

УДК 616.126.52-0072

С.М. Otto

Відділ кардіології, Медична школа Університету Вашингтона, США

Альманах-2014: вади аортального клапана¹

Упродовж останніх років спостерігається значний прогрес щодо діагностики вад аортального клапана, а також поглиблення розуміння їхньої патофізіології. Поряд з цим, впровадження транскатетерної імплантації аортального клапана змінило підходи до ведення таких пацієнтів. Цей огляд підсумовує результати нових досліджень з проблематики вад аортального клапана, опубліковані у журналі «Heart» у 2013 і 2014 роках. Також висвітлені результати інших визначних досліджень, опубліковані у провідних медичних періодичних виданнях, зокрема дискусії щодо потенційного впливу отриманих нових даних на підходи до ведення дорослих пацієнтів з вадами аортального клапана.

Ключові слова: аортальний стеноз, кальциноз аортального клапана, транскатетерна імплантація аортального клапана, стратифікація ризику, виживання.

Нові рекомендації Американської асоціації серця/Американського коледжу кардіологів 2014 р. щодо клапанних вад узгоджуються з основними принципами, закладеними в основу документа Європейського товариства кардіологів 2012 р., а також висвітлюють кілька нових концепцій [27, 36]. Ці рекомендації наголошують на важливості створення високоспеціалізованих центрів з надання допомоги пацієнтам з клапанними вадами, в яких працюють мультидисциплінарні команди фахівців [7]. У таких клініках мають інтегруватися клінічний досвід, досягнення візуалізаційних технологій, інтервенційних процедур та хірургічних втручань для забезпечення найбільш оптимальної медичної допомоги пацієнтам з цією патологією. Окрім цього, основною концепцією діагностики і лікування клапанних вад є їхня стадійність. Кожна стадія клапанної вади характеризується клінічною симптоматикою, анатомією клапана, особливостями гемодинаміки та змінами структурно-функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ). Нижче наведені чотири стадії розвитку клапанних вад:

А: ризик виникнення клапанної вади, наприклад, за наявності аортального склерозу або двостулкового аортального клапана (АК);

В: прогресування клапанної вади, що еквівалентне незначному або помірному аортальному стенозу (АС);

С: тяжка безсимптомна клапанна вада, що визначається за анатомією клапана та змінами гемодинаміки – зі збереженою або порушеною функцією ЛШ;

Д: тяжкий симптомний АС, зокрема підгрупа тяжкого АС з низькими трансортальним градієнтом та швидкістю, зі зниженою або збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ.

Іншими важливими змінами у зазначених рекомендаціях 2014 р. були:

- інтегральний підхід до стратифікації ризику перед хірургічним або транскатетерним втручанням;
- розгляд питання про раннє втручання у дорослих з приводу безсимптомного, дуже тяжкого АС, що визначається за наявності трансортальної швидкості 5 м/с або вище [29].

Двостулковий аортальний клапан

Природжений двостулковий АК виявляється у близько 1 % популяції, і практично всі такі пацієнти, врешті-решт, потребують проведення

¹ Heart. – 2015. – Mar 31. – doi:10.1136/heartjnl-2014-306027.

хірургічного втручання з приводу аортальної регургітації – АР (у молодому віці) або АС (на більш пізніх етапах життя). У більшості пацієнтів з двостулковим АК також спостерігаються більші розміри аортального синуса та висхідної аорти порівняно з референтними значеннями у здорових осіб. Окрім цього, частина пацієнтів з двостулковим АК мають ризик дилатації аорти, що прогресує, а також підвищений ризик розшарування аорти. Однак на сьогодні чітко не встановлені критерії підвищеного ризику виникнення захворювань аорти та їх прогресування в таких пацієнтів, що потребує частішого проведення візуалізації. У дослідженні «випадок – контроль» за участю 43 пацієнтів, а також зіставних за віком і статтю контрольних осіб, у пацієнтів з двостулковим АК були виявлені ознаки ендотеліальної дисфункції та підвищення рівня біомаркерів запалення. Ступінь порушення функціонального стану ендотелію та активність запалення корелювали з вираженістю клапанної дисфункції, проте не з прогресуванням дилатації аорти [3]. Результати ретроспективного багаточентрового дослідження підтвердили, що дилатацію аорти мали 87 % пацієнтів із двостулковим АК ($n = 353$). При цьому дилатація синуса аорти була більш типовою для злиття лівої і правої коронарних стулків, а дилатація висхідної аорти не залежала від морфології АК (рис. 1). Ступінь дилатації аорти не залежав від її початкового діаметра або морфології АК. У 43 % пацієнтів з двостулковим АК не виявили статистично значущих змін розміру аорти впродовж у середньому ($3,6 \pm 1,2$) року спостереження [10].

Згідно з результатами одноцентрового дослідження когорти пацієнтів з розшаруванням аорти, пацієнти з двостулковим АК (47 осіб порівняно з 53 пацієнтами з тристулковим АК) були майже на 10 років молодші, частіше мали в анамнезі дані про дилатацію аорти (49 проти 17 %, $p = 0,001$) та попередню заміну АК (ЗАК) – 23 проти 6 %, $p = 0,02$) [14]. Діаметр аорти був більшим у пацієнтів з двостулковим АК ((66 ± 15)) проти (56 ± 11) мм, $p = 0,0004$), однак клінічна картина у групах порівняння була подібною.

У цілому, результати цих досліджень свідчать про необхідність ретельного дослідження аорти, адекватного періодичного спостереження за дорослими пацієнтами з двостулковим АК, а також навчання таких пацієнтів розпізнавати ознаки розшарування аорти. Окрім цього, при діагностуванні в пацієнта двостулкового АК та розширеної аорти доцільно проводити скринінг серед його родичів першого ступеня спорідненості, оскільки в деяких родинах прослідковуються спадкові форми зазначених станів.

Кальциноз аортального клапана

Поширеність

Поширеність кальцинозу АК збільшується з віком. Незначні зміни, які мають назву аортального склерозу (стадія А захворювання), наявні у близько 25 % усіх дорослих віком понад 65 років. Наявність таких змін є маркером несприятливих серцево-судинних подій, при цьому ризик смерті впродовж 5 років збільшується майже на 50 % навіть за відсутності клапанної обструкції [28]. Ці дані підтверджено в дослідженні Heinz Nixdorf за участю 3944 осіб. Значення індексу кальцинозу АК у третьому тертілі асоціювалися з вищою частотою виникнення коронарних (відношення ризиків (ВР) 2,11; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,28–3,81) та серцево-судинних подій (ВР 1,67; 95 % ДІ 1,08–2,58), навіть після стандартизації за чинниками ризику шкали Framingham [22]. Незважаючи на те, що в цьому дослідженні індекс кальцинозу АК не мав додаткової прогностичної цінності щодо індексу коронарного кальцію, у клінічній практиці ехокардіографічна візуалізація, яка дозволяє запобігти зайвому іонізуючому випромінюванню, більш доступна, ніж комп'ютерна томографія (КТ). Таким чином, поки що чітко не встановлено, чи може бути аортальний кальциноз, виявлений за допомогою ехокардіографії, додатковим чинником у моделі серцево-судинного ризику.

У популяційному дослідженні Tromsø за участю 3273 пацієнтів більш виражений кальциноз АК виявлено у 164 осіб, при цьому спостерігали значне збільшення з віком поширеності значущої клапанної обструкції (рис. 2). У дорослих віком понад 50 років річний рівень захворюваності на АС становив 4,9 %, при цьому середнє річне збільшення рівня трансортального клапанного градієнта дорівнювало 3,2 мм рт. ст. [15]. У тих пацієнтів, яким виконали ЗАК з приводу тяжкого симптомного захворювання, наслідки були подібними до таких у пацієнтів з АС та в загальній популяції.

Генетика

Незважаючи на те, що фенотип кальцинозу АК зазвичай виявляється на більш пізніх етапах життя, зростає кількість даних про генетичну схильність до виникнення цієї патології. Згідно з результатами повногеномного дослідження за участю 6942 пацієнтів, одиничний нуклеотидний поліморфізм (ОНП) у локусі, що кодує ліпопротеїн (а) (ЛП(а)), асоціювався з наявністю кальцинозу АК, виявленого за допомогою КТ [35]. Окрім цього, генетично детермінований рівень сироваткового ЛП(а) асоціювався з час-

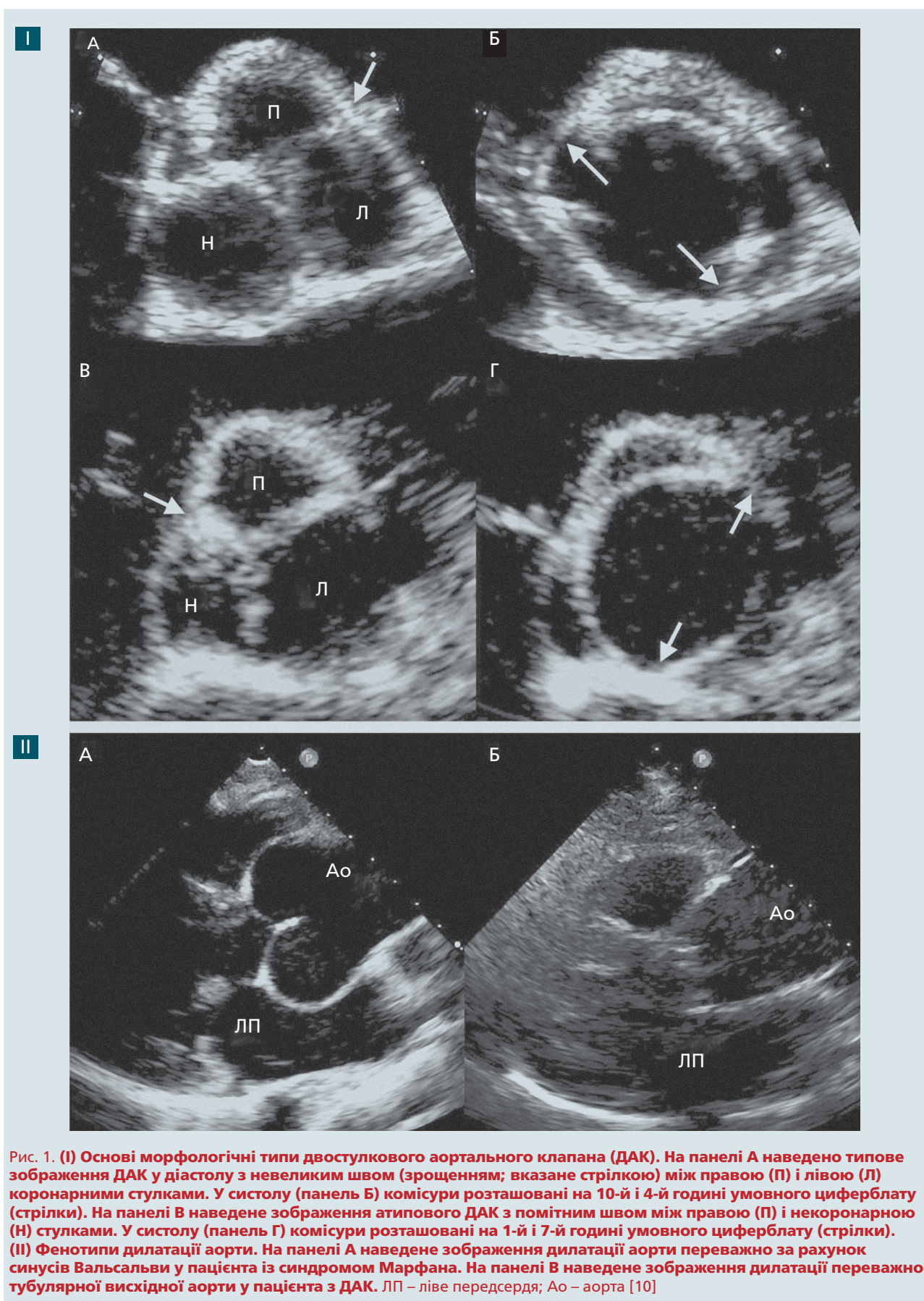


Рис. 1. (I) Основні морфологічні типи двостулкового аортального клапана (ДАК). На панелі А наведено типове зображення ДАК у діастолу з невеликим швом (зрощенням; вказане стрілкою) між правою (П) і лівою (Л) коронарними стулками. У систолу (панель Б) комісури розташовані на 10-й і 4-й годині умовного циферблату (стрілки). На панелі В наведено зображення атипового ДАК з помітним швом між правою (П) і некоронарною (Н) стулками. У систолу (панель Г) комісури розташовані на 1-й і 7-й годині умовного циферблату (стрілки). (II) Фенотипи дилатації аорти. На панелі А наведено зображення дилатації аорти переважно за рахунок синусів Вальсальви у пацієнта із синдромом Марфана. На панелі В наведено зображення дилатації переважно тубулярної висхідної аорти у пацієнта з ДАК. ЛП – ліве передсердя; Ao – аорта [10]



тотою виявлення АС та проведення ЗАК [35]. В окремому дослідженні, де застосовувався дизайн менделівської рандомізації, рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності у плазмі крові асоціювався з підвищенням ризиком виявлення АС (ВР на 1 ммоль/л 1,51; 95 % ДІ 1,07–2,14; $p=0,02$) [34]. На підставі виявленої асоціації із зазначеним ОНП була розроблена шкала схильності до підвищення рівня ліпідів у плазмі, бал за якою також асоціювався з показником кальцію АК та АС [34]. Згідно з результатами наведених досліджень, існують переконливі докази того, що генетична схильність до підвищення рівня ліпідів у сироватці крові асоціюється з виникненням кальцинозу клапанів. Ці дані відкривають перспективу розробки методів лікування пацієнтів з найвищим ризиком клапанного захворювання.

Визначення ступеня тяжкості аортального стенозу

Ехокардіографічні та гемодинамічні вимірювання ступеня тяжкості АС привели до виникнення значних розбіжностей, зумовлених, більшою мірою, усталеними раніше поглядами на те, що швидкість, градієнт та площа АК мають «відповідати» один одному і вкладатися в чіткі категорії «незначного», «помірного» і «вираженого» АС. В ідеалі, для точної верифікації ступеня тяжкості АС та вирішення питання про доцільність заміни АК достатньо було б лише якогось одного простого показника. На жаль, це не так просто. У клінічній практиці слід визначати такі показники, як трансортальна швидкість, середній трансортальний градієнт та розраху-

нок площі АК за рівнянням безперервності потоку. Незважаючи на те, що індексація площі АК (ПАК) за площею поверхні тіла концептуально має сенс, однак такий підхід призводить до суттєвого збільшення поширеності явно «вираженого» АС за рахунок залучення більшої кількості пацієнтів з лише незначним або помірно вираженим клапанним захворюванням [20]. Окрім цього, індексація ПАК не підвищує предиктивну цінність щодо клінічних подій у пацієнтів з незначним або помірним АС [25]. У редакторському коментарі професори Р. Pibarot та J. Dumesnil запропонували практичний підхід до вирішення певних невідповідностей між ПАК та середнім трансортальним градієнтом (рис. 3) [30].

Іншим показником ступеня тяжкості АС, який враховує розміри тіла, є відношення швидкості кровотоку проксимальніше від клапана та в самому стенозованому клапані – показник відношення швидкостей, нормальні значення якого становлять близько 1,0; значення, менші за одиницю, свідчать про більш виражене клапанне захворювання. Наприклад, величина відношення 0,25 у конкретного пацієнта вказує на те, що площа АК становить 25 % від належної для нього. Показник відношення швидкостей найбільш корисний для того, щоб відрізнити виражений АС з низькою трансортальною швидкістю від помірного АС у пацієнтів з невеликою площею АК, проте лише з помірним зростанням трансортальних швидкостей чи градієнта. У дослідженні Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis за участю 435 пацієнтів з ПАК $< 1,0 \text{ cm}^2$, середнім градієнтом $\leq 40 \text{ mm Hg}$ та ФВ ЛШ $\geq 55 \%$, події, пов'язані з АК, траплялися частіше в пацієнтів з показником відношення швидкостей $< 0,25$, порівняно з такими з більшим його значенням (57 проти 41 %; $p < 0,001$). Проте в цьому дослідженні показник відношення швидкостей не продемонстрував додаткової до величини трансортального градієнта цінності щодо прогнозування клінічних подій (рис. 4) [21].

Аортальний стеноз з низьким трансортальним градієнтом і трансортальною швидкістю

Збільшення рівня діагностування симптомного АС у пацієнтів з лише помірним зростанням трансортальних швидкостей або середнього градієнта продиктували необхідність подальших досліджень проблеми вираженого АС з низькою трансортальною швидкістю потоку і низьким трансортальним градієнтом, а також усвідомлення того, що такий стан можливий і за збереженої ФВ ЛШ. У нових рекомендаціях щодо клапанних захворювань [29] більш чітко розглядається

ряд дискусійних аспектів та наводяться нові визначення вираженого АС:

- стадія D1, або виражений симптомний АС з високим градієнтом. Ключові ознаки: кальцифікований або потовщений АК зі зниженою рухливістю, а також трансортальна швидкість понад 4 м/с. ПАК зазвичай становить $\leq 1,0 \text{ см}^2$, однак це значення не обов'язкове для встановлення діагнозу;

- стадія D2, або виражений симптомний АС з низьким градієнтом і зниженою ФВ ЛШ. Ключові ознаки: кальцифікований нерухливий АК із площею «спокою» $\leq 1,0 \text{ см}^2$; трансортальна швидкість $< 4 \text{ м/с}$ або середній градієнт $< 40 \text{ мм рт. ст.}$; ФВ ЛШ $< 50 \%$. У стрес-тесті з малими

дозами добутаміну швидкість становить $\geq 4 \text{ м/с}$, а ПАК залишається $\leq 1,0 \text{ см}^2$;

- стадія D3, або виражений симптомний АС з низьким градієнтом і збереженою ФВ ЛШ. Ключові ознаки: кальцифікований нерухливий АК із площею $\leq 1,0 \text{ см}^2$; трансортальна швидкість $< 4 \text{ м/с}$ або середній градієнт $< 40 \text{ мм рт. ст.}$; індекс ПАК $\leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$; індекс ударного об'єму $< 35 \text{ мл/м}^2$. Показники визначені у пацієнта з нормальним рівнем АТ.

Симптоми аортального стенозу

У тих ситуаціях, коли клінічна симптоматика АС нечітко виражена, доцільним, згідно з результатами попередніх досліджень, є визначен-

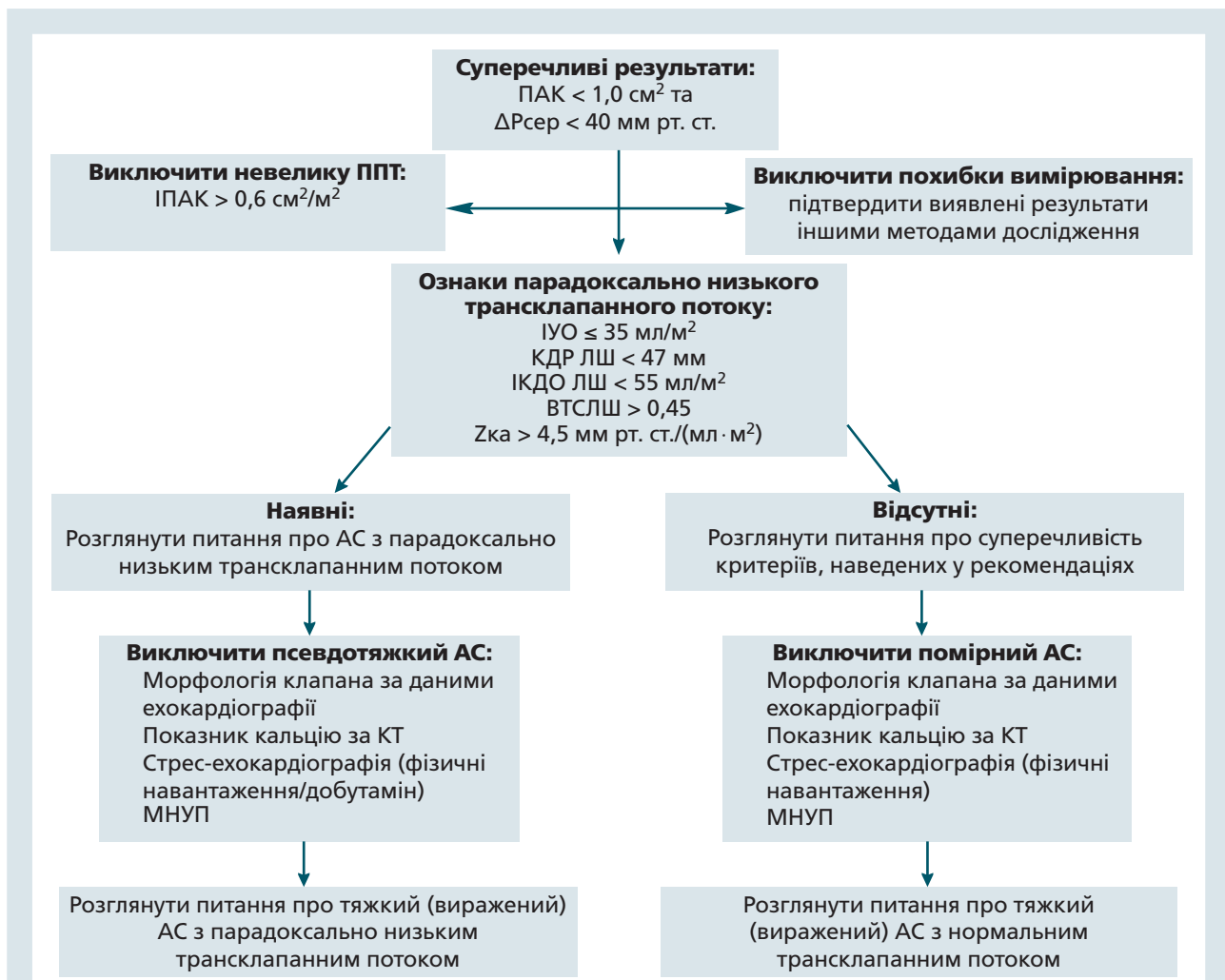


Рис. 3. Запропонований алгоритм диференційної діагностики в пацієнтів з аортальним стенозом і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, в яких виявлені невелика площа аортального клапана ($< 1,0 \text{ см}^2$), проте низький середній трансортальний градієнт ($< 40 \text{ мм рт. ст.}$). АС – аортальний стеноз; ПАК – площа аортального клапана; ІПАК – індекс площі аортального клапана; ППТ – площа поверхні тіла; ΔPсер – середній трансклапанний градієнт; МНУП – мозковий натрійуретичний пептид; КТ – багатозрізова комп'ютерна томографія; КДР ЛШ – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; ІКДО ЛШ – індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка; ВТС ЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка; ІУО – індекс ударного об'єму; Zка – клапанно-артеріальний імпеданс [30]

ня рівня мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) у сироватці крові, що має додаткову прогностичну цінність. Проте в одноцентровому дослідженні за участю 361 пацієнта віком понад 70 років з принаймні незначним АС, рівень N-кінцевого про-МНУП лише помірно асоціювався з клінічним наслідком в уніваріантному, проте не в мультіваріантному, аналізі після стандартизації за віком, статтю та вираженістю АС. Це свідчить про те, що рівень N-кінцевого

про-МНУП слід з обережністю інтерпретувати в пацієнтів старших вікових груп з АС [9].

Транскатетерна імплантація аортального клапана

Транскатетерна імплантація аортального клапана (ТІАК) – це загальноприйнята методика корекції вираженого симптомного АС у пацієнтів з протипоказаннями до здійснення хірургічно-

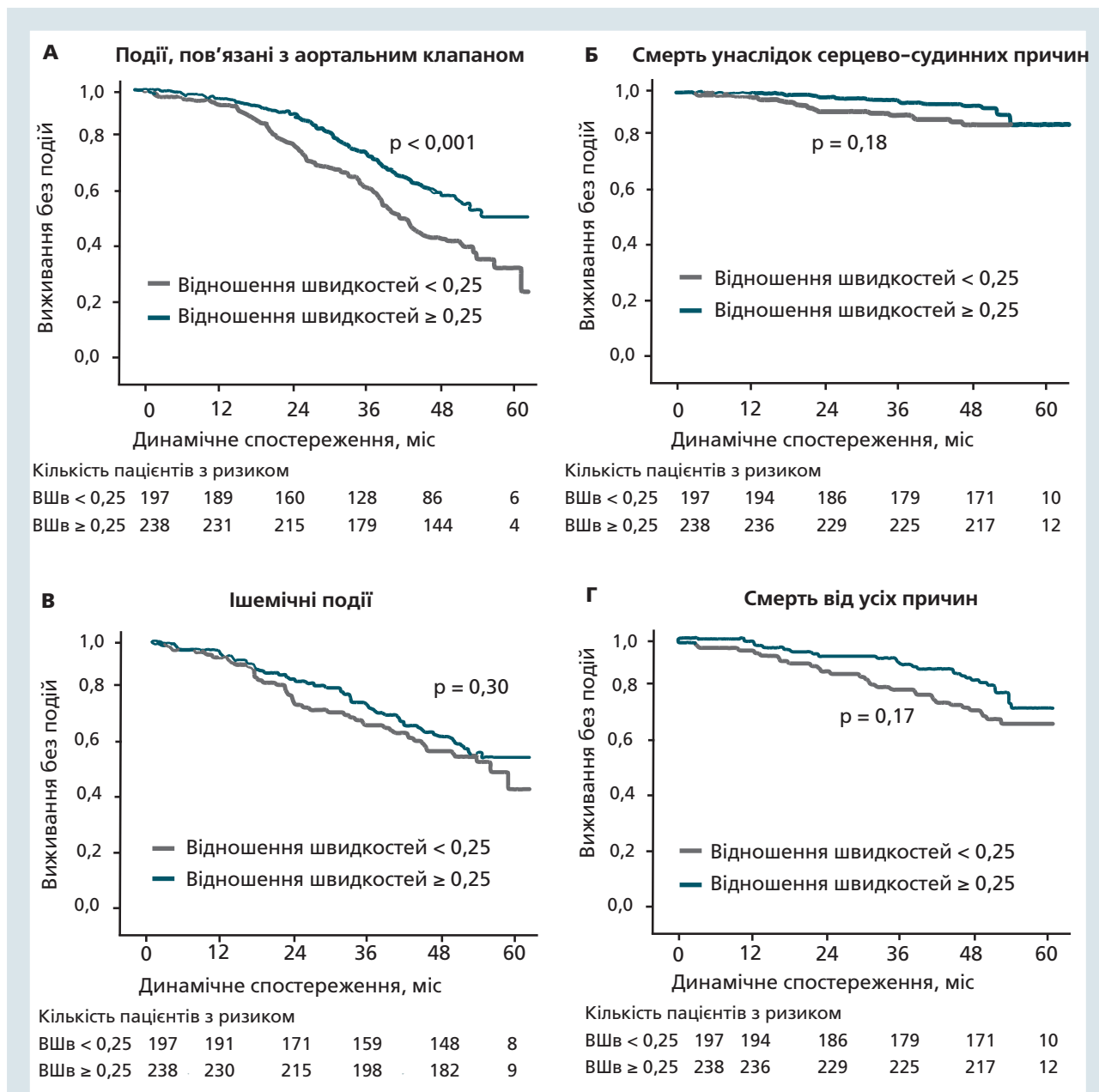


Рис. 4. Криві виживання (Каплана-Мейєра), які демонструють статистично значуще більшу частоту подій, пов'язаних з аортальним клапаном, у пацієнтів з відношенням швидкостей < 0,25 (синя крива), порівняно з пацієнтами, в яких цей показник становив ≥ 0,25, упродовж періоду спостереження (42 ± 14) місяців ($p < 0,001$ у log-rank тесті) (А); окрім того, криві демонструють тенденцію до збільшення частоти летальних наслідків (Б). Не виявлено статистично значущої відмінності щодо ішемічних подій (В) або смертності внаслідок усіх причин (Г) [20, 25]. ВШв – показник відношення швидкостей

го втручання [24]. Результати рандомізованого клінічного дослідження транскатетерної імплантації біопротезів АК, які самі розкриваються, у 795 пацієнтів у 45 центрах США підтвердили, що ця процедура корисна за наявності високого хірургічного ризику [2]. Смертність від усіх причин через 1 рік спостереження у групі ТІАК була нижчою порівняно з групою хірургічної ЗАК (14,2 проти 19,1 %) [2]. Вибір між імплантацією протеза, що розкривається самостійно чи за допомогою балона, залежить, певною мірою, від характеристик пацієнта. Однак результати невеликого рандомізованого дослідження свідчать про те, що успішна процедура, більш імовірно, можлива саме в разі використання протеза, який розкривається балоном [1].

Стратифікація ризику

Визначення ризику в пацієнтів, яким планується проведення хірургічної чи транскатетерної заміни АК, головним чином, базувалося на оцінюванні ступеня хірургічного ризику, що не може повною мірою застосовуватися щодо транскатетерних процедур. У рекомендаціях 2014 р. з клапанних вад зазначається, що додатково до величини хірургічного ризику слід також ураховувати такі аспекти, як старезність, залучення інших органів і систем, специфічні процедурні чинники. Група дослідників FRANCE-2 запропонувала просту шкалу оцінювання ризику ранньої (30-денної) смертності після ТІАК, що базується на предикторах, визначених у 3833 послідовно залучених пацієнтів, яким проводили ТІАК за допомогою протезів, що розкривалися балоном (67 %) або самостійно (33 %) (рис. 5) [19, 32].

Незалежним предиктором смертності після ТІАК є початковий ступінь мітральної регургітації [23]. Проте у близько половини пацієнтів після корекції АС не спостерігається регресу мітральної регургітації. Зменшення ступеня мітральної регургітації асоціюється з кращими клінічними наслідками. Інший потенційний показник для стратифікації ризику в пацієнтів, яким планується ТІАК, – розподіл еритроцитів за шириною (РЕШ). При цьому як початкове значення РЕШ $\geq 15,5$ %, так і його збільшення з часом виявилися незалежними предикторами смертності після транскатетерної ЗАК [4]. Ймовірно, що РЕШ виступає маркером різноманітних коморбідних станів, зокрема уремії, мальнутриції, залізодефіциту та запалення. Подальше зниження ризику, пов'язаного з ТІАК, можливе за рахунок запобігання загальній анестезії, про що зазначає група дослідників з Німеччини [18,

33]. ТІАК виконали 461 послідовно залученому пацієнту, при цьому застосовували локальну анестезію, а встановлення клапана частіше контролювали за допомогою рентгеноскопії, аніж трансезофагеальної ехокардіографії (ТЕЕ). Частота загальної комбінованої кінцевої точки безпечності лікування (згідно з консенсусним положенням Valve Academic Research Consortium) становила лише 12,6 %. Частота специфічних ускладнень була такою: смерть – 5 %, мозкові ускладнення – 2,1 %, судинні ускладнення – 7,1 %, небезпечні для життя кровотечі – 4,8 %, гостре пошкодження нирок – 1,1 %, імплантація електрокардіостимулятора – 12,8 %.

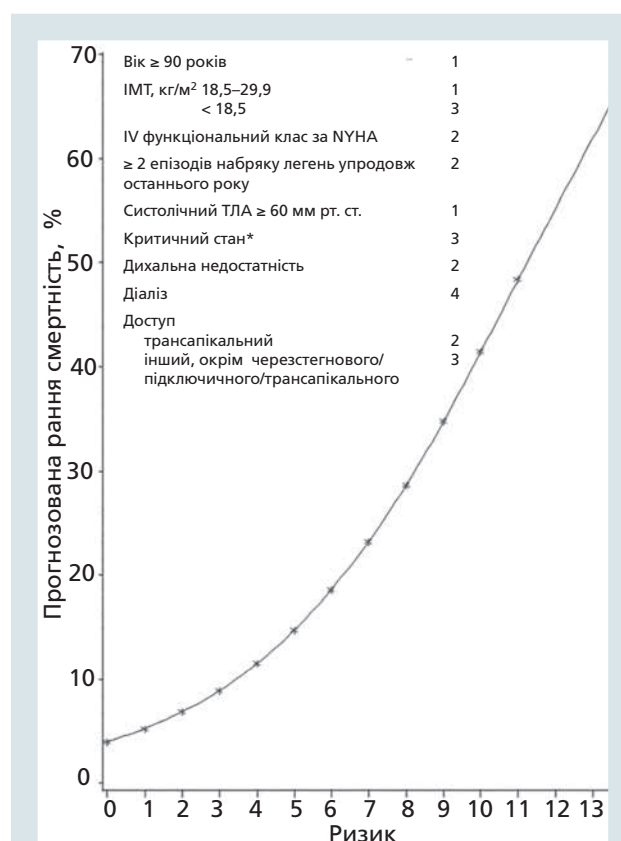


Рис. 5. Шкала FRANCE-2 для визначення ризику ранньої смертності після транскатетерної імплантації аортального клапана [19]. Показане відношення між величиною ризику та прогнозованою ранньою смертністю після транскатетерної імплантації аортального клапана.

* Визначення «критичного стану» відповідає визначенню Euroscore, яке полягає у наявності однієї чи більше з таких ознак: шлуночкова тахікардія або фібриляція, або перервана раптова серцева смерть, передопераційний масаж серця, передопераційна вентиляція легень перед прибуттям до анестезіологічної кімнати, передопераційна інотропна підтримка, внутрішньоаортальна балонна контрапульсація або передопераційна гостра ниркова недостатність (анурія або олігурія < 10 мл/год) [19]. ІМТ – індекс маси тіла; NYHA – New York Heart Association; ТЛА – тиск у легеневій артерії

Ускладнення

Складним питанням залишається виникнення параклапанної АР після ТІАК, яка асоціюється з несприятливими клінічними наслідками [23]. Згідно з результатами німецького реєстру, до якого послідовно залучили 1432 пацієнтів з виконаною транскатетерною ЗАК, серед 201 (15,2 %) пацієнта з параклапанною регургітацією незначного ступеня або більше 61 (31 %) помер упродовж 1 року [1]. Незалежними предикторами смерті в пацієнтів з параклапанною АР були такі: початкова мітральна регургітація незначного ступеня або більше, вищий рієнь систолічного тиску в легеневій артерії та чоловіча стать.

Серед ускладнень після процедури ТІАК залишаються кровотечі. Так, згідно з результатами одного з останніх досліджень, із 250 пацієнтів, яким виконали ТІАК, небезпечні для життя кровотечі реєстрували у 13 % осіб, великі кровотечі – у 9 % і малі – у 5 % випадків [6]. Єдиним незалежним предиктором загрозливих для життя кровотеч був трансапикальний процедурний доступ.

Клапани, що встановлюються транскатетерним шляхом, зазвичай, характеризуються меншим трансклапанним градієнтом тиску та більшою площею отвору, аніж зіставні за розміром біологічні протези. Однак практично невивченим залишається питання, чи сприяють ці корисні гемодинамічні характеристики зворотному ремодельованню ЛШ після проведення ТІАК. У дослідженні, в якому порівнювали дві групи пацієнтів (25 – з ТІАК і 25 – з хірургічною ЗАК), порівнянних за статтю та ступенем вираження АС, зменшення об'ємів і маси ЛШ, визначених за допомогою магнітної резонансної візуалізації, було зіставним через 6 місяців після процедури. При цьому найбільш значущими предикторами зворотного ремодельовання були вихідні величини ступеня фіброзу міокарда та об'ємів ЛШ [17].

Оцінювання вартості та ефективності лікування

Як і з будь-якою новою технологією, виникло закономірне питання, наскільки проведення ТІАК фінансово затратне для системи охорони здоров'я. За допомогою моделі Markov з 10-річним горизонтом показано, що ТІАК, порівняно з хірургічною ЗАК, характеризувалася оптимальним відношенням «вартість – ефективність», незважаючи на вищі процедурні затрати. Такий результат був пов'язаний з менш тривалим перебуванням у стаціонарі і меншими витратами, асоційованими зі стаціонарним лікуванням, серед цієї категорії пацієнтів з високим хірургічним ризиком [16]. Однак отримані показники можуть варіювати залежно від віддалених наслідків, що

потребує проведення подальших досліджень з цього питання.

Штучні аортальні клапани

В американському крос-секційному дослідженні бази даних більше 82 млн користувачів системи Medicare віком 65 років і старших, яким проводили ЗАК у період 1999–2011 рр., показано, що показник проведення цієї операції зріс на 1,6 % на рік (після стандартизації за віком, статтю і расовою приналежністю), а коригована річна 30-денна смертність зменшилася на 4,1 % [5]. Незважаючи на те, що спостерігається збільшення кількості імплантованих біопротезних клапанів, станом на 2011 р. близько 24 % пацієнтів віком 85 років і старших все ще встановлювали механічні протези. Це диктує необхідність оптимізації навчання хірургів та кардіологів щодо вибору оптимального типу клапанів.

Вибір типу клапана

У пацієнтів віком 70 років і старших, яким планується проведення хірургічної ЗАК, сучасні настанови рекомендують застосування біопротезного клапана. Такий тип клапанів довговічний у таких пацієнтів, а також сприяє зменшенню ризику тривалої антикоагулянтної терапії за допомогою антагоністів вітаміну К [27, 36]. Раніше були сподівання на те, що нові оральні антикоагулянти могли б бути привабливою позицією в лікуванні пацієнтів з механічними клапанами. У цьому контексті проводили рандомізоване дослідження, в якому порівнювали дабігатран та варфарин у пацієнтів зі встановленими механічними протезами клапанів, яке вимушено передчасно припинили через надмірну кількість тромбоемболічних та геморагічних подій у пацієнтів.

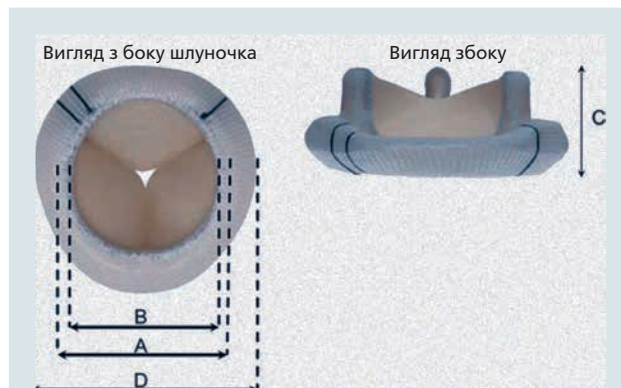


Рис. 6. Розміри стенованого хірургічного біопротеза. Вигляд стенованого біопротеза з боку шлуночка та збоку: (А) зовнішній діаметр базового кільця; (В) внутрішній діаметр базового кільця; (С) висота протеза і (D) зовнішній діаметр шовного кільця [26]

ентів, рандомізованих у групу дабігатрану [13]. Незважаючи на те, що пацієнти з механічним АК не були залучені в це дослідження, необхідно ретельно проаналізувати, чи можуть бути результати інших досліджень екстрапольовані на цю популяцію. З клінічної точки зору, на сьогодні варфарин залишається єдиним загальноприйнятним препаратом для антитромботичної терапії в пацієнтів з механічними клапанами серця.

У ретроспективному аналізі бази даних більше 66 000 дорослих віком понад 65 років виявили, що рання смертність після ЗАК у пацієнтів з механічними клапанами була вищою за таку в тих, кому імплантували біопротезні клапани

(нестандартизовані рівні смертності 1,04 проти 0,57 %) [11]. Ця відмінність була підтверджена в моделі змішаних ефектів для 30-денної смертності (стандартизований показник відношення шансів 1,18 (95 % ДІ 1,09–1,28; $p < 0,001$); відносний ризик 1,16; кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати, – 121) [11]. Однак віддалені наслідки не відрізнялися ні в популяції цього дослідження, ні в молодших пацієнтів в іншому ретроспективному дослідженні. У ретроспективному когортному аналізі за участю 4259 пацієнтів віком 50–69 років, яким здійснили хірургічну імплантацію механічного або біопротезного АК, не виявлено статистично значущої різниці щодо

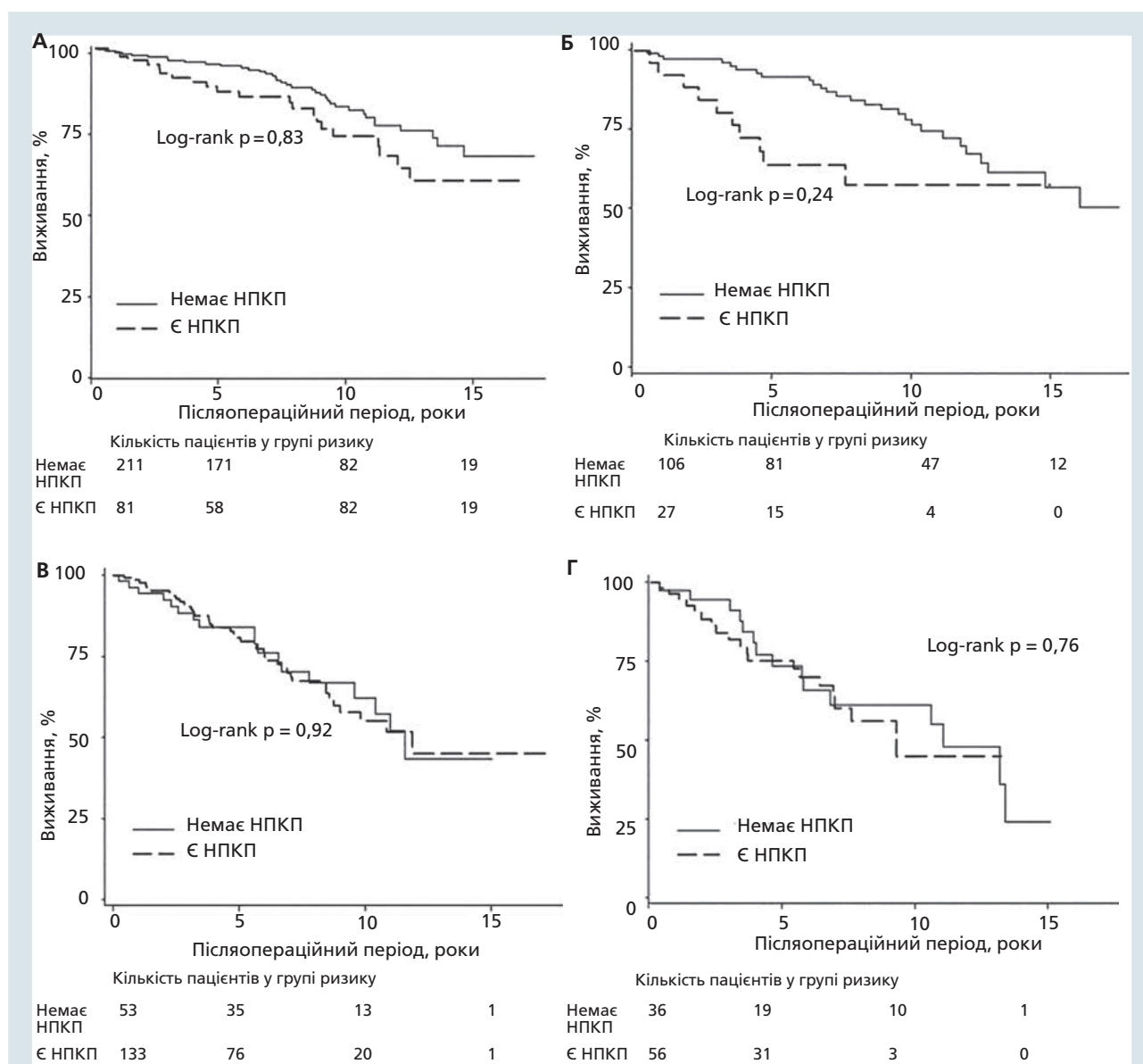


Рис. 7. Вплив синдрому невідповідності «протез клапана – пацієнт» на виживання без летального наслідку та застійної серцевої недостатності: віком до 70 років зі збереженою функцією ЛШ (А); віком до 70 років з дисфункцією ЛШ (Б); віком понад 70 років зі збереженою функцією ЛШ (В); віком понад 70 років з дисфункцією ЛШ (Г) [31]

виживання або частоти інсультів через 15 років спостереження [8]. Як і очікували, в пацієнтів з механічними АК була меншою ймовірність повторних втручань, проте більшою – великих кровотеч [8].

Синдром невідповідності «протез клапана – пацієнт»

Деякі пацієнти, особливо жінки старшого віку, мають невелике аортальне кільце, і у них виникає субоптимальна гемодинаміка після заміни клапана – стан, який називається синдромом невідповідності «протез клапана – пацієнт» (НПКП). Результати попередніх досліджень свідчать про те, що синдром НПКП асоціюється з більш високою поширеністю післяопераційної серцевої недостатності, особливо в пацієнтів з низькою початковою ФВ. Однак вплив НПКП може залежати від віку, коли здійснюється заміна клапана [31]. В одному з досліджень за участю 707 пацієнтів, яким провели заміну клапана з приводу тяжкого АС, НПКП була у 42 %, що позначалася так у випадку, якщо індексована ефективна площа отвору становила $\leq 0,85 \text{ см}^2/\text{м}^2$. НПКП була у 26 % пацієнтів віком < 70 років, асоціювалася з погіршенням виживання та перебігу серцевої недостатності в осіб із систолічною дисфункцією ЛШ упродовж періоду спостереження 7,3 року. Навпаки, незважаючи на те, що НПКП частіше спостерігали в пацієнтів віком понад 70 років (68 %), вона асоціювалася лише з меншим регресом маси міокарда ЛШ, і ні зі смертністю, ні із серцевою недостатністю в цій старшій віковій групі (рис. 6).

Процедура «клапан у клапані»

У низці досліджень отримані обнадійливі результати щодо транскатетерної імплантації клапанів усередині стенозованих біопротезних клапанів – процедури «клапан у клапані», що дозволяє оптимізувати ведення цієї

складної категорії пацієнтів [12, 26]. Перший крок – диференціювання стенозу біопротезного АК від синдрому НПКП, оскільки гемодинаміка в обох ситуаціях може бути подібною. У випадку стенозу біопротеза проведення ТІАК «клапан у клапані» може поліпшити гемодинаміку, у той час як у разі синдрому НПКП така процедура може її посилити, і погіршення гемодинаміки корелюватиме з подальшим зменшенням ефективною площі аортального отвору транскатетерним клапаном. Доцільним є динамічне спостереження за змінами клапанної гемодинаміки, оскільки ознаки синдрому НПКП спостерігатимуться при проведенні початкової післяопераційної ехокардіографії. І, навпаки, ознаки стенозу протезованого АК у вигляді зростання швидкості трансклапанного потоку і градієнта виявлятимуться лише з часом. У верифікації діагнозу буде корисною також пряма візуалізація стулок АК за допомогою ТЕЕ або КТ. Окрім цього, для адекватного проведення ТІАК «клапан у клапані» необхідним є розуміння розмірів та дизайну біопротезних клапанів (рис. 7). Згідно з результатами реєстрового дослідження Valve-in-Valve International Data Registry, 1-річне виживання у популяції 459 пацієнтів, яким була проведена ця процедура, становило 83,2 % [12]. Середній вік пацієнтів становив 77,6 року; чоловіків було 56 %; усі пацієнти мали високий ризик повторної хірургічної ЗАК. Дисфункція біопротезного АК виявлялася, в основному, стенозом – близько 39 % пацієнтів; у 30 % пацієнтів була регургітація на клапані, а у решти – комбінована клапанна дисфункція. Через 1 місяць спостереження померли 7,6 % пацієнтів, у 1,7 % виник інсульт, проте 92,6 % осіб, що вижили, мали задовільний функціональний стан.

Конфлікт інтересів. Немає.

Джерело та експертне рецензування: скеровували; рецензування внутрішніми експертами.

Переклад к. мед. н. К.О. Міхалева

Література

1. Abdel-Wahab M., Zahn R., Gerckens U. et al. Predictors of 1-year mortality in patients with aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: an analysis from the multicentre German TAVI registry // *Heart.*– 2014.– Vol. 100.– P. 1250–1256.
2. Adams D.H., Popma J.J., Reardon M.J. et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis // *New Engl. J. Med.*– 2014.– Vol. 370.– P. 1790–1798.
3. Ali O.A., Chapman M., Nguyen T.H. et al. Interactions between inflammatory activation and endothelial dysfunction selectively modulate valve disease progression in patients with bicuspid aortic valve // *Heart.*– 2014.– Vol. 100.– P. 800–805.
4. Aung N., Dworakowski R., Byrne J. et al. Progressive rise in red cell distribution width is associated with poor outcome after transcatheter aortic valve implantation // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1261–1266.
5. Barreto-Filho J.A., Wang Y., Dodson J.A. et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999–2011 // *JAMA.*– 2013.– Vol. 310.– P. 2078–2085.
6. Borz B., Durand E., Godin M. et al. Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 860–865.
7. Chambers J.B., Ray S., Prendergast B. et al. Specialist valve clinics: recommendations from the British Heart Valve Society working group on improving quality in the delivery of care for patients with heart valve disease // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1714–1716.
8. Chiang Y.P., Chikwe J., Moskowitz A.J. et al. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years // *JAMA.*– 2014.– Vol. 312.– P. 1323–1329.
9. Cimadevilla C., Cuffe C., Hekimian G. et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in elderly patients with aortic valve

- stenosis: the COFRASA-GENERAC study // *Heart*.– 2013.– Vol. 99.– P. 461–467.
10. Detaint D., Michelena H.I., Nkomo V.T. et al. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 126–134.
 11. Du D.T., McKean S., Kelman J.A. et al. Early mortality after aortic valve replacement with mechanical prosthetic vs bioprosthetic valves among medicare beneficiaries: a population-based cohort study // *JAMA Intern. Med.*– 2014.– Vol. 174.– P. 1788–1795.
 12. Dvir D., Webb J.G., Bleiziffer S. et al. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves // *JAMA*.– 2014.– Vol. 312.– P. 162–170.
 13. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 369.– P. 1206–1214.
 14. Eleid M.F., Forde I., Edwards W.D. et al. Type A aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves: clinical and pathological comparison with tricuspid aortic valves // *Heart*.– 2013.– Vol. 99.– P. 1668–1674.
 15. Evehorn G.W., Schirmer H., Heggelund G. et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso study // *Heart*.– 2013.– Vol. 99.– P. 396–400.
 16. Fairbairn T.A., Meads D.M., Hulme C. et al. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk // *Heart*.– 2013.– Vol. 99.– P. 914–920.
 17. Fairbairn T.A., Steadman C.D., Mather A.N. et al. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodeling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study // *Heart*.– 2013.– Vol. 99.– P. 1185–1191.
 18. Greif M., Lange P., Nabauer M. et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN XT and Medtronic CoreValve prosthesis under fluoroscopic guidance and local anaesthesia only // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 691–695.
 19. Jung B., Laouenan C., Himbert D. et al. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 1016–1023.
 20. Jander N., Gohlke-Barwolf C., Bahlmann E. et al. Indexing aortic valve area by body surface area increases the prevalence of severe aortic stenosis // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 28–33.
 21. Jander N., Hochholzer W., Kaufmann B.A. et al. Velocity ratio predicts outcomes in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved EF // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 1946–1953.
 22. Kalsch H., Lehmann N., Mahabadi A.A. et al. Investigator Group of the Heinz Nixdorf Recall Study. Beyond Framingham risk factors and coronary calcification: does aortic valve calcification improve risk prediction? The Heinz Nixdorf Recall Study // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 930–937.
 23. Khawaja M.Z., Williams R., Hung J. et al. Impact of preprocedural mitral regurgitation upon mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe aortic stenosis // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 1799–1803.
 24. Mack M.J., Brennan J.M., Brindis R. et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States // *JAMA*.– 2013.– Vol. 310.– P. 2069–2077.
 25. Minners J., Gohlke-Baerwolf C., Kaufmann B.A. et al. Adjusting parameters of aortic valve stenosis severity by body size // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 1024–1030.
 26. Mylotte D., Lange R., Martucci G. et al. Transcatheter heart valve implantation for failing surgical bioprostheses: technical considerations and evidence for valve-in-valve procedures // *Heart*.– 2013.– Vol. 99.– P. 960–967.
 27. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63.– P. 2438–2488.
 28. Otto C.M., Prendergast B. Aortic-valve stenosis – from patients at risk to severe valve obstruction // *New Engl. J. Med.*– 2014.– Vol. 371.– P. 744–756.
 29. Otto C.M. New ACC/AHA valve guidelines: aligning definitions of aortic stenosis severity with treatment recommendations // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 902–904.
 30. Pibarot P. Aortic stenosis: flow matters // *Heart*.– 2015.– Vol. 101.– P. 5–6.
 31. Price J., Toeg H., Lam B.K. et al. The impact of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement varies according to age at operation // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 1099–1106.
 32. Ribeiro H.B., Rodes-Cabau J. The multiparametric FRANCE-2 risk score: one step further in improving the clinical decision-making process in transcatheter aortic valve implantation // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 993–995.
 33. Shavelle D.M. The evolution of transcatheter aortic valve replacement: moving in the right direction // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 683–684.
 34. Smith J.G., Luk K., Schulz C.A. et al., Cohorts for H and Aging Research in Genetic Epidemiology Extracoronary Calcium Working Group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis // *JAMA*.– 2014.– Vol. 312.– P. 1764–1771.
 35. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S. et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 368.– P. 503–512.
 36. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2451–2496.

C.M. Otto

Отдел кардиологии, Медицинская школа Университета Вашингтона, США

Альманах-2014: пороки аортального клапана

На протяжении последних лет наблюдается значительный прогресс в диагностике пороков аортального клапана, а также углубление понимания их патофизиологии. Наряду с этим, внедрение транскатетерной имплантации аортального клапана изменило подходы к ведению таких пациентов. Настоящий обзор подытоживает результаты новых исследований по проблематике пороков аортального клапана, опубликованные в журнале «Heart» в 2013 и 2014 годах. Кроме того, освещены также результаты других выдающихся исследований, опубликованные в ведущих медицинских периодических изданиях, в том числе дискуссии о потенциальном влиянии новых данных на подходы к ведению взрослых пациентов с пороками аортального клапана.

Ключевые слова: аортальный стеноз, кальциноз аортального клапана, транскатетерная имплантация аортального клапана, стратификация риска, выживание.

C.M. Otto

Division of Cardiology, University of Washington School of Medicine, USA

Almanac 2014: aortic valve disease

The past few years have seen major advances in the diagnosis of aortic valve disease and in our understanding of the pathophysiology of disease. In addition, transcatheter aortic valve implantation has transformed our clinical management options. This article summarises new aortic valve disease research published in *Heart* in 2013 and 2014, within the context of other major studies published in general medical journals, including a discussion of the potential impact of these new research findings on the clinical approach to management of adults with aortic valve disease.

Key words: aortic stenosis, calcific aortic valve disease, transcatheter aortic valve implantation, risk stratification, survival.