

Н.Ю. Карпова¹, Н.А. Шостак¹,
М.А. Рашид¹, Д.В. Пискунов¹,
М.Е. Ядров¹, Т.В. Казакова¹,
Н.В. Демин², А.А.Потапова³

¹ Кафедра факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; ²
ГУ Институт ревматологии РАМН;
³ Отдел иммунологии ГОУ ВПО
РГМУ Росздрава, Москва

СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ КАЛЬЦИНИРОВАННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ГЕНЕЗА

Контакты: Ядров Максим Евгеньевич m.yadrov@mail.ru

Ключевые слова: аортальный стеноз, кальцификация, остеопороз, маркеры костного метаболизма

Key words: aortic stenosis, calcification, osteoporosis, markers of bone metabolism

BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH CALCIFIC AORTIC STENOSIS OF DEGENERATIVE GENESIS

N.A. Shostak*, N.Yu. Karpova*, M.A. Rashid*, D.V. Piskunov*, M.Ye. Yadrov*, T.V. Kazakova*, N.V. Demin**, A.A. Potapova***

*Acad. A.I. Nesterova Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Ministry of Health

**Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences

***Department of Immunology, Russian State Medical University, Russian Ministry of Health

Objective. To study bone metabolic parameters in patients with calcified aortic stenosis of degenerative genesis.

Materials and Methods. The study covered 101 patients, including 27 (26.7%) males and 74 (73.3%) females aged 65 to 82 years (mean age 74.2±6.3 years). The risk factors of osteoporosis were studied in all the patients who also underwent duplex EchoCG study (Toshiba, Japan); measurements of the levels of total calcium, alkaline phosphatase, and lipid profile parameters by the routine methods. Densitometry (DEXA, HOLOGIC QDR-4500) was performed in 48 patients. Bone remodeling (osteocalcin and type I collagen degradation products) (Nordic Bioscience Diagnostic A/S N-MID™ Osteocalcin One Step ELISA, Serum CrossLabs™ One Step ELISA, USA) was made in 76 patients.

Results. The maximum values of total cholesterol, triglycerides, and total calcium and the minimum values of alkaline phosphatase were detectable at the consolidation stage of aortic valve leaflets ($p < 0.05$). Impaired bone mineral density (BMD) were revealed in 34 (71%) of the 48 patients. The values of lumbar BMD were inversely correlated with the severity of aortic valvular calcification (AVC) ($r = -0.32$; $p = 0.03$) and directly with the osteosynthesis marker osteocalcin ($r = 0.48$; $p = 0.001$) and unassociated with the traditional risk factors of osteoporosis ($p < 0.05$), which differs them from typical age-related BMD changes.

Conclusion. The findings suggest that AVC is an independent factor that additionally contributes to the development of impaired BMD and bone metabolic disorders in persons with degenerative aortic valvular disease.

Введение

Поражения аортального клапана (АК) в индустриально развитых странах являются третьей по частоте (после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца) группой сердечно-сосудистых расстройств [1]. Кальцинированный аортальный стеноз дегенеративного генеза (КАСДГ) является самой частой клапанной патологией в кардиологической практике, составляя 25% от всех клапанных пороков сердца [2–4]. С увеличением возраста распространенность в общей популяции данного порока неуклонно возрастает — с 3% в возрасте старше 65 лет до 8% у лиц старше 80 лет [2, 5]. Основным морфологическим субстратом порока является кальцификация АК [6–8]. Наряду с обнаружением в 30–60% случаев зрелой кости в толще створок АК была выявлена экспрессия ряда маркеров, позволяющая связать процессы, происходящие в сердеч-

но-сосудистой и костной системах [9–12]. Однако процессы кальцификации в АК по-прежнему связывают с атеросклерозом, что не всегда оправданно, учитывая различия генеза патологических изменений в тканях и причин развития симптомов и исходов этих двух заболеваний [8, 13–15]. В отличие от кальцификации коронарных артерий при атеросклерозе [16–19] связь процессов кальцификации в АК и в костной системе изучена лишь в единичных работах [20, 21], несмотря на наличие многочисленных свидетельств о существовании общих тканевых и гуморальных регуляторов обоих процессов.

В связи с вышеизложенным целью работы явилось изучение показателей костного обмена у больных КАСДГ.

Материал и методы

Обследован 101 пациент с КАСДГ: 27 (26,7%) мужчин и 74 (73,3%) женщины в возрасте от 65 до 82

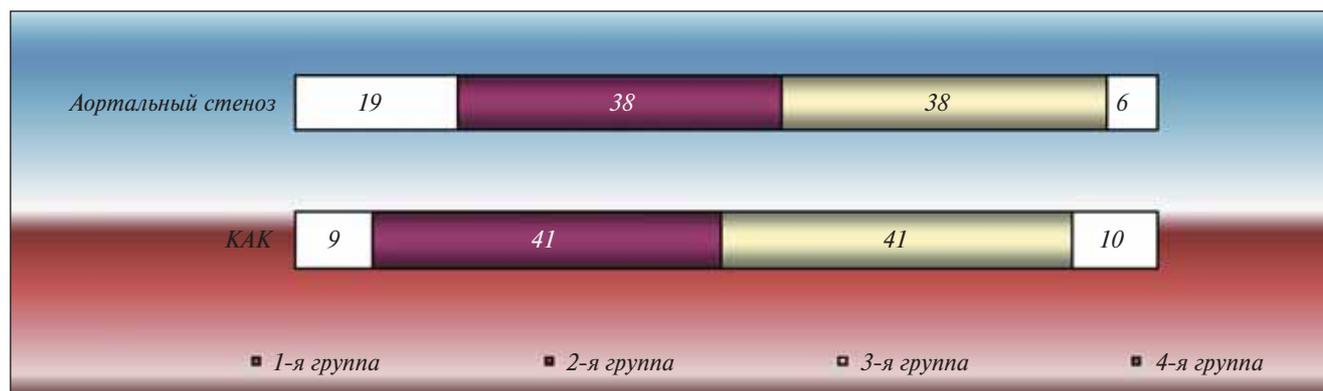


Рис. 1. Распределение пациентов по группам (%) в зависимости от тяжести аортального стеноза и выраженности КАК

лет (средний возраст – 74,2±6,3 года). Критерием включения в исследование явилось наличие уплотнения створок (склероза) и/или стеноза трехстворчатого клапана аорты без признаков ревматического поражения у лиц старше 65 лет. Критерии исключения: ревматическая лихорадка и/или системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, заболевания гепатобилиарной системы и онкологическая патология.

Постановка диагноза КАСДГ и оценка его тяжести проводились в соответствии с рекомендациями АСС/АНА (1998) и С. Otto (2000) ультразвуковым методом на эхокардиографе фирмы «Toshiba» (Япония) в двухмерной методике с использованием цветного доплеровского картирования [22, 23]. По выраженности кальциноза АК обследованные были распределены на 4 группы [24, 25].

Клинический и общий анализ крови с определением уровней щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция и показателей липидного профиля выполняли по стандартной методике. Для изучения факторов риска остеопороза заполняли стандартный опросник, разработанный в отделе эпидемиологии и генетики ревматических заболеваний Института ревматологии РАМН и включающий 31 фактор.

Оценку минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела левого бедра проводили

у 48 пациентов – 11 (23%) мужчин и 37 (77%) женщин – с использованием двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат QDR-4500A, Hologic, США). Диагностику остеопороза осуществляли с использованием Т-критерия и нормативов ВОЗ (1994). Для оценки МПКТ использовали следующие зоны: Neck – шейка бедра, Troch – большой вертел бедренной кости, Inter – межвертельная область, Total – среднее значение для проксимальных отделов бедра, L₁–L₄ – среднее значение для поясничного отдела позвоночника. Состояние остеосинтеза оценивали по уровню остеокальцина (Nordic Bioscience Diagnostic A/S N-MID™ Osteocalcin One Step ELISA, США), остеорезорбции – по концентрации продуктов деградации коллагена 1-го типа (Serum CrossLabs™ One Step ELISA, США).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных пакетов программ Statistica 6,0 (StatSoft, США). Достоверность различий в группах признаков с нормальным распределением данных оценивалась с помощью критерия Тьюки, для других использовались критерии Манна – Уитни и Фишера. Для проверки корреляционной связи признаков использовали анализ Спирмена для числительных и анализ Кендал – для порядковых данных. Различия считались статистически достоверными при вероятности α -ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Достоверность различий уровней отдельных показателей липидного и кальциевого обмена у пациентов с различной степенью КАК

Группа	Число больных	холестерин	триглицериды	ЩФ	общий кальций
1-я (уплотнение створок)	9	I–IV=0,007; I–III = 0,02;	I–IV= 0,05; I–III=0,008;	I–IV = 0,04; I–III = 0,02;	I–IV = 0,12; I–III = 0,04;
2-я (КАК I степени)	41	I–II = 0,008;	I–II= 0,04;	I–II = 0,88;	I–II = 0,84;
3-я (КАК II степени)	41	III–II= 0,95;	III–II= 0,78;	III–II= 0,04;	III–II =0,01;
4-я (КАК III степени)	10	IV–II =0,80; IV–III=0,60	IV–II= 0,95; IV–III=0,99	IV–II=0,03; IV–III=0,94	IV–II =0,17; IV–III=0,99

Таблица 2. Анализ связи МПКТ, роста, возраста и массы тела у пациентов с КАК

Пары сравнения	Коэффициент Спирмена (R)	t (N-2)	p
Neck – возраст	-0,35	-2,57	0,01
Neck – масса тела	0,35	2,50	0,02
Troch – возраст	-0,32	-2,25	0,03
Inter – масса тела	0,36	2,60	0,01
Total – масса тела	0,35	2,55	0,01

Результаты исследования

Все больные были распределены по тяжести аортального стеноза и выраженности кальциноза аортального клапана (КАК) соответственно (рис. 1).

Выделенные группы оказались сопоставимыми по антропометрическим данным.

В 1-й группе (уплотнение створок АК) показатели общего холестерина ($p < 0,03$), триглицеридов ($p = 0,05$) и общего кальция ($p < 0,04$) были значимо выше, а активность ЩФ ($p < 0,04$) значимо ниже, чем в остальных группах (табл. 1).

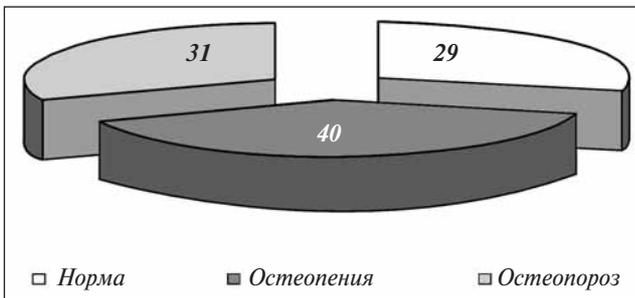


Рис. 2. Распределение пациентов по группам (%) в зависимости от состояния МПКТ

При сравнении уровней вышеуказанных лабораторных показателей в группах пациентов с различной степенью аортального стеноза достоверных различий не выявлено.

Состояние МПКТ у больных КАСДГ представлено на рис. 2. В ходе исследования у 71% обследованных выявлены нарушения МПКТ, представленные в 40% случаев остеопенией и в 31% – остеопорозом.

Нарушения МПКТ включали сочетанное поражение костного скелета у 10 (29%) пациентов и изолированное поражение поясничного отдела позвоночника – у 24 (71%). Изолированного поражения проксимальных отделов бедра у наших больных не отмечено. Минимальные значения Т-критерия определялись у больных с кальцинозом в поясничном отделе позвоночника. При этом установлено, что с увеличением выраженности КАК наблюдалось достоверное снижение значений Т-критерия поясничного отдела позвоночника ($r = - 0,32$; $p = 0,03$). В то же время сравнительный анализ этих показателей у

пациентов с различной тяжестью аортального стеноза достоверных различий не выявил.

Высокий процент нарушений МПКТ в основной группе обусловил необходимость анализа частоты наиболее распространенных факторов риска возникновения остеопороза. Сравнение проводилось в 2 группах больных – с нормальными значениями минеральной плотности и с остеопорозом. Ни один из факторов гинекологического анамнеза у пациенток с КАК, за исключением большей продолжительности менопаузы ($30,1 \pm 10$ и $21,2 \pm 4$ года соответственно; $p = 0,005$), не встречался в группе с остеопорозом чаще, чем в группе с нормальным состоянием костной ткани. Это подтверждает независимость выявленных нарушений от постменопаузального остеопороза. Частота встречаемости других факторов риска также не зависела от состояния МПКТ. Исключение составила масса тела пациентов. Пациенты с нормальными значениями МПКТ имели достоверно большую массу тела, чем пациенты с остеопорозом ($71,8 \pm 10,2$ и $81,1 \pm 13,2$ кг соответственно; $p = 0,05$), что согласуется с результатами многочисленных проспективных наблюдений [26, 27]. Конституциональные факторы оказывали влияние на состояние костной ткани в области бедра, снижение МПКТ в которой типично для сенильного остеопороза, и не влияли на состояние МПКТ поясничного отдела позвоночника у больных с КАК (табл. 2, приведены статистически значимые данные).

Усугубление нарушений МПКТ у больных с КАК сопровождалось повышением уровня ЩФ и снижением значений общего кальция (рис. 3), однако динамика этих параметров была различной. Проведенный корреляционный анализ установил, что активность ЩФ отражала суммарное состояние МПКТ во всех зонах измерения, в то время как показатели общего кальция – состояние проксимального отдела бедра. Полученные данные свидетельствуют об активном характере изменений МПКТ у пациентов с КАК, сопровождающимся вовлечением метаболизма кальция, что в свою очередь диктовало целесообразность оценки состояния процессов костного ремоделирования.

Таблица 3. Сравнение показателей МПКТ и маркеров костного ремоделирования

Пары сравнения	R	t(N-2)	p
L1-L4 – остеокальцин	0,48	3,36	0,001
Neck – остеокальцин	-0,02	-0,10	0,91
Inter – CrossLaps	-0,34	-2,19	0,04
Troch – остеокальцин	0,01	0,08	0,93
Total – CrossLaps	-0,35	-2,25	0,03

У пациентов с уплотнением створок АК выявлены максимальные значения показателя остеосинтеза остеокальцина. В то же время при нарастании выраженности кальциноза в группах больных наблюдалось достоверное снижение остеосинтетической активности ($r = -0,31, p = 0,004$). Для показателей продуктов деградации коллагена 1-го типа (CrossLaps) такой зависимости получено не было.

Установлено, что костные маркеры по-разному характеризовали состояние МПКТ (табл. 3). Так, уровень остеокальцина отражал состояние костной ткани в области поясничного отдела позвоночника, которое в свою очередь зависело от выраженности КАК, в то время как маркер CrossLaps отражал данное состояние в области бедра, т. е. в типичной возрастной зоне поражения.

Обсуждение

У лиц старшей возрастной группы КАСДГ является распространенной причиной поражения АК, для которого характерны неуклонно прогрессирующее течение и высокая смертность больных, имеющих симптомы. Данные морфологических исследований выявили в толще створок и фиброзного кольца АК скопления окисленных липопротеидов низкой плотности, участки зрелой костной ткани с функционирующим костным мозгом, экспрессию ряда костных маркеров. В то же время в литературе отсутствуют сведения, указывающие на нарушения костного обмена у больных с КАСДГ. В ходе нашего исследования установлена высокая частота нарушений МПКТ (71%), что совпадает с данными широкомасштабных исследований [28]. Выявлены 2 типа нарушений МПКТ у больных с КАСДГ. Первый тип (нарушения в области проксимальных отделов бедра) отмечен в 25% случаев и характеризовался зависимостью от конституциональных факторов, уровня общего кальция и маркеров резорбции костной ткани, что соответствует общепринятым представлениям о сенильном остеопорозе [29]. Второй тип (нарушения в области поясничного отдела позвоноч-

ника) отмечен у 71% пациентов; для него оказалась характерной зависимость от выраженности КАК, уровня ЩФ и маркера остеосинтеза остеокальцина. Антропометрические факторы не оказывали влияния на данный тип нарушений МПКТ. Это позволяет нам предполагать, что КАК у пожилых лиц является самостоятельным фактором, оказывающим неблагоприятное воздействие на состояние костной ткани в поясничном отделе позвоночника.

Выводы

Полученные результаты позволили сформулировать практические рекомендации по ведению пожилых больных с аортальным стенозом.

1. При выявлении КАК у лиц старше 65 лет следует определять липидный профиль не реже 1 раза в 6 мес. При обнаружении дислипидемии требуется ее коррекция.

2. Высокая частота нарушений МПКТ (71%) у пациентов с кальцинозом в сочетании с достоверными изменениями маркеров костного ремоделирования позволяет рекомендовать проведение таким больным денситометрии не реже 1 раза в год.

3. Обнаружение у пациентов с КАК дополнительных факторов риска развития патологических

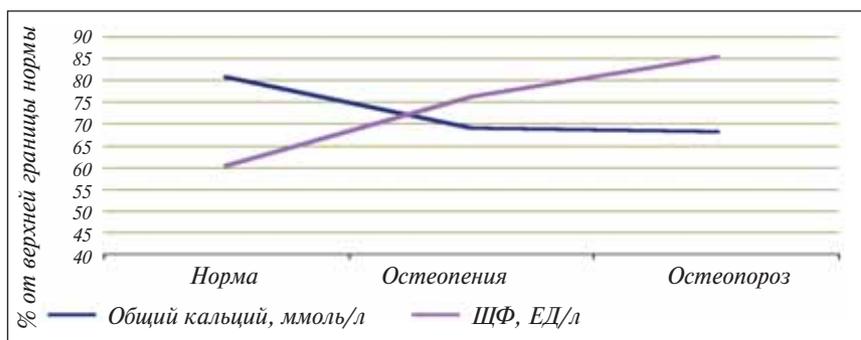


Рис. 3. Показатели общего кальция и ЩФ в зависимости от состояния МПКТ

переломов (нарушения координации, проявляющиеся приступами головокружений, в том числе вследствие кардиальных причин приводящие к падениям; снижение МПКТ; изменения параметров обмена кальция и костного ремоделирования) диктует необходимость определения показаний к антиостеопоротической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iung B., Gohlke-Barwolf C., Tornos P. et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. ESC working group report. *Eur Heart J* 2002; 23;(16):1253–66.
2. Lindroos M., Kupari M., Heikkilä J. et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220–5.
3. Lorz W., Cottier C., Gyr N. The prevalence of aortic stenosis in an elderly population: an echocardiographic study in a small Swiss community. *Cardiol Eld* 1993;1:511–5.
4. O'Keefe J.H., Lavie C.J., Nishimura R.A., Edwards W.D. Degenerative aortic stenosis: one effect of the graying of America. *Postgrad Med J* 1991;89:143–54.
5. Rosenhek R., Klaar U., Schemper M. et al. Mild and moderate aortic stenosis: natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:199–205.
6. Giachelli C. Ectopic calcification. Gathering hard facts about soft tissue mineralization. *Am J Pathol* 1999;154;(3):671–5.
7. Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D. et al. Characterisation of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844–53.
8. Rajamannan N., Gersh B., Bonow R.O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside – emerging clinical and cellular concepts. *Heart* 2003;89:801–5.
9. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2002;3:80–2.
10. Banks L.M., Lees B., MacSweeney J.E., Stevenson J.C. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur J Clin Invest* 1994;24:813–7.
11. Jie K.G., Bots M.L., Vermeer C. et al. Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Calcif Tissue Int* 1996;59:352–86.
12. Laroche M., Pouilles J.M., Ribot C. et al. Comparison of the bone mineral content of the lower limbs in men with ischaemic atherosclerotic disease. *Clin Rheumatol* 1994;13:61–4.
13. Chui M.C., Newby D.E., Panarelli M. et al. Association between calcific aortic stenosis and hypercholesterolemia: is there a need for a randomized controlled trial of cholesterol lowering therapy? *Clin Cardiol* 2001;24(1):52–5.
14. Demer L. Cholesterol in vascular and valvular calcification. *Circulation* 2001; 104:1881–3.
15. Ortlepp J.R., Schmitz F., Bozoglu T. et al. Cardiovascular risk factors in patients with aortic stenosis predict prevalence of coronary artery disease but not of aortic stenosis: an angiographic pair matched case-control study. *Heart* 2003;89: 1019–22.
16. Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K. et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253–60.
17. Detrano R., Hsiai T., Wang S. et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:285–90.
18. Keelan P.C., Bielak L.F., Ashai K. et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001;104:412–7.
19. Schmermund A., Baumgart D., Goerge G. et al. Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 1997;96:1461–9.
20. Pohle K., Maffert R., Ropers D. et al. Progression of aortic valve calcification. Association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001;104:1927–32.
21. Ouchi Y., Akishita M., de Souza A.C. et al. Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification: reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann NY Acad Sci* 1993;676:297–307.
22. ACC/AHA 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 (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486–588.
23. Otto C. Aortic stenosis: listen to the patient, look at the valve. *N Engl J Med* 2000;343;(9):652–4.
24. Pawlikowski M., Pfitzner R. Mineralization of heart valves. *Folia Med Cracov* 1992;33(1-4):3–24.
25. Rosenhek R., Binder T., Porenta G. et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343:611–7.
26. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии. 1998;1:4–7.
27. Cooper C., Eriksson J.G., Forson T. et al. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2001;12:623–9.
28. International Osteoporosis Foundation – Servier RESEARCH AWARD IN OSTEOPOROSIS. *Endocrinology* 2005;146:3517.
29. Compston J.E. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:223–4.