Распространенность кальцификации клапанных структур сердца у женщин с первичным остеопорозом

В.С. Бабанин, Е.Д. Докина, Н.А. Берестовая*, Л.А. Алексеева

ФГУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ,
ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ*

Представлены результаты эхокардиографического обследования пациенток с первичным остеопорозом (98 женщин, средний возраст $63,2 \pm 4,6$ года) и пациенток без нарушений минеральной плотности костей (36 женщин, средний возраст $58,6 \pm 6,2$ года) с оценкой распространенности кальцификации створок и фиброзных колец клапанов сердца. У женщин с первичным остеопорозом частота кальциноза створок в 2,5 раза и колец в 1,7 раза превышала таковую у женщин без нарушений минеральной плотности костей. Кальцинированный аортальный стеноз выявлен у 5 женщин с остеопорозом. Различий по распространенности и выраженности атерогенной дислипидемии в изучаемых группах не выявлено.

Ключевые слова: первичный остеопороз, минеральная плотность костей, кальцификация клапанных структур, атерогенная дислипидемия, кальцинированный аортальный стеноз.

The authors have analyzed results of echocardiographic examination of women with primary osteoporosis (98 women, average age 63.2 ± 4.6) and women without disorders in mineral osseous density (36 women, average age 58.6 ± 6.2). They also analyzed calcification level in cardiac septal cusps and fibrous rings. In women with primary osteoporoses the rate of cusps calcification was 2.5 times more and ring calcification 1.7 times more than in women without disorders in osseous mineral density. Calcinated aortal stenosis was revealed in 5 women with osteoporosis. There was no any difference in spreading and markedness of aterogenic dislipidemia in both studied groups.

Key words: primary osteoporosis, mineral osseous density, calcification of valve structures, aterogenic dislipidemia, calcinated aortal stenosis.

Кальцификация клапанных структур сердца достаточно часто выявляется при ЭХО-кардиографических исследованиях и приобретает большое значение в развитии и прогрессировании аортального и митрального стеноза различной этиологии. Кальцификаты появляются в местах наибольшей нагрузки на клапаны сердца в области их основания и в прилежащих участках створок, а также в местах существующего хронического воспаления на клапане, исходом которого может быть склероз и образование кальцинатов [15]. Обсуждается также связь кальцификации с различными метаболическими нарушениями при остеопорозе [5], дефиците эстрогенов, атеросклерозе. В генетических исследованиях была обнаружена корреляция между полиморфизмом рецепторов эстрогена альфа и повышением распространенности аортального стеноза (АС) среди женщин в период постменопаузы [14].

Степень кальцификации створок клапанов определяет выраженность градиента на створках, величину систолической перегрузки левых отделов сердца, качество жизни и прогноз, а также выбор лечебной тактики, в том числе метода хирургической коррекции порока.

Известно, что дефицит эстрогенов является не только основной причиной первичного остеопороза, но и влияет на выработку различных вазоактивных веществ и приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Из-за утраты вазопротективной активности эстрогенов стенки крупных артерий становятся толще и жестче, происходят процессы ремоделирования сосудов. Клиническая связь между кальцификацией сосудов и снижением плотности костной ткани у женщин обсуждается в ряде работ [3, 6]. Высказывается предположение о том, что кальцификация сосудов и клапанов это следствие тесно связанных процессов, происходящих в атеросклеротических бляшках, которые завершаются накоплением организованного внеклеточного матрикса клетками, похожими на остеобласты. Эти клетки могут возникать из стволовых клеток или об-

разываться в результате дифференциации гладкомышечных клеток. Некоторые факторы провоцируют процесс кальцификации: костные морфогенетические белки, окислительный стресс, высокий уровень фосфатов, фрагменты паратиреоидного гормона, витамин Д. Как только возникла активация остеогенетического фактора возможна потеря ингибиторов минерализации, таких как цитоплазматический белок гамма-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla protein), фетунин и остеопонтин, что также вносит вклад в развитие кальцификации [9]. После того как физиологические детерминирующие факторы кальцификации запускаются, этот процесс может происходить в различных участках сердечно-сосудистой системы, включая интиму и медию сосудов и сердечные клапаны [11].

Целью настоящего исследование явилось изучение распространенности кальцификации клапанных структур сердца и атерогенных дислипидемий у женщин с нарушениями минеральной плотности костей (МПК).

Материал и методы исследования

В исследование включены 98 женщин в возрасте от 45 до 89 лет (средний возраст $63,2 \pm 4,6$ года), имеющих естественную или хирургическую менопаузу и различную степень нарушения МПК (основная группа). Контрольная группа представлена 36 пациентками в возрасте от 46 до 86 лет (средний возраст $58,6 \pm 6,2$ года) с нормальными показателями МПК.

Критериями исключения для основной и контрольной групп являлись перенесенные пациентками инфекционный эндокардит, острая ревматическая лихорадка, при которых причинами возникновения кальцификации структур сердца являются воспалительные процессы в тканях сердца. Также не включались пациентки с вторичным остеопорозом, остеомалацией и пациентки, принимающие медикаменты для лечения атеросклероза или влияющие на МПК.

Всем пациенткам проводилось денситометрическое исследование бедренных костей и поясничного отдела позвоночника. Оценка минеральной плотности костей выполнена на рентгеновском денситометре Hologic QDR-4500A. Показатели МПК по значениям Т-критерия в пределах от $-1,0$ до $-2,5$ SD соответствовали остеопении, $-2,5$ SD и ниже – остеопорозу. Пациенткам с нарушениями МПК проводилось рентгенологическое обследование грудного и поясничного отделов позвоночника для исключения малосимптомных переломов тел позвонков.

Оценка кальцификации клапанных структур сердца при ЭХО-кардиографическом исследовании выполнялась повторно независимыми специалистами. Для выявления достоверных изменений учитывались только умеренно выраженные или выраженные признаки кальцификации створок и/или колец клапанов сердца.

Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови и мочи, биохимические исследования, характеризующие острофазовые воспалительные реакции (С-реактивный белок, фибриноген, белковые фракции), определение титра антистрептолизина-О, определение уровня общего холестерина (ОХ), триглицеридов (Т), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), креатинина, общего кальция, фосфора.

Изучена частота клинических проявлений ИБС, стенокардии 3–4 ФК, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности в обеих группах.

Результаты исследования

Клинические проявления ишемической болезни сердца наблюдались в основной группе у 21 пациентки (21,4%), в контрольной – у 7 (19,4%) ($p > 0,05$).

Нарушения МПК различной степени тяжести выявлены у 98 пациенток, из которых у 26 – остеопения и у 72 женщин – остеопороз (из них у 32 – с малосимптомными переломами позвонков и у 40 – без переломов). У пациенток с остеопорозом средняя продолжительность менопаузы оказалась больше, чем у пациенток с остеопенией и нормальной МПК (17,5 лет у пациенток с остеопорозом и 11,6 лет в случае остеопении и нормальной МПК).

При ЭХО-кардиографических исследованиях кальцификация створок митрального и аортального клапанов выявлена в 14 случаях (14,3%) в основной группе и в 2 случаях (5,6%) в контрольной группе (таблица 1). Поражение аортального клапана диагностировано в 10 и митрального в 4 случаях. В 5 из 12 случаев кальцинирова-

Таблица 1
Кальцификация клапанов и фиброзных колец сердца у пациенток исследуемых групп

	Основная группа, n=98	Контрольная группа, n=36
Кальцинаты клапанов сердца, случаи (%)	14 (14,3 %)	2 (5,6 %)
Кальцинаты клапанных колец сердца, случаи (%)	25 (25,5 %)	5 (13,9 %)

Таблица 2

Липиды сыворотки крови у пациенток исследуемых групп

	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
Основная группа, n=98	5,76±1,28	1,46±0,63	1,70±0,90	3,45±1,50
Контрольная группа, n=36	6,04±1,56	1,38±0,72	1,967±0,93	3,423±1,58

$p > 0,05$

Таблица 3

Биохимические показатели сыворотки крови у пациенток исследуемых групп

	Креатинин, ммоль/л	Общий кальций, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л
Основная группа, n=98	87,91±23,36	2,50±0,28	1,13±0,15	117,59±15,54
Контрольная группа, n=36	81,91±21,73	2,52±0,28	1,19±0,14	101,84±37,68

$p > 0,05$

ния аортального клапана изменения были массивными и привели к формированию выраженного аортального стеноза. Все случаи выраженного кальцинированного аортального стеноза наблюдались у пациенток основной группы. В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 25 случаях в основной группе, из них в 16 случаях процесс локализовался в аортальном кольце и в 9 случаях в митральном кольце. В контрольной группе кальцификация аортального и митрального фиброзных колец отмечена в 5 случаях.

Атерогенная дислипидемия регистрировалась с одинаковой частотой в основной и контрольной группах. Клинически значимых различий в уровнях липидов кальция, фосфора, креатинина в сыворотке крови не выявлено (табл. 2, 3).

Обсуждение результатов

В последние годы в экономически развитых странах наблюдается увеличение распространенности клапанных пороков сердца неревматической этиологии [4, 10]. В общей популяции наиболее часто встречается кальцинированный АС – 3–4% [1], а среди пациентов, оперированных по поводу пороков сердца, АС отмечен в 81,9% случаев, тогда как ревматический – лишь в 11,2% [2]. Основным морфологическим субстратом порока является кальцификация аортального клапана. Возникающие при этом нарушения приводят к уменьшению подвижности створок клапана, комиссуры обычно не спаяны.

В нашем исследовании наибольшее количество кальцинатов в структурах аортального и митрального клапанов обнаружено у пациенток с нарушением МПК (с переломами и без) и именно в этой группе выявлены все случаи выраженного кальцинированного АС. Чаще в процесс вовлекались фиброзные кольца и створки аортального клапана. Кальцификаты на трикуспидальном клапане и клапане легочной артерии обнаружены не были.

При гистологических исследованиях створок аортального клапана в 30–60% случаев обнаруживаются ткани зрелой кости, что позволяет связать процессы

происходящие в сердечно-сосудистой и костной системах [3, 12,13].

В настоящее время предпринимаются попытки повлиять на процесс кальцификации аортального клапана бисфосфонатами, которые тормозят костную резорбцию и обладают способностью снижать уровень ЛПНП и повышать уровень ЛПВП [7]. Получен первый клинический опыт их применения. Однако результаты различных исследователей по изучению влияния бисфосфонатов на прогрессирование кальцификации аортального клапана противоречивы. По данным Tanko LB и соавт. [18], у пожилых женщин лечение бисфосфонатами не влияло на прогрессирование кальцификации аортального клапана. Недавно опубликованное небольшое ретроспективное исследование Skolnick AH и соавт. [17] показало замедление прогрессирования АС при приеме бисфосфонатов.

Молекулярные механизмы действия статинов и амнобисфосфонатов имеют определенное сходство, поскольку обе группы препаратов влияют на разные этапы синтеза холестерина из ацетилкоэнзима А.

В 2008 году на Европейском конгрессе кардиологов в Мюнхене доложены результаты крупного проспективного исследования SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), в котором изучалось влияние длительной (52 месяца) интенсивной гиполипидемической терапии (комбинация симвастатина и эзетимиба) на маркеры прогрессирования АС. В исследование было включено 1873 пациента с легким или умеренным бессимптомным АС. Больные ежедневно получали 40 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба или плацебо. Несмотря на некоторую общность патогенеза атеросклероза и АС, гиполипидемическая терапия не позволила замедлить прогрессирование заболевания, при этом уменьшилось число обострений ИБС [16].

В другом исследовании проводилось длительное от 2 до 19 лет (в среднем 5,6+3,2 года) применение статинов у 1046 пациентов с бессимптомным АС. Замедление прогрессирования АС наблюдалось только у больных с умеренно выраженным АС без кальциноза створок [8].

Изучение распространенности и выраженности кальцификации клапанов сердца в постменопаузе и уточнение связи этих нарушений с дефицитом эстрогенов, нарушениями МПК и атеросклерозом позволит определить пути профилактики прогрессирующей кальцификации клапанных структур сердца и предотвратить формирование кальцинированного АС у женщин.

Выводы

1. Распространенность кальцификаций створок и фиброзных колец аортального и митрального клапанов у женщин с нарушением МПК превышает в 2,5 и 1,7 раза таковую у женщин без подобных нарушений. Преобладает поражение аортального клапана.

2. Выраженный кальцинированный аортальный стеноз неревматической этиологии выявлен только у пациенток с первичным остеопорозом.

3. Женщины с нарушениями МПК и без нарушений МПК не различались по распространенности и степени атерогенной дислипидемии.

Литература

1. Горохова С.Г., Аракелянц А.А. Кальциноз клапанов сердца – случайная находка или серьезный диагноз? // *Терапевтический архив.* – 2005. – № 4. – С. 87–90.

2. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У., Алекси-Месхишвили В.В. Болезни аортального клапана: функция, диагностика, лечение. // М. – Изд. Дом “ГЭОТАР-Мед” – 2004 г.

3. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. // *Кардиология.* – 2002. – № 3. – С. 80–82.

4. Фоломеева О. М., Амирджанова В. Н., Якушева Е. О. и др. Заболеваемость населения России ревматическими заболеваниями (анализ за 10 лет) // *Терапевтический архив.* – 2002. – № 5. – С. 5–11.

5. Шостак Н.А., Карнова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В. Кальцификация аортального клапана и состояние костного обмена у лиц пожилого возраста. // *Кардиология.* – 2006. – Т. 46. – № 7. – С. 70–71.

6. Цурко В. В., Леоненко И. В., Егоров И. В., Красносельский М. Я. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе // *Терапевтический архив.* – 2009. – № 6. – С. 92.

7. Adami S., Braga V., Guidi G. et al. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decrease low-density cholesterol. *J Bone Min Res.* – 2000. – Vol. 15. – P. 599–604.

8. Antonini-Canterin F., Horsu M., Popescu B.A. et al. Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 738–742.

9. Barasch E., Gottdiener J.S., Larsen E.K., Chaves P.H., Newman A.B., Manolio T.A. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and aortosclerosis in community dwelling elderly. *The Cardiovascular Health Study (CHS).* // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 151(1). – P. 39–47.

10. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. // *Circulation.* 2006. – Vol. 114. – P. e84–e231.

11. Burnett J.R. Cardiovascular disease and osteoporosis: is there a link between lipids and bone? // *Ann Clin Biochem.* – 2002. – Vol. 39(Pt 3). – P. 203–210.

12. Hunt J.L., Fairman R., Mitchell M.E. et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1214–1219.

13. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1522–1528.

14. Nordstrom P., Glader C.A., Dahlen G. et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 254. – P. 140–146.

15. Pautard F.G. Calcium phosphate microspheres in Biology. // *Prog Crisal Growth Charact.* – 1981. – Vol. 4. – P. 89–98.

16. Rossebo A.B., Pedersen T.R., Boman K. et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1343–56.

17. Skolnick A.H., Osraneck M., Formica P., Kronzon I. Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis. // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – P. 122–124.

18. Tanko L.B., Qin G., Alexandersen P., Bagger Y.Z., Christiansen C. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. // *Osteoporos Int.* – 2004. – Vol. 16. – P. 184–90.