

Дегенеративний кальциноз аортального клапана: патогенетичні механізми виникнення, перебіг, класифікація

В.А. СКИБЧИК, д. мед. н., професор; Ю.П. МЕЛЕНЬ

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Резюме

Дегенеративный кальциноз аортального клапана: патогенетические механизмы возникновения, течение, классификация

В.А. Скибчик, Ю.П. Мелень

Дегенеративный кальциноз аортального клапана (ДКАК) является пороком сердца, наиболее часто выявляемым в Европе и Северной Америке. За последние десятилетия изменилось понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития ДКАК. Научные исследования показывают, что развитие и прогрессирование ДКАК является активным биологическим процессом, который имеет общие черты с атеросклерозом сосудов. Существуют также гипотезы, основанные на изучении родословных о том, что ДКАК наследуется по аутосомно-доминантному типу. Исследователи указывают, что довольно сложно прогнозировать темпы прогрессирования процесса в каждом конкретном случае вследствие значительных индивидуальных колебаний. Однако пациенты с тяжелым стенозом АК имеют неблагоприятный прогноз: если не выполняется хирургическое вмешательство, средняя продолжительность жизни у них составляет примерно 2–3 года после его верификации.

Ключевые слова: дегенеративный кальциноз аортального клапана, атеросклероз, наследственность, патогенез, классификация

Summary

Degenerative Aortic Valve Stenosis: Pathogenetic Mechanisms of Origin, Course, Classification

V.A. Skybchyk, Yu.P. Melen

Degenerative aortic valve stenosis (DAVS) is an acquired defect of the heart, which is often found in Europe and North America. Over the past decade has changed the understanding of pathophysiological mechanisms underlying the development DAVS. Scientific studies show that the development and progression DAVS is an active biological process that has similarities with atherosclerosis. There are hypotheses based on the study of genealogies that DAVS inherited by autosomal-dominant type. The researchers point out that it is difficult to predict rates of progression of the process in each case due to large fluctuations between individual. However, patients with severe stenosis AK characterized by poor prognosis if not performed surgery, life expectancy in them is approximately 2–3 years after verification.

Key words: degenerative aortic valve stenosis, atherosclerosis, family history, pathogenesis, classification

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2020 року кількість людей віком старше 65 років становитиме 690 млн осіб, а рівень смертності від неінфекційних захворювань (насамперед серцево-судинних) досягне 49,7 млн випадків на рік. Тому особливий інтерес у клініцистів викликають захворювання, що розвиваються в похилому віці, зокрема дегенеративний (сенільний) кальциноз аортального клапана (ДКАК).

З часу описання J.G. Monckeberg в 1904 році аортального стенозу (АС) дегенеративного походження відбулося стрімке збільшення випадків діагностування цієї патології. АС почали розглядати як важливу соціально-економічну проблему, оскільки ця клапанна вада найчастіше виявляється в Європі та Північній Америці [14], а її поширеність підвищується внаслідок загального збільшення середнього віку цієї популяції. Сьогодні АС є третім за численністю в розвинених країнах світу захворюванням серця після артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС). Частота виявлення АС серед осіб віком 65 років становить близько 25%, а після 75 років збільшується до 48%, хоча серед осіб віком до 65 років вона становить лише 4–5% [9]. Найчастішою при-

чиною АС серед дорослих пацієнтів розглядається кальцинування нормального тристулкового або вродженого двостулкового аортального клапана (АК). Дані проспективного дослідження Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease свідчать, що безпосередньою причиною АС у більшості випадків (81,9%) виступає кальцинуюча хвороба клапанів серця (КХКС), в 11,2% – ревматична хвороба серця, в 5,4% – вроджена вада, а саме одно- або двостулковий АК [15].

Практично аналогічна ситуація простежується і в Україні. Зокрема, результати аналізу К.М. Амосової та співавторів (2002) демонструють, що найбільш частою причиною виникнення набутих вад серця у пацієнтів віком старше 40 років є КХКС [1]. При цьому перші ознаки захворювання спостерігаються вже у віці 31–50 років близько у 8,1% чоловіків і 7,7% жінок. Ю.В. Федоров (2001) при обстеженні хворих із кардіологічними скаргами виявляв кальциноз АК у 17,2% пацієнтів віком старше 41 року і у 20,9% – після 55 років. Тобто, спостерігається достовірне збільшення поширення АС з віком – на кожен наступний рік життя відносний ризик розвитку АС становить 1,04 [3].

Фактори ризику та патогенез дегенеративного кальцинозу аортального клапана

Основні фактори ризику, асоційовані з ДКАК: старший вік [1], АГ [2], цукровий діабет [19], тютюнопаління [5], метаболічний синдром [19], ожиріння [26], гіперхолестеринемія [4], гіпертригліцеридемія [4, 26], підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) [26], підвищення рівня α -ліпопротеїну [26], порушення співвідношення апоА-1 і апоВ протеїнів [26], захворювання периферичних артерій [25], аномальний одно- чи двостулковий АК [28], ниркова недостатність [33], гіперкальціємія [27]. Дані щодо впливу статі на розвиток ДКАК досить суперечливі [1, 27]. Встановлено, що в популяції, де ці фактори ризику недостатньо контролюються, підвищується частота розвитку ДКАК.

Незважаючи на новітні досягнення в розумінні патогенезу ДКАК, етіологія цього захворювання залишається остаточно не з'ясованою. Першу гіпотезу розвитку кальцинозу АК висловив ще J.G. Monckeberg, припустивши, що головною причиною, яка могла б сприяти розвитку кальцифікації клапана, є «вікове зношування» («wear and tear») сполучнотканинного скелета серця, зумовлене постійним гемодинамічним навантаженням, насамперед на АК. Це знайшло відображення у назві захворювання, поширеній за кордоном донедавна, – дегенеративний кальцинований стеноз АК. І хоча більш пізні дослідження продемонстрували, що кальцифікація АК є активним процесом, внесок механічного чинника досить вагомий, чим можна пояснити і різницю в часі розвитку АС на фоні дво- і тристулкового АК [16]. Так, у пацієнтів із двостулковим АК значно раніше виникають клінічні та інструментальні прояви АС. До того ж, перебіг АС у цих хворих має значно швидші темпи прогресування [28].

Сучасні погляди на патофізіологію ДКАК подібні до процесів, що лежать в основі розвитку атеросклерозу. Все більше даних накопичується на користь такого механізму виникнення ДКАК, як «відповідь на пошкодження», описаного при атеросклерозі судин [30]. Існує гіпотеза, що склероз АК є субклінічним маркером загального судинного атеросклерозу [6]. Вона базується на дослідженнях, що показують асоціацію між склерозом клапана і атеросклерозом аорти [29, 31]. ДКАК є результатом активного клітинного біологічного процесу, при якому в стулках клапана спостерігається накопичення ліпопротеїдів, визначаються ознаки активного запального процесу, нейрогормональної активації і дисфункції ендотелію [8]. Активний процес кальцифікації зумовлює формування в подальшому в стулках клапана зрілої кісткової тканини з функціонуючим кістковим мозком [23]. На ранньому етапі кальцифікації АК починається руйнування еластичної мембрани. У субендотеліальному і більш глибокому фіброзному шарі виявляють модифіковані ЛПНГ, збільшення вмісту ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і ангіотензину II, що, в свою чергу, активує брадикінін і збільшує проліферацію клітин [21, 23, 29]. ЛПНГ відіграють основну роль у виникненні та прогресуванні атеросклеротичного ураження, порушення нормальної функції ендотеліальної синтази оксиду азоту (експресія) в ендотелії артерій і аортальній поверхні АК, що призводить до виникнення оксидативного стресу і підвищення експресії

супероксидної дисмутази [8, 22, 24]. На наступному етапі (дистрофічна кальцифікація) відбувається відкладення мікрокристалів гідроксиапатиту в ділянках ушкодженого ендотелію і ліпідних частинках, поява тучних клітин та активація цитокінів. У зоні кальцифікації збільшується кількість Т-хелперів та макрофагів, зростає концентрація металопротеїназ, проангіогенних пептидів і прозапальних цитокінів. Загибель ендотеліоцитів відбувається за механізмом апоптозу і тісно пов'язана з тяжкістю ендотеліального пошкодження [18, 23]. Ураження ендотелію та клітинна проліферація і трансформація пінистих клітин найбільш виражені в основі стулок і мінімальні у крайових відділах [13]. На завершальній стадії дегенерації клапана (осифікація або активне кісткове ремоделювання) виникає неоангіогенез, кальцифікація бульбашок матрикси і апоптозних тілець після загибелі фіброblastів, а також трансформація здорових та «пінистих» клітин в «клітини кальцифікації клапана», що містять остеопонтін, остеонектін, остеокальцин, кістковий морфогенетичний протеїн-2 і лужну фосфатазу. При дегенеративному кальцинозі АК в уражених стулках виявляють елементи кісткової метаплазії, фокуси зрілої губчастої кісткової тканини і ендохондральної осифікації [23, 29].

Зважаючи на те, що у певній кількості пацієнтів із ДКАК відсутні вищенаведені фактори ризику і далеко не в усіх осіб із такими чинниками ризику, як АГ та гіперхолестеринемія, розвивається ДКАК, велика кількість досліджень була присвячена вивченню генетичних особливостей пацієнтів із цією патологією. Сьогодні вже ідентифіковано генні сигнальні шляхи трансформації міофіброblastів АК в остеобласти, експресії остеопонтину з наступною кістковою мінералізацією і створенням ектопічної кісткової тканини в АК [10]. Зокрема, стало відомо про більшу схильність до розвитку АС серед родичів хворих на ДКАК. Вивчення сімейного анамнезу дозволило виключити зчеплене зі статтю успадкування і вважати ДКАК захворюванням із аутосомно-домінантним типом успадкування [31].

На думку деяких авторів, велике значення має попереднє інфікування *Chlamydia pneumoniae* пацієнтів із ДКАК внаслідок високого поширення цього збудника в загальній популяції [17]. М.А. Bratos-Perez та співавтори (2008), використовуючи культуральний метод, виявляли у 64% видалених при протезуванні кальцинованого АК кальцифікуючі наночастинки, здатні до самореплікації (self-replicating calcifying nanoparticles) [7]. Останні описані дослідниками як нанобактерії. Причетність їх до розвитку ДКАК та інших тканин (описані при дослідженні каменів у нирках, кальцинованих судин) потребує подальших досліджень.

Таким чином, остаточних етіопатогенетичних даних, що лежать в основі розвитку ДКАК, ще не встановлено. Загалом, враховуючи існуючі патогенетичні механізми, які лежать в основі розвитку даного патологічного стану, можна дати визначення, що ДКАК – це результат генетично детермінованого імунно-опосередкованого запального процесу в стулках аортального клапана, який виникає, як правило, після 60 років і призводить до патологічного фіброзування та/або ектопічної осифікації у них, при яких ущільнення і кальцієве звапнення стулок призводить до виникнення обструкції вихідного тракту без первинного формування комісуральних зрощень. Тому необхідні подальші дослідження з метою виявлення причин і точних механізмів розвитку ДКАК.

Перебіг дегенеративного кальцинозу аортального клапана

У ряді проспективних досліджень показано, що в більшості випадків ДКАК має прогресуючий характер [15, 32]. Так, G.M. Novago та співавтори (2007) при 5-річному спостереженні пацієнтів із ДКАК реєстрували прогресивне зростання ступеня стенозу АК у 9% учасників дослідження [25]. J.E. Cosmi та співавтори (2002) спостерігали розвиток тяжкого стенозу АК у 16% пацієнтів протягом 8 років [33]. За результатами інших досліджень інструментально доведено, що швидкість антеградної течії крові на АК збільшується на 0,3 м/с на рік, а трансаортальний градієнт тиску на АК – на 7 мм рт.ст. на рік [2, 5]. У свою чергу, площа аортального отвору зменшується на 0,1–0,3 см² на рік, а ступінь кальцифікації, оцінений за даними комп'ютерної томографії, зростає на 24,5% на рік [30]. При цьому найвищі темпи прогресування стенозу АК відзначали на початку захворювання з поступовим уповільненням процесу в подальшому [2]. Дослідники не заперечують, що складно прогнозувати темпи прогресування процесу в кожному конкретному випадку внаслідок значних коливань між індивідуумами.

Середня виживаність пацієнтів з моменту виникнення симптомів становить лише 2–3 роки. На підставі даних, отриманих при посмертному обстеженні пацієнтів, яких не лікували оперативним шляхом, було встановлено такі середні терміни до настання смерті після появи різних симптомів: стенокардія – 3 роки, синкопе – 3 роки, задишка – 2 роки, застійна серцева недостатність – 1,5–2 роки [20]. І навпаки, у безсимптомних пацієнтів, навіть за наявності тяжкого АС, прогноз без протезування АК – інший. Втім, тривалість фази без клінічних симптомів може бути різною. На жаль, принаймні 1–2% безсимптомних пацієнтів помирають раптово або у них спостерігається швидке прогресування хвороби до симптомної фази, а потім – раптова смерть [12]. Серед пацієнтів із вродженим або дегенеративним захворюванням необхідність у протезуванні клапана виникає швидше при одноствулковому клапані, у пізніші терміни – при двостулковому і нарешті – при триствулковому АК. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2007) при появі симптомів у хворих на ДКАК показане хірургічне лікування – протезування аортального клапана [11].

Швидкість прогресування АС у конкретного пацієнта передбачити неможливо. Результати деяких досліджень дозволили припустити, що темпи гемодинамічного прогресування більші

Таблиця 1. Предиктори прогресування аортального стенозу (ESC, 2007)

Клінічні	– Старший вік – Фактори ризику атеросклерозу
Ехокардіографічні	– Кальцифікація клапанів – Збільшення пікової швидкості аортального потоку на 0,3 м/с на рік – Зниження фракції викиду лівого шлуночка – Гемодинамічне прогресування – Підвищення градієнта тиску на аортальний клапан на фоні навантаження
Навантажувальна проба	– Виникнення симптомів на фоні навантаження – Патологічна відповідь артеріального тиску – Депресія сегмента ST

у осіб віком понад 50 років, особливо при тяжкій кальцифікації або супутній ІХС. У таблиці 1 узагальнено предиктори прогресування АС і несприятливих наслідків у безсимптомних пацієнтів [11].

Класифікація стенозу аортального клапана

У 2006 році Американська асоціація серця та Американський коледж кардіологів (AHA/ACC) опублікували спільні рекомендації щодо оцінки ступеня тяжкості АС за даними Ехо-КГ дослідження (табл. 2), у яких виділяють АС легкого, середнього та тяжкого ступеня.

Таблиця 2. Гемодинамічна класифікація стенозу аортального отвору за ступенем тяжкості (AHA/ACC, 2006)

Ступінь тяжкості артеріального стенозу	Площа аортального клапана	Середній градієнт тиску на аортальному клапані	Швидкість аортального потоку
Легкий ступінь	>1,5 см ²	<25 мм рт.ст.	<3 м/с
Середній ступінь	1,0–1,5 см ²	25–40 мм рт.ст.	3–4 м/с
Тяжкий ступінь	<1 см ²	>40 мм рт.ст.	>4 м/с

Крім того, тяжкість кальцифікації стулок оцінюють за кількістю і поширеністю вогнищ кальцифікації (кальцієвих включень) стулок клапана за короткою віссю ЛШ:

- 0 – норма (кальцієві включення не виявляються);
- 1 – легкий ступінь (поодинокі включення переважно на одній стулці);
- 2 – середньої тяжкості (поодинокі включення на двох стулках чи масивне ураження однієї стулки);
- 3 – тяжкий (масивне ураження двох стулок чи включення на всіх трьох стулках) [6, 14].

Висновки

1. Дегенеративний (сенільний) кальциноз аортального клапана – одне з найбільш частих захворювань, що розвивається у старшому віці та характеризується несприятливим прогнозом. Середня тривалість життя у пацієнтів із тяжким стенозом аортального клапана без проведення хірургічного втручання становить приблизно 2–3 роки.
2. Більшість дослідників вважають, що ДКАК слід розглядати як окрему і чітко окреслену нозологічну форму з тонко регульованим патогенетичним розвитком.
3. Подібність патофізіологічних механізмів розвитку і прогресування ДКАК з атеросклерозом судин підтверджує, що дана нозологічна одиниця є субклінічним маркером загального судинного атеросклерозу. Вивчення сімейного анамнезу (родоводів) дозволяє припустити, що ДКАК є захворюванням із аутосомно-домінантним типом успадкування.

Література

1. Амосова К.М., Федоров Ю.В., Чоп'як В.В. та ін. Частота виявлення кальцинозу хвороби серця та її основні фактори ризику у хворих в кардіологічному стаціонарі // Укр. кардіол. журн. – 2002. – №4. – С. 22–28.

2. Андропова О.В., Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Факторы, способствующие развитию дегенеративного аортального клапанного стеноза // *Клин. мед.* – 2005. – №6. – С. 51–54.
3. Федоров Ю.В. Клініка, діагностика та лікування кальцинуючої хвороби серця (огляд літератури та власні дослідження) // *Журн. АМН України.* – 2001. – №7 (1). – С. 45–55.
4. Agmon Y., Khandheria B., Meissner I. et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38 (3). – P. 827–834.
5. Allison M.A., Cheung P., Criqui M.H. et al. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113 (6). – P. 861–866.
6. Branch K.R., O'Brien K.D., Otto C.M. Aortic valve sclerosis as a marker of active atherosclerosis // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2002. – Vol. 4. – P. 111–117.
7. Bratos-Perez M.A., Sanchez P.L., Garcia de Cruz S. et al. Grupo AORTICA (Grupo de Estudio de la Estenosis Aortica). Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (3). – P. 371–376.
8. Caira F.C. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor related protein 5 receptor-mediated bone formation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 (8). – P. 1707–1712.
9. Chambers J. Aortic stenosis // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330 (7495). – P. 801–802.
10. Deregowski V., Gazzero E., Priest L. et al. Notch 1 overexpression inhibits osteoblastogenesis by suppressing Wnt/b-catenin but not bone morphogenetic protein signaling // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 6203–6210.
11. ESC Guidelines on the management of valvular heart disease (VHD), 2007.
12. Faggiano P., Antonini-Canterin F., Erlicher A. et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 99–101.
13. Freeman R.V., Otto C.M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111 (24). – P. 3316–3326.
14. Gohlke-Brwolf C., Zamorano J.L. Hot topic in aortic stenosis // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1–2.
15. Iung B., Baron G., Butchart E.G. A prospective survey of patients valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey of patients valvular heart disease // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1231–1243.
16. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99 (10). – P. 1044–1059.
17. Kaden J.J., Bickelhaupt S., Grobholz R. et al. Pathogenetic role of Chlamydia pneumoniae in calcific aortic stenosis: immunohistochemistry study and review of the literature // *J. Heart Valve Dis.* – 2003. – Vol. 12 (4). – P. 447–453.
18. Kaden J.J., Kilic R., Sarikoc A. et al. Tumor necrosis factor promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification // *Int. J. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 16. – P. 869–872.
19. Katz R., Wong N.D., Kronmal R. et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113 (17). – P. 2113–2119.
20. Lund O. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 44. – P. 289–295.
21. Mazzone A., Epistolato M.C., De Caterina R. et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43 (9). – P. 1670–1676.
22. Miller J.D., Chu Y., Brooks R.M. et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 843–850.
23. Mohler E.R., Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (11). – P. 1522–1528.
24. Moura L.M., Ramos S.F., Zamorano J.L. et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium (RAAVE) to slow the progression of aortic stenosis // *Circulation.* – 2008. – Suppl. II. – P. 112–117.
25. 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. – Vol. 50 (20). – P. 1992–1998.
26. Novaro G.M., Sachar R., Pearce G.L. et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108 (15). – P. 1804–1808.
27. Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F. et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis // *Heart.* – 2001. – Vol. 85 (6). – P. 635–638.
28. Otto C.M. Calcification of bicuspid aortic valves // *Heart.* – 2002. – Vol. 88 (4). – P. 321–322.
29. Parhami F., Morrow A.D., Balucan J. et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17 (4). – P. 680–687.
30. Pohle K., Otte M., Maffert R. et al. Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography // *Mayo Clin. Proc.* – 2004. – Vol. 79 (10). – P. 1242–1246.
31. Probst V., Le Scouarnec S., Legendre A. et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113 (6). – P. 856–860.
32. Rajamannan N.M., Otto C.M. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1180–1182.
33. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Cardiovascular Health Study. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 630–634.