

## Позитронная эмиссионная томография с $^{18}\text{F}$ -фторидом натрия и $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в оценке клапанного воспаления и кальцификации у пациентов с аортальным стенозом

Муртазалиева П. М.<sup>1</sup>, Рыжкова Д. В.<sup>1</sup>, Иртыга О. Б.<sup>1</sup>, Малев Э. Г.<sup>1</sup>, Кукушкина С. А.<sup>2</sup>, Жидулева Е. В.<sup>1</sup>, Моисеева О. М.<sup>1</sup>

**Цель.** Определить активность воспаления и кальцификации при аортальном стенозе (АС) путем оценки накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF в структурах аортального клапана, а также изучить взаимосвязь степени тяжести АС, кальциноза аортального клапана и накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF.

**Материал и методы.** В исследование включено 62 пациента с бессимптомным АС (29 пациентов с трехстворчатым (ТАК) и 33 с бicuspidальным (БАК) аортальным клапаном), в возрасте от 40 до 70 лет. Максимальная скорость потока на аортальном клапане (Vmax) от 2,4 м/с до 4,5 м/с. Средний возраст больных составил 59,44±7,33 лет, М:Ж 1:1. Пациенты с инфекционным эндокардитом и хронической ревматической болезнью сердца не включались в исследование. Тяжесть АС оценивалась по стандартному протоколу трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США). Всем пациентам выполнена совмещенная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) аортального клапана с помощью системы "Discovery 710". Оценка активности процессов кальцификации и воспаления аортального клапана проводилась с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Количественная оценка уровня накопления радиофармацевтических препаратов проводилась с использованием индексов дифференциального накопления. Кальциевый индекс рассчитан полуавтоматически с использованием программного обеспечения SmartScore 4.0.

**Результаты.** Пациенты с ТАК и БАК были сопоставимы по степени тяжести АС, медиана Vmax составила 2,9 [2,6; 3,4] м/с и 2,9 [2,3; 3,3] м/с, соответственно. Также пациенты с ТАК и БАК не отличались по степени кальцификации (Индекс Агатстона 1088 [465; 2192] и 1128 [442; 2391] Ед, соответственно). Не установлено ассоциации накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и степени тяжести АС по данным эхокардиографии. Вместе с тем выявлена взаимосвязь между максимальной скоростью кровотока на аортальном клапане и кальциевым индексом ( $r=0,57$ ,  $p<0,0001$ ), а также индексами накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF — максимальным, средним и максимальным к среднему ( $r=0,37$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,46$ ,  $p=0,0001$  и  $r=0,41$ ,  $p=0,0008$ , соответственно). Взаимосвязи между накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF не выявлено ( $r=0,098$ ,  $p=0,49$ ).

**Заключение.** Установлено, что воспалительный процесс по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не вносит существенного вклада в патогенез АС. В то время как ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF является надежным методом диагностики АС и отражает активность клапанной кальцификации и в дальнейшем может использоваться для оценки прогноза и эффективности терапии, направленной на замедление прогрессирования заболевания у пациентов с ТАК и БАК.

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, кальциноз аортального клапана, двухстворчатый аортальный клапан, позитронная эмиссионная томография, кальциевый индекс аортального клапана.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации "Кальцификация клапанов сердца: поиск новых мишеней для персонализированных воздействий", регистрационный номер AAAA-A19-119070490031-3.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ "Российский научный центр рентгенодиагностики" Минздрава России, Москва.

Муртазалиева П. М. \* — м.н.с. НИЛ Кардиомиопатий, НИО Некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-8459-7515, Рыжкова Д. В. — руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, зав. кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий, главный научный сотрудник НИО ядерной медицины и тераностики института онкологии и гематологии, ORCID: 0000-0002-7086-9153, Иртыга О. Б. — доцент кафедры кардиологии, в.н.с. НИЛ кардиомиопатий НИО Некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Малев Э. Г. — в.н.с. НИЛ соединительнотканых дисплазий НИО Некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-6168-8895, Кукушкина С. А. — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики клиники ядерной медицины, ORCID: 0000-0001-8389-0165, Жидулева Е. В. — н.с. НИЛ кардиомиопатий НИО Некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0003-4715-7585, Моисеева О. М. — д.м.н., директор института сердца и сосудов, г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
Murtazalieva\_pm@almazovcentre.ru

$^{18}\text{F}$ -NaF —  $^{18}\text{F}$ -фторид натрия,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ —  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза, TBRmax — maximum tissue-to-background ratio — максимальный индекс накопления радиофармацевтического препарата, TBRmean — mean tissue-to-background ratio — средний индекс накопления радиофармацевтического препарата, TBRmax/mean — maximum/mean tissue-to-background ratio — индекс накопления радиофармацевтического препарата, рассчитанный как соотношение максимального накопления радиофармацевтического препарата над областью аортального клапана к среднему значению накопления радиофармацевтического препарата над референтной областью, АС — аортальный стеноз, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ПЭТ/КТ — совмещенная позитронная эмиссионная и компьютерная томография, РФП — радиофармацевтический препарат, ТАК — трехстворчатый аортальный клапан.

Рукопись получена 29.10.2019  
Рецензия получена 09.11.2019  
Принята к публикации 15.11.2019



**Для цитирования:** Муртазалиева П. М., Рыжкова Д. В., Иртыга О. Б., Малев Э. Г., Кукушкина С. А., Жидулева Е. В., Моисеева О. М. Позитронная эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фторидом натрия и  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в оценке клапанного воспаления и кальцификации у пациентов с аортальным стенозом. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):33–38  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-33-38

## $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride and $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of aortic valve inflammation and calcification in patients with aortic stenosis

Murtazalieva P. M.<sup>1</sup>, Ryzhkova D. V.<sup>1</sup>, Irtyuga O. B.<sup>1</sup>, Malev E. G.<sup>1</sup>, Kukushkina S. A.<sup>2</sup>, Zhiduleva E. V.<sup>1</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>

**Aim.** To determine the inflammation and calcification activity in aortic stenosis (AS) by assessing the accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -NaF in the aortic valve; to study the relationship of the AS severity, aortic calcification and the accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -NaF.

**Material and methods.** The study included 62 patients with asymptomatic AS (29 patients with tricuspid (TAV) and 33 with bicuspid (BAV) aortic valve), aged 40 to 70 years. The maximum flow rate at the aortic valve (Vmax) differs from 2,4 m/s to 4,5 m/s. The mean age of patients was  $59,44 \pm 7,33$  years, M:W 1:1. Patients with infective endocarditis and chronic rheumatic heart disease were excluded. The AS severity was assessed according to the standard protocol of transthoracic echocardiography with the use of Vivid 7 ultrasound system (GE, USA). All patients underwent combined positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) of the aortic valve using the Discovery 710 system. Evaluation of calcification and inflammation activity of the aortic valve was performed using  $^{18}\text{F}$ -NaF and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. A quantitative assessment of radiopharmaceuticals accumulation was carried out using uptake ratio indices. The calcium score was calculated using SmartScore 4.0 software.

**Results.** Patients with TAV and BAV were comparable in severity of AS, the median Vmax was 2,9 [2,6; 3,4] m/s and 2,9 [2,3; 3,3] m/s, respectively. Also, TAV and BAV patients did not differ in calcification values (Agatston score 1088 [465; 2192] and 1128 [442; 2391] HU, respectively). The association of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation and AS severity has not been established. At the same time, the association was found between the aortic valve peak velocity and the calcium score ( $r=0,57$ ,  $p<0,0001$ ), as well as the  $^{18}\text{F}$ -NaF accumulation values — maximum, mean and maximum to mean ( $r=0,37$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,46$ ,  $p=0,0001$  and  $r=0,41$ ,  $p=0,0008$ , respectively). No association between the accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -NaF ( $r=0,098$ ,  $p=0,49$ ) was found.

**Conclusion.** It was found that the inflammation according to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT does not play a significant role in AS pathogenesis. At this time,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT is a

reliable method for the AS diagnosis and valve calcification assessment. It can be used to evaluate the prognosis and effectiveness of therapy in TAV and BAV patients.

**Key words:** aortic stenosis, aortic valve calcification, bicuspid aortic valve, positron emission tomography, aortic valve calcium score.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study was carried out as part of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation "Calcification of heart valves: the search for new targets for personalized impacts", registered number AAAA-A19-119070490031-3.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Russian Research Center for X-ray Radiology, Moscow.

Murtazaliev P.M. ORCID: 0000-0002-8459-7515, Ryzhkova D.V. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Irtyuga O.B. ORCID: 0000-0002-8656-3191, Malev E.G. ORCID: 0000-0002-6168-8895, Kukushkina S.A. ORCID: 0000-0001-8389-0165, Zhiduleva E.V. ORCID: 0000-0003-4715-7585, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

**Received:** 29.10.2019 **Revision Received:** 09.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

**For citation:** Murtazaliev P.M., Ryzhkova D.V., Irtyuga O.B., Malev E.G., Kukushkina S.A., Zhiduleva E.V., Moiseeva O.M.  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of aortic valve inflammation and calcification in patients with aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):33–38. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-33-38

По данным Valvular Heart Disease II Survey аортальный стеноз (АС) занимает первое место среди приобретенных пороков сердца (41,2%) и встречается у 2-7% населения старше 65 лет [1, 2]. В связи со «старением» популяции, наряду с возрастанием численности пациентов с АС отмечается тенденция к увеличению их возраста, и, как следствие, коморбидных состояний. После появления симптомов резко ускоряется прогрессирование порока, утяжеляется состояние больных, значительно ухудшается прогноз, а летальность достигает 50% в течение 5 лет [3]. Единственным доступным методом лечения АС остается протезирование аортального клапана, которое ассоциировано с высоким риском периоперационных осложнений и большими экономическими затратами.

Развитие АС тесно связано с процессом кальцификации нормального трехстворчатого (ТАК) или двустворчатого (бикуспидального) аортального клапана (БАК). Воспалительная этиология порока сердца — хроническая ревматическая болезнь сердца и инфекционный эндокардит — в настоящее время встречается все реже [1].

Несмотря на высокую распространенность и социальную значимость АС, механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования кальциноза аортального клапана, изучены недостаточно и как следствие в настоящее время не разработаны терапевтические методы, позволяющие сдерживать прогрессирование порока сердца.

В соответствии с существующей теорией, кальцификации аортального клапана предшествуют процессы воспаления и фиброза.

Развитие иммунного воспаления на начальных этапах формирования АС характеризуется инфильтрацией створок клапана атерогенными липидами, в частности липопротеином(а) и окисленными липопротеинами низкой плотности с последующей активацией макрофагов, Т-клеток, тучных клеток [4, 5]. В дальнейшем под влиянием провоспалительных цитокинов происходит остеогенная дифференцировка миофибробластов клапана [6–8].

Определение активности процессов воспаления и кальцификации при АС до последнего времени было ограничено оценкой циркулирующих биомаркеров. Вместе с тем, перспективным представляется использование современных инструментальных методов радионуклидной диагностики для оценки активности патологических процессов *in vivo*.

Радиофармацевтический препарат (РФП)  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) представляет собой синтетический аналог глюкозы и позволяет оценивать гликолитическую активность тканей. ПЭТ диагностика воспаления с помощью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ основана на высоком захвате РФП клеточными элементами воспаления (активированными лимфоцитами, моноцитами и макрофагами) за счет увеличения концентрации внутриклеточных глюкозотранспортных белков и активации ферментов гликолитического каскада.

Для оценки активности процесса кальцификации клапанов используется РФП  $^{18}\text{F}$ -фторид натрия ( $^{18}\text{F}$ -NaF), который накапливается в областях повышенной минерализации, связываясь с гидроксипатитом путем обмена гидроксильными группами.

Гибридные системы мультимодального сканирования позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) сочетают в себе технологические возможности КТ и ПЭТ, что позволяет оценить структурно-функциональное состояние аортального клапана в рамках одного исследования, т.е. оценить степень кальцификации по индексу Агатстона с помощью КТ, а также активность процессов воспаления и кальцификации с помощью ПЭТ [9].

Вместе с тем, в зарубежной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению патогенетических механизмов развития и прогрессирования АС с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF [10]. Существенными недостатками этих исследований были малочисленность и неоднородность групп пациентов.

В связи с этим, цель настоящего исследования определить активность воспаления и кальцификации при АС путем оценки накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF в структурах аортального клапана, а также изучить взаимосвязь степени тяжести АС, кальциноза аортального клапана и накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF.

### Материал и методы

В исследование включены 62 бессимптомных больных с АС и различными морфологическими формами аортального клапана: 29 пациентов с ТАК и 33 больных с БАК с максимальной скоростью кровотока на аортальном клапане от 2,4 м/с до 4,5 м/с. Средний возраст обследованных больных составил  $59,44 \pm 7,33$  лет (от 40 до 70 лет).

В исследование не включались пациенты с инфекционным эндокардитом, хронической ревматической болезнью сердца, гиперпаратиреозом, с указаниями в анамнезе на злокачественные новообразования в течение последних 5 лет, а также пациенты, ранее перенесшие хирургическое лечение на аортальном клапане.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам выполнены: осмотр, сбор анамнеза, забор крови из периферической вены для проведения стандартного лабораторного обследования, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. Тяжесть АС оценивалась по стандартному протоколу трансторакального ЭхоКГ исследования на аппарате Vivid 7 (GE). Всем пациентам выполнена ПЭТ/КТ сердца с помощью гибридной системы "Discovery 710". Оценка активности процессов кальцификации и воспаления аортального клапана проводилась с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Протокол ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF включал в себя внутривенное введение в предварительно установленную (минимум за 10 мин) канюлю 300 МБк  $^{18}\text{F}$ -NaF. Через 90 мин после инъекции выполнялось КТ сканирование, необходимое для коррекции рассеивания, в ходе которого пациент был размещен в томографе в положении на спине. Сразу за КТ-серией без изменения положения пациента следовало проведение статического эмиссионного сканирования этой же зоны, осуществлявшееся в 3D режиме. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выполнялось после специальной подготовки. Для блокады физиологического захвата РФП сердечной мышцей в течение 3 дней, предшествующих процедуре ПЭТ, пациенты соблюдали диету с низким содержанием углеводов. Исследование выполнялось на фоне 12-часового периода голодания. Протокол исследования включал в себя внутривенное введение в предварительно установленную (минимум за 10 мин) канюлю 300-370 МБк  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Через 60 мин после инъекции РФП выполнялось КТ сканирование, необходимое для коррекции рассеивания. Следующим этапом выполнялось КТ-исследование сердца в режиме кардиосинхронизации для расчета значений кальциевого индекса. Сразу за КТ-серией без изменения положения пациента следовало проведение статического эмиссионного сканирования этой же зоны, осуществлявшееся в 3D режиме, длительностью 15 мин. ПЭТ/КТ изображения были реконструированы по матрице 128x128 в поле 300 мм с помощью итеративного алгоритма реконструкции с минимальной фильтрацией (фильтр Hanning с минимальным пороговым значением). Анализ результатов ПЭТ/КТ осуществлялся полуколичественным методом с расчетом индексов дифференциального накопления для каждого РФП. Индексы дифференциального накопления рассчитаны как отношение средних и максимальных значений стандартизированного захвата РФП в объеме 3,52 см<sup>3</sup>, измеренных над аортальным клапаном и над референтной областью, в качестве которой выбрана полость левого предсердия. Значения индексов дифференциального накопления были занесены в регистрационную карту каждого пациента.

Индексы дифференциального накопления РФП рассчитаны следующим образом:

$$TBR_{mean} = \frac{\text{средний SUV над АК}}{\text{средний SUV над референтной областью}},$$

$$TBR_{max} = \frac{\text{максимальный SUV над АК}}{\text{максимальный SUV над референтной областью}},$$

$$TBR_{max/mean} = \frac{\text{максимальный SUV над АК}}{\text{средний SUV над референтной областью}},$$

где SUV — standard uptake volume — стандартизированный уровень накопления радиофармацевтического препарата, TBRmax — maximum tissue-to-background ratio — максимальный индекс накопления, TBRmean — mean tissue-to-background ratio — средний индекс накопления, TBRmax/mean — maximum-mean tissue-to-

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов

Параметр/группа	ТАК (n=29)	БАК (n=33)	p
Возраст, лет	64 [62; 66]	58 [51; 62]	<0,001
Пол, м:ж	0,8:1 (13:16)	0,8:1 (15:18)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 [27; 33]	26,7 [24,2; 30]	0,01
Систолическое АД, максимальное, мм рт.ст.	180 [170; 190]	180 [160; 200]	0,34
Диастолическое АД, максимальное, мм рт.ст.	100 [90; 105]	100 [90; 110]	0,37
Систолическое АД, офисное, мм рт.ст.	145 [130; 160]	130 [125; 150]	0,09
Диастолическое АД, офисное, мм рт.ст.	80 [75; 85]	80 [70; 85]	0,71
Пульсовое АД, мм рт.ст.	60 [50; 70]	55 [50; 60]	0,04
АГ, n (%)	27 (93)	28 (85)	0,3
Сахарный диабет, n (%)	10 (34)	4 (12)	0,05
Курение, n (%)	5 (17)	7 (21)	0,69
Отягощенная наследственность	23 (79)	29 (88)	0,53
ИБС, n (%)	18 (38)	9 (18)	0,08
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	5 (17)	3 (9)	0,33
Прием статинов	23 (79)	14 (42)	0,003
СРБ, мг/л	2,4 [1,4; 5,2]	1,4 [0,9; 2,4]	0,06
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 5,7]	5,4 [4,6; 6,3]	0,57
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,6; 3,6]	3,1 [2,6; 3,9]	0,62
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,6]	1,2 [1; 1,5]	0,34
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,1; 1,7]	1,6 [1,1; 1,9]	0,77

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды.

background ratio — индекс максимального накопления к среднему, АК — аортальный клапан.

Кальциевый индекс рассчитан полуавтоматически с использованием программного обеспечения SmartScore 4.0.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Для количественных показателей, распределение которых оказалось далеким от нормального, характеристики подгрупп представлены в виде медианы Me и квартилей (25 и 75 процентиля). Критерий значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ . Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для качественных показателей использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

### Результаты

Пациенты в группах ТАК и БАК были сопоставимы по сопутствующей патологии и факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний за исключением

того, что пациенты с ТАК оказались значительно старше и имели более высокий индекс массы тела, чем пациенты с БАК (табл. 1). В анамнезе у 93% больных с ТАК и 85% пациентов с БАК присутствовала артериальная гипертензия. Также группы не различались по уровню холестерина и триглицеридов, что наиболее вероятно связано с тем, что в группе ТАК пациенты чаще принимали статины.

Данные ЭхоКГ у пациентов с АС в двух исследуемых группах не различались по степени тяжести АС, однако у пациентов с ТАК отмечался больший диаметр левого предсердия по сравнению с БАК (табл. 2).

Пациенты с ТАК и БАК были сопоставимы по выраженности кальцификации по данным КТ. Также не отличались индексы дифференциального накопления <sup>18</sup>F-ФДГ и <sup>18</sup>F-NaF в группах (табл. 3).

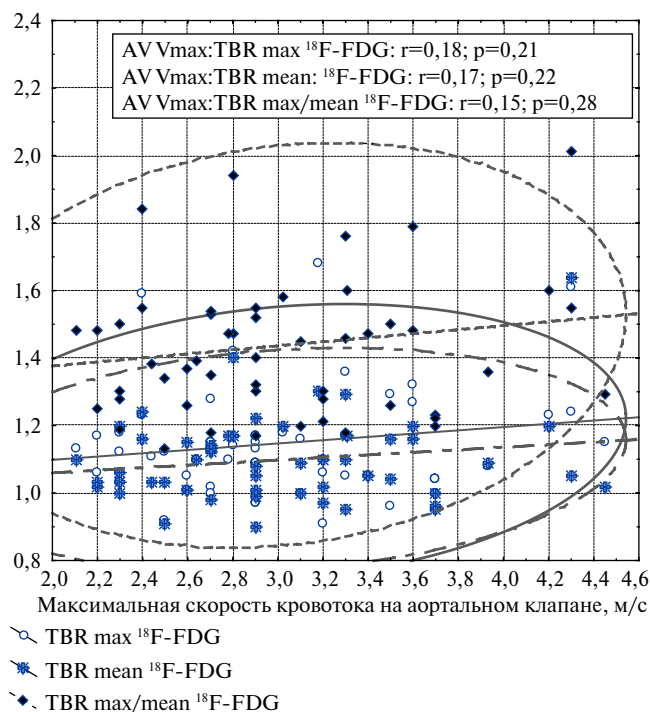
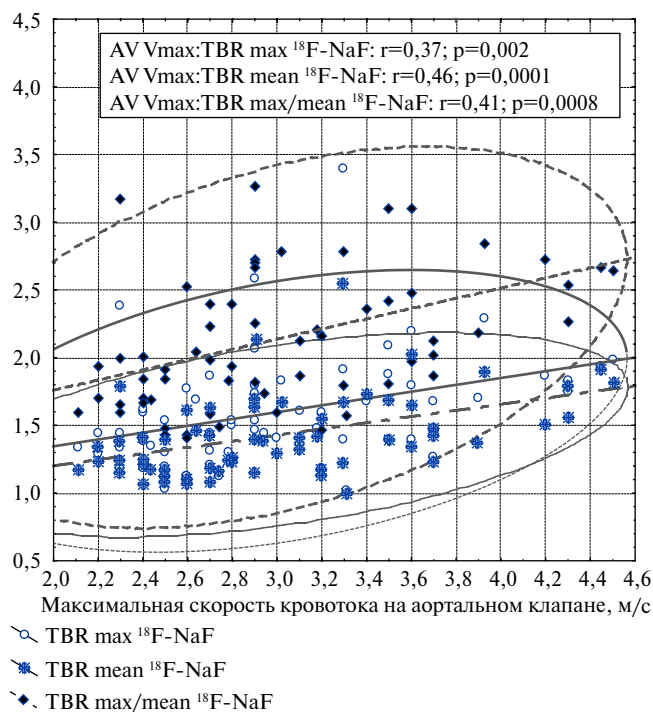
При анализе аккумуляции <sup>18</sup>F-ФДГ в створках клапана повышенной активности РПП выявлено не было. Не установлено взаимосвязи между накоплением <sup>18</sup>F-ФДГ и степенью тяжести АС по данным ЭхоКГ (рис. 1).

Вместе с тем обнаружена взаимосвязь между максимальной скоростью кровотока на аортальном клапане и кальциевым индексом ( $r=0,57$ ,  $p<0,0001$ ), а также накоплением <sup>18</sup>F-NaF (рис. 2).

Также выявлена тесная корреляция между кальциевым индексом и аккумуляцией <sup>18</sup>F-NaF по данным TBR max, TBR mean и TBR max/mean (рис. 3).

Взаимосвязи между накоплением <sup>18</sup>F-ФДГ и <sup>18</sup>F-NaF выявлено не было ( $r=0,098$ ,  $p=0,49$ ).



Рис. 1. Ассоциация степени тяжести АС и активности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.Рис. 2. Ассоциация максимальной скорости кровотока на аортальном клапане и индексов накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF.Таблица 2  
Эхокардиографическая характеристика пациентов

	ТАК (n=29)	БАК (n=33)	p
Максимальная скорость на АК, м/с	2,9 [2,6; 3,4]	2,9 [2,3; 3,3]	0,97
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	17 [14,4; 27]	21 [15; 27]	0,86
AVA, см <sup>2</sup>	1,3 [1; 1,6]	1,4 [1,1; 1,8]	0,27
ФВ ЛЖ, %	66 [62; 73]	64 [60; 67]	0,1
ЗС	11 [10; 12]	10 [10; 12]	0,73
КДР, мм	49 [45; 52]	50 [46; 54]	0,44
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	132 [106; 153]	124 [110; 152]	0,81
ЛП, мм	41 [39; 44]	37 [36; 42]	0,02

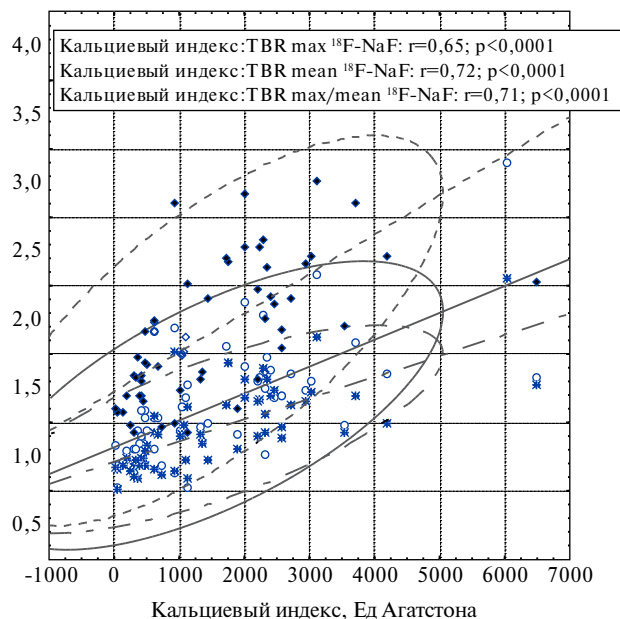
**Сокращения:** AVA — площадь отверстия аортального клапана, АК — аортальный клапан, Ао — аорта, КДР — конечно-диастолический размер, ЛП — левое предсердие, ЗС — задняя стенка левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 3  
Активность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF в группах с ТАК и БАК, а также степень кальцификации аортального клапана

	ТАК (n=29)	БАК (n=33)	p
TBRmax $^{18}\text{F}$ -ФДГ	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	0,69
TBRmean $^{18}\text{F}$ -ФДГ	1,1 [1; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	0,73
TBRmax/mean $^{18}\text{F}$ -ФДГ	1,4 [1,3; 1,5]	1,4 [1,3; 1,6]	0,73
TBRmax $^{18}\text{F}$ -NaF	1,5 [1,4; 1,8]	1,5 [1,3; 1,9]	0,79
TBRmean $^{18}\text{F}$ -NaF	1,4 [1,2; 1,6]	1,5 [1,2; 1,7]	0,61
TBRmax/mean $^{18}\text{F}$ -NaF	2 [1,8; 2,4]	2,1 [1,7; 2,7]	0,97
Индекс Агатстона	1088 [465; 2192]	1128 [442; 2391]	0,6

### Обсуждение

Новые методы диагностики, основанные на исследовании основных звеньев патогенеза заболевания, могут предоставить дополнительную информацию для понимания

Рис. 3. Ассоциация кальциевого индекса и индексов накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF.

механизмов развития АС и выявления потенциальных мишеней для терапевтического воздействия. Кроме того, они могут применяться в качестве дополнительных методов диагностики и оценки прогноза заболевания.

В нашем исследовании у бессимптомных пациентов с ТАК и БАК клапанное воспаление по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не имело ключевого значения в развитии АС. В то же время накопление остеотропного РФП  $^{18}\text{F}$ -NaF было ассоциировано с развитием АС в группах ТАК и БАК. Таким образом, независимо от исходной морфологии аортального клапана, кальцификация, однажды возникнув, способствует дальнейшему формированию кальцинатов в структурах клапана. Этот цикл является ключевым звеном формирования АС: отложения кальция вызывают механическое напряжение на клапане, что приводит к активации сигнальных молекул и последующей остеобластной дифференцировке интерстициальных клеток клапана с формированием в створках костной ткани.

При анализе различных индексов накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF (TBRmax, TBRmean, TBRmax/mean) выявлено, что отношение показателей среднего накопления РФП в створках клапана к среднему накоплению референтной области — TBRmean — наиболее тесно коррелирует со степенью тяжести порока сердца и степенью клапанной кальцификации.

В настоящее время ключевым моментом в ведении больных АС остается своевременное направление пациентов на протезирование аортального клапана. Существенной сложностью является оценка степени тяжести АС, которая основывается на ЭхоКГ-данных и в редких случаях на данных КТ [11]. Однако показатели ЭхоКГ зачастую противоречивы и у более чем 30% пациентов отмечается несоответствие данных параметров [12]. В актуальных рекомендациях практическое применение индекса кальцификации аортального клапана по данным КТ отражено лишь в оценке тяжести АС с низким градиентом давления. Вместе с тем, существуют убедительные доказательства пользы хирургического лечения у симптомных

пациентов с тяжелым АС, а также у бессимптомных больных при наличии факторов риска [13]. В то же время результаты последних исследований свидетельствуют о том, что пациенты с легким и, особенно, умеренным АС не всегда имеют благоприятный прогноз и требуют тщательной оценки для определения степени тяжести заболевания и регулярного динамического наблюдения с оценкой прогрессирования порока сердца [14, 15]. Мы предполагаем, что метод ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF в перспективе может быть применен для оценки прогноза, поскольку отражает активность клапанной кальцификации у больных АС, что подтверждено ассоциацией ЭхоКГ-характеристик степени тяжести АС с кальциевым индексом аортального клапана и активностью накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF в створках клапана.

Таким образом, в результате данного исследования было установлено, что воспалительный процесс по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не вносит существенный вклад в патогенез развития АС. В то время как ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF является надежным методом диагностики АС и отражает активность клапанной кальцификации и в дальнейшем может использоваться для оценки прогноза и эффективности терапии, направленной на замедление прогрессирования заболевания у пациентов с ТАК и БАК.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации “Кальцификация клапанов сердца: поиск новых мишеней для персонализированных воздействий”, регистрационный номер АААА-А19-119070490031-3

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

## Литература/References

- lung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational research programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;Sep 12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-11. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
- Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014 Oct; 19;8(Suppl 1):15-24. doi:10.4137/CMC.S15716.
- Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 7;73(17):2150-62. doi:10.1016/j.jacc.2019.
- Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 4;66(5):561-77. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066.
- Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, et al. Valve interstitial cells: the key to understanding the pathophysiology of heart valve calcification. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 14;6(9). doi:10.1161/JAHA.117.006339.
- Zhiduleva EV, Irtyuga OB, Shishkova AA, et al. Cellular Mechanisms of Aortic Valve Calcification. *Bull Exp Biol Med*. 2018 Jan;164(3):371-5. doi:10.1007/s10517-018-3992-2.
- Irtyuga OB, Zhiduleva EV, Murtazaliev PM, et al. The role of osteoprotegerin system /rankl/rank in pathogenesis of aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):39-43. (In Russ.). Иртыга О.Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М., и др. Роль системы остеопротегерина/rankl/rank в патогенезе аортального стеноза. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):39-43. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-39-43.
- Ryzhkova DV, Salakhova AR. Technical advances and clinical application of cardiac positron emission tomography for myocardial perfusion assessment as a stand alone technique and having been integrated in the hybrid imaging systems. *Translational Medicine*. 2015;(5):113-22. (In Russ.). Рыжкова Д.В., Салахова А.Р. Технические основы и клиническое применение позитронной эмиссионной томографии для оценки перфузии миокарда как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем. *Трансляционная медицина*. 2015;(5):113-22. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-5-113-122.
- Dweck MR, Jones C, Joshi NV, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):76-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051052.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European association of cardiovascular imaging and the American society of echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:254-75. doi:10.1093/ehjci/ehw335.
- Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1043-8. doi:10.1093/eurheartj/ehm543.
- Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, et al. Characteristics and prognosis of patients with moderate aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019 Mar 19;8(6):e011036. doi:10.1161/JAHA.118.011036.
- Rosenhek R, Klar U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004;25:199-205. doi:10.1016/j.ehj.2003.12.002.