 %)	0
	Стенокардия II-III ФК, n (%)	61 (29,0 %)	0
	Стентирование, АКШ, n (%)	35 (16,7 %)	0
Фибрилляция предсердий, n (%)	13 (6,2 %)	0	нд
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	10 (4,8 %)	0	нд
Последствия ОНМК, n (%)	12 (5,7 %)	0	нд
СКФ по формуле СКД EPI, мл/мин/1,73 м ²	69,64 \pm 12,87	82,54 \pm 11,98	<0,0001
СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м ²	42 (20,0 %)	0	0,01
Креатинин, мкмоль/л	79,22 \pm 12,68	75,29 \pm 9,51	нд
Кальцификации на аортальном клапане (без порока), n (%)	74 (37,9 %)	3 (10,3%)	<0,0001
Кальцинированный аортальный стеноз, n (%)	31 (14,8 %)	0	0,02

ний возраст пациенток основной группы составил $64,1 \pm 6,32$ года, а в группе сравнения — $48,31 \pm 4,66$ года ($p < 0,05$). Средний индекс массы тела (ИМТ) женщин в основной группе был ниже ($27,57 \pm 4,71$), чем у женщин из группы сравнения ($30,12 \pm 6,57$; $p = 0,008$).

Наиболее распространенным заболеванием являлась АГ, которая с одинаковой частотой диагностировалась у пациенток в основной группе (81,4%) и в группе сравнения (87,5%; $p > 0,05$). У женщин в пременопаузе преобладала АГ I стадии, а у женщин в постменопаузе — АГ II-III стадии. Антигипертензивные препараты пациентки из основной группы (68%) применяли достоверно чаще, чем женщины из группы сравнения (50%; $p = 0,05$).

Нарушения углеводного обмена на стадии предиабета выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах (10 и 9,4%; $p = 0,92$). Сахарный диабет 2-го типа диагностирован в 9,5% наблюдений и только у женщин основной группы. Суммарно все нарушения углеводного обмена у женщин в постменопаузе (19,5%) выявлялись в 2 раза чаще, чем в пременопаузе.

ИБС выявлена при обследовании у 85 пациенток (40,5%) основной группы. ССО диагностированы только у женщин в постменопаузе (постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность - ХСН, последствия острых нарушений мозгового кровообращения - ОНМК). Фибрилляция предсердий (пароксизмальная и постоянная форма) зарегистрирована у 13 женщин (6,2%), ХСН - у 10 женщин (4,8%), последствия ОНМК — у 12 женщин (5,7%).

Операции реваскуляризации миокарда выполнены у 35 (16,7%) женщин основной группы, в том числе у 19 женщин в остром периоде инфаркта миокарда и у 16 пациенток со стенокардией II-III функционального класса, не переносивших инфаркт миокарда.

Уровень креатинина в сыворотке крови в обеих группах не был повышен и средние значения существенно не различались (см. таблицу). СКФ, определенная по формуле СКД EPI, у женщин основной группы была ниже, чем в группе сравнения, и составила $69,64 \pm 12,87$ мл/мин/1,73 м². В группе сравнения этот показатель был равен $82,54 \pm 11,98$ мл/мин/1,73 м². Пятая часть женщин основной группы (42 женщины — 20%) имела СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и соответствовала критериям диагноза ХБП.

Кальцификации клапанных структур без формирования пороков сердца выявлены у 37,9% женщин основной группы и у 10,3% жен-

щин в группе сравнения и локализовались в левых отделах сердца, преобладали сочетанные поражения фиброзных колец и створок, преимущественно аортального клапана. Кальцинированный аортальный стеноз диагностирован у 31 женщины основной группы (14,8%). Среди больных с КАС преобладали пациенты с умеренно выраженным стенозом.

У женщин с КАС, как и в основной группе в целом, ведущим фактором риска ССО являлась АГ. Выявлялись также нарушения углеводного обмена, ХБП, ИБС. Сочетание КАС с ИБС наблюдалось у каждой пятой пациентки, у 6 из них выполнены операции реваскуляризации миокарда, в том числе у 5 — в остром периоде инфаркта миокарда. Из 31 пациентки с КАС 6 женщин имели СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Все пациентки с КАС и ХБП страдали ИБС, одна перенесла инфаркт миокарда и одна — стентирование коронарных артерий.

С возрастом отмечается неуклонный рост частоты изменений створок аортального клапана, вплоть до формирования КАС. Начальные изменения в виде склероза аортальных полулуний наблюдаются у 75 % людей в возрасте старше 85 лет, а тяжелая степень стеноза достигает 3 % среди пациентов старше 75 лет [3].

С кальцификацией аортального клапана (до формирования стеноза) связывают повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 50% [4, 5]. На современном этапе изучения кальцификация клапанных структур сердца, в первую очередь аортального клапана, представляется многостадийным процессом: от начальных изменений — склероза до тяжелой степени кальцификации с обструкцией выходного тракта левого желудочка [6].

Предполагается, что склероз аортального клапана представляет собой раннюю стадию КАС, который впоследствии может привести к развитию стеноза. Документально подтверждено, что в течение короткого периода времени (5 лет) примерно у 9% людей с признаками склероза аортального клапана развивается КАС [7, 8].

Понимание и правильная оценка факторов, влияющих на развитие кальцификации клапанных структур сердца, необходимы для ранней диагностики данной патологии, а также для обоснования профилактического воздействия, тормозящего прогрессирование процесса кальцификации соединительной ткани сердца и формирование КАС.

В ряде исследований установлено, что распространенность сосудистой кальцификации возрастает с ранних стадий ХБП к терминальной

стадии почечной болезни. В большой когорте пациентов с ХБП величина кальцификации коронарных артерий имела независимую обратную корреляцию с расчетной СКФ [9].

Установлено, что у пациентов с ХБП на заместительной почечной терапии значительно чаще, чем в общей популяции, развиваются кальцификация сосудов и клапанов сердца и нарушения минеральной плотности кости. В работах W.G. Goodman и соавт. (2000 г.), A. Wang Yee-Moon и соавт. (2003 г.) было показано, что кальцификация клапанов сердца тесно связана с сосудистой кальцификацией и является определенным маркером риска повышенной смертности у больных, находящихся на диализе [10, 11].

По нашим данным, распространенность кальцификации клапанных структур без формирования порока у женщин в постменопаузе составляет 37,9%. Кальцификация клапанных структур является на фоне снижения СКФ и сопровождается более высоким уровнем мочевой кислоты и фосфора в крови. Эти изменения максимально выражены при КАС. Распространенность остеопороза существенно выше у женщин с кальцификацией клапанных структур сердца по сравнению с женщинами, не имевшими кальцификации [12]. Также со снижением скорости клубочковой фильтрации коррелирует выраженность снижения минеральной плотности кости. При наличии кальцификации клапанных структур, особенно при КАС, ССО у женщин выявляются существенно чаще, чем при отсутствии таких изменений.

Результаты нашей работы обосновывают необходимость влияния на модулируемые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и проведения контролируемой нефропротекции при лечении АГ у женщин в постменопаузе. Следует отметить имеющийся интерес к влиянию антигипертензивной терапии на формирование изменений аортального клапана, поскольку артериальная гипертензия оказалась одним из факторов, способствующих формированию аортального стеноза, в том числе и по нашим данным. В исследовании LIFE риск развития стеноза аортального клапана был выше у пациентов со склерозом аортального клапана по сравнению с таковым с нормальным клапаном на исходном уровне после 1 года и через 4 года антигипертензивной терапии. Распространенность склероза аортального клапана и стеноза аортального клапана постоянно возрастала у лиц пожилого возраста с АГ, и эта прогрессия не была предотвращена при лечении ни лозартаном, ни ателололом [13].

По мнению академика Е.Л. Насонова, сердечно-сосудистые нарушения, связанные с

кальцификацией, и остеопороз являются наиболее частыми проявлениями инволютивной патологии, которая имеет общие черты и, вероятно, отдельные общие механизмы развития, одним из которых у женщин в постменопаузе является дефицит эстрогенов [14].

Следует отметить, что интерес к проблеме минеральных и костных нарушений определяется, с одной стороны, прогностической значимостью этой патологии, а с другой — тем, что большинство факторов минерального и костного обмена являются потенциально модифицируемыми. Эта патология значимо ухудшает прогноз течения ХБП и встречается практически у всех больных в терминальной стадии. Минеральные и костные нарушения при ХБП включают в себя один из следующих признаков или их комбинацию: отклонения в метаболизме кальция, фосфора, фактора роста фибробластов 23, паратиреоидного гормона, витамина D; нарушения обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста или ее прочности; сосудистую или тканевую кальцификацию.

Кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: соли кальция и фосфора, связанные с гидроксипатитом, остеопонтин, остеокальцин, коллаген 1-го типа и др. Крупные слоистые отложения гидроксипатита в створках клапанов играют основную роль в их деформации.

На основании результатов проведенного исследования и данных литературы можно представить следующие взаимосвязи факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и процесса кальцификации клапанных структур сердца у женщин в постменопаузе. Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее значимыми являются возраст, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена и дислипидемия. Под влиянием этих факторов формируется начальная стадия ХБП со снижением СКФ и повышением уровней фосфора и паратиреоидного гормона в крови. Роль гиперфосфатемии и гиперпаратиреоза в развитии внутрисердечной кальцификации при почечной недостаточности известна давно. Формирующийся гиперпаратиреоз способствует усилению нарушений минеральной плотности кости, развивающихся на фоне снижения уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе. В свою очередь нарушения минеральной плотности кости усиливают остеобластную активность в соединительной ткани, способствуя развитию и прогрессированию процесса кальцификации в сердце, преимущественно аортального клапана, как наиболее механи-

чески травмируемой клапанной структуры сердца. КАС с последующим развитием хронической сердечной недостаточности и неизбежным ухудшением функции почек замыкает порочный круг прогрессирования кальцификации клапанных структур сердца.

Заключение

Кальцификация клапанных структур сердца, до формирования КАС, может быть дополнительным маркером риска ССО, в то время как КАС становится дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов. Установленная роль ХБП и нарушений минеральной плотности костей в патогенезе кальцификаций клапанных структур определяет показания для диагностики и лечения этих патологических процессов в постменопаузальном периоде женщин и обосновывает необходимость назначения ЭхоКГ исследования, рентгеновской денситометрии и определения СКФ при обследовании женщин постменопаузального периода. Наличие кальцификации клапанных структур сердца и/или КАС у женщин в постменопаузе является показанием для углубленного обследования сердечно-сосудистой системы и коррекции модулируемых факторов риска ССО.

Литература

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Kidney International*. 2009; 76 (Suppl. 113): 1–130.
2. Моисеев В.С. и др. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2014; 8 (112): 7–37 [Moiseev V.S. et al. Recommendations. *Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioprotection strategies*. *R. J. Cardiology*. 2014; 8 (112): 7–37. In Russian].
3. Carabello B.A., Paulus W.J. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009; 373: 956–966.
4. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 142–147.

5. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 630–640.

6. Rajamannan N.M., Evans F.J., Aikawa E. et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation*. 2011; 124: 1783–1791.

7. Oggianti E., Venneri R.N.L., Chubuchny V. et al. Aortic Valve Sclerosis Is Associated With Systemic Endothelial Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (1): 136–141.

8. Novaro G.M., Katz R., Aviles R.J. et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 8.

9. Березинец О.Л., Россоловский А.Н., Блюмберг Б.И. Современный аспект развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014; 4 (1): 72–75 [Berezinets O.L., Rossolovskiy A.N., Blumberg B.I. Modern aspects of coronary heart disease evolution and progression in chronic kidney disease patients. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014; 4 (1): 72–75.].

10. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1478–1483.

11. Wang Angela Yee-Moon, Wang M., Woo J. et al. Cardiac Valve Calcification as an Important Predictor for All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 159.

12. Н.А. Мухин, Л.А. Алексеева, В.С. Бабанин, Е.Д. Докина, Л.О. Минушкина. Функциональное состояние почек и кальцификация клапанного аппарата сердца у женщин в постменопаузе. *Клиническая нефрология*. 2012; 3: 39–43 [N.A. Mukhin, L.A. Alekseeva, V.S. Babanin, E.D. Dokina, L.O. Minushkina. Renal function and heart valve calcification in postmenopausal women. *Clinical. Nephrology*. 2012; 3: 39–43. In Russian].

13. Olsen M.H., Wachtell K., Bella J.N. et al. Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis (a LIFE substudy). *The Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1076. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.074.

14. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997. 429 с. [Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. The problem of osteoporosis in rheumatology. М.: Steen, 1997. 429 p. In Russian].

Для корреспонденции / Corresponding author

Бабанин Василий Станиславович/Babanin Vasilij v.babanin@vipmed.ru

Конфликт интересов отсутствует