**Федоров Юрій Володимирович. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: механізми розвитку, морфо- функціональний стан серця, клінічний перебіг, діагностика та підходи до медикаментозного лікування: дис... д-ра мед. наук: 14.01.02 / Івано- Франківська держ. медична академія. - Івано-Франківськ, 2004**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Федоров Ю.В. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: механізми розвитку, морфо-функціональний стан серця, клінічний перебіг, діагностика та підходи до медикаментозного лікування.**На правах рукопису.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.- Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2004 р.Дисертацію присвячено вивченню механізмів розвитку, факторів ризику, особливостей диференціальної діагностики, клінічного перебігу та лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця (КХКС). Проведено скринінгове обстеження 3532 кардіологічних хворих, які були скеровані на ехокардіографію. Набуті вади клапанів серця були виявлені в 991 хворого (28,1%). Серед них КХКС діагностована в 767 (77,4%), ревматичне пошкодження клапанів серця – у 167 (16,9%), інші причини – у 57(5,8%).Патологічне склерозування клапанів серця (ПСКС) зі значним ущільненням стулок АК і МК та потовщенням їх вільних країв було діагностовано в 607 хворих (17,2%). Наше дослідження засвідчило, що в жінок віком понад 55 років КХКС виникає вірогідно частіше, ніж у чоловіків, тоді як до 55 років КХКС частіше виявляється в чоловіків. Похилий вік та АГ є основними факторами ризику розвитку КХКС. ІХС (ПІК) є захворюванням, яке асоціюється з розвитком КХКС. При патологічному склерозуванні клапанів серця (ПСКС) є залежність розвитку цієї патології від похилого віку, артеріальної гіпертензії та асоціація з ІХС (ПІК) , як і при КХКС. На початковій стадії розвитку КХКС спостерігається значніше порушення діастолічної функції лівого шлуночка, ніж у процесі фізіологічного старіння. Патоморфологічною основою КХКС є дистрофічна кальцифікація фіброзного кільця з поширенням на основи стулок АК і МК при патологічному старінні, яка супроводжується хронічним запаленням, вогнищевим ліпоїдозом стулок і утворенням кальцинатів різного ступеня “зрілості” – від початкової розсіяної зернистості до великих сформованих кальцинатів з ознаками осифікації. У хворих на “ізольовану” КХКС без супутньої АГ та клінічно значущої ІХС (ПІК) є прояви системного імунного запалення. У хворих на КХКС з ІХС (ПІК) та АГ (“поєднаний кардіальний кальцинуючий синдром”) прояви імунного запалення більш виражені, формується вторинний імунодефіцитний синдром. У хворих з ІІІ-ІV ст. “ізольованої” КХКС прояви імунного запалення також зростають.Показники імунної реактивності у хворих на “ізольовану” КХКС, на відміну від хворих з РПКС, характеризуються меншою активацією гуморальних факторів запалення. Диференціальна діагностика між КХКС та хворобою Лева проводиться на основі ехокардіографічних даних та показників хронічного запалення –СРП та інтерлейкіну-6. Застосування для лікування КХКС І-ІІ ст. із супутньою АГ без ПІК дилтіазему та каптоприлу протягом 12-18 місяців сприяє збереженню функції АК та МК, поліпшує діастолічну функцію ЛШ. Тільки у хворих, лікованих азитроміцином, спостерігалося зниження рівня фібриногену, СРП та IL-6 через 3-4 місяці після лікування. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертації подано теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми – визначення механізмів патогенезу та морфогенезу, варіантів клінічного перебігу, оптимізації диференціальної діагностики та розробки нових підходів до медикаментозного лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця.1. Кальцинуюча хвороба клапанів серця є найбільш частою причиною виникнення набутих вад клапанів серця у осіб віком понад 50 років в українській популяції (77,4%) і виявляється при скринінговому допплерехокардіографічному обстеженні у 21,7% кардіологічних хворих, віком понад 55 років – у 31,7% випадків.
2. Похилий вік та супутня АГ (відносний ризик відповідно 1,075 на кожен рік збільшення віку та 3,87) є основними факторами ризику розвитку кальцинуючої хвороби клапанів серця. У віці 40 – 55 років ця патологія вірогідно частіше розвивається в чоловіків, у віці понад 55 років – у жінок: відносний ризик відповідно 1,759 та 2,01. ІХС (післяінфарктний кардіосклероз) асоціюється з розвитком кальцинуючої хвороби клапанів серця у 56,5% хворих. У 42,5% хворих кальцинуюча хвороба клапанів серця поєднується з артеріальною гіпертензією та післяінфарктним кардіосклерозом.
3. Розвитку кальцинуючої хвороби клапанів серця передує патологічне склерозування аортального та мітрального клапанів, яке діагностується при збільшенні еходенситивності внаслідок нерівномірного склероза стулок зі значним потовщенням їх країв і виявляється при ехокардіографічному дослідженні у 17,2% хворих віком понад 41 рік з кардіологічними скаргами, віком понад 55 років – у 20,9% випадків. Факторами ризику розвитку патологічного склерозування аортального та мітрального клапанів є похилий вік, чоловіча стать та АГ: відносний ризик відповідно 1,036, 1,408 та 3,991. ІХС (післяінфарктний кардіосклероз) асоціюється з розвитком патологічного склерозування клапанів серця у 28,6% хворих. У 43,2% хворих патологічне склерозування клапанів серця поєднується з артеріальною гіпертензією та післяінфарктним кардіосклерозом.
4. Патоморфологічною основою кальцинуючої хвороби аортального та мітрального клапанів серця є дистрофія сполучної тканини фіброзного кільця та основ стулок з наступною кальцифікацією, яка супроводжується їх хронічним запаленням у вигляді скупчення макрофагів та лімфоцитів, вогнищевим ліпоїдозом стулок і утворенням кальцинатів різного ступеня зрілості. У 18,2% випадків спостерігається кальцифікація медії аорти та коронарних артерій (кальциноз Монкеберга) при відсутності атеросклеротичних бляшок чи атероматозу.
5. У хворих на “ізольовану” кальцинуючу хворобу клапанів серця без порушення функції клапанів та систолічної функції лівого шлуночка спостерігається суттєвіше, ніж у здорових осіб того ж віку, погіршення діастолічної функції лівого шлуночка за релаксаційним типом при незмінній діастолічній функції правого шлуночка, що свідчить про необхідність проведення лікування цього захворювання вже на початковій стадії його розвитку.
6. У хворих на “ізольовану” кальцинуючу хворобу клапанів серця без артеріальної гіпертензії та клінічно значущої ішемічної хвороби серця (післяінфарктного кардіосклерозу) є прояви системного імунного запалення, яке характеризується підвищенням рівнів С-реактивного протеїну на 52,6 %, інтерлейкіну-6 – на 33,0%, стимульованого тумор-некротичного фактору-a – на 41,3% в сироватці крові. Це супроводжується збільшенням кількості СD69+-лімфоцитів на 40,2% та CD38+-лімфоцитів – на 28,9% і може свідчити про посилення проліферативної активності лімфоцитів та раннього апоптозу.
7. Показники імунної реактивності у хворих на кальцинуючу хворобу клапанів серця з ішемічною хворобою серця (післяінфарктним кардіосклерозом) та артеріальною гіпертензією характеризуються більшою активацією факторів запалення, ніж у хворих на “ізольовану” кальцинуючу хворобу клапанів серця, що проявляється більш вираженим підвищенням рівнів С-реактивного протеїну на 51,2%, спонтанного тумор-некротичного фактору-a – на 46,4%, стимульованого тумор-некротичного фактору-a – на 27,6%, середніх циркулюючих імунних комплексів – на 35,6%. Зниження показників клітинного імунітету (абсолютної кількості CD3+-, CD3+/CD4+-лімфоцитів) у хворих на кальцинуючу хворобу клапанів серця з ішемічною хворобою серця (післяінфарктним кардіосклерозом), порівняно з хворими на “ізольовану” кальцинуючу хворобу клапанів серця, вказує на формування в них вторинного імунодефіцитного синдрому.
8. Відповідно до прогресування “ізольованої” кальцинуючої хвороби клапанів серця зміни показників імунної реактивності у хворих з ІІІ-ІV стадією захворювання, що характеризується значною дисфункцією клапанів, свідчать про більшу активацію факторів запалення, ніж у хворих з І-ІІ стадією без дисфункції клапанів, що проявляється у збільшенні рівнів фібриногену, С-реактивного протеїну, спонтанного та стимульованого тумор-некротичного фактору-, середніх циркулюючих імунних комплексів (відповідно на 29,2%, 61,5%, 29,9%, 37,4% та 54,1%). Це супроводжується збільшенням кількості клітин з експресією проліферативного маркера CD HLA DR на 28,9%, що свідчить про посилення пізньої активації Т-лімфоцитів.
9. Показники імунної реактивності у хворих на кальцинуючу хворобу клапанів серця, на відміну від хворих з ревматичним пошкодженням клапанів серця без ознак активного ревматизму, характеризуються меншою активацією гуморальних факторів запалення: тумор-некротичного фактору-, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну, середніх циркулюючих імунних комплексів (відповідно на 59,8%, 47,9%, 51,2%, 78,7% та 52,2%), меншою абсолютною кількістю CD3+/CD4+-, CD3+/СD8+-, CD22+-, СD HLA DR+- лімфоцитів (відповідно на 30,6%, 28,1%, 33,9% та 27,3%), вищим динамічним рівнем синтезу антитіл класу ІgG до Chlamydia pneumoniae (на 46,6%). Зміни цих показників можуть слугувати додатковими критеріями для диференціальної діагностики даних захворювань.
10. У хворих на кальцинуючу хворобу клапанів серця з аортальним стенозом помірно подовжений або сповільнений каротидний пульс, слабкий або нечутний аортальний компонент ІІ тону, систолічне дрижання на основі серця, а при мітральній недостатності слабкий або нечутний І тон мають високу специфічність (від 94% до 100%) та позитивне предиктивне значення (від 64% до 98% )при низькій чутливості (від 23% до 57%). Найчастішими ускладненнями “ізольованої” кальцинуючої хвороби клапанів серця є : серцева недостатність ІІ-ІV класу NYHA (55,3%), набряк легень (8,5%), порушення провідності (12,8%), синкопальні стани (10,6%), миготлива аритмія (6,4%), інфекційний ендокардит (2,1%).
11. Показники імунної реактивності у хворих на “ізольовану” кальцинуючу хворобу клапанів серця, порівняно з хворими на хворобу Лева, характеризуються підвищенням середніх рівнів таких гуморальних факторів запалення, як С-реактивний протеїн – на 54,1%, інтерлейкін-6 – на 45,3 % та динамічного рівня антитіл до Chlamydia pneumoniae класу IgG – на 45,6%, що можуть слугувати додатковими критеріями диференціальної діагностики між цими захворюваннями.
12. Застосування для лікування початкової кальцинуючої хвороби клапанів серця І-ІІ ст. з супутньою АГ без післяінфарктного кардіосклерозу дилтіазему та каптоприлу протягом 12-18 місяців сприяє збереженню функції аортального та мітрального клапанів, поліпшує діастолічну функцію лівого шлуночка. Включення в лікування хворих на кальцинуючу хворобу клапанів серця з прогресуючим наростанням рівня антитіл до Chlamydia pneumoniae класу IgG азитроміцину, приводить через 3-4 місяці після лікування до зниження рівнів фібриногену, С-реактивного протеїну, тумор-некротичного фактору- та інтерлейкіну-6, стабілізує рівень антитіл до Chlamydia pneumoniae класу IgG. Лікування таких серопозитивних хворих доксицикліном також стабілізує рівень антитіл до Chlamydia pneumoniae класу IgG, знижує рівень С-реактивного протеїну, тумор-некротичного фактору- відразу ж після лікування, але не впливає на вираженість змін маркерів системного імунного запалення у віддаленому періоді.
 |

 |