

## Прогностическое значение кальцинированного аортального стеноза у пациентов регистра ПРОГНОЗ ИБС

Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю.

**Цель.** Оценить влияние кальцинированного аортального стеноза (КАС) на отдаленный прогноз жизни у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС.

**Материал и методы.** В анализ включены данные пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, которым во время референсной госпитализации в стационаре НИИЦ ТПМ с 01.01.2004г по 31.12.2007г была проведена коронароангиография и был подтвержден диагноз ИБС, 541 пациент, 432 мужчин и 109 женщин. Средний возраст мужчин 57,5±0,4, женщин — 60,9±0,9 лет. В анализ выживаемости включены 504 пациента (93%). Средний срок наблюдения составил 7,3±2,19 года. Учитывалось наличие в истории болезни КАС по данным эхокардиографии и информации о развитии конечных точек через 4 и 7 лет наблюдения.

**Результаты.** КАС по данным эхокардиографии во время референсной госпитализации был обнаружен у 29 пациентов (5,4%) с подтвержденным диагнозом ИБС. Через 4 года наблюдения после референсной госпитализации умерло 7 пациентов (24,1%), через 7 лет — 15 (51,7%). Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (первичная конечная точка) через 4 года имели 10 пациентов (34,5%), а через 7 лет все сердечно-сосудистые осложнения оказались фатальными 15 (51,7%). При наличии аортального стеноза относительный риск (RR) развития смерти от всех причин при 4-летнем наблюдении повышался в 2,9 раза ( $p<0,01$ ), при 7-летнем — в 3,2 ( $p<0,0001$ ). RR развития первичной конечной точки при 4-летнем наблюдении возрастал в 2,8 раза ( $p<0,01$ ), при 7-летнем — в 2,3 ( $p<0,001$ ). Значение КАС по RR смерти при 7-летнем наблюдении было сопоставимо с наличием тяжелой хронической сердечной недостаточности — 3,3 ( $p<0,01$ ), перенесенным инсультом — 2,4 ( $p<0,05$ ) и стенозом ствола левой коронарной артерии — 2,5 ( $p<0,0001$ ).

**Заключение.** Наличие КАС оказывало выраженное отрицательное влияние на отдаленный прогноз жизни больных ИБС, сопоставимое со значением наличия стеноза ствола левой коронарной артерии, тяжелой хронической сердечной недостаточности и перенесенного инсульта.

**Ключевые слова:** клапанные пороки сердца, кальцинированный аортальный стеноз, хроническая ишемическая болезнь сердца, регистр, отдаленный прогноз.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Толпыгина С. Н.\* — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stolpygina@gnicpm.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПКТ — первичная конечная точка, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 21.12.2021

**Рецензия получена** 11.01.2022

**Принята к публикации** 17.01.2022



**Для цитирования:** Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю. Прогностическое значение кальцинированного аортального стеноза у пациентов регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4836. doi:10.15829/1560-4071-2022-4836

## Prognostic value of calcific aortic stenosis in patients of the PROGNOZ IBS registry

Tolpygina S. N., Zagrebely A. V., Martsevich S. Yu.

**Aim.** To assess the impact of calcific aortic stenosis on long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease (CAD) included in the PROGNOZ IBS registry.

**Material and methods.** The analysis included data of patients (n=541; men, 432; women, 109) from the CHD PROGNOSIS registry, in whom diagnosis of CAD was confirmed using coronary angiography during reference hospitalization in the National Medical Research Center for the period from January 1, to December 31, 2007. The mean age of men was 57,5±0,4, women — 60,9±0,9 years. The survival analysis included 504 patients (93%). The mean follow-up period was 7,3±2,19 years. We assessed the presence of calcific aortic stenosis (CAS) according to echocardiography and data on endpoints after 4 and 7 years of follow-up.

**Results.** CAS according to echocardiography during reference hospitalization was found in 29 patients (5,4%) with a confirmed CAD. After four-year follow-up, 7 patients (24,1%) died, after 7 years — 15 (51,7%). Fatal and non-fatal cardiovascular events (primary endpoint) after 4 years were revealed in 10 patients (34,5%), and after 7 years, all cardiovascular events were fatal (n=15; 51,7%). In the presence of aortic stenosis, the relative risk (RR) of all-cause death at 4-year follow-up increased by 2,9 times ( $p<0,01$ ), while at 7-year follow-up — by 3,2 ( $p<0,0001$ ). The RR for the primary endpoint at 4-year follow-up increased by 2,8 times ( $p<0,01$ ), while at 7-year follow-up — by 2,3 times ( $p<0,001$ ). The RR of death in CAS patients at 7-year follow-up was comparable to severe heart failure — 3,3 ( $p<0,01$ ), stroke — 2,4 ( $p<0,05$ ) and left main coronary artery stenosis — 2,5 ( $p<0,0001$ ).

**Conclusion.** The presence of calcific aortic stenosis had a pronounced negative effect on the long-term prognosis of CAD patients, comparable with those in left main coronary artery stenosis, severe heart failure and stroke.

**Keywords:** valvular heart disease, calcific aortic stenosis, chronic coronary artery disease, registry, long-term prognosis.

**Relationships and Activities:** none.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Tolpygina S. N.\* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Zagrebely A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

\*Corresponding author: stolpygina@gnicpm.ru

**Received:** 21.12.2021 **Revision Received:** 11.01.2022 **Accepted:** 17.01.2022

**For citation:** Tolpygina S. N., Zagrebely A. V., Martsevich S. Yu. Prognostic value of calcific aortic stenosis in patients of the PROGNOZ IBS registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4836. doi:10.15829/1560-4071-2022-4836

За последнее столетие значительно выросла продолжительность жизни человека, что привело и к росту доли лиц пожилого и старшего возраста, особенно заметному в развитых странах. По данным Организации Объединенных Наций, количество лиц в возрасте  $\geq 60$  лет в мире в течение следующих 40 лет достигнет  $>2$  млрд [1]. Доля пожилых людей в России уже сейчас превышает 25% [2]. В связи с вышесказанным, особое значение приобретают возраст-ассоциированные заболевания. К таким хорошо известным заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия, присоединились пороки сердца. В настоящее время наиболее часто встречающимся приобретенным пороком сердца является кальцинированный аортальный стеноз (КАС), составляющий около четверти всех клапанных пороков сердца. Встречаемость КАС в популяции увеличивается пропорционально возрасту: от 3–4% у лиц старше 65 лет до 7–8% у пациентов 80 лет и старше [3, 4]. В 29% случаев КАС осложняется развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5] — и характеризуется высоким уровнем смертности пациентов при наличии симптомов, которая достигает 15–30% в год [6]. Учитывая высокую распространенность ИБС у лиц старших возрастных групп, имеющиеся доказательства родственных патогенетических механизмов развития атеросклероза и КАС, а также ухудшение прогноза при наличии коморбидных заболеваний, интерес представляет изучение прогноза жизни больных хронической ИБС и КАС в регистре ПРОГНОЗ ИБС. В настоящее время литературных данных о подобных исследованиях нет.

Цель исследования: оценить влияние КАС на отдаленный прогноз жизни у больных стабильной ИБС, включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС.

### Материал и методы

В анализ включены данные пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, которым во время госпитализации в НИИЦ ТПМ с 01.01.2004г по 31.12.2007г, была проведена КАГ и был подтвержден диагноз ИБС (541 пациент, 432 мужчин и 109 женщин). Средний возраст мужчин  $57,5 \pm 0,4$ , женщин  $60,9 \pm 0,9$  лет ( $p < 0,05$ ). В анализ выживаемости включены данные 504 пациентов (93%) с установленным жизненным статусом. Средний срок наблюдения составил  $7,3 \pm 2,19$  года. Учитывалось наличие в истории болезни при госпитализации КАС любой степени тяжести по данным эхокардиографии и информации о развитии конечных точек через 4 и 7 лет наблюдения. В качестве первичной конечной точки (ПКТ) принималось развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инфаркт, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), отдельно анализировалась смертность от всех причин.

**Статистический анализ.** Для статистической обработки результатов применялся пакет статистических программ SPSS 23.0, IBM, США. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде  $M$  (среднее значение) +  $\sigma$  (среднеквадратичное отклонение), при ненормальном — в виде медианы  $ME$  50% (25; 75), номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов определялись при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Для определения прогностической значимости влияния конкретных факторов на общую смертность использовался регрессионный анализ с определением относительного риска (RR) и 95% доверительных интервалов с корректировкой на заведомо значимые показатели (пол и возраст больных). Уровень статистической значимости был установлен при  $p < 0,05$ . Для оценки выживаемости пациентов применялся метод построения кривых Каплана-Мейера.

### Результаты

Средний период долгосрочного наблюдения составил  $7,3 \pm 2,19$  лет. Промежуточный сбор информации о жизненном статусе и развившихся ССО (смерть, ПКТ) проводился через  $3,9 \pm 1,92$  лет. Как видно из таблицы 1, больные ИБС, имевшие КАС,

**Таблица 1**  
**Сравнительная характеристика**  
**пациентов с ИБС, имевших и не имевших КАС**

Признак	Есть КАС (n=29), M $\pm$ std, n (%)	Нет КАС (n=512), M $\pm$ std, n (%)
Средний возраст, лет	62,3 $\pm$ 8,3	59,4 $\pm$ 12,6
Мужчины	60,4 $\pm$ 7,4	58,8 $\pm$ 12,6
Женщины	68,1 $\pm$ 8,7*	61,7 $\pm$ 12,9*
Женский пол, n (%)	7 (24)	99 (19,1)
Стенокардия напряжения, n (%)	29 (100)	440 (85,9)*
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	13 (44,8)	243 (47,5)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	3 (10,3)	50 (9,8)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	1 (3,4)	20 (3,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	19 (65,5)	138 (27)***
Мозговой инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	4 (13,8)	16 (3,1)**
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (86,2)	410 (80,1)
Нарушения ритма сердца, n (%)	12 (41,42)	109 (21,3)*
Сахарный диабет, n (%)	6 (20,7)	68 (13,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (13,8)	71 (13,9)
Курение, n (%) в настоящее время/ в прошлом	6 (20,7)/ 6 (20,7)	173 (33,8)/ 72 (14,1)
ХОБЛ/БА	3 (10,3)	51 (10)

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  для межгрупповых сравнений, ^ —  $p < 0,05$  — сравнение возраста мужчин и женщин с КАС.

**Сокращения:** БА — бронхиальная астма, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

**Исходы наблюдения на 1 и 2 этапе у лиц с ИБС и установленным жизненным статусом в зависимости от наличия или отсутствия КАС (n=29 и n=512)**

Событие	п случаев и % от общего числа больных при 4-летнем наблюдении		п случаев и % от общего числа больных при 7-летнем наблюдении	
	КАС+	КАС-	КАС+	КАС-
Смерть от всех причин (общая смертность)	7 (24,1%)**	40 (7,8%)	15 (51,7%)***	81 (15,8%)
Смерть от ССЗ	7 (24,1%)***	33 (6,4%)	11 (37,9%)***	53 (10,4%)
ПКТ (фатальные и нефатальные)	10 (34,5%)***	63 (12,3%)	15 (51,7%)***	105 (20,5%)

Примечание: \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001.

Сокращения: КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ПКТ — первичная конечная точка, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

Таблица 3

**Однофакторный анализ прогностической значимости наличия КАС и ряда других признаков в отношении риска развития общей смертности и ПКТ при 4-летнем наблюдении**

Признак	RR ПКТ (ДИ 95%)	RR смерти (ДИ 95%)
КАС	2,831 (1,449-5,533)**	2,885 (1,258-6,475)**
Стеноз ЛКА	2,835 (1,737-4,626)***	3,464 (1,914-6,272)***
Тяжелая ХСН, фракция выброса <40%	2,996 (1,311-6,819)***	5,544 (2,286-11,448)***
ОНМК в анамнезе	2,166 (0,913-5,142)	3,307 (1,256-8,709)*
Возраст	1,043 (1,017-1,070)***	1,038 (1,011-1,065)**

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛКА — левая коронарная артерия, ПКТ — первичная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Таблица 4

**Однофакторный анализ прогностической значимости наличия КАС и ряда других признаков в отношении риска развития общей смертности и ПКТ при 7-летнем наблюдении**

Признак	RR ПКТ (ДИ 95%)	RR смерти (ДИ 95%)
КАС	2,355 (1,360-4,077)***	3,225 (1,853-5,512)***
Стеноз ЛКА	2,455 (1,635-3,686)***	2,550 (1,644-3,955)***
Тяжелая ХСН, фракция выброса <40%	3,389 (1,752-6,556)***	3,309 (1,535-7,130)***
ОНМК в анамнезе	2,576 (1,228-5,400)*	3,307 (1,256-8,709)*
Возраст	1,004 (1,020-1,060)**	1,663 (1,341-2,063)***

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛКА — левая коронарная артерия, ПКТ — первичная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Таблица 5

**Многофакторный анализ прогностической значимости отдельных признаков в отношении риска развития ПКТ при 4-летнем наблюдении**

Признак	RR (95% ДИ)	p
КАС	4,062 (1,984-8,316)	0,0001
ХСН	1,760 (1,069-2,899)	0,0263
Стеноз основного ствола ЛКА	3,033 (1,845-4,985)	0,0001
Возраст	1,030 (1,003-1,057)	0,0296

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛКА — левая коронарная артерия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Таблица 6

**Многофакторный анализ прогностически значимых признаков в отношении риска развития ПКТ при 7-летнем наблюдении**

Признак	RR (95% ДИ)	P
КАС	2,669 (1,463-5,871)	0,0014
ФВ ЛЖ <40% по эхокардиографии	2,153 (1,069-4,338)	0,032
Стеноз ЛКА	2,203 (1,459-3,326)	0,0002
Возраст	1,014 (0,993-1,035)	0,1873

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛКА — левая коронарная артерия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, RR — относительный риск.

достоверно чаще имели стенокардию, нарушения ритма сердца, ХСН, нарушения ритма сердца, перенесенный инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе. Женщины с КАС были старше, чем без него.

Из таблицы 2 очевидна достоверно большая частота достижения ПКТ и смерти от всех причин у пациентов с наличием КАС. Так, общая смертность при 4-летнем наблюдении была выше в 3 раза

(p<0,01), сердечно-сосудистая смертность в 3,7 раза (p<0,001), ПКТ — в 2,8 раза (p<0,001). При увеличении срока наблюдения до 7 лет частота общей смертности была выше в 3,3 раза (p<0,001), сердечно-сосудистой смерти в 3,6 раза (p<0,001), ПКТ — в 2,5 раза (p<0,001).

Однофакторный анализ был проведен для определения RR развития ПКТ и общей смертности для КАС и наиболее прогностически неблагоприятных

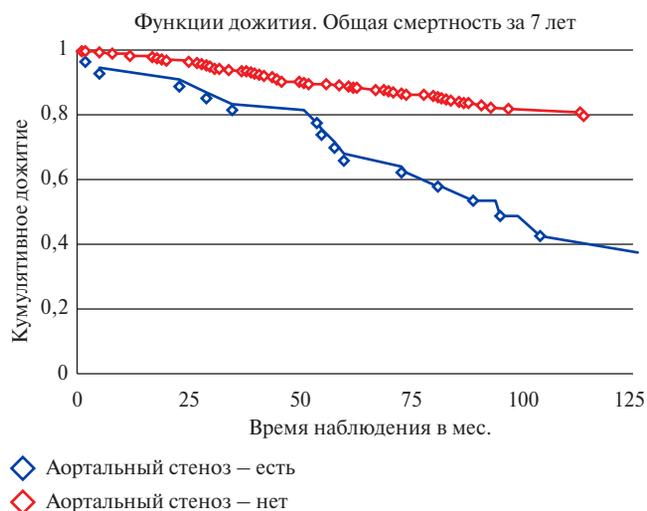


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера для общей смертности в зависимости от наличия или отсутствия КАС.

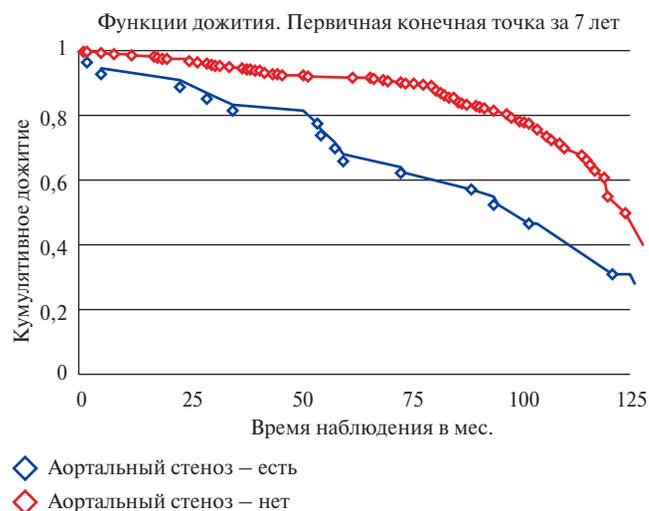


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера для ПКТ в зависимости от наличия или отсутствия КАС.

факторов, значение которых было показано в более ранних публикациях [7-9] — тяжелой ХСН, стеноза ствола левой коронарной артерии (ЛКА), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Из таблиц 3 и 4 наглядно видно, что при однофакторном анализе с учетом пола и возраста, риск развития ПКТ и смерти при наличии КАС был сопоставим по значимости с такими хорошо известными прогностически неблагоприятными факторами, как тяжелая ХСН, наличие стеноза ствола ЛКА, ОНМК/ТИА в анамнезе. Причем последний проявлял себя как прогностически значимый фактор только при долгосрочном наблюдении.

В многофакторном анализе высокая прогностическая значимость КАС сохранялась (табл. 5, 6) даже при учете влияния ХСН и стеноза ствола ЛКА.

Построенные кривые Каплана-Мейера наглядно демонстрируют ухудшение выживаемости и прогноза развития ССО у пациентов, имеющих КАС, по сравнению с больными только ИБС (рис. 1, 2).

Таким образом, наличие КАС достоверно влияло на риск развития ССО и смерти у пациентов с ИБС как при 4-летнем, так и при 7-летнем наблюдении. Кроме того, высокая отрицательная прогностическая значимость КАС сохранялась при учете других факторов.

### Обсуждение

Общеизвестно, что при хронической ИБС прогноз жизни хуже у пациентов старшего возраста, с тяжелой стенокардией, выраженной ишемией, многососудистым или тяжелым поражением коронарных артерий, ХСН [10], наличием коморбидных заболеваний [11]. Однако до недавнего времени практически не изучался вопрос влияния КАС на отдаленный прогноз жизни больных ИБС.

При высокой распространенности КАС в настоящее время наши знания о нем недостаточны. В исследованиях под руководством профессора Н.А. Шостак [6, 12, 13] было отмечено, что только 21% наблюдавшихся пациентов имели ревматическую этиологию аортального стеноза, тогда как у большинства больных пороков развился в пожилом возрасте [13, 14]. Наличие массивного кальциноза в толще аортального клапана при КАС свидетельствовало о тесной взаимосвязи КАС с нарушением кальциевого и костного обмена у этих пациентов. Так, у 70% больных КАС были выявлены нарушения минеральной плотности костной ткани, выраженный дефицит витамина D, а у 35% — повышение уровня паратгормона [15]. Кальциево-костный дисбаланс ассоциируется с нарушением внутрисердечной гемодинамики — ремоделированием и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической дисфункцией, увеличением левого предсердия [12, 15, 16]. Другие российские и зарубежные исследователи также изучали патогенез КАС [5, 17-19]. В современной медицинской литературе КАС описывается как “кальцинирующая болезнь клапана аорты” [20], который охватывает все компоненты створок клапана аорты [6]. В результате воспаления, ангиогенеза и отложения липидов в ткани клапана на фоне “остеогенного ремоделирования” костного матрикса при участии классических факторов риска (пожилой возраст, мужской пол, врожденные пороки развития клапанов, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и дислипидемия) [6] и формируется собственно КАС. Коррекция отдельных патологических процессов не влияет на прогрессирование КАС, поэтому актуален научный поиск в рамках концепции комплексного воздействия на все три компонента — клапан аорты, ЛЖ сердца и сосудистое русло.

Общеизвестно, что аортальный стеноз длительное время протекает бессимптомно, а при появлении клинических проявлений, таких как стенокардия, возникающая как вследствие относительной коронарной недостаточности при гипертрофии ЛЖ, так и наличия стеноза коронарных артерий, а также симптомов ХСН, происходит быстрая декомпенсация. На этой стадии заболевания протезирование клапана уже незначительно влияет на прогноз и, кроме того, сопряжено с высоким интраоперационным риском. В последние годы с появлением техники TAVI (внутрисосудистой имплантации протеза аортального клапана) шансы пациентов с КАС на выживание возросли, т.к. данная операция — значительно более щадящая и может быть выполнена возрастным и коморбидным пациентам.

Неблагоприятный прогноз жизни у пациентов со стабильной ИБС и наличием симптомного КАС иллюстрируется тем, что в регистре ПРОГНОЗ ИБС в течение первых 4 лет умерло 24,1% пациентов с КАС, а через 7 лет 51,7%, причем основной причиной смерти стали ССО. Для сравнения — среди пациентов без КАС общая смертность составила 7,8% и 15,8% при 4-летнем и 7-летнем наблюдении ( $p < 0,001$ ). Ежегодная смертность ~7% оказалась несколько ниже, что описано в наблюдении Карповой Н. Ю. и др. [6] для пациентов с симптомным КАС, однако надо учитывать, что наличие стенокардии у 100% пациентов с КАС в регистре ПРОГНОЗ ИБС не являлось патогномичным для КАС, а могло быть собственно симптомом ИБС, имеющейся у данной выборки пациентов, и только треть больных имела ХСН.

Сравнения прогностической значимости КАС с другими мощными предикторами неблагоприятного прогноза у лиц со стабильной ИБС в доступной литературе не представлено. Анализ данных 4-летнего и 7-летнего наблюдения выявил неблагоприятное влияние на прогноз КАС, сопоставимое по значению с тяжелой ХСН и стенозом ствола ЛКА и перенесенным ОНМК. Так, наиболее значимыми для риска развития ПКТ в однофакторном анализе 4-летнего наблюдения оказалось наличие ХСН (RR 3,0,  $p < 0,001$ ), поражение ствола ЛКА (RR 2,8,  $p < 0,001$ ) и КАС (RR 2,8,  $p < 0,01$ ). Риск смерти повышало наличие ХСН (RR 5,5,  $p < 0,0001$ ), поражение ствола ЛКА (RR 3,5,  $p < 0,0001$ ), ОНМК/ТИА в анамнезе (RR 3,3,  $p < 0,05$ ) и КАС (RR 2,9,  $p < 0,01$ ). При 7-летнем наблюдении также наиболее значимыми для риска развития ПКТ оказалось наличие ХСН (RR 3,4,  $p < 0,001$ ), поражение ствола ЛКА (RR 2,5,  $p < 0,0001$ ), ОНМК/ТИА в анамнезе (RR 2,6,  $p < 0,05$ ) и КАС (RR 2,4,  $p < 0,001$ ). Риск смерти повышало наличие ХСН (RR 3,3,  $p < 0,01$ ), КАС (RR 3,2,  $p < 0,0001$ ),

поражение ствола ЛКА (RR 2,6,  $p < 0,0001$ ) и ОНМК/ТИА (RR 2,4,  $p < 0,05$ ). Неблагоприятное влияние на прогноз жизни больных стабильной ИБС тяжелой ХСН, стеноза ствола ЛКА и перенесенного ОНМК было подробно описано в наших более ранних работах [7-9, 21] и публикациях других авторов [22, 23]. При многофакторном анализе данных среднесрочного наблюдения основными факторами, сохранившими независимое прогностическое значение в отношении риска развития ПКТ, помимо наличия КАС (RR 4,0,  $p < 0,0001$ ), оказались стеноз ствола ЛКА (RR 3,0,  $p < 0,0001$ ) и тяжелая ХСН (RR 1,8,  $p < 0,05$ ), а при долгосрочном наблюдении — КАС (RR 2,7,  $p < 0,01$ ), стеноз ствола ЛКА (RR 2,2,  $p < 0,001$ ) и ХСН (RR 2,1,  $p < 0,05$ ), что соответствует данным, полученным в результате ряда исследований, описанных ранее [24-27].

Крайне неблагоприятное влияние на прогноз сочетания КАС и ИБС было выявлено в исследовании Rosenhek R, et al. (2004). Так, при отсутствии ИБС у больных с КАС 1-2 степени выживаемость без необходимости проведения операции протезирования аортального клапана через 3 и 5 лет составила 86% и 74%, а при наличии ИБС — 63% и 40% ( $p < 0,001$ ) [28]. В исследовании Vekshtein VI, et al, (1990) [29] было выявлено, что наличие ИБС у больных с тяжелым аортальным стенозом повышало риск развития систолической ХСН. В исследовании Чумаковой О. С. и др. [30] наличие аортального стеноза любой степени тяжести у больных, перенесших обострение ИБС, при 1-летнем наблюдении повышало риск развития нефатального инфаркта миокарда и инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, независимо от наличия других факторов риска. Так, риск развития ПКТ при наличии аортального стеноза составил 3,2 ( $p < 0,001$ ), ХСН в анамнезе — 1,3 ( $p = 0,04$ ), перенесенном инфаркте миокарда — 1,7 ( $p < 0,001$ ) [30]. Таким образом, вклад КАС в ухудшение прогноза больных со стабильной ИБС в регистре ПРОГНОЗ ИБС в исследовании Чумаковой О. С. и др. оказался идентичным и превосходил почти в 2 раза значение большинства прогностически значимых факторов.

### Заключение

Наличие КАС оказывало выраженное отрицательное влияние на отдаленный прогноз жизни больных ИБС, сопоставимое со значением стеноза ствола ЛКА, наличия тяжелой ХСН и перенесенного инсульта.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- World report on aging and health. WHO 2015. (In Russ.) Всемирный доклад о старении и здоровье. ВОЗ 2015. Доступно по: [https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/047/769/original/Всемирный\\_доклад\\_ВОЗ\\_о\\_старении\\_и\\_здоровье.pdf?1570458859](https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/047/769/original/Всемирный_доклад_ВОЗ_о_старении_и_здоровье.pdf?1570458859).
- Medkov VM. Demography. Tutorial. Moscow: INFRA-M, 2003. (In Russ.) Медков В.М. Демография. Учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 2003.
- Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):565-71. doi:10.1016/j.pcad.2014.02.006.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603. doi:10.1161/cir.0000000000000491.
- lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
- Karpova NYu, Rashid MA, Kazakova TV, et al. Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies. *The Clinician*. 2020;14(1-2):34-41. (In Russ.) Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования. *Клиницист*. 2020;14(1-2):34-41. doi:10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41.
- Tolpygina SN, Martsevich SJ, Gofman EA, et al. Prognostic value of the given instrumental researches at chronically preceding ischemic heart disease at patients of the register "ischemic heart disease PROGNOZ CHD". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):29-35. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гобман Е.А. и др. Прогностическое значение данных инструментальных исследований при хронической протекающей ИБС у пациентов регистра "ПРОГНОЗ ИБС". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):29-35. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-29-35.
- Tolpygina SN, Martsevich SJ, Deev AD. Effects of comorbidities on the long-term prognosis of patients with chronic coronary heart disease according to the CHD PROGNOZIS register. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015;11(6):571-6. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра "ПРОГНОЗ ИБС". *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(6):571-6. doi:10.20996/18196446-2015-11-6-571-6.
- Tolpygina SN, Zagrebelyny AV, Martsevich SJ. Influence of cerebral stroke on life prognosis of patients with stable coronary heart disease in CHD PROGNOZIS REGISTRY. *Clinicist*. 2020;14(3-4):43-51. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Марцевич С.Ю. Значение перенесенного мозгового инсульта для прогноза жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Клиницист*. 2020;14(3-4):43-51. doi:10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-43-51.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehf296.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 CCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;60(24):44-164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.012.
- Karpova NYu, Shostak NA, Rashid MA, et al. Calcined aortic stenosis. Monograph. Moscow: Media Sphera, 2011. (In Russ.) Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз. Монография. М.: Медиа Сфера, 2011.
- Egorov IV. Senile aortic stenosis: century of studies. *Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):20-5. (In Russ.) Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз: век изучения. *Современная ревматология*. 2007;1(1):20-5.
- Rashid MA, Yarov ME, Karpova NYu, et al. Epidemiological aspects of aortic stenosis in old age. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(S1):309. (In Russ.) Рашид М.А., Ядров М.Е., Карпова Н.Ю. и др. Эпидемиологические аспекты аортального стеноза в пожилом возрасте. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(S1):309. doi:10.15829/1728-8800-2008-0-1-472.
- Karpova NYu, Rashid MA, Shostak NA, Kazakova TV. Calcific aortic stenosis and osteoporosis: general mechanisms and perspectives of pharmacological correction. *The Clinician*. 2011;5(2):86-93. (In Russ.) Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз и остеопороз: общие механизмы и перспективы фармакологической коррекции. *Клиницист*. 2011;5(2):86-93. doi:10.17650/1818-8338-2011-2-86-93.
- Rashid MA, Karpova NYu, Shostak NA, Kazakova TV. Calcined aortic stenosis: bone metabolism and aortic valve calcification in elderly people. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2008;1(3):65-9. (In Russ.) Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз: костный метаболизм и кальцификация аортального клапана у пожилых. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008;1(3):65-9.
- Andropova OV, Anokhin VN. Degenerative aortic stenosis: pathogenesis and new principles of treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;(2):131-6. (In Russ.) Андропова О.В., Анохин В.Н. Дегенеративный аортальный стеноз: патогенез и новые принципы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2006;(2):131-6. doi:10.20996/1819-6446-2006-2-1-31-36.
- Anokhin VN, Nazarenko GI, Andropova OV. New prospects for noninvasive diagnosis of aortic stenosis of degenerative genesis. *The Clinician*. 2007;(2):4-8. (In Russ.) Анохин В.Н., Назаренко Г.И., Андропова О.В. Новые перспективы неинвазивной диагностики аортального стеноза дегенеративного генеза. *Клиницист*. 2007;(2):4-8. doi:10.20996/1819-6446-2006-2-1-31-36.
- Andropova OV, Alekseeva LA, Minushkina LO. The risk factors of development and progression of calcined aortic stenosis. *Russian Medical Journal*. 2017;23(3):152-7. (In Russ.) Андропова О.В., Алексеева Л.А., Минушкина Л.О. Факторы риска развития и прогрессирования кальцинированного аортального стеноза. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(3):152-7. doi:10.18821/0869-2106-2017-23-3-152-157.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):57-185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Hulin A, Hego A, Lancellotti P, Oury C. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets (mini review). *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5(21):1-8. doi:10.3389/fcvm.2018.00021.
- Tolpygina SN, Martsevich SYu, Deev AD. Enhanced risk stratification scale for predicting death and non-fatal cardiovascular events in patients of the PROGNOZ IBS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3060. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3060. doi:10.15829/1728-8800-2021-3060.
- Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):576-82. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.031.
- Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
- Rapsomaniki EE, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur. Heart J*. 2014;(35)13:844-52. doi:10.1093/eurheartj/ehf533.
- Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ*. 2005;(331)7521:869. doi:10.1136/bmj.38603.656076.63.
- Akchurin RS, Shiryayev AA, Rudenko BA, et al. Left coronary artery trunk stenosis and coronary atherosclerosis progression after angioplasty and stenting in coronary bypass-directed patients. *Kardiologija*. 2012;(1)52:58-64. (In Russ.) Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Руденко Б.А. и др. Стеноз ствола левой коронарной артерии и прогресс коронарного атеросклероза после ангиопластики и стентирования у пациентов, направленных на коронарное шунтирование. *Кардиология*. 2012;(1)52:58-64.
- Rosenhek R, Klaara U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur. Heart J*. 2004;25(3):199-205. doi:10.1016/j.ehj.2003.12.002.
- Vekshtein VI, Alexander RW, Yeung AC, et al. Coronary atherosclerosis is associated with left ventricular dysfunction and dilatation in aortic stenosis. *Circulation*. 1990;82(6):2068-74. doi:10.1161/01.cir.82.6.2068.
- Chumakova OS, Selezneva ND, Evdokimova MA, et al. Prognostic significance of aortic stenosis in patients suffering exacerbation of coronary heart disease. *Kardiologija*. 2011;(1):23-8. (In Russ.) Чумакова О.С., Селезнева Н.Д., Евдокимова М.А. и др. Прогностическое значение аортального стеноза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2011;(1):23-8.