

АВТОНОМНАЯ НАУЧНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ И  
ГЕРОНТОЛОГИИ»

На правах рукописи

МИХЕЕВА НАДЕЖДА АНДРЕЕВНА

**Характеристика изменений функции эндотелия  
при развитии кальциноза клапана аорты  
у пациентов пожилого и старческого возраста**

14.01.30 - Геронтология и гериатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Гуляев Николай Иванович

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук, доцент

Олексюк Игорь Богданович

Санкт-Петербург

2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ТЕОРИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАЛЬЦИНОЗА КЛАПАНА АОРТЫ. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Теории возникновения кальциноза клапана аорты .....	16
1.2. Эндотелиальная дисфункция в развитии кальциноза клапана аорты .....	25
1.2.1 Общие понятия об эндотелии .....	27
1.2.2 Проллиферативная активность эндотелия.....	37
1.2.3 Адгезивные свойства эндотелия.....	38
1.2.4 Дисфункция эндотелия .....	41
1.2.5 Патогенез кальциноза клапана аорты .....	43
1.3. Методы диагностики и коррекция дисфункции эндотелия.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	50
2.1. Дизайн исследования .....	50
2.2. Лабораторные методы исследования .....	52
2.2.1 Определение содержания цитокинов.....	52
2.2.2 Определение содержания молекул адгезии.....	53
2.2.3 Определение содержания фактора роста сосудистого эндотелия .....	53
2.2.4 Определение содержания интерферона-гамма .....	54
2.2.5 Определение показателей липидного обмена .....	54
2.3 Инструментальные методы исследования – трансторакальная эхокардиография .....	56
2.4. Статистическая обработка данных.....	58
ГЛАВА 3. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ КАЛЬЦИНОЗА КЛАПАНА АОРТЫ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ .....	60
3.1. Общая характеристика больных. Встречаемость кальциноза клапана аорты среди пациентов пожилого и старческого возраста .....	60

3.2. Содержание лабораторных маркеров эндотелиальной функции у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты .....	64
3.2.1 Провоспалительные цитокины .....	64
3.2.2 Молекулы адгезии .....	66
3.2.3 VEGF-A .....	68
3.2.4 Сывороточное содержание интерферона-гамма.....	69
3.2.5 Взаимосвязь содержания интерферона-гамма и интерлейкинов .....	70
3.3. Липидный обмен .....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	93
ВЫВОДЫ .....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	97
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Актуальность проблемы кальцинирующего поражения клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста в XXI веке не вызывает сомнений. Она обусловлена увеличением продолжительности жизни населения, высокой распространенностью, неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью при отсутствии своевременно проведенной хирургической коррекции в случае появления классических симптомов [5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшнее время ведущей причиной смертности населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [12], несмотря на успехи в изучении их этиологии, патогенеза, модернизацию системы здравоохранения, внедрение новейших методов диагностики и лечения, увеличение доступности медикаментозных средств и хирургической помощи. Заболеваемость населения неуклонно растет в течение последних 15 лет. К концу 2018 года в России у 4784 тыс. людей впервые было диагностировано то или иное заболевание сердечно-сосудистой системы (ССС), что почти на 52% больше в сравнении с данными за 2000 год (2483 тыс. человек) [73]. В 2018 году болезни системы кровообращения явились причиной смерти 856127 жителей Российской Федерации, что составило 46,8% от всех летальных случаев, причем смертность, в отличие от заболеваемости, стала меньше по сравнению с 2000 годом (1231373 тыс. чел) [22], что, вероятнее всего, связано с более ранней диагностикой за счет появления новейших лабораторных и инструментальных методик. По данным Росстата за 2017 год, первое место среди сердечно-сосудистых заболеваний занимает цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) (1835,3 случаев на 100 000 человек), на

втором месте находится ишемическая болезнь сердца (ИБС) (1577,4 случаев на 100 000 человек) [73]. Отмечено, что смертность от кардиоваскулярных заболеваний среди людей трудоспособного возраста в России более чем в 3-4 раза больше смертности от аналогичных причин в странах Европы [12]. На фоне возрастающей доступности методов обследования и увеличения продолжительности жизни отмечается рост диагностированных случаев кальциноза клапана аорты, что представляет проблему выбора оптимального метода хирургического лечения при прогрессировании заболевания.

Существующая в настоящее время тенденция к увеличению продолжительности жизни населения обостряет имеющиеся социально-демографические и экономические проблемы. По данным Росстата за 2018 год, доля жителей России в возрасте старше трудоспособного составляет 25,4%. К 2036 году, если опираться на высокий вариант демографического прогноза, их доля может достичь 31,1% от общей численности населения [88].

Клапанные пороки сердца являются частой причиной заболеваемости, нетрудоспособности и преждевременной смерти пациентов во всем мире [40]. Среди населения индустриально развитых стран поражения клапанного аппарата являются одной из важнейших групп сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Дегенеративное и кальцинирующее поражение клапана аорты занимает первое место в структуре приобретенных пороков сердца [15], является наиболее частой клапанной патологией среди людей пожилого и старческого возраста [1]. К сожалению, статистических данных о доле клапанных пороков в структуре смертности на территории России к настоящему моменту не существует. Исследование Cardiovascular Health Study, в котором наблюдались 5621 человек в возрасте 65 лет и старше, начальное поражение клапана аорты (утолщение створок, кальцинаты) выявлено у 29% [39]. По данным исследования «Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease», проведенном в 2007 году с целью количественной оценки клапанных пороков сердца среди жителей Европы, удельный вес поражения аортального клапана среди приобретенных пороков сердца составил 44,3% (стеноз – 33,9%, недостаточность 10,4%) [15].

Распространенность поражения аортального клапана составляет около 3-7% в популяции, а у лиц старше 80 лет частота выявления по данным разных авторов составляет до 15-20% [40]. По данным проведенных популяционных исследований выявлена прямая связь между возрастом и патологией клапана аорты в виде кальциноза [33]. Учитывая существующую тенденцию к старению населения, можно предположить значительный рост количества пациентов со стенозированием клапана аорты, которое в свою очередь, независимо от степени тяжести, является существенным фактором риска возникновения негативных кардиальных событий, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности, внезапной смерти [40, 56, 141].

Протезирование аортального клапана в настоящее время считается единственным радикальным способом хирургического лечения тяжелого и критического аортального стеноза (крайней степени кальциноза), способен предотвратить летальный исход и значительно улучшить качество жизни пациентов [33, 150]. Затраты на массовое осуществление операций ежегодно достигают около 1,3 млрд. рублей в России и более 1 млрд. долларов в США [150]. Протезирование аортального клапана занимает второе место после хирургической реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование) в структуре кардиохирургических операций у пациентов 80 лет и старше, причем на долю кальцинированного аортального стеноза по данным мировых кардиохирургических клиник у пациентов старше 70 лет приходится около 33% оперативных вмешательств, бicuspidального аортального клапана – 38%, вследствие ревматического поражения – 28% [35].

Отсутствие методов профилактики и эффективного медикаментозного лечения во многом обусловлено пробелами в изучении этиопатогенеза данного заболевания, несмотря на то, что обызвествление клапанов сердца было описано еще в 1904 году Йоганном Менкебергом. Актуальность данной диссертационной работы обусловлена также тем, что далеко не у каждого пациента с диагностированным при проведении эхокардиографического исследования начальным кальцинирующим поражением створок аортального клапана

происходит дальнейшее прогрессирование заболевания с угрозой летального исхода, даже нельзя с полной уверенностью предположить саму возможность формирования порока. Таким образом, углубленное изучение начальных процессов кальцификации клапана аорты необходимо для понимания механизмов, инициирующих развитие и влияющих на дальнейшее формирование аортального стеноза, для разработки методов профилактики и своевременного консервативного лечения, в том числе с учетом особенностей гериатрического статуса.

### **Цель исследования**

Определить ключевые лабораторные маркеры начального кальциноза клапана аорты у людей пожилого и старческого возраста.

### **Задачи исследования**

1. Оценить встречаемость кальцинирующего поражения клапана аорты среди пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся на обследовании и лечении в условиях кардиологического стационара.
2. Изучить особенности лабораторных показателей функции эндотелия у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты.
3. Исследовать показатели липидного спектра у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты.
4. С учетом полученных данных выявить наиболее информативные лабораторные маркеры ранних проявлений кальциноза клапана аорты.

## Научная новизна работы

Установлено, что встречаемость начальных проявлений кальциноза клапана аорты среди пациентов пожилого и старческого возраста в условиях кардиологического стационара составляет 1,5%.

Впервые выявлена достоверная и независимая прямая связь повышенного содержания маркеров эндотелиальной дисфункции (ИЛ-6, ИЛ-8) с развитием начального кальциноза клапана аорты среди пациентов 60 лет и старше.

На основании сравнения липидограмм людей пожилого и старческого возраста с интактным аортальным клапаном и липидограмм пациентов 60 лет и старше с кальцинозом клапана аорты выявлено отсутствие зависимости гиперхолестеринемии с наличием начального кальциноза аортальных полулуний.

Впервые у пациентов 60 лет и старше определен важный лабораторный показатель нарушения липидного обмена – аполипопротеин А-1 (АпоА-1), сниженный уровень сывороточной концентрации которого ассоциирован с наличием кальциноза клапана аорты.

На основании полученных результатов определены наиболее информативные лабораторные показатели нарушений функции эндотелия, адгезивных свойств эндотелия у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты – ИЛ-6, ИЛ-8, sE-селектин.

Выявленные особенности лабораторных показателей эндотелиальной функции позволят рассматривать возможности профилактики и своевременного консервативного лечения кальциноза клапана аорты в качестве альтернативы радикальной хирургической коррекции при формировании критического стенозирующего поражения аортального клапана.



## **Теоретическая значимость результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования используются в научной и практической деятельности АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология».

Полученные в результате научного исследования данные формируют основу для разработки программы профилактики и динамического диспансерного наблюдения за пациентами пожилого и старческого возраста с кальцинозом аортального клапана.

## **Практическая значимость работы**

Выполнена оценка частоты встречаемости кальциноза клапана аорты у людей пожилого и старческого возраста в условиях кардиологического стационара. Выявлены характерные лабораторные показатели эндотелиальной функции, адгезивных свойств эндотелия, определен диагностически наиболее важный показатель липидограммы (аполипопротеин А-1), который может применяться для ранней диагностики аортального кальциноза еще до формирования градиента давления на клапане. Проведенное исследование продемонстрировало взаимосвязь между повышенным содержанием ИЛ-6 и ИЛ-8 и развитием кальциноза клапана аорты у пациентов 60 лет и старше, что может служить основой для разработки средств консервативного лечения данного заболевания. Результаты исследования подтверждают необходимость тщательного диспансерного наблюдения за пациентами пожилого и старческого возраста, проведение ранней лабораторной и эхокардиографической диагностики широко распространенной в этой возрастной группе клапанной патологии, своевременное назначение консервативной терапии, направленной на

нормализацию функции эндотелия. Предложена формула для оценки риска наличия кальциноза клапана аорты у пациентов 60 лет и старше (получена приоритетная справка №2020114118 от 03.04.2020г. на патент на полезную модель «Способ определения риска наличия кальциноза клапана аорты у пациентов 60 лет и старше»), которая позволяет с помощью определения единственного лабораторного показателя (аполипопротеин А-1) провести быструю и точную стратификацию риска наличия заболевания.

### **Методология и методы исследования**

Объект исследования: пациенты пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты.

Предмет исследования: патогенез кальцинирующего поражения клапана аорты.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В структуре изменений аортального клапана среди пациентов 60 лет и старше, находящихся на обследовании и лечении в условиях кардиологического стационара, наиболее часто встречается начальный кальциноз и стеноз легкой степени.

2. При развитии кальциноза клапана аорты у пациентов 60 лет и старше ключевым фактором патогенеза является развитие эндотелиальной дисфункции и системного асептического воспаления, что подтверждается повышенным содержанием ИЛ-6 и ИЛ-8, снижением сывороточного содержания молекулы адгезии – Е-селектина.

3. Содержание сывороточной концентрации АпоА-1  $\leq 1,2$  г/л у пациентов пожилого и старческого возраста ассоциировано с наличием кальциноза аортального клапана.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, соблюдением критериев включения и исключения, высокой информативностью современных лабораторных и инструментальных методов исследования, адекватностью методов статистической обработки данных. Полученные результаты достаточно аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Основные материалы диссертации были представлены на конференции «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2020 г.)

Основные положения диссертации полно отражены в 7 печатных работах, в том числе 5 статьях рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты исследования внедрены в научно-учебную и лечебную работу АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология».

### **Связь с планом научно-исследовательской работы**

Диссертационная работа является одной из научных тем, выполняемых по основному плану АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

## **Публикации**

Основные положения диссертации отражены в 7 печатных работах, цитируемых в российских и международных реферативных базах данных и системах цитирования, в том числе 5 научных статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Также получена приоритетная справка на патент на полезную модель.

## **Личный вклад автора**

На основании изучения имеющейся доступной научно-медицинской литературы соискателем составлен дизайн исследования, сформулированы цель и задачи исследования. Соискателем непосредственно проведен набор пациентов в исследование в соответствии с критериями включения/исключения, создана база данных. В ходе выполнения исследования автором лично проведена работа по систематизации и обработке полученных данных с использованием различных методов статистического анализа, интерпретации полученных результатов. Автор принимала непосредственное участие в написании тезисов и статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты по диссертационному исследованию.

В соавторстве разработана формула для оценки риска наличия кальциноза клапана аорты у пациентов 60 лет и старше (получена приоритетная справка №2020114118 от 03.04.2020г. на патент на полезную модель).

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками, содержит 15 таблиц, 3 формулы. Список литературы состоит из 164 наименований, из них на русском языке – 96, на английском – 68.

## ГЛАВА 1. ТЕОРИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАЛЬЦИНОЗА КЛАПАНА АОРТЫ. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В течение многовекового изучения вопросов этиопатогенеза кальцинирующего поражения клапана аорты было предложено множество теорий, ни одна из которых оказалась не способной в полной мере описать происходящие патологические процессы и, как следствие, определить точки приложения своевременного терапевтического воздействия. Несмотря на то, что исследования в области изучения роли эндотелиальной дисфункции в развитии различных патологических состояний ведутся достаточно давно, эти вопросы остаются актуальными до сих пор. К настоящему времени проведено большое количество исследований по изучению содержания биомаркеров воспаления в свете эндотелиальной дисфункции, риск-стратификации при остром коронарном синдроме (ОКС), для оценки прогноза, риска развития осложнений и отдаленных последствий [66, 70], а также с целью повышения эффективности определения общего сердечно-сосудистого риска в рамках первичной профилактики [10, 78, 158]. Публикации же относительно изучения содержания лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции при развитии кальциноза клапана аорты у лиц пожилого и старческого возраста не столь многочисленны, чем и был обусловлен выбор темы данного исследования.

Первое упоминание о дегенеративном аортальном стенозе принадлежит S.Bonet (1679 год), который при вскрытии внезапно умершего парижского портного не обнаружил никаких явных причин преждевременной смерти, за исключением того, что «три обособленные створки в основании аорты были окостеневшими» [47]. В настоящее время наиболее распространенными теориями формирования кальциноза клапана аорты являются: 1) «дегенеративная» теория Менкеберга; 2) поствоспалительная (вследствие перенесенного ревматизма); 3)

атеросклеротическая; 4) соединительнотканной дисплазии; 5) эктопической оссификации [15].

Согласно мнению западных ученых, исследования которых можно найти в англоязычных источниках в 1960-1990-е годы, в процессе формирования аортального стеноза у взрослых имеют место следующие факторы:

- кальцификация и дистрофические изменения нормального клапана;
- кальцификация врожденного двустворчатого клапана;
- ревматическое поражение.

В России же традиционно рассматривались три основные теории формирования аортального стеноза:

- ревматизм;
- инфекционный эндокардит;
- атеросклероз [75].

Впервые термин «дегенеративный» (невоспалительный) кальцинированный стеноз устья аорты предложил М.С. Кушаковский [75]. Также рядом российских авторов обсуждался врожденный порок сердца.

Изучение этиологии и патогенеза кальциноза клапана аорты крайне важно, так как вовремя не распознанный патологический процесс с высокой долей вероятности приводит к развитию аортального стеноза, тяжелые и критические степени которого требуют обязательного хирургического лечения, что в пожилом и старческом возрасте, учитывая формирование большого количества сопутствующих заболеваний, бывает довольно опасно. Трудность заключается в том, что заболевание имеет длительный латентный этап и отсутствие клинических проявлений, таким образом, прогноз пациентов не отличается от прогноза пациентов в общей популяции, но при этом постепенно нарастает обструкция выходного тракта левого желудочка (ЛЖ). Иногда наличие выраженного кальциноза клапана аорты можно заподозрить во время врачебного осмотра при аускультации сердца (выявляется характерный систолический шум), либо же это является случайной находкой при проведении трансторакальной эхокардиографии [5]. Появление же симптомов «триады Робертса» (одышка, загрудинные боли,

синкопальные состояния) уже становится абсолютным показанием для проведения протезирования аортального клапана, так как ассоциируется с повышением риска внезапной смерти с 1-3% до 15-20% в год [35]. В подавляющем большинстве случаев наиболее частой причиной смерти пациентов с кальцинированным аортальным стенозом являются фатальные желудочковые нарушения ритма, обусловленные выраженной гипертрофией стенок левого желудочка, перестройкой барорефлекторной функции, а также относительной или абсолютной коронарной недостаточностью, которая связана с укорочением диастолы и уменьшением просвета коронарных сосудов в систолу.

Результаты научных исследований по изучению этиологии и патогенеза кальциноза клапана аорты среди людей старшей возрастной группы к настоящему времени остаются предметом полемики ученых во всем мире, что нашло отражение в многочисленных теориях.

### **1.1. Теории возникновения кальциноза клапана аорты**

Дистрофическое поражение клапанов сердца было описано еще в 1904 году Иоанном Георгом Менкебергом [40]. Долгое время считалось, что развитие кальциноза (а в дальнейшем – формирование стеноза) является «результатом неспецифического, обусловленного старением, дегенеративного процесса, который развивается в результате «возрастного изнашивания» («wear and tear») полулуний аортального клапана с пассивным отложением кристаллов фосфата кальция на них» [40]. Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) играют немаловажную роль в запрограммированном процессе старения соединительной ткани. Вполне вероятно, что именно этим можно объяснить повышенную уязвимость участков аортальных полулуний, на которые приходится наибольшая гемодинамическая нагрузка, вследствие чего развивается липоидная инфильтрация створок клапана, а затем – дистрофическая



кальцификация [15, 47]. Обызвествление створок аортального клапана приводит к потере их эластичности, ограничению раскрытия во время систолы, в дальнейшем к увеличению градиента между левым желудочком и аортой, то есть к формированию аортального стеноза. Также процесс дегенерации и кальцификации может приводить к нетяжелой аортальной недостаточности, однако чаще формируется аортальный стеноз.

На текущий момент получены новые данные о том, что накопление солей кальция на полулуниях аортального клапана является активным процессом, непосредственную роль в котором играют гены ремоделирования остеогенеза. Процесс кальцификации имеет общие черты с образованием кости или атеросклеротической бляшки [104, 107, 122]. Таким образом, длительно существующая теория «wear and tear» нуждается в дополнительных исследованиях. В настоящее время нет оснований объяснять развитие кальциноза у пациентов пожилого и старческого возраста как проявление естественного запрограммированного процесса старения [54], так как примерно у половины людей из данной возрастной группы отсутствуют эхокардиографические изменения аортального клапана. Однако, даже несмотря на это, в современной медицине до сих пор используется термин «дегенеративный аортальный стеноз».

### *Ревматизм*

В XIX-XX веках ревматическая лихорадка и сопутствующее поражение клапанов сердца занимали первое место в структуре причин развития приобретенных пороков сердца как в России, так и во всем мире. Последователи этой теории предполагают, что ревматический вальвулит, перенесенный в молодом возрасте, мог являться причиной формирования кальциноза клапана аорты в старшем возрасте [47]. Сейчас однозначно доказано, что ревматизм крайне редко является причиной развития кальциноза аортальных полулуний. Но даже в настоящее время в развивающихся странах фиксируется до 470 000 новых случаев в год ревматической лихорадки, обусловленной стрептококком группы А [108]. Самым точным лабораторным маркером, указывающим на перенесенную в

анамнезе ревматическую лихорадку, является специфический аллоантиген В-лимфоцитов D 8/17 [15, 75]. В 1997-2000 годах отечественный ученый И.В. Егоров проводил определение данного маркера среди 39 пациентов (31 женщина и 8 мужчин) с аортальным стенозом I-III степеней в возрасте от 65 до 83 лет (средний возраст 71,83 года). Были выявлены отрицательные результаты у 98% пациентов, что впервые однозначно и неопровержимо исключило латентно перенесенную ревматическую лихорадку из списка основных предикторов развития кальциноза клапана аорты у пациентов старшей возрастной группы [26]. Отличительная черта в том, что при ревматическом поражении в отличие от кальциноза аортального клапана происходит спаивание комиссур между створками, а также наблюдается сопутствующее поражение и митрального клапана. При кальцинозе же отсутствует срастание между створками, кальцинаты находятся на фиброзном кольце и основаниях створок [40].

### *Атеросклеротическая теория*

Существует гипотеза, что кальциноз аортального клапана можно рассматривать как субклинический маркер системного атеросклероза. В экспериментальных моделях на фоне гиперхолестеринемии описаны изменения, сходные с начальными атеросклеротическими [47, 149]. А.В. Вальтер, который был последователем Н.Н. Аничкова, привел ряд контраргументов: при развитии кальциноза не выявляется стадия фиброзной бляшки, липоидоз полулуний клапана аорты развивается местно, независимо от системных атеросклеротических изменений [47, 75]. До сих пор нередко случаи, когда практикующие врачи, формулируя диагноз, продолжают писать об атеросклеротическом поражении клапанного аппарата сердца, считая кальциноз одним из заключительных проявлений атеросклероза, хотя атеросклеротическое и кальцинирующее поражение имеют совершенно различный генез [47, 57, 75]. Это приводит лишь к назначению диеты и гиполипидемических препаратов вместо своевременного направления таких пациентов к кардиохирургам [5].

В ряде эпидемиологических и клинических исследований хорошо изучена и убедительно доказана непосредственная связь между развитием генерализованного атеросклероза и традиционными факторами риска, чего нельзя сказать об их взаимосвязи с развитием кальцинирующего поражения клапана аорты, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста [47, 146]. Так, J.R. Ortlepp и соавт. получили данные, что среди известных факторов риска кардиоваскулярных заболеваний (наследственность, мужской пол, курение, ожирение, АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет) ни один из них нельзя считать доминантным для формирования тяжелого кальциноза клапана аорты. Кроме того, при проведении коронарографии пациентам с патологией аортального клапана выявляется несоответствие между тяжестью поражения клапана и стенозированием коронарных артерий: в подавляющем большинстве случаев тяжелого/критического стеноза клапана отсутствует гемодинамически значимое поражение венечного русла [40]. Однако имеются и схожие морфологические особенности:

- инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами;
- отложение липопротеидов в субэндотелиальном слое;
- наличие очагов кальцификации [40];
- нарушение целостности базальной мембраны [15];
- рост концентрации С-реактивного белка и фибриногена,  $\alpha$ -1 ингибитора протеиназ, липопротеида (а), молекул адгезии.

Также имеются существенные отличия и особенности кальцинированного аортального клапана, часть из которых была отмечена еще А.В. Вальтером:

- местное развитие липоидоза, вне зависимости от атеросклеротического поражения аорты;
- отсутствие гладкомышечных клеток в клапанных структурах сердца, вследствие чего инфильтрация липоидами (структурными составляющими клеточных мембран) происходит в меди, а не в интима, как в случае атеросклероза;

- отсутствие стадии фиброзной бляшки (кальциноз развивается сразу после стадии жировой дистрофии);

- более ранняя и массивная кальцификация, в то время как при атеросклерозе ключевым моментом является нестабильность «покрышки» атеросклеротической бляшки;

- наличие островков минерализации [15].

В своих работах J.E. Edwards отметил, что «кристаллы холестерина, являющиеся столь характерной находкой в старых атеросклеротических поражениях, отсутствуют при кальцинированном аортальном стенозе» [113].

Обобщая данные всех проведенных исследований в рамках атеросклеротической теории развития кальциноза клапана аорты, можно с высокой долей вероятности предположить, что атеросклероз и кальциноз все же являются различными патологическими состояниями, но при этом имеют общие факторы риска и звенья патогенеза [16].

### ***Соединительнотканная дисплазия***

В 2010 году С.И. Хасанова проводила научное исследование для оценки вклада соединительнотканной дисплазии в формирование «склеродегенеративных» изменений клапана аорты. Исследование включало 150 человек, распределенных на 2 группы: 1 группа - 89 пациентов с патологическим изменением полулуний клапана аорты (у 56 - кальциноз, у 33 – склероз), средний возраст  $60,7 \pm 8,9$  лет, 2 группа – контрольная (61 пациент). Суммируя полученные данные морфометрических, гистохимических и иммуногистохимических исследований полулуний аортального клапана, была выявлена взаимосвязь между марфаноидным фенотипом и поражением полулуний клапана аорты в виде фиброза [75].

Л.Б. Митрофанова в своем диссертационном исследовании (2005 г.) отметила, что при синдроме соединительнотканной дисплазии происходит перестройка матрикса клапана с деградацией коллагена, фрагментацией эластина

и накоплением гликозаминогликанов, что приводит к миксоматозу аортального клапана и развитию аортальной недостаточности [51].

Э.В. Земцовский (2012 г.) в рамках классификации малых аномалий сердца выделял асимметрию трехстворчатого аортального клапана (АТАК) как «промежуточный вариант между трехстворчатым и двухстворчатым клапаном» (в норме разница между площадью створок аортального клапана не более 10%). Данная аномалия может способствовать гемодинамической перегрузке и микротравматизации наименьшей по площади створки, что приводит к формированию кальциноза в раннем возрасте. Также в работе Н.Н. Парфеновой (2010 г.) выявлено увеличение частоты диагностированной АТАК по мере увеличения числа внешних проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии, что доказывает взаимосвязь с системным дефектом соединительной ткани [63].

### *Теория эктопической оссификации*

В последние годы большое распространение получила гипотеза о патоморфологическом сходстве процесса остеогенеза и развитием кальциноза клапана аорты [47]. Признаки костных трабекул и функционирующего костного мозга выявлялись некоторыми учеными при прицельном изучении створок аортального клапана, удаленных при проведении протезирования, а также элементы костной метаплазии. В статье отечественного ученого И.В. Егорова в 2010 году также был описан механизм повреждения клапана вследствие внескелетного остеогенеза [25, 75]. Данная гипотеза сформирована на том, что клетки-резиденты сосудов и аортального клапана потенциально способны к дифференцировке в остеобразующие фенотипы и к экспрессии кальцинирующего фенотипа [150, 164]. Фибробласты образуются из мезодермы в период эмбрионального развития, затем дифференцируются в миофибробласты, которые в интактном аортальном клапане имеют фенотип субэндотелиальной или интерстициальной клетки, в дальнейшем происходит синтез матриксных протеинов, в итоге приводящий к минерализации и оссификации [140]. В связи с

этими данными был предложен термин «кальцинирующая болезнь аортального клапана» (КБАК, calcific aortic valve disease – CAVD) – многостадийный, активно регулируемый процесс от начальных изменений в полулуниях аортального клапана (склероз) до тяжелой степени кальцификации с формированием обструкции выходного тракта левого желудочка [15, 117].

### *Генетика*

Существует гипотеза об аутосомно-доминантном типе наследования аортального кальциноза, которая основана на исследовании генного полиморфизма у предполагаемых генов (аполипопротеин А-1, В, Е, рецептор витамина D). Изменения в данных генах нарушают развитие и дифференцировку остеоцитов, всасывание кальция в кишечнике, влияют на синтез паратиреоидного гормона, что приводит к остеопорозу. При генетическом обследовании семей с наследственными заболеваниями клапанного аппарата сердца была выявлена мутация в рецепторе Notch 1, который служит ингибитором дифференцировки остеобластов. Мутация данного гена ассоциирована с наличием двустворчатого аортального клапана, быстрым прогрессированием кальцификации и другими патологиями сердца [47].

При обследовании женщин в период постменопаузы был выявлен полиморфизм в генах рецепторов эстрогена (PvuII) и повышение среди них распространенности кальциноза клапана аорты [47].

Также обнаруживались мутации в 1q25-q31 локусах остеокальцина. Генетический полиморфизм обнаружен для рецепторов витамина D, кальцитонина (Pro463Leu), для трех аллелей аполипопротеина Е4 (19q13.2), для паратиреоидного гормона (11p15.5-p15.1), а также для некоторых типов коллагена [150].

### *Нарушения минерального обмена*

Доля внекостного кальция в организме составляет около 1%, в костях находится 99% кальция. Нарушения гомеостаза кальция, который обеспечивается

системой «паратиреоидный гормон – кальцитонин - витамин D», могут приводить к костной резорбции, системной эктопической кальцификации сосудов и клапанов сердца. В 2005 году в диссертационной работе М.А. Рашида впервые в отечественной медицине освещена связь развития кальциноза клапана аорты с прогрессирующим остеопорозом за счет преимущественного снижения скорости остеосинтеза [75]. В проспективном исследовании Helsinki Ageing Study среди людей с кальцинозом аортального клапана был выявлен значимо более высокий уровень паратиреоидного гормона, а повышенное содержание кальция в сыворотке крови и возраст являлись предикторами развития стенозирования аортального клапана. N. Sugihara и соавт. не выявили различий в сывороточном содержании кальция и данных компьютерной томографии (определялась плотность тел поясничных позвонков) у пациентов с разной степенью кальциноза клапана аорты. Несмотря на неоднократно обнаруженную взаимосвязь кальцификации сосудов с системным остеопорозом, она до сих пор окончательно не доказана, ведь и кальцификация аорты, и остеопороз прогрессируют с возрастом, а четкая взаимосвязь выявлена почти исключительно у женщин в менопаузальном возрасте [47]. В противовес этому, работы последнего времени *in vitro* убедительно продемонстрировали, что эстрадиол способствует кальцификации сосудистой стенки, а гормон-заместительная терапия на практике имеет неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, что ставит под вопрос протективную функцию эстрогенов [47].

В исследовании Н.И. Гуляева и соавт. было выявлено снижение уровня кальция на 36% у пациентов с кальцинозом клапана аорты по сравнению с контрольной группой [21], что сочетается с полученными ранее данными о наличии у 25% относительного гиперпаратиреоза, у 75% недостаточности витамина D, а также сочетания этих причин у 10% пациентов [35].

По мнению С. Giachelli (1999 г.) и J. Clark-Greuel (2007 г.) формирование кальциноза клапана аорты является частным случаем эктопической кальцификации. Взаимосвязь с нарушениями костного обмена изучалась на примере заболеваний с системным нарушением кальциевого обмена и

метастатическим кальцинозом сосудов и мягких тканей (болезнь Педжета, хроническая почечная недостаточность, охроноз, онкологическая патология и др.), что позволило включить их в перечень потенциальных этиологических факторов развития кальциноза клапана аорты [106, 110, 126, 135]. В других же исследованиях не было выявлено взаимосвязи нарушений минерального обмена с формированием кальциноза аортального клапана.

### ***Инфекционная теория***

Имеются немногочисленные и противоречивые публикации, посвященные возможной роли инфекционных агентов в развитии кальциноза клапана аорты. Определенные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, CMV, *Helicobacter Pylori*) могут поддерживать в организме хроническое вяло текущее воспаление, на фоне которого реализуется кальциноз. Это связано с особенностями их метаболизма, антигенным сходством, повышенным сродством к эндотелию, а также способностью модулировать иммунный ответ [62]. Считается, что под действием первичного повреждения в виде бактериальной или вирусной инфекции эндотелий экспрессирует цитокины (ИЛ-1, фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), IFN-1), хемокины (ИЛ-8), факторы роста. Затем к участкам эндотелия с повышенной адгезивностью прикрепляются Т-лимфоциты и моноциты, которые потом перемещаются в субэндотелиальное пространство. Моноциты дифференцируются в макрофаги, которые захватывают окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и трансформируются в пенистые клетки [62]. Окисленные ЛПНП инициируют локальную воспалительную реакцию, которая в свою очередь способствует развитию дисфункции эндотелия. Таким образом, персистирующая инфекция запускает каскад иммунопатологических процессов, итогом которых является повышенный синтез провоспалительных цитокинов, свидетельствующий о системном воспалении [8]. Также патогенные микроорганизмы могут оказывать непосредственное влияние на эндотелий, напрямую инфицируя ткани.



Полученные J. Juhanoven и соавт. результаты 46 аутопсий позволили предположить, что персистенция *Chlamydia pneumoniae* может быть предиктором развития кальциноза клапана аорты в пожилом возрасте: микроорганизм достоверно чаще выявлялся у пациентов старше 60 лет даже при начальных признаках стенозирования [128]. *Chlamydia pneumoniae* стимулирует синтез С-реактивного белка, ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , молекул адгезии и Е-селектина. Можно предположить, что закономерное развитие воспалительных, фиброзных и кальцинирующих процессов является физиологической защитной реакцией организма на внедрение чужеродного инфекционного агента и предназначено для отграничения патологического субстрата. Однако в дальнейшем Y. Agmon и соавт. не удалось выявить взаимосвязь между повышенным титром иммуноглобулинов класса G (антихламидийные антитела) и развитием кальциноза клапана аорты [98].

## **1.2. Эндотелиальная дисфункция в развитии кальциноза клапана аорты**

В последние годы активно изучается гипотеза о том, что в основе патогенеза кальциноза клапана аорты лежит реакция на повреждение с признаками эндотелиальной дисфункции, активной воспалительной реакцией и нейрогуморальной активацией [20, 34].

В 2001 году И.В. Егоровым впервые в отечественной литературе выдвинута новая теория – при кальцинозе полулуний аортального клапана развивается активное асептическое воспаление с образованием пластинчатой костной ткани (в том числе иногда с признаками функционирующего костного мозга) [25]. Также был предложен термин кальцинированный аортальный стеноз (КАС) – «это результат генетически детерминированного иммунноопосредованного воспалительного процесса в створках аортального клапана, приводящего, как

правило, после 60 лет к патологическому фиброзированию и/или эктопической оссификации в них, при которых уплотнение и кальциевое (гидроксиапатитовое) утяжеление створок приводит к формированию обструкции выносящего тракта без первичного формирования комиссуральных сращений» [75].

Помимо вышеперечисленных причин вторичная петрификация клапана аорты встречается при врожденном двустворчатом клапане (у 0,5-1% новорожденных) [100], у пациентов с хронической почечной недостаточностью [134] и на фоне хронического гемодиализа [75, 154]. Двустворчатый аортальный клапан вследствие структурно-функциональной неполноценности испытывает повышенную гемодинамическую нагрузку: турбулентный кровоток травмирует эндотелиальную выстилку створок, что постепенно приводит к преждевременному отложению на них солей кальция, затем фиброзу и сужению отверстия аортального клапана [40, 146]. Двустворчатый аортальный клапан является частой причиной стенозирования клапана у пациентов 60-75 лет, а 30-50% проводимых оперативных вмешательств на клапане аорты приходится именно на бicuspidальный аортальный клапан [131].

Суммируя результаты проведенных исследований, по праву можно считать проблему кальциноза клапана аорты одной из современных и актуальных тем как кардиологии, так и клинической медицины в целом. Частая встречаемость, неблагоприятный прогноз при естественном течении заболевания и высокая преждевременная летальность пациентов с данной патологией требуют проведения углубленных исследований. Изучение липидного обмена, определение показателей иммунного воспаления, диагностика персистенции патогенных микроорганизмов позволят приблизиться к пониманию механизмов развития и прогрессирования кальцификации клапанного аппарата сердца у лиц пожилого и старческого возраста и определить эффективные подходы к профилактике, своевременной диагностике и разработке методов консервативного лечения. К сожалению, ни одна из существующих ныне теорий оказалась не способна подробно описать происходящие в аортальном клапане

изменения и, следовательно, выработать мишени для профилактики и терапевтического лечения [15].

### 1.2.1 Общие понятия об эндотелии

Эндотелий – это метаболически активный тонкий монослой эпителиальных клеток мезенхимального происхождения [71], выстилающий все элементы сосудистого русла, клапанного аппарата и полости сердца изнутри [20, 81], отличается особой уязвимостью в связи с нахождением на границе между циркулирующей кровью и тканями организма [82]. Является динамической системой, самым «крупным органом» человеческого организма, который также называют «сердечно-сосудистым эндокринным органом, осуществляющим связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [71] за счет большого количества выделяемых в кровь вазоактивных веществ, регулирующих местные процессы гемостаза, пролиферации, сосудистый тонус [12, 59]. По современным представлениям, эндотелий является крупнейшим паракринным органом, диффузно рассеянным по всем тканям [81].

Эндотелий является основным компонентом сосудистой стенки и структур сердца. Наиболее важными качествами эндотелия являются антиатерогенные свойства, также участвует в ингибировании адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, напрямую участвует в регуляции сосудистого тонуса и процессов клеточного роста, поддержании стабильной структуры сосудистой стенки, в процессах свертывания и фибринолиза, иммунном воспалении, окислении ХС ЛПНП [20, 59].

Выделяют три основных фактора, оказывающих стимулирующее влияние на клетки эндотелия [59]:

- варьирование скорости кровотока (подъем артериального давления) [34];
- нейрогормональные воздействия (адреналин, норадреналин, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.);

- факторы, высвобождающиеся из активированных тромбоцитов (серотонин, АДФ, тромбин).

Эндотелий обладает высокой метаболической и секреторной активностью, секретирруя следующие группы веществ [20]:

1. Постоянно образующиеся и высвобождающиеся в кровеносное русло – оксид азота (NO), простациклин;

2. Аккумулирующиеся в эндотелии и высвобождающиеся из него исключительно при стимуляции/активации/повреждении (фактор Виллебранда, sP-селектин, тканевой активатор плазминогена);

3. Образующиеся только при активации эндотелия (эндотелин-1, sVCAM-1, sICAM-1, sPECAM-1, sE-селектин, ингибитор активации плазминогена);

4. Образующиеся и накапливающиеся в эндотелии (тканевой активатор плазминогена (t-PA)) или являющиеся мембранными протеинами эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C) [64, 84, 111, 123, 129, 138].

Основными функциями эндотелия являются [20]:

- создание полупроницаемого барьера для обеспечения обмена молекулами между кровью и полостями и структурами сердца;

- регуляция кровотока за счет синтеза вазоактивных веществ;

- антикоагуляция за счет тромборезистентной поверхности, влияния на экспрессию генов, участвующих в синтезе селектинов, sVCAM-1, sICAM-1, sPECAM-1;

- участие в процессах фибринолиза за счет синтеза t-PA;

- регуляция воспаления и иммунного ответа в виде секреции антигенов и ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8;

- ферментативная функция – экспрессия ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на поверхности эндотелиоцитов;

- регуляция роста клеток.

К факторам риска повреждения эндотелия можно отнести:

- гипергомоцистеинемию;

- гиперхолестеринемию;
- повышение содержания провоспалительных цитокинов [46].

В последнее время к потенциальным факторам риска развития нарушения физиологической функции эндотелия стали относить повышенный уровень гомоцистеина – серосодержащей аминокислоты, которая отсутствует в продуктах питания [86], и единственным источником которой в организме служит метионин. В плазме крови гомоцистеин подвергается окислению, происходит образование гомоцистина, смешанных дисульфидов гомоцистеина и гомоцистеин-тиолактона, обладающих токсичным действием на клетки эндотелия, а также приводит к образованию свободных радикалов. Гомоцистеин способствует эндотелиальной дисфункции за счет инициации и усиления синтеза ИЛ-6, активации и адгезии воспалительных клеток, ускорения деления гладкомышечных клеток [9], синтеза коллагена, а также за счет угнетения антитромботической функции эндотелиоцитов. Также параллельно происходит окисление ХС ЛПНП и повреждение эндотелиоцитов, что приводит к снижению синтеза сульфатированных гликозаминогликанов и NO, снижению его биодоступности. Имеются научные подтверждения тому, что гомоцистеин повышает агрегационную способность тромбоцитов, нарушает нормальную функцию тканевого активатора плазминогена за счет блокирования его связывания с клетками эндотелия, стимулирует V, X и XII факторы свертывания, а также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов (антитромбин III и протеин C), за счет чего повышается активность тромбина [47]. Гомоцистеин способствует повышению проницаемости эндотелия для ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, их окислению, что приводит к ремоделированию поверхности эндотелия, развитию местного атеросклеротического процесса, формированию кальциноза клапана аорты [111]. При накоплении липидов в интиме сосудов нарушается синтез NO, что в свою очередь ускоряет прогрессирование атеросклероза [6], а продукты метаболизма ХС ЛПНП способствуют дальнейшему замедлению выработки NO, формируя порочный круг. Оксид азота образуется из L-аргинина при участии 3-х основных ферментов: NO-синтазы – нейрональной (nNOS), эндотелиальной

(eNOS) и индуцибельной (iNOS) [12, 48]. R.N. El Assaoui и соавт. в своем исследовании на лабораторных мышах показали, что дефицит eNOS приводит к ускорению отложения солей кальция в полулунных клапанах аорты, а также наблюдается увеличение удельного веса коллагена 3-го типа [20, 114].

В настоящий момент одной из наиболее распространенных и научно обоснованных гипотез развития кальциноза клапана аорты является ответ на повреждение, в основе которого лежит активный клеточно-гуморальный процесс с признаками нарушений физиологической функции эндотелия и асептического воспаления [21, 153]. Особая роль отводится окисленным ЛПНП и предполагаемой активации оксидативного стресса, в результате которого образуются свободные радикалы (перекись водорода и супероксид) [17, 124, 144], которые также участвуют и в обновлении клеточных мембран [1]. В 2008 году J.D. Miller и соавт. впервые продемонстрировали проостеогенную роль радикалов кислорода при кальцинозе клапана аорты. В фибробластах и гладкомышечных клетках сосудов перекись водорода вызывает активацию остеогенных Cbfa1/Runx2 и Msx2/Wnt сигнальных каскадов [100], которые в свою очередь способствуют минерализации клапанов [17]. Также обнаруженные Н.И. Гуляевым и соавт. патоморфологические изменения в створках клапанов аорты (изменение структуры фибробластов, миелиноподобные включения, пенистые клетки) позволяют предположить высокую активность процесса перекисного окисления липидов, а, следовательно, и выраженного воспаления [17].

По данным иммуногистохимических исследований пусковым моментом в развитии кальциноза клапана аорты является асептическое воспаление, приводящее к разрушению внеклеточного матрикса и кальцинозу [3]. На начальных стадиях кальцификации в субэндотелиальном и фиброзном слое определяются окисленные ЛПНП, АПФ и ангиотензин II. При гистологическом исследовании клапанов, удаленных во время хирургических вмешательств, выявляются активные воспалительные инфильтраты, состоящие их Т-лимфоцитов, макрофагов, цитокинов, липидов (ЛПНП, апоА, апоВ, апоЕ), АПФ и АТ II, медиаторов, стимулирующих кальцификацию [56].

Большое внимание в настоящее время уделяется исследованиям по изучению взаимосвязи ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с развитием кальциноза клапана аорты [56]. Возможным механизмом является чрезмерная активация РААС, особенно избыточная выработка ангиотензиногена II (АТ II), который вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов, следствием чего является миграция моноцитов к месту «поломки». Также АТ II регулирует экспрессию молекул внутриклеточной адгезии и E-селектина, что приводит к увеличению вероятности развития эндотелиальной дисфункции [23].

Несмотря на доказанность различий системного атеросклероза и процесса кальцификации клапана аорты, имеются общие патогенетические механизмы развития этих заболеваний [15]. По данным экспериментальных исследований, воздействие липопротеидов является одним из механизмов нарушения нормально функционирующего эндотелия, так как они играют непосредственную роль в сохранении баланса между факторами защиты и повреждения, развитии эндотелиальной дисфункции [18]. Основной транспортной формой липидов являются липопротеиды, в составе которых холестерин, триглицериды и фосфолипиды находятся в связи с белками – апопротеинами. Все липопротеиды состоят из центральной части («ядра»), которая содержит нерастворимые в воде липиды (эфир холестерина, триглицериды, жирные кислоты), и оболочки, которая состоит из апопротеинов и водорастворимых липидов (неэстерифицированного холестерина и хиломикрон) (Рисунок 1).

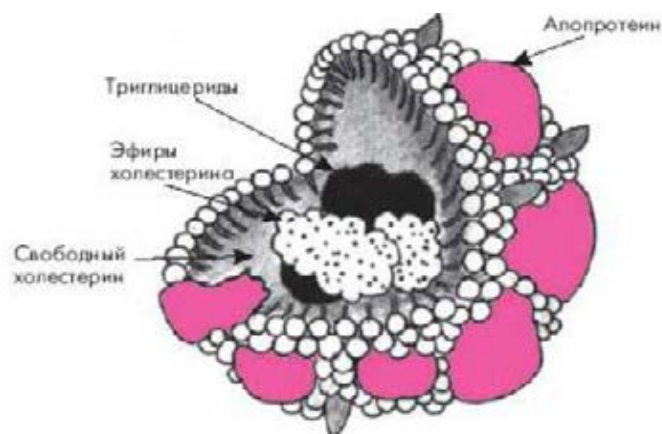


Рисунок 1 - Строение липопротеида [72]

Молекулы апопротеинов имеют неполярный гидрофобный (связан с липидами) и полярный гидрофильный участок (обращен к плазме крови), который образует связи с молекулами воды. Таким образом, липопротеиды обладают одновременно и водорастворимыми, и жирорастворимыми свойствами [72]. Частицы ХС ЛПВП, хиломикрон и ХС ЛПОНП, основной составляющей частью которых являются аполипопротеины А-1 и С-II, отвечают за обратный захват холестерина. Аполипопротеин А-1 (АпоА-1) участвует в транспортировке холестерина к печени в составе ХС ЛПВП, имеет противовоспалительные и антиоксидантные свойства [18], а также является активатором фермента, участвующего в реакции этерификации холестерина [84]. Аполипопротеины В и Е, входящие в состав оболочки ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, распознаются рецепторами гепатоцитов, осуществляющих захват, поглощение и дальнейшую утилизацию атерогенных фракций липидов. АпоВ-48 синтезируется кишечником в небольшом количестве, АпоВ-100 является ключевым протеином плазмы крови и синтезируется печенью [72].

Как известно, метаболизм ХС ЛПНП может происходить двумя путями:

- захват ХС ЛПНП специфическими рецепторами гепатоцитов, имеющими тропность к апопротеинам В и Е, которые входят в состав оболочки ХС ЛПНП, дальнейшее поглощение гепатоцитами и гидролиз с образованием свободного ХС, белка и жирных кислот, которые затем подвергаются утилизации клетками; данный путь в норме преобладает;

- свободно-радикальное перекисное окисление липидов (свободные радикалы синтезируются активированными макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов, эндотелиоцитами), в результате чего образуются модифицированные (окисленные) ЛПНП, которые не участвуют в дальнейшем физиологическом пути утилизации, так как не распознаются В- и Е-рецепторами гепатоцитов. Макрофаги захватывают окисленные ЛПНП, происходит трансформация в пенистые клетки, которые вызывают повреждение и нарушение функции эндотелия [72].



Лишь модифицированные (в том числе минимально окисленные) липопротеиды обладают атерогенными свойствами и высокой цитотоксичностью, что приводит к интенсивной воспалительной реакции с запуском патологической цепи выработки интерлейкинов, молекул межклеточного взаимодействия, факторов роста, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции при кальцинозе клапана аорты [33]. Таким образом, модифицированные липопротеиды провоцируют нарастание хронического иммунного воспаления в виде цитокинемии.

Провоспалительные цитокины (интерлейкины 1 и 6, ФНО- $\alpha$ , трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  и др.) – это белковые молекулы, которые вырабатывают в основном клетки иммунной системы (макрофаги) чаще всего под воздействием микробных компонентов или их продуктов, связываются с рецепторами на других макрофагах, лимфоцитах и эндотелиоцитах. Семейство интерлейкинов включает более 18 регуляторных пептидов. Главной их функцией является усиление притока лейкоцитов из крови в очаг повреждения. Цитокины имеют относительно короткий период полураспада, но за это время способны вызывать эффект увеличения концентрации в плазме других маркеров системного воспаления (фибриноген, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А). Избыточный синтез цитокинов можно считать свидетельством неспецифического системного воспалительного ответа на повреждение [11, 80], гиперцитокинемия способствует активации эндотелия и последующей экспрессии молекул межклеточной адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и активно самостоятельно участвуют в продукции ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), выполняя иммунорегуляторную функцию [28, 81].

В некоторых экспериментальных моделях выявлена способность цитокинов подавлять активность монооксигеназ печени, что приводит к нарушению ее метаболизирующей функции [62]. Цитокины усиливают синтез общего холестерина и способствуют снижению катаболизма холестерина в печени. ИЛ-6 повышает уровень триглицеридов и холестерина [62]. Окисленные ЛПНП инициируют образование ИЛ-8, степень выработки которого прямо

пропорциональна степени окисления ЛПНП. Также ИЛ-8 значительно повышает атерогенность окисленных ЛПНП за счет активации их захвата макрофагами с образованием пенистых клеток.

ИЛ-6 продуцируется лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, клетками эндотелия; его уровень регулируется генетическими механизмами. Увеличение концентрации ИЛ-6 способствует синтезу остеопонтинина – секреторного сиалопротеина, который считается основным регулятором процессов оссификации и внекостной кальцификации. Таким образом, можно построить предположение об участии ИЛ-6 в процессах минерализации внеклеточного матрикса клапана аорты [3]. Потенциальными источниками ИЛ-6 могут быть макрофаги, именно они, возможно, способствуют образованию гидроксиапатитов в створках аортального клапана и дальнейшей кальцификации [3]. ИЛ-6 играет двойную роль в процессе воспаления: является и типичным провоспалительным цитокином, и оказывает противовоспалительное действие, угнетая синтез других провоспалительных цитокинов. Известно, что ИЛ-6 вырабатывается несколько позже остальных цитокинов, в дальнейшем имея способность подавлять их образование, в связи с чем иногда описывается как цитокин, имеющий функцию завершения воспалительной реакции [37].

Многие годы проводятся исследования с целью определить чувствительность и специфичность данного лабораторного показателя для разработки систем стратификаций риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании FRISC-II (Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) было выявлено, что максимальная польза от ранней хирургической реваскуляризации при развитии ОКС без подъема сегмента ST наблюдалась в группе пациентов с высоким исходным уровнем ИЛ-6 [103]. Также в ряде проспективных исследований показано, что исходное повышенное содержание ИЛ-6 у практически здоровых людей в общей популяции является мощным предиктором негативных кардиоваскулярных событий. Повышенный уровень ИЛ-6 также наблюдается и при старении организма, что не позволяет на данный

момент использовать ИЛ-6 в шкалах стратификации сердечно-сосудистого риска [60].

ИЛ-8 синтезируется моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами, фибробластами. ИЛ-8 принимает участие в деградации внеклеточного матрикса сосудистой стенки за счет изменения баланса между тканевым ингибитором металлопротеиназ и матрикс-расщепляющими металлопротеиназами [127]. Является нейтрофильным хемоаттрактантом, способствует воспалительной инфильтрации тканей.

ФНО- $\alpha$  вырабатывается макрофагами, эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками, совместно с ИЛ-1 и интерферон- $\gamma$  стимулирует синтез ИЛ-6, который является основным инициатором синтеза СРБ гепатоцитами [12].

Белки острой фазы – это белки с прямым или опосредованным бактерицидным/бактериостатическим действием, медиаторы воспаления, хемоаттрактанты, синтез которых растет в печени в острый период воспаления (С-реактивный белок (СРБ), амилоид А и Р, антитромбин III, ингибитор С-1-эстеразы, фракция комплемента С3, церулоплазмин, трансферрин, гаптаглобулин, плазминоген и др.) Повышенные концентрации в крови белков острой фазы является маркером острого воспаления [91]. Особое место в ряду воспалительных биомаркеров занимает СРБ (или "высокочувствительный С-реактивный пептид» (вчСРП)) [37]. С-реактивный белок – это полипептид с молекулярной массой в 120 кДа, который активирует систему комплемента, нарушает физиологические функции тромбоцитов и лимфоцитов, увеличивает высвобождение цитокинов [91], вызывает экспрессию и выработку провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1) [142]. Известно, что СРБ, адсорбируясь на эндотелии, оказывает непосредственное ингибирующее влияние на функцию эндотелия [23]. Во множестве исследований показана важная роль эндотелиальной дисфункции во взаимосвязи между хроническим неспецифическим воспалением и кардиальной патологией [11, 133]. Изначально СРБ исследовался как «маркер» системного атеросклероза. Однако в дальнейшем

было показано, что СРБ может обладать прямым провоспалительным действием и способствовать инициации и прогрессированию атеросклеротических повреждений [157]. Являясь показателем неспецифического воспаления, изучался в ряде крупных эпидемиологических исследований. На основании результатов этих работ, свидетельствующих о неблагоприятном клиническом прогнозе при повышенном уровне СРБ, данный белок был включен в критерии, по которым проводится стратификация риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12, 24, 132]. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (АНА) уровень высокочувствительного СРБ  $<1$  мг/л указывает на низкий риск развития ССЗ; 1-3 мг/л – на средний риск ССЗ; более 3 мг/л – на высокий риск ССЗ [14]. Также используется при прогнозировании риска развития кардиальных осложнений при артериальной гипертензии [23], стабильной ИБС, ОКС [79], перенесенном инфаркте миокарда (ИМ), метаболическом синдроме [60, 157]. Наибольшее повышение СРБ (также как и ИЛ-6, и ИЛ-8) отмечается у пациентов с нестабильными бляшками и у пациентов с острым инфарктом миокарда [37, 79]. Следует учитывать, что в зависимости от уровня в сыворотке крови СРБ отражает две стороны воспалительного процесса. Так, при содержании  $>10$  мг/л СРБ является показателем острого инфекционного процесса, при уровне  $<10$  мг/л отражает вяло текущее воспаление (например, при атеросклерозе) [27].

В исследовании О.В. Андроповой и В.Н. Анохина (2006 г.), включавшем 85 пациентов с кальцинозом клапана аорты (в т.ч. с признаками стенозирования), выявлен более высокий уровень СРБ по сравнению с пациентами с интактным клапаном, в связи с чем было выдвинуто предположение о роли воспаления в формировании патологии клапана аорты [3]. По данным М.Е. Ядрова (2008 г.) также отмечалось повышение уровня С-реактивного белка при формировании стеноза клапана аорты [36].

Интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ) состоит из 143 аминокислотных остатков и образуется при отщеплении от пропептида сигнального участка из 23 аминокислот, вырабатывается активированными Т-лимфоцитами. Под действием интерферона-гамма фибробласты створок аортального клапана экспрессируют

HLA-DR антиген на собственные мембраны, что приводит к усилению выработки коллагена, синтезу маркеров гладкомышечных клеток  $\alpha$ -актина и десмина, развитию интерстициального фиброза [47]. Также интерферон-гамма регулирует процессы иммунного воспаления, перекисного окисления, клеточного апоптоза, ингибирует деление миоцитов, принимая непосредственное участие в формировании неоинтимы и атеросклеротических бляшек. Интерферон-гамма является ключевым проатерогенным цитокином, биологические эффекты которого связаны с системным воспалительным влиянием. Это реализуется путем стимуляции эндотелия, последующей выработки провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, усиление продукции активных форм кислорода в макрофагах [30]. В доступной литературе найдены данные о повышенном содержании IFN- $\gamma$  при генерализованном атеросклерозе, что, по мнению авторов, свидетельствует об иммунновоспалительной активации. Известно, что одновременное повышение уровня ИЛ-8 и IFN- $\gamma$  оказывает взаимопотенцирующий эффект на процесс иммунного воспаления.

### **1.2.2 Проллиферативная активность эндотелия**

Ангиогенез, васкулогенез и артериогенез (так называемые процессы неоваскуляризации), естественным биологическим стимулом для которых является гипоксия или ишемия, могут охарактеризовать пролиферативную способность эндотелия.

Семейство VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор развития сосудистого эндотелия) является гликопротеидами, главным источником которых служат гладкомышечные клетки, выработка стимулируется ИЛ-6. Обладает наибольшей ангиогенной активностью, повышенное содержание может свидетельствовать о воспалительном процессе [74]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста первоначально был открыт как сосудистый фактор проницаемости (VPF), в дальнейшем было показано, что он оказывает митогенные эффекты

исключительно на клетки эндотелия (VEGF). Во время гипоксии происходит активация промотора гена VEGF, который индуцирует его экспрессию. Гликопротеин VEGF-1 (VEGF-A) содержит 4 изоформы, каждая из которых содержит разное количество аминокислот – VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189, VEGF-206 [15]. Несоответствие баланса между ангиогенезом и потребностями организма часто приводит к развитию патологических процессов, в том числе у пациентов с кальцинозом клапана аорты нарушен процесс регуляции ангиогенеза [138].

### 1.2.3 Адгезивные свойства эндотелия

Ранний воспалительный ответ начинается с миграции лейкоцитов в очаг повреждения с последующей их активацией (Рисунок 2):

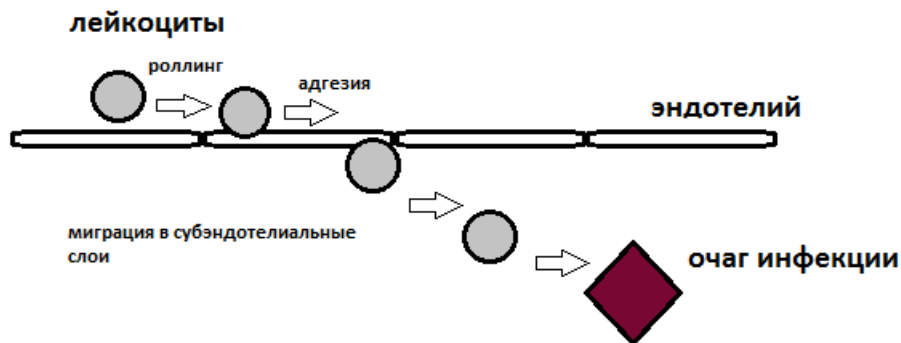


Рисунок 2 - Схема взаимодействия лейкоцитов с клетками эндотелия при формировании раннего воспалительного ответа

Движение лейкоцитов в очаг повреждения стимулируется провоспалительными цитокинами, а опосредуется молекулами адгезии, которые находятся на поверхности лейкоцитов и клеток эндотелия. Под действием цитокинов на эндотелиоцитах появляются адгезионные молекулы для нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, а также происходит продукция хемокинов, что обеспечивает прочную адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия.

Рост содержания провоспалительных цитокинов в циркулирующей крови вследствие системной активации клеток иммунной системы вызывает экспрессию селектинов на поверхности эндотелиоцитов, нейтрофилов и моноцитов, что приводит к адгезии лейкоцитов к клеткам эндотелия [24]. В свою очередь, эндотелиоциты высвобождают флогены-хемоаттрактанты и вместе с активированными лейкоцитами запускают острую воспалительную реакцию в органах и тканях, удаленных от первоисточника воспаления [91].

Ключевым этапом аккумуляции лейкоцитов является их адгезия (*лат. adhaesio – прилипание*) к клеткам эндотелия, которая зависит от наличия и содержания на поверхности эндотелиоцитов и нейтрофилов эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ) – селектины, интегрины [91]. Основным регулятором процесса адгезии является сам эндотелий. В норме он представляет собой неадгезивную поверхность, клеточные элементы крови скользят вдоль него [65]. Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии: вначале происходит так называемый роллинг - быстрое прокатывание лейкоцитов вдоль эндотелия, которое осуществляется с участием селектинов. В результате усиления адгезионной активности процесс роллинга замедляется, увеличивается продолжительность взаимодействия лейкоцитов с эндотелием и медиаторами воспаления, и начинается вторая стадия - стадия плотной адгезии и дальнейшего проникновения в подлежащие слои (за счет интегринов) [37, 91, 117]. Чрезмерная экспрессия молекул адгезии является показателем нарушенной функции эндотелия [65, 70].

Селектины – это группа трансмембранных молекул межклеточной адгезии, которые экспрессируются эндотелиоцитами, имеющие от 2 до 9 повторов комплемент-регуляторных белков, домен эпидермального фактора роста (EGF) и N-концевой лектиновый домен. Р-селектин, Е-селектин и L-селектин являются наиболее изученными, представляют собой тканевые лектины, имеющие сродство к концевым остаткам маннозы, для связывания которых обязательно наличие ионов кальция. Экспрессию Е-селектина индуцируют провоспалительные цитокины ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  [53]. Основной функцией селектинов является

распознавание и связывание углеводных соединений (гликоконъюгатов) на поверхности нейтрофилов [91].

P-селектин, E-селектин и L-селектин являются ключевыми представителями семейства адгезионных молекул, обеспечивающими прекращение движения лейкоцитов с током крови, «прилипание» их к эндотелию, а затем их собственно трансэндотелиальную миграцию в ткани [92].

L-селектин (sL-selectin, sDC62L, sLECAM-L, лейкоцитарный) – гликопротеин, который экспрессируется на лимфоцитах, моноцитах и других миелоидных клетках; опосредует эффект «катящихся» нейтрофилов, что приводит к их накоплению в зоне воспаления.

Растворимый P-селектин (sP-selectin, CD62, PADGEM, GMP-140, тромбоцитарный), имеющий молекулярную массу 190 kDa, содержится в тельцах Вейбеля-Паладе эндотелиоцитов и  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и выделяется в кровь при стимуляции эндотелия тромбином, гистамином или другими медиаторами воспаления. Является тромбовоспалительной молекулой, одновременно участвующей и в воспалительных процессах, и в гемостазе [87]. Не всегда представляется возможным лабораторное выявление P-селектина в сыворотке крови, принимая во внимание довольно быструю динамику его появления и исчезновения на поверхности эндотелия. Высокое содержание P-селектина выявляется в острую стадию воспаления [65]. Имеются данные, что повышенный уровень P-селектина, вызванный чрезмерным накоплением нейтрофилов на поверхности поврежденного эндотелия, лабораторно определяется при многих воспалительных процессах, а также может использоваться для оценки риска развития ОКС, осложнений после проведения чрескожных коронарных вмешательств (рестеноз, тромбоз) [87].

Растворимый E-селектин (sE-selectin, ELAM-1, эндотелиальный) – адгезивная молекула, гликопротеид с молекулярной массой 115 kDa, выявляется исключительно под влиянием активирующих цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$  и  $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), эндотоксина или субстанции P [29]. Довольно кратковременно экспрессируется на эндотелии (выявляется в течение часа с максимумом через 4-8 часов, в



следующие 24-48 часов отделяется от цитоплазматической мембраны и может быть выявлен в циркулирующей крови) и взаимодействует с сиалил-Lewis X-углеводными остатками. Лишь в отдельных клинических исследованиях проводилось изучение содержания и динамики E-селектина как одного из ключевых и наиболее показательных маркеров эндотелиальной функции. В работе Н.Э. Закировой и соавт., включавшей 83 пациента с хронической ИБС в виде стенокардии напряжения II-IV функционального класса (ФК) (в том числе с перенесенными в анамнезе инфарктами миокарда), было установлено, что возрастание ФК стенокардии сопровождается значительным увеличением уровня E-селектина [29]. В исследовании А.В. Ягоды и соавт. были выявлены повышенные уровни E-селектина у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма в сочетании с дисплазией соединительной ткани, что позволило предложить количественное определение данной молекулы в рамках стратификации риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма и их своевременной профилактики. Не исключалось, что повышенные концентрации E-селектина даже при отсутствии значимых аритмий могут быть маркером их потенциального развития в будущем [95].

Также молекулой межклеточной адгезии эндотелиального происхождения является VCAM-1, экспрессируется в фокусе воспаления, на тканевых макрофагах и дендритных клетках после стимуляции их ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и интерфероном [28].

#### **1.2.4 Дисфункция эндотелия**

Дисфункция эндотелия (эндотелиальная дисфункция) – прогрессирующее нарушение структуры и функции эндотелия [82], потеря способности поддерживать тонус сосудистой стенки. При сердечно-сосудистых заболеваниях вещества, которые в физиологических условиях являются вазодилататорами, при дисфункции эндотелия оказываются неспособными оказывать свое сосудорасширяющее действие, в результате чего происходит постепенное

истощение и извращение вазодилатирующей функции эндотелия, и реакцией на обычные стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация [59], а также могут приводить к спазму сосудов, повышенному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к клеткам эндотелия. В результате многочисленных исследований доказано, что дисфункция эндотелия является одним из главных звеньев патогенеза многих заболеваний (в том числе, практически всех сердечно-сосудистых заболеваний) – ИБС, ишемического инсульта, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета, хронических заболеваний печени, гестозов, аутоиммунных процессов, сепсисе и др. [13, 32, 38, 45, 59, 67]. При формировании эндотелиальной дисфункции претерпевают изменения физиологические механизмы протекции, выявляются изменения в свертывающей и противосвертывающей системах, нарушается баланс выработки вазодилататоров и вазоконстрикторов, вследствие активации и адгезии лейкоцитов происходит выработка ими протеолитических ферментов, повышающих проницаемость эндотелиального барьера. Нарушение физиологического процесса движения лейкоцитов приводит к асептическому воспалению интимы створок клапана аорты, что является дополнительным фактором риска апоптоза и пролиферации фибробластов аортального клапана, развития межклеточного фиброза [20]. По существующей в настоящее время концепции единого сердечно-сосудистого континуума при любом генезе заболевания можно обнаружить признаки эндотелиальной дисфункции [46, 90].

Также в настоящее время усиливается интерес исследователей к влиянию на функцию эндотелия возраста. Имеются сведения, что при старении организма происходит повышение содержания вазоконстрикторных и снижение концентрации сосудорасширяющих веществ [61]. Одновременно исследователями описываются структурные изменения эндотелия при старении - в результате процесса апоптоза эндотелиоциты отделяются от подлежащей мембраны и уносятся током крови в кровеносное русло, образуя участки, лишенные нормального эндотелия. Оставшиеся клетки начинают активно делиться, однако

функция их становится частично нарушенной, что играет роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [61].

В настоящий момент продолжаются дискуссии на тему того, является эндотелиальная дисфункция первичной или вторичной по отношению к формированию кальциноза клапана аорты [41, 114]. Однако большинство ученых сходятся в предположении, что инициатором кальциноза является все же дисфункция эндотелия [20, 115, 117].

Традиционно факторами риска развития дисфункции эндотелия считают гиподинамию, избыточную массу тела, мужской пол, артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность, курение, пожилой возраст, повышенный уровень гомоцистеина и маркеров воспаления, генетические факторы, хронические инфекции и др. [59, 100] При этом активно обсуждается, являются ли традиционные факторы риска самостоятельными факторами или же они находятся в ассоциативной взаимосвязи с биохимическими показателями [78, 109]. Успехи в изучении данного вопроса позволили бы помочь в определении стратегии первичной профилактики многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе кальциноза клапана аорты.

### **1.2.5 Патогенез кальциноза клапана аорты**

Полулуния аортального клапана находятся в зоне с наиболее высокими скоростными показателями движения крови, что наряду с другими факторами способствует повреждению эндотелия с обнажением субэндотелиальных структур, что приводит к формированию на этих участках кристаллических и кристаллоподобных структур [21]. К факторам риска повреждения эндотелия можно отнести гипергомоцистеинемию, гиперхолестеринемию, повышенный уровень цитокинов, изменение содержания микро- и макроэлементов (снижение уровня кальция, цинка, ванадия) и другие [20].

О роли повышенной гемодинамической нагрузки на аортальный клапан свидетельствуют следующие факторы:

- формирование порока к 60-70 годам;
- сочетание с артериальной гипертензией;
- наличие двустворчатого аортального клапана (у подавляющего большинства пациентов кальциноз формируется в раннем возрасте) [31].

При развитии кальциноза аортального клапана последовательно происходит нарушение структуры эндотелия и синтез провоспалительных цитокинов [57, 153], дистрофическая кальцификация в участках травмированного эндотелия, гибель эндотелиоцитов по механизму апоптоза, заключительным этапом является стадия оссификации с образованием «клеток кальцификации клапана» [110, 112, 137, 160] (Рисунок 3).

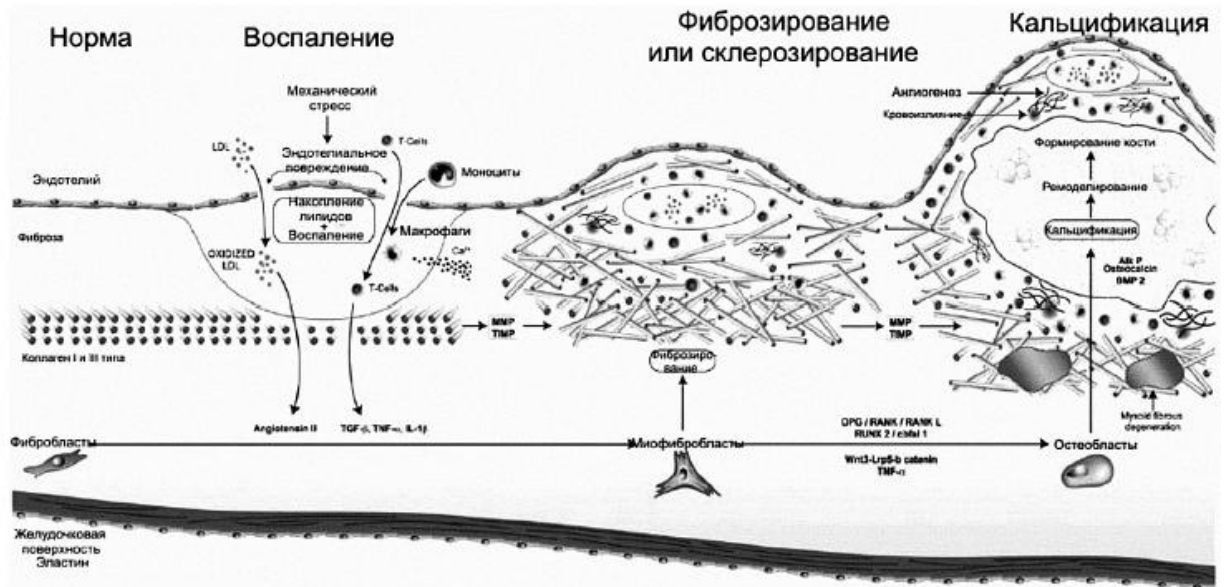


Рисунок 3 - Схема патогенеза кальцификации клапана аорты [19]

Кальций откладывается от основания створок, двигаясь по направлению к кончикам створок, вызывая ограничение их подвижности и уменьшение площади отверстия аорты без образования спаек по комиссурам [55].

Обызвествление створок аортального клапана со временем приводит к снижению присущей им эластичности, уменьшению степени их раскрытия во

время систолы желудочков и увеличению градиента давления между левым желудочком и аортой, что приводит к систолической перегрузке левого желудочка, формируется гипертрофия стенок и некоторое увеличение полости левого желудочка, что долгое время позволяет оставаться сохранной систолической функции [155]. Однако учитывая, что данный порок развивается чаще в возрасте 60-70 лет, возможности увеличения массы миокарда в этой популяции довольно ограничены. Вследствие неизменного формирования диастолической дисфункции левого желудочка происходит увеличение размеров левого предсердия, в результате чего появляются нарушения сердечного ритма (в т.ч. фибрилляция предсердий). Учитывая близость ствола пучка Гиса к кальцинированному фиброзному кольцу и вовлечение его в патологический процесс, нередки случаи нарушений проводимости сердца (блокады ножек, иногда АВ-блокады). Скорость прогрессирования аортального стеноза напрямую зависит от скорости сужения аортального отверстия (чем меньше площадь отверстия, тем быстрее происходит его дегенерация и дальнейшее стенозирование) и скорости истощения компенсаторных механизмов.

### **1.3. Методы диагностики и коррекция дисфункции эндотелия**

По современным представлениям, нарушение функции эндотелия играет важнейшую роль в рамках сердечно-сосудистого континуума, является неотъемлемой частью патогенеза при практически любом кардиологическом заболевании, а также наблюдается при старении организма [50]. Таким образом, многие современные клинические исследования проводятся для поиска оптимальных методов оценки функции эндотелия (количественной и качественной) для определения потенциальных способов ее коррекции [12].

За последнюю четверть века в многочисленных научных исследованиях разрабатывались методологические подходы к оценке функции эндотелия, однако

их рутинное использование в клинической практике до сих пор далеко от внедрения. Анализ современной мировой медицинской литературы свидетельствует об отсутствии стандартизации проведения исследований для оценки функции эндотелия [57]. В настоящее время лабораторно можно определить в крови практически все известные вещества, образующиеся в эндотелии. Несмотря на это далеко не все показатели имеют сходную диагностическую и прогностическую ценность, так как многие маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД) образуются не только в клетках эндотелия. Также методом косвенной оценки функции эндотелия является определение уровня медиаторов повреждения, который коррелирует с выраженностью ЭД (гомоцистеин, асимметричный диметиларгинин, липопротеид (а), ксантинооксидаза, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 и др.) Чаще всего в каждом конкретном случае в крови присутствует множество эндотелиальных факторов, что свидетельствует об одновременно нескольких вариантах изменения функциональной активности эндотелия [93].

Условно методы оценки функции эндотелия можно разделить на неинвазивные (определение содержания молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), E- и P-селектинов, цитокинов, матриксных металлопротеиназ и др.) и инвазивные [89]. Маркеры эндотелиальной функции, выявляемые лабораторно, должны быть специфичны, прогностически значимы, а сама методика выявления должна быть обладать высокой чувствительностью, достоверностью, а также быть оправданной с точки зрения «стоимость-эффективность-значимость». Однако в настоящее время проблема стандартизации методик для раннего выявления эндотелиальной дисфункции до формирования развернутой клинической картины заболевания нуждается в активном развитии.

Возможности медикаментозной коррекции ЭД являются важной мультидисциплинарной проблемой в медицине [52, 58]. В настоящее время, несмотря на огромные успехи в изучении этиологии и патогенеза кальциноза клапана аорты, отсутствуют методы профилактики и консервативного лечения, которые могли бы

предотвратить или замедлить прогрессирование кальцинирующего процесса в полулуниях клапана. На данный момент только хирургическая коррекция (протезирование аортального клапана) является единственным эффективным методом лечения пациентов с наличием клинических симптомов заболевания, способствует улучшению качества и увеличению продолжительности жизни [136, 143, 147]. В связи с этим доминантное значение должно придаваться регулярному эхокардиографическому обследованию и активному выявлению пациентов, так как лишь появление симптомов заболевания является главенствующим в определении показаний к протезированию аортального клапана.

Выделяют немедикаментозные и медикаментозные методы коррекции эндотелиальной дисфункции [59]. В первую очередь, это модификация образа жизни в виде соблюдения гиполипидемической диеты, ежедневной физической активности и поддержания нормальной массы тела, отказа от курения [12].

Полученные данные о схожих механизмах развития и прогрессирования атеросклероза и кальциноза клапана аорты, данные об изменениях гомеостаза кальция, иммунитета должны способствовать активному поиску нехирургических методов лечения кальциноза клапана аорты, имеющих в основе профилактику эндотелиальной дисфункции и активации каскада воспалительных реакций, развитию ангиотензин-опосредованных эффектов, прогрессировании эктопической оссификации. Особый эффект можно ожидать от двух классов лекарственных препаратов: ингибиторов АПФ (иАПФ) и статинов. Основные эффекты иАПФ обусловлены их способностью предотвращать расщепление брадикинина – мощного стимулятора высвобождения эндотелийзависимых факторов релаксации (NO, простаглицлина и др.) [59] иАПФ, уменьшая толщину стенок левого желудочка, улучшают систолическую и диастолическую функции, обладают антиатеросклеротическим эффектом за счет уменьшения воспалительной инфильтрации и замедления депонирования ХС ЛПНП, за счет чего улучшаются процессы реполяризации желудочков, вследствие чего значительно снижается риск развития нарушений ритма сердца [94, 141]. В исследовании M.T. Caulfield и K.D. O'Brien доказано снижение скорости

кальцификации аортального клапана в 2-2,5 раза на фоне терапии иАПФ, в то же время показано, что даже при отсутствии влияния иАПФ их прием не оказывал неблагоприятного влияния на естественное течение заболевания.

В некоторых ретроспективных исследованиях было отмечено замедление скорости стенозирования аортального клапана на фоне рутинного назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, имеющих плейотропные противовоспалительные свойства [101, 151]. Установлено, что при регулярном приеме индивидуально подобранной дозы статинов улучшение эндотелиальной функции происходит гораздо раньше, чем нормализация липидного спектра [12]. Статины способствуют синтезу NO за счет повышения активности eNOS и угнетения выработки кавеолина-1 в эндотелиоцитах; уменьшают образование супероксида кислорода; также способствуют снижению уровня СРБ и молекул клеточной адгезии, что способствует повышению секреции оксида азота. Также изучается вопрос комбинированной терапии статинами совместно с антагонистами ангиотензина II и ингибиторами цитокинов [130]. В эксперименте на кроликах было показано замедление темпов кальцификации аорты при назначении гиполипидемического препарата растительного происхождения – поликозанола, особенно в комбинации с пентоксифиллином [116].

К настоящему времени завершено 4 рандомизированных проспективных плацебо-контролируемых исследования, в которых изучалось влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на профилактику и лечение аортального стеноза: SALTIRE (аторвастатин), SAES (симвастатин), ASTRONOMER и RAAVE (розувастатин). Было показано, что, несмотря на уменьшение системного воспаления и снижение концентрации ХС ЛПНП, терапия статинами не влияла на формирование и прогрессирование процесса кальцификации [76, 100, 109]. Однако многие практикующие врачи в настоящее время рекомендуют лечение статинами при сопутствующем наличии гиперхолестеринемии или ИБС [148, 151], несмотря на данные об отсутствии эффекта на развитие и прогрессирование кальциноза клапана аорты. В последние годы активно изучается регулятор экспрессии рецепторов ЛПНП – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9



(PCSK9), подавление активности которой могло быть стать важным фактором для снижения содержания атерогенных фракций холестерина, а также повышения эффективности статинов [43, 139].

Также изучаются препараты, направленные на улучшение всасывания кальция и замедление костной резорбции (бифосфонаты), на замедление минерализации структур аортального клапана (моноклональные антитела к тенасцину-С) [57]. Кроме того, имеются данные о замедлении прогрессирования эктопической кальцификации на фоне назначения фитоменадиона, являющегося синтетическим водорастворимым аналогом витамина К [105].

К сожалению, даже единственный хирургический способ коррекции выраженного кальциноза клапана аорты – протезирование – не решает проблему нарушенных биохимических процессов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2019 годы в лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». В рамках диссертационной работы проводились следующие этапы:

1. На первом этапе выполнена оценка эхокардиографических исследований (аппарат «Toshiba Aplio 300» (Япония)) пациентов 60 лет и старше, проходивших обследование и лечение в кардиологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница №26» в 2016-2019 годы (n=2550, 1420 мужчин и 1130 женщин, средний возраст  $70,3 \pm 7,5$  лет). Были включены пациенты с гипертонической болезнью, нарушениями ритма сердца, стабильной ИБС, варикозной болезнью вен нижних конечностей, атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. 38 пациентов, у которых определялись признаки кальциноза клапана аорты, были включены в основную группу. Группу контроля составили 40 сопоставимых по возрасту и полу пациентов, не имевших признаков кальциноза клапана аорты по данным трансторакального эхокардиографического исследования и не имевших критериев исключения.

2. На втором этапе помимо проведения клинического анализа крови, определения основных биохимических показателей, общего анализа мочи, у всех пациентов в обеих группах исследован цитокиновый профиль (ИЛ-6, ИЛ-8), определено содержание маркеров межклеточной адгезии (регуляторы адгезии sP-селектин (молекула межклеточного взаимодействия) и sE-селектин (молекула-1 эндотелиально-лейкоцитарной адгезии)), маркера ангиогенеза

(васкулоэндотелиальный фактор роста VEGF-A), интерферона-гамма. При анализе липидного спектра у всех пациентов в обеих группах оценивалось содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), содержание аполипопротеинов АпоА-1 и АпоВ-100, а также их соотношение. Всеми пациентами, включенными в исследование с применением единых критериев отбора, подписано информированное согласие на участие.

Лабораторные методы исследования выполнялись на базе АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и СПб ГБУЗ «Городская больница №26».

***Критерии включения в исследование:***

1. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
2. Возраст от 60 до 89 лет включительно;
3. Наличие эхокардиографических признаков кальциноза клапана аорты (без признаков стенозирования аортального клапана);
4. Отсутствие критериев исключения.

***Критерии исключения:***

1. Наличие эхокардиографических критериев стенозирования клапана аорты (скорость кровотока  $> 2,0$  м/с, средний градиент  $> 20$  мм рт.ст., площадь отверстия  $< 2,0$  см<sup>2</sup>);
2. Заболевания крови, злокачественные новообразования (текущее/анамнез);
3. Синдром печеночно-клеточной недостаточности;
4. Ревматическая болезнь сердца (текущее/анамнез);
5. Диффузные заболевания соединительной ткани (в том числе двустворчатый аортальный клапан);
6. Острый коронарный синдром;

7. Ранний послеоперационный период при реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование, чрескожные коронарные вмешательства);
8. Терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы;
9. Терапия гормональными препаратами;
10. Терапия противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами (глюкокортикоиды, нестероидные препараты);
11. Отказ пациента от включения в исследование.

Все пациенты не получали гиполипидемическую терапию как минимум в течение двух месяцев, предшествовавших включению в исследование. Всем пациентам, включенным в исследование, назначалось лечение, основанное на действующих международных рекомендациях согласно текущему заболеванию.

## **2.2. Лабораторные методы исследования**

Забор венозной крови осуществлялся натощак в асептических условиях из локтевой вены по стандартной методике, объем сыворотки около 10 мл. Часть образцов сыворотки хранили максимум 48 часов в замороженном состоянии при температуре  $-16^{\circ}\text{C}$ ...  $-18^{\circ}\text{C}$ .

### **2.2.1 Определение содержания цитокинов**

Для определения концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 применяли высокочувствительную тест-систему иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА) «eBioscience, Bender MedSystems» (США-Австрия) в виде «сэндвич» варианта с использованием моно- и поликлональных антител к цитокинам; определялась концентрация антигена (Таблица 1).

Таблица 1 – Лабораторная методика для определения содержания цитокинов

	Интерлейкины	
	ИЛ-6	ИЛ-8
Метод диагностики	ИФА	
Производитель	eBioscience, Bender MedSystems (США-Австрия)	
Используемый материал	сыворотка крови	
Единица измерения	пг/мл	
Аналитическая чувствительность методики	0,03	2,0

### 2.2.2 Определение содержания молекул адгезии

Для определения концентрации молекул адгезии (селектины) методом ИФА («сэндвич» вариант) использовалась тест-система «eBioscience, Bender MedSystems» (США-Австрия) (Таблица 2).

Таблица 2 – Лабораторная методика для определения содержания молекул адгезии

	Селектины	
	sE-селектин	sP-селектин
Метод диагностики	ИФА «сэндвич вариант»	
Производитель	eBioscience, Bender MedSystems (США-Австрия)	
Используемый материал	сыворотка крови	
Единица измерения	нг/мл	
Аналитическая чувствительность методики	0,3	0,2

### 2.2.3 Определение содержания фактора роста сосудистого эндотелия

Использовался метод ИФА («сэндвич» вариант) на тест-системе «eBioscience, Bender MedSystems». Для усиления сигнала применяли системы «биотин-стрептавидин» (Таблица 3).

Таблица 3 – Лабораторная методика для определения содержания VEGF-A

Метод диагностики	ИФА
Производитель	eBioscience, Bender MedSystems (США-Австрия)
Используемый материал	сыворотка крови
Единица измерения	пг/мл
Аналитическая чувствительность методики	7,9

#### 2.2.4 Определение содержания интерферона-гамма

Для определения содержания гамма-интерферона использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов ИФА «eBioscience, Bender MedSystems» (США-Австрия) (Таблица 4).

Таблица 4 – Лабораторная методика для определения содержания интерферона-гамма

Метод диагностики	ИФА
Производитель	eBioscience, Bender MedSystems (США-Австрия)
Используемый материал	сыворотка крови
Единица измерения	Ед/мл

#### 2.2.5 Определение показателей липидного обмена

Содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ определялось с использованием автоматического биохимического анализатора «LabTaurus» (фирма-производитель "Instrumentation Laboratory S.P.A.", Италия).

Метод определения содержания ОХС – ферментативный, интенсивность окраски реакционной смеси прямо пропорциональна концентрации холестерина в пробе.

Метод определения содержания ХС ЛПВП – прямой ферментативный колориметрический, основан на избирательной солюбилизации ХС ЛПВП

детергентом. ХС ЛПВП вступает в последующие реакции с холинэстеразой, холестериноксидазой и хромогеном с образованием хинониминового красителя. Другие фракции липопротеидов (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и хиломикроны) не вступают в эти реакции вследствие адсорбции детергента на их поверхности. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации ХС ЛПВП в пробе и определяется фотометрически при длине волны 600 (570-630) нм.

Метод определения содержания триглицеридов – ферментативный колориметрический, концентрация триглицеридов в пробе напрямую связана с интенсивностью окраски реакционной смеси.

Концентрация ХС ЛПНП определялась прямым ферментативно-колориметрическим методом. Учитывая высокую корреляцию результатов прямого измерения ХС ЛПНП с расчетным методом по данным клинических исследований, в единичных случаях концентрацию ХС ЛПНП определяли по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,2)$  ммоль/л (при концентрации ТГ  $\leq 4,5$  ммоль/л) [119].

Содержание ХС ЛПОНП рассчитывалось по формуле:  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$  ммоль/л.

Коэффициент атерогенности (КА) определялся по формуле:  $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ .

Содержание аполиipoproteинов АпоА-1 и АпоВ-100 (реактивы «BioSystems», Испания) определяли иммунотурбидиметрически с использованием анализатора «Sapphire-400» (Япония) (Таблица 5).

Таблица 5 – Основные показатели липидного обмена

	Единица измерения	Референсные значения
ОХС	ммоль/л	1,5-6,2
ХС ЛПВП	ммоль/л	0,9-1,68
ХС ЛПНП	ммоль/л	0,2-4,12
ХС ЛПОНП	ммоль/л	0,2-1,2
ТГ	ммоль/л	0,2-2,3

Коэффициент атерогенности	-	0-4
АпоА-1	г/л	1,15-2,0
АпоВ-100	г/л	0,6-1,33
АпоВ-100/АпоА-1	-	<1

### 2.3 Инструментальные методы исследования – трансторакальная эхокардиография

Визуализация сердца проводилась с помощью наиболее распространенного неинвазивного диагностического метода – трансторакальной эхокардиографии с использованием стандартных сечений в В-режиме в определенной последовательности (эхокардиограф «Toshiba Aplio 300» (Япония)). Для специфических и более точных измерений размеров сердца использовался М-режим.

Аортальный клапан визуализировался в стандартных эхокардиографических сечениях, включая парастернальные сечения по длинной и короткой осям ЛЖ, апикальное 5-камерное и субкостальное сечения. Скорости трансортального потока оценивались в режиме импульсно- и постоянно-волнового доплера. Рассчитывалась площадь отверстия аортального клапана ( $\text{см}^2$ ), определялись максимальная скорость кровотока (м/с), максимальный и средний градиент давления (мм рт.ст.)

При физиологическом состоянии площадь отверстия аорты составляет 3-4  $\text{см}^2$ , створки клапана тонкие (не более 2 мм), некальцинированные и подвижные, открывающиеся в систолу на угол около 90%, трансклапанный поток является ламинарным и в систолу быстро ускоряется, достигая своей максимальной скорости <2,0 м/с, аортальная регургитация в норме отсутствует.

При кальцинозе клапана аорты в створках клапана накапливается кальций, вследствие чего при эхокардиографическом исследовании они выглядят как утолщенные гиперэхогенные образования с акустической тенью (толщина



створок превышает 2 мм), при этом не выявляется обструкция кровотока (средний градиент давления <20 мм рт.ст.), подвижность створок сохранена.

По современной классификации выделяют 3 степени выраженности кальцификации клапана аорты [77]:

- незначительная (mild) – одиночные, мелкие кальцинаты;
- умеренная (moderate) – многочисленные кальцинаты большего размера;
- выраженная (severe) – распространенная кальцификация, утолщение всех створок.

Оценка степени тяжести поражения клапана аорты проводилась на основании рекомендаций совместного руководства Европейского общества кардиологии (ESC) и Европейской ассоциации торакальной хирургии (EACTS) по диагностике и лечению болезней сердечных клапанов [97], а также 2-е издания руководства по эхокардиографии Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [156]. Степень тяжести аортального стеноза устанавливается на основании площади аортального клапана (S), максимальной скорости кровотока (V<sub>max</sub>) и градиента давления (ΔP) [54]. По данным последней версии ESC/EACTS (2017) эхокардиографическими критериями тяжелого аортального стеноза являются следующие: площадь клапана  $S < 1,0 \text{ см}^2$ , средний градиент давления  $\Delta P > 40 \text{ мм рт.ст.}$ . Площадь клапана  $S < 0,8 \text{ см}^2$  соответствует критическому стенозу [97].

В диссертационное исследование включены пациенты пожилого и старческого возраста с начальным кальцинозом клапана аорты без эхокардиографических признаков ускорения трансаортального кровотока (средний градиент давления <20 мм рт.ст.), свидетельствующих о формировании стеноза.

Спектр изменений аортального клапана, нуждающихся в дифференциальной диагностике с кальцинирующим поражением, достаточно широк: вегетации, опухоли, миксоматозная дегенерация и др. При этом необходимо проводить не только эхокардиографическое исследование, но и учитывать наличие и выраженность клинических симптомов. Так, критерием

отличия кальцинатов клапана аорты от вегетаций является наличие акустической тени, отсутствие эхокардиографической динамики и клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о наличии инфекционного процесса; вегетации в типичных случаях связаны с клапаном тонкой ножкой и двигаются независимо от клапана. При ревматическом вальвулите происходит утолщение дистального края створок аортального клапана, наблюдается повышенная васкуляризация створок, наиболее характерной чертой являются спайки комиссур клапана, которые ограничивают раскрытие створок и уменьшают площадь отверстия клапана. Фиброэластома имеет веткообразный вид и наличие ножки, клапанные створки интактны. Нитевидные образования Лэмбла – дегенеративный процесс по линии смыкания створок аортального клапана, размер  $<2$  мм, клапанная дисфункция отсутствует.

#### 2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 10.0 for Windows» в несколько этапов. Вначале проводилась проверка на нормальность распределения количественных данных с использованием критерия Шапиро-Уилка, было выделено 2 группы количественных признаков: с нормальным распределением (описывались с помощью  $M \pm m$  (где  $M$  – среднее значение признака,  $m$  – стандартная ошибка среднего)) и с распределением, отличным от нормального (описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и квартилей ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )).

Влияние заболевания на лабораторные показатели с нормальным распределением (ОХС, ХС ЛПВП, sP-селектин, АпоВ-100, АпоВ-100/АпоА-1) оценивали, используя t-критерий Стьюдента («t-тест») для независимых выборок. Сравнение двух групп с распределением, отличным от нормального (ИЛ-6, ИЛ-8, sE-селектин, VEGF-A, интерферона гамма, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, КА,

АпоА-1), проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Для визуального представления групп числовых данных строились «диаграммы размаха».

Для оценки взаимосвязи количественных показателей вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Связь принималась статистически значимой при получении уровня значимости  $p \leq 0,05$ . Значение  $p$  указывалось с точностью до трех десятичных знаков, формат « $p < 0,001$ » был выбран при уровне значимости менее 0,001.

Для оценки вероятности кальциноза клапана аорты (зависимая переменная) и анализа лабораторных предикторов заболевания (набор независимых переменных) у пациентов пожилого и старческого возраста применялся метод бинарной логистической регрессии. Вероятность кальциноза вычислялась по формуле

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}}, \quad (1)$$

где  $P$  – вероятность кальциноза клапана аорты;

$e$  – основание натурального логарифма,

$z$  – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_xX_n, \quad (2)$$

где  $b_0$  – константа;

$b_1, b_2, b_x$  – коэффициент регрессии;

$X_1, X_2, X_n$  – значение независимых переменных.

Для определения критического уровня наиболее значимого лабораторного показателя для разделения двух групп пациентов пожилого и старческого возраста применялся дискриминантный анализ. Для оценки диагностической эффективности определяемых лабораторных показателей строили ROC-кривые и определяли значения площади под кривой.

Для построения графиков, иллюстрирующих статистическую обработку данных, использовались программы Microsoft Office Excel, Statistica 10, Paint.

### ГЛАВА 3. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ КАЛЬЦИНОЗА КЛАПАНА АОРТЫ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

#### 3.1. Общая характеристика больных. Встречаемость кальциноза клапана аорты среди пациентов пожилого и старческого возраста

В период с 2016 по 2019 гг. всем пациентам от 60 до 89 лет включительно, поступающим в кардиологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская больница №26», проводилось трансторакальное эхокардиографическое исследование (n=2550, 1420 мужчин и 1130 женщин, средний возраст  $70,3 \pm 7,5$  лет). Поражение аортального клапана было диагностировано у 92 пациентов (3,6%), из них кальциноз без признаков ускорения кровотока выявлен у 38 пациентов (41,3%, в общей группе – 1,5%), аортальный стеноз легкой степени тяжести – у 47 пациентов (51,1%), умеренный аортальный стеноз – у 5 пациентов (5,4%), тяжелый аортальный стеноз – у 2 пациентов (2,2%) (Таблица 6, Рисунок 4).

Таблица 6 – Структура выявленных изменений аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста, находившихся в условиях кардиологического стационара в 2016-2019 гг.

Параметр	Кальциноз без признаков стеноза	Степень стеноза		
		Легкий	Умеренный	Тяжелый
Площадь отверстия, см <sup>2</sup>	>2,0	>1,5	1,5-1,0	<1,0
Скорость кровотока, м/с	<2,0	2,0-3,0	3,0-3,9	>4,0
Средний градиент давления, мм рт.ст.	<20	<25	25-40	>40
Число пациентов	38	47	5	2
% пациентов	41,3	51,1	5,4	2,2

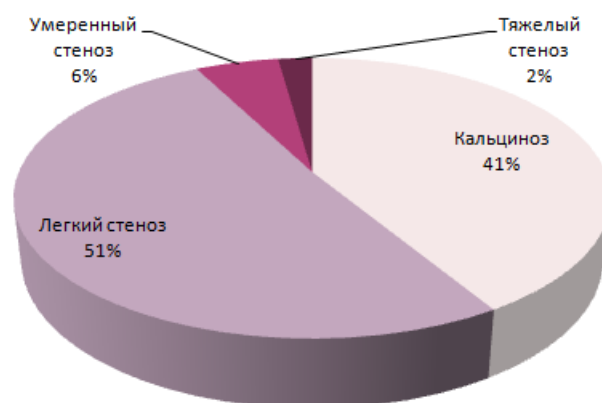


Рисунок 4 - Удельный вес степеней поражения аортального клапана среди пациентов 60 лет и старше

Основная группа диссертационного исследования составила 38 пациентов 60 лет и старше (средний возраст  $71,7 \pm 1,2$  лет), которые имели кальциноз аортального клапана без признаков ускорения кровотока по данным трансторакальной эхокардиографии. Для контроля из 2550 обследованных пациентов случайным образом была отобрана группа из 40 человек 60 лет и старше (средний возраст  $72,3 \pm 1,2$  лет), не имевших кальцинирующего поражения клапана аорты (пациенты с гипертонической болезнью, нарушениями ритма сердца, стабильной ИБС, варикозной болезнью вен нижних конечностей, атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей). По возрасту группы были однородны ( $p=0,72$ ). В каждой группе проводилось исследование сыворотки крови на уровень ИЛ-6, ИЛ-8, sP-селектина, sE-селектина, VEGF-A, интерферона-гамма, липидный спектр.

#### *Группа кальциноза клапана аорты*

В исследуемую группу было включено 38 пациентов, из них 25 мужчин и 13 женщин (65,8% и 34,2% соответственно), средний возраст составил в целом в группе  $71,7 \pm 1,2$  лет, для мужчин  $71,8 \pm 1,6$  лет, для женщин  $71,5 \pm 1,6$  лет.

Среди обследованных пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты мужчины составляли 65,8%, женщины 34,2%. В анамнезе инфаркт миокарда отмечали 19%, острое нарушение мозгового

кровообращения 4% больных. На момент включения в исследование эти пациенты не получали гиполипидемическую терапию (чаще по причине недостаточной информированности о цели приема лекарственных препаратов). Доля курящих пациентов составила 20%. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (Таблица 7).

Таблица 7. Характеристика исследуемой группы

<b>Показатель</b>	<b>Значение</b>
Возраст, лет	71,7±1,2
Мужчины	71,8±1,6
Женщины	71,5±1,6
Пол, n (%)	
Мужчины	25 (65,8)
Женщины	13 (34,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (78,9)
Нарушения ритма сердца, n (%)	5 (13,2)
Стабильная ИБС, n (%)	7 (18,4)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	8 (21,1)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	7 (18,4)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	3 (7,9)

#### *Контрольная группа*

В группу контроля было включено 40 пациентов, не имевших кальцинирующего поражения клапана аорты, из них 26 мужчин и 14 женщин (65% и 35% соответственно), средний возраст составил в целом в группе 72,3±1,2 лет, для мужчин 72,5±1,5 лет, для женщин 71,9±2,0 года (Таблица 8):

Таблица 8. Характеристика контрольной группы

<b>Показатель</b>	<b>Значение</b>
Возраст, лет	72,3±1,2
Мужчины	72,5±1,5
Женщины	71,9±2,0
Пол, n (%)	
Мужчины	26 (65)
Женщины	14 (35)
Артериальная гипертензия, n (%)	29 (72,5)
Нарушения ритма сердца, n (%)	3 (7,5)
Стабильная ИБС, n (%)	9 (22,5)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	5 (12,5)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	7 (17,5)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	15 (37,5)

Таким образом, можно констатировать, что обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей патологии. В обеих группах преобладали пациенты с артериальной гипертензией (более 70% в каждой группе). В группе кальциноза клапана аорты доля пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных и периферических артерий была несколько больше, чем в группе контроля, и составила 57,9% (в контрольной группе 52,5%).

## 3.2. Содержание лабораторных маркеров эндотелиальной функции у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

### 3.2.1 Провоспалительные цитокины

С целью исследования содержания провоспалительных цитокинов определялась концентрация в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-8 как основных маркеров иммунного ответа (Таблица 9).

Таблица 9 – Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 (пг/мл) у пациентов с кальцинозом клапана аорты

Группы	ИЛ	Среднее содержание (M±m)	Доверительный интервал (ДИ)-95%	Медиана (Me)	Q25%	Q75%	p
Кальциноз клапана аорты n=38	ИЛ-6	2,95±0,34	2,26-3,64	2,40	1,70	3,87	0,0005
	ИЛ-8	9,84±0,84	8,14-11,55	9,05	6,40	11,60	0,007
Контрольная группа n=40	ИЛ-6	1,66±0,20	1,26-2,06	1,28	0,82	1,73	0,0005
	ИЛ-8	6,91±0,59	5,72-8,11	7,10	3,80	9,20	0,007

Установлено, что содержание ИЛ-6 было значимо выше ( $p=0,0005$ ) в группе пациентов, имеющих кальциноз клапана аорты, по сравнению с контрольной группой (2,40 [1,70; 3,87] и 1,28 [0,82; 1,73] пг/мл соответственно) (Таблица 9; Рисунок 5). Провоспалительная цитокинемия (высокий уровень ИЛ-6 и ИЛ-8) свидетельствует о непосредственной роли асептического хронического воспаления при развитии заболевания.



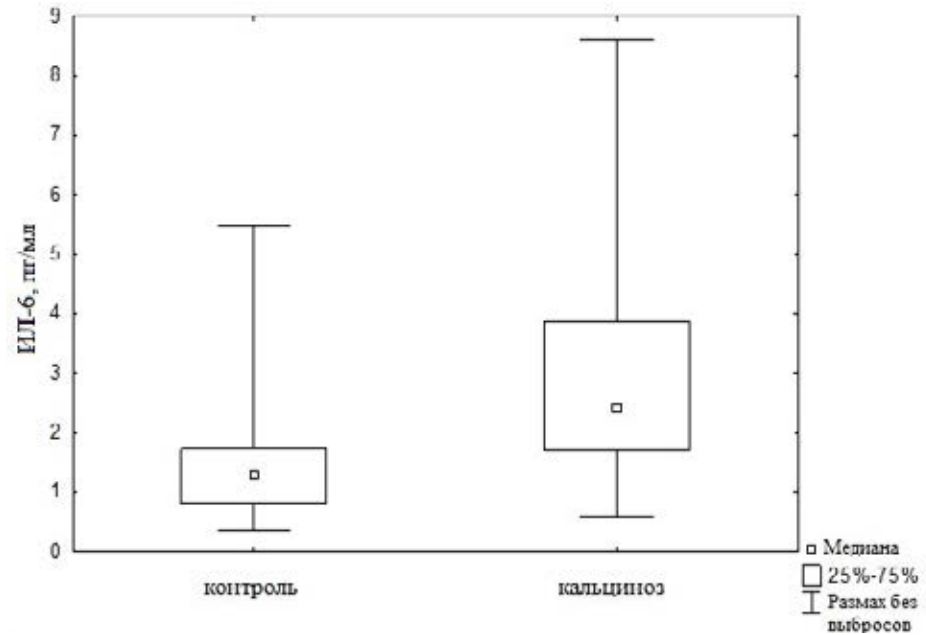


Рисунок 5 - Содержание ИЛ-6 (пг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Также значимо выше было содержание ИЛ-8 ( $p=0,007$ ) у пациентов с кальцинозом клапана аорты (9,05 [6,40; 11,60] пг/мл) по сравнению с контрольной группой (7,10 [3,80; 9,20] пг/мл) (Таблица 9; Рисунок 6).



Рисунок 6 - Содержание ИЛ-8 (пг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

### 3.2.2 Молекулы адгезии

При исследовании сывороточного содержания Е-селектина выявлено значимо более низкое содержание ( $p < 0,01$ ) среди пациентов с кальцинозом клапана аорты (46,90 [30,00; 66,50] нг/мл) по сравнению с контрольной группой (61,50 [54,75; 85,40] нг/мл) (Таблица 10; Рисунок 7), однако концентрация Е-селектина в обеих группах находится в пределах референсных значений, что может говорить об отсутствии признаков грубой дисфункции эндотелия и активации молекул адгезии в начале заболевания. Потенциальный рост концентрации Е-селектина может отмечаться при появлении признаков турбулентности кровотока.

Таблица 10 – Сывороточное содержание Е- и Р-селектинов (нг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Группы	Селектины	Среднее содержание (M±m)	Доверительный интервал (ДИ)-95%	Медиана (Me)	Q25%	Q75%	p
Кальциноз клапана аорты n=38	sE-селектин	49,32±3,62	41,99-56,65	46,90	30,00	66,50	<0,01
	sP-селектин	178,43±7,62	162,99-193,87	173,50	147,20	212,60	0,77
Контроль-ная группа n=40	sE-селектин	68,70±3,42	61,78-75,61	61,50	54,75	85,40	<0,01
	sP-селектин	181,42±6,83	167,61-195,22	183,65	159,15	202,50	0,77

На основании выявленной провоспалительной цитокинемии и содержания Е-селектина в пределах референсных значений можно предположить, что при развитии кальциноза клапана аорты имеются признаки вяло текущего хронического воспаления при отсутствии признаков грубой дисфункции эндотелия и роста концентрации молекул адгезии. Это частично объясняет тот факт, почему у большинства пациентов пожилого и старческого возраста кальциноз аортальных полулуний длительное время не трансформируется в прогрессирующее течение с развитием аортального стеноза.

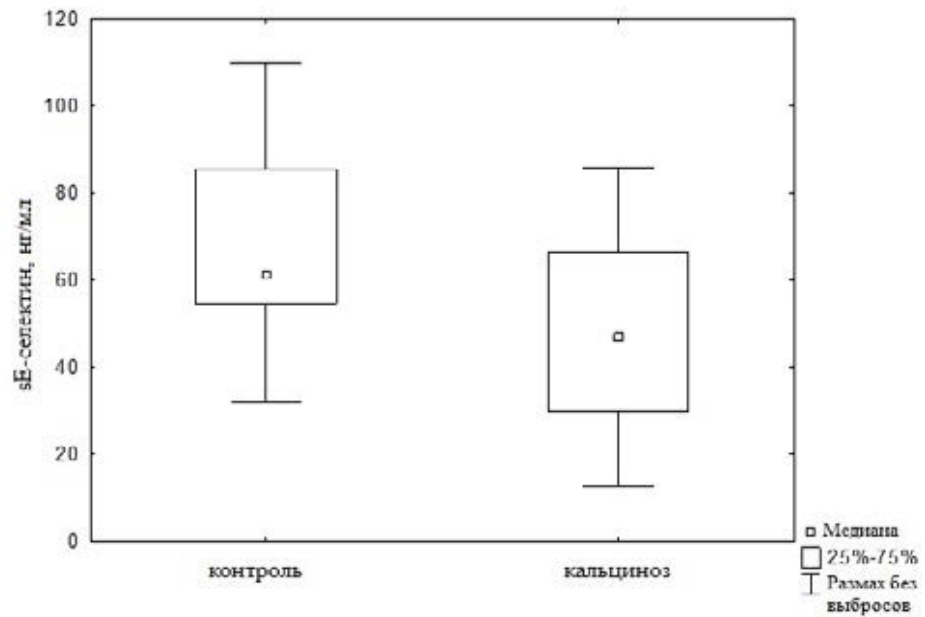


Рисунок 7 - Содержание sE-селектина (нг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

В группе пациентов с кальцинозом клапана аорты содержание sP-селектина составило  $178,43 \pm 7,62$  нг/мл, что достоверно не отличалось ( $p=0,77$ ) от содержания sP-селектина в контрольной группе –  $181,42 \pm 6,83$  нг/мл (Таблица 10; Рисунок 8).

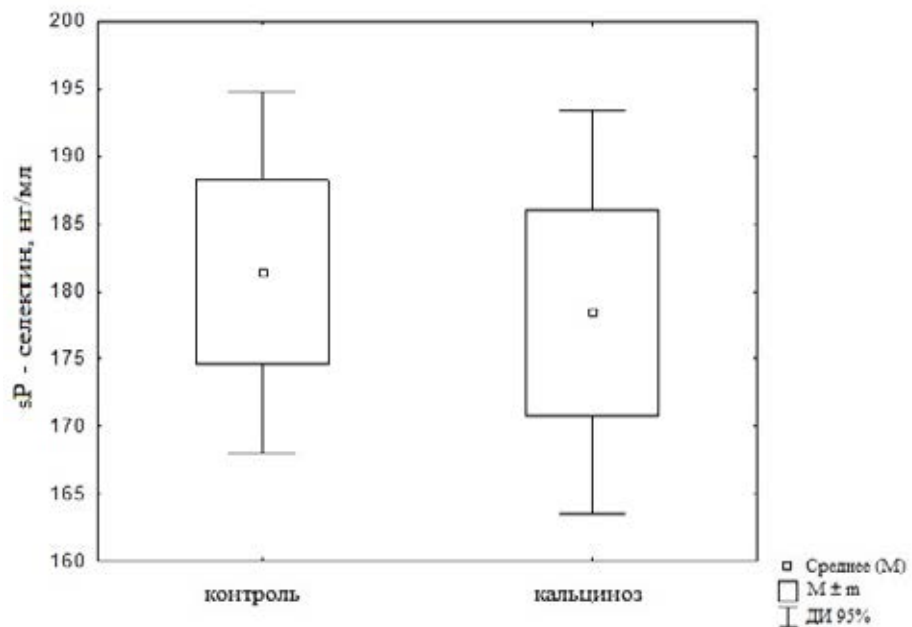


Рисунок 8 - Содержание sP-селектина (нг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

### 3.2.3 VEGF-A

Определение содержания васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A, пг/мл) используется для оценки пролиферативной активности эндотелия, так как он принимает участие в процессах восстановления эндотелия после повреждения и миграции моноцитов.

Таблица 11 - Содержание VEGF-A (пг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Группы	Среднее содержание (M±m)	Доверительный интервал (ДИ)-95%	Медиана (Me)	Q25%	Q75%	P
Кальциноз клапана аорты n=38	673,21±90,05	490,75-855,67	572,50	295,00	805,00	0,51
Контрольная группа n=40	618,20±41,80	533,64-702,76	664,50	339,00	821,50	0,51

Концентрация VEGF-A в сыворотке крови исследуемых групп была сопоставима (p=0,51): 572,50 [295,0; 805,0] пг/мл в группе кальциноза, 664,50 [339,0; 821,50] пг/мл в группе контроля (Таблица 11; Рисунок 9).

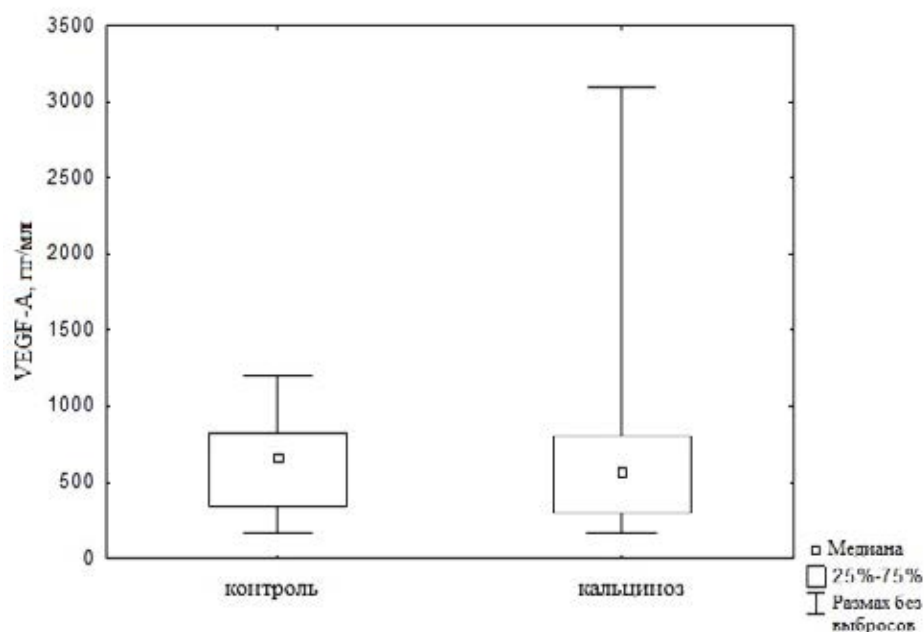


Рисунок 9 – Содержание VEGF-A (пг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

### 3.2.4 Сывороточное содержание интерферона-гамма

С целью исключения влияния острой воспалительной реакции вследствие инфекционного процесса изучено содержание интерферона-гамма и его взаимосвязь с сывороточным содержанием ИЛ-6 и ИЛ-8.

Межгрупповых различий содержания интерферона-гамма получено не было ( $p=0,48$ ): сывороточный уровень интерферона-гамма в группе пациентов с кальцинозом клапана аорты составил 2,10 [1,10; 5,0] Ед/мл, в контрольной группе содержание интерферона-гамма составило 3,00 [2,00; 4,30] Ед/мл (Таблица 12; Рисунок 10).

Таблица 12 - Содержание интерферона-гамма (Ед/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Группы	Среднее содержание (M±m)	Доверительный интервал (ДИ)-95%	Медиана (Me)	Q25%	Q75%	P
Кальциноз клапана аорты n=19	3,02±0,52	1,91-4,12	2,10	1,10	5,00	0,48
Контрольная группа n=14	3,55±0,62	2,20-4,90	3,00	2,00	4,30	0,48

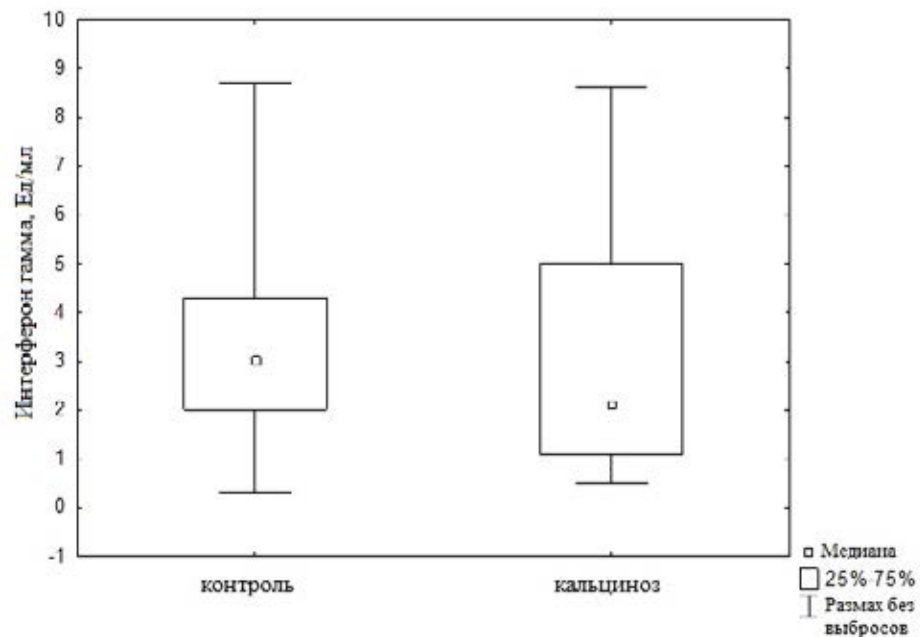


Рисунок 10 - Содержание интерферона-гамма (нг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

### 3.2.5 Взаимосвязь содержания интерферона-гамма и интерлейкинов

На представленных точечных диаграммах видно отсутствие линейной зависимости между содержанием ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона-гамма (Рисунок 11, Рисунок 12).

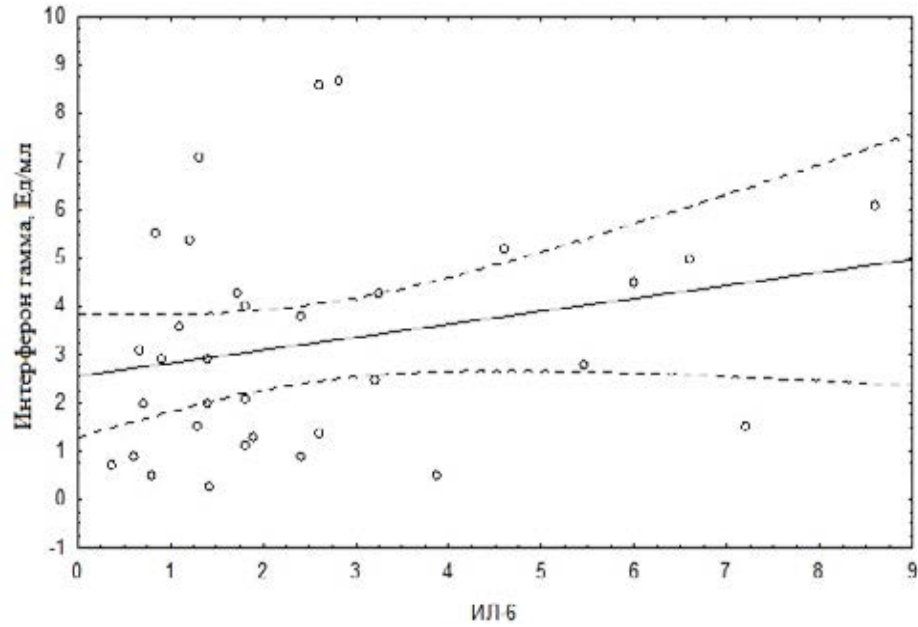


Рисунок 11 – Содержание ИЛ-6 и интерферона-гамма

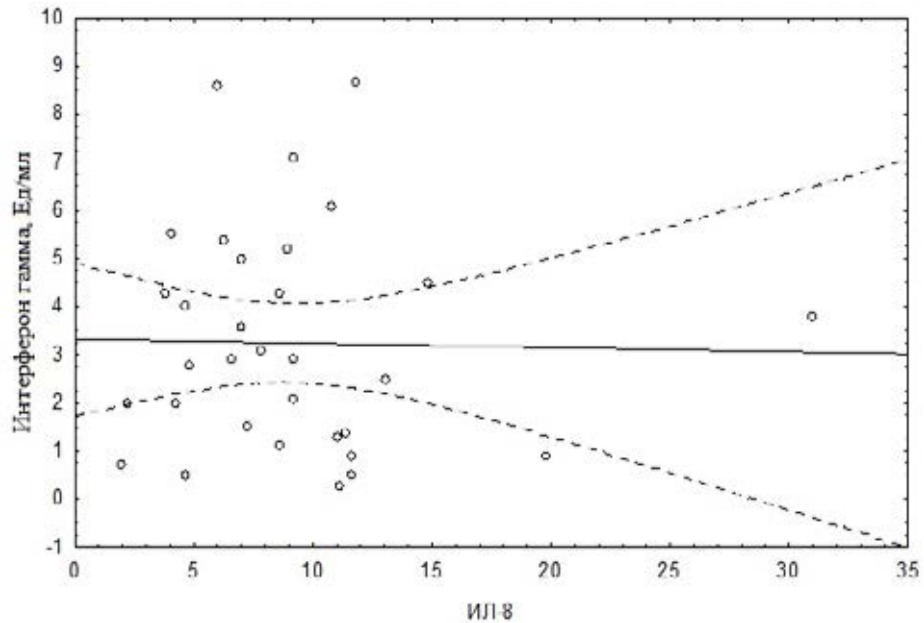


Рисунок 12 – Содержание ИЛ-8 и интерферона-гамма

### 3.3. Липидный обмен

Определены показатели липидного обмена, которые включали в себя ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ, коэффициент атерогенности, аполипопротеины АпоА-1 и АпоВ-100, а также соотношение АпоВ-100/АпоА-1 (Таблица 13).

Таблица 13 – Липидограмма у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Группы	Показатель	Среднее содержание (M±m)	Доверительный интервал (ДИ)-95%	Медиана (Me)	Q25%	Q75%
Кальциноз клапана аорты n=38	Общий холестерин, ммоль/л	4,48±0,17	4,13-4,82	4,52	3,76	4,90
	ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,04	1,15-1,30	1,21	1,09	1,34
	ЛПНП, ммоль/л	2,63±0,16	2,30-2,95	2,47	1,96	3,36
	ЛПОНП, ммоль/л	0,62±0,05	0,53-0,72	0,54	0,44	0,88
	Триглицериды, ммоль/л	1,37±0,11	1,16-1,59	1,19	0,97	1,93
	Коэффициент атерогенности	2,77±0,19	2,40-3,15	2,67	1,89	3,33
	АпоА-1, г/л	0,92±0,07	0,78-1,05	0,77	0,65	1,10
	АпоВ-100, г/л	0,92±0,05	0,81-1,02	0,90	0,65	1,17
	АпоВ-100/АпоА-1	1,15±0,08	0,98-1,32	1,16	0,75	1,58
Контрольная группа n=40	Общий холестерин, ммоль/л	5,20±0,21	4,78-5,62	5,12	4,13	6,18

## Продолжение таблицы 13

Группы	Показатель	Среднее содержание (M±m)	Доверительный интервал (ДИ)-95%	Медиана (Me)	Q25%	Q75%
Контроль- ная группа n=40	ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,04	0,98-1,14	1,11	0,90	1,25
	ЛПНП, ммоль/л	3,45±0,19	3,05-3,84	3,37	2,41	4,48
	ЛПОНП, ммоль/л	0,69±0,06	0,58-0,81	0,58	0,43	0,84
	Триглицериды, ммоль/л	1,52±0,12	1,27-1,77	1,29	0,95	1,86
	Коэффициент атерогенности	4,23±0,33	3,56-4,89	3,67	2,90	4,89
	АпоА-1, г/л	1,37±0,03	1,31-1,43	1,41	1,24	1,52
	АпоВ-100, г/л	1,02±0,04	0,93-1,11	1,00	0,80	1,19
	АпоВ-100/ АпоА -1	0,77±0,04	0,68-0,85	0,75	0,56	0,95

Содержание общего холестерина у пациентов с кальцинозом клапана аорты ( $4,48 \pm 0,17$  ммоль/л) было значительно ниже ( $p=0,009$ ), чем в контрольной группе ( $5,20 \pm 0,21$  ммоль/л) (Таблица 13; Рисунок 13).

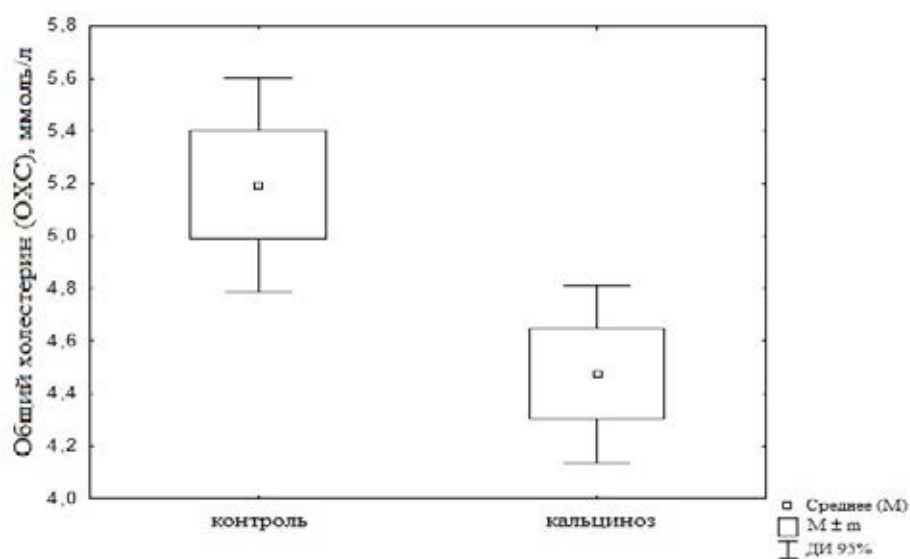


Рисунок 13 - Содержание общего холестерина (ммоль/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты



Средний уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови пациентов с кальцинозом клапана аорты (2,47 [1,96; 3,36] ммоль/л) был также значимо ниже ( $p=0,0037$ ), чем в контрольной группе (3,37 [2,41; 4,48] ммоль/л) (Таблица 13; Рисунок 14).

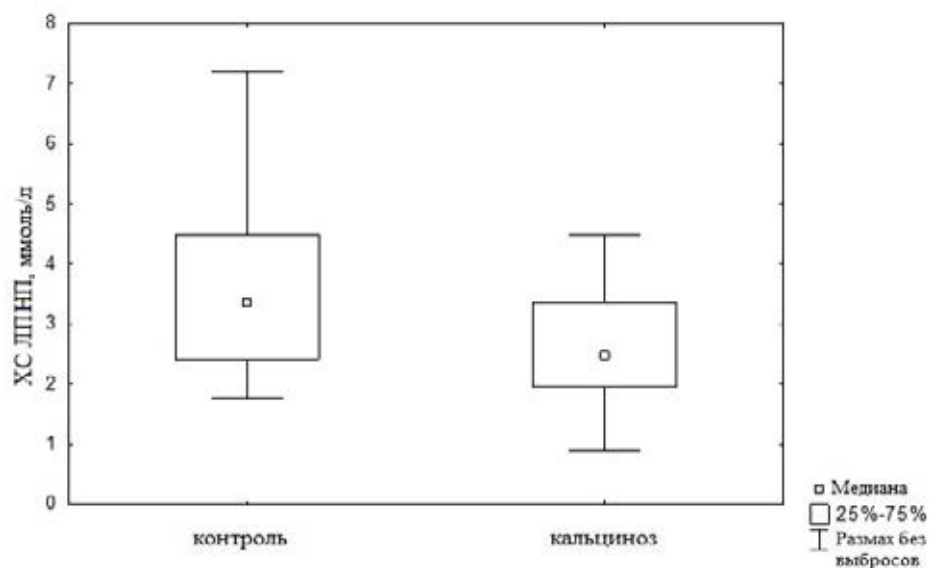


Рисунок 14 - Содержание ХС ЛПНП (ммоль/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Средний уровень ХС ЛПВП у пациентов с кальцинозом клапана аорты ( $1,23 \pm 0,04$  ммоль/л) был значимо выше ( $p=0,003$ ), чем в контрольной группе ( $1,06 \pm 0,04$  ммоль/л) (Таблица 13; Рисунок 15).

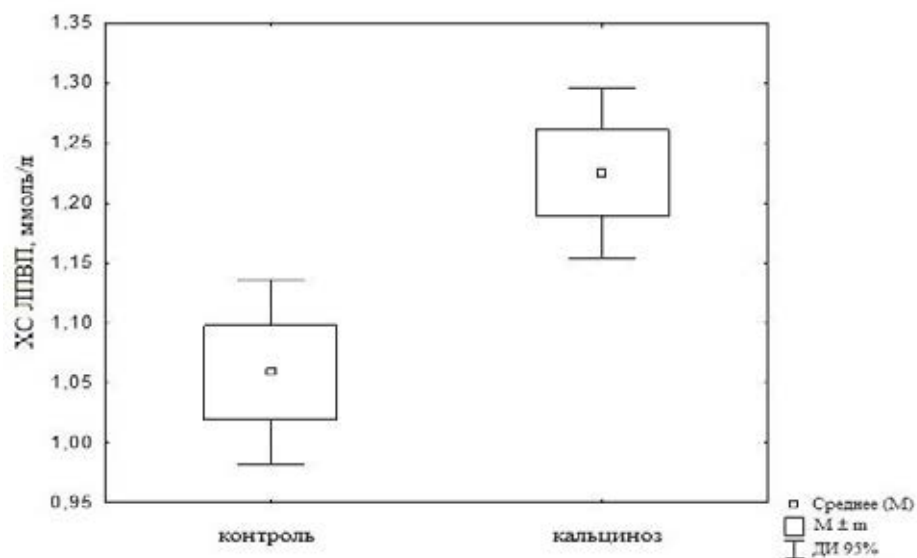


Рисунок 15 - Содержание ХС ЛПВП (ммоль/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Различий между содержанием ХС ЛПОНП в исследуемых группах получено не было ( $p=0,55$ ), содержание ХС ЛПОНП в группе кальциноза клапана аорты составило 0,54 [0,44; 0,88] ммоль/л, в контрольной группе 0,58 [0,43; 0,84] ммоль/л (Таблица 13; Рисунок 16).

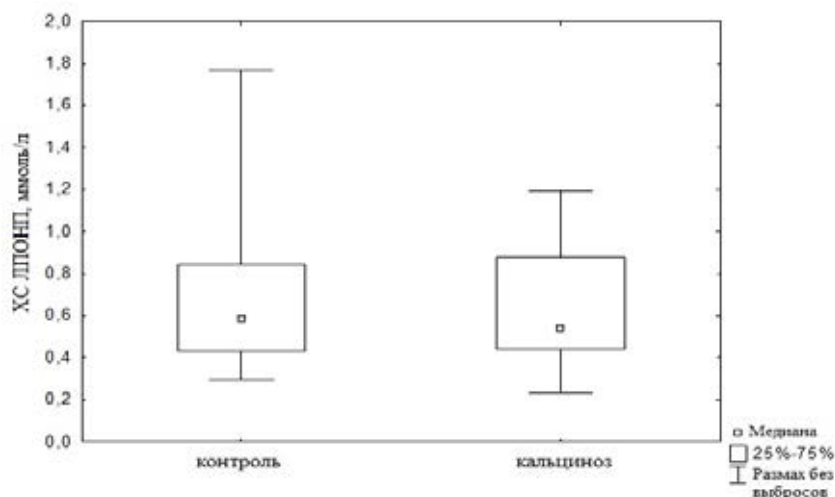


Рисунок 16 - Содержание ХС ЛПОНП (ммоль/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Различий между содержанием ТГ (ммоль/л) в исследуемых группах получено не было ( $p=0,55$ ), в группе кальциноза клапана аорты содержание ТГ составило 1,19 [0,97; 1,93] ммоль/л, в контрольной группе 1,29 [0,95; 1,86] ммоль/л (Таблица 13; Рисунок 17).

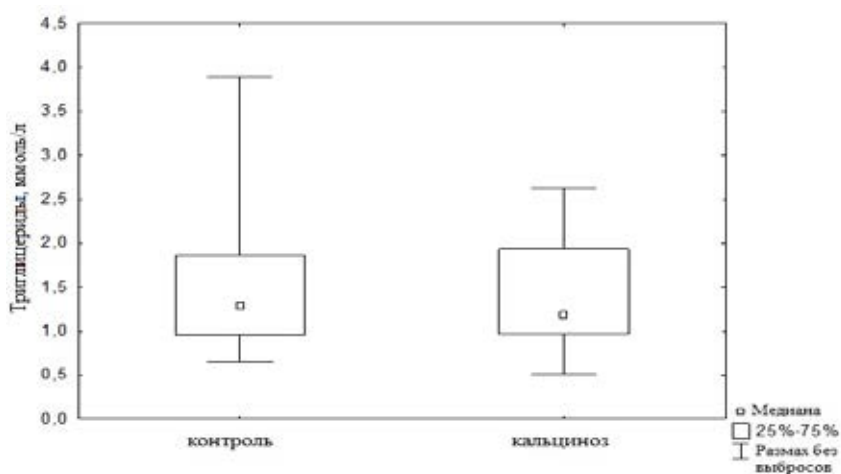


Рисунок 17 - Содержание триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке крови у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Коэффициент атерогенности у пациентов с кальцинозом клапана аорты (2,67 [1,89; 3,33]) был значимо ниже ( $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе (3,67 [2,90; 4,89]) (Таблица 13; Рисунок 18).



Рисунок 18 - Коэффициент атерогенности у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Ввиду высокой значимости, придаваемой в настоящее время исследованию АпоА-1 и АпоВ-100, нами проведено определение их концентраций в сыворотке крови, а также их соотношение у пациентов с кальцинозом клапана аорты и без него. При анализе содержания аполипопротеина А-1 обращает на себя внимание существенно более низкое значение ( $p < 0,001$ ) в группе кальциноза клапана аорты (0,77 [0,65; 1,10] г/л) по сравнению с группой контроля (1,41 [1,24; 1,52] г/л) (Таблица 13; Рисунок 19).

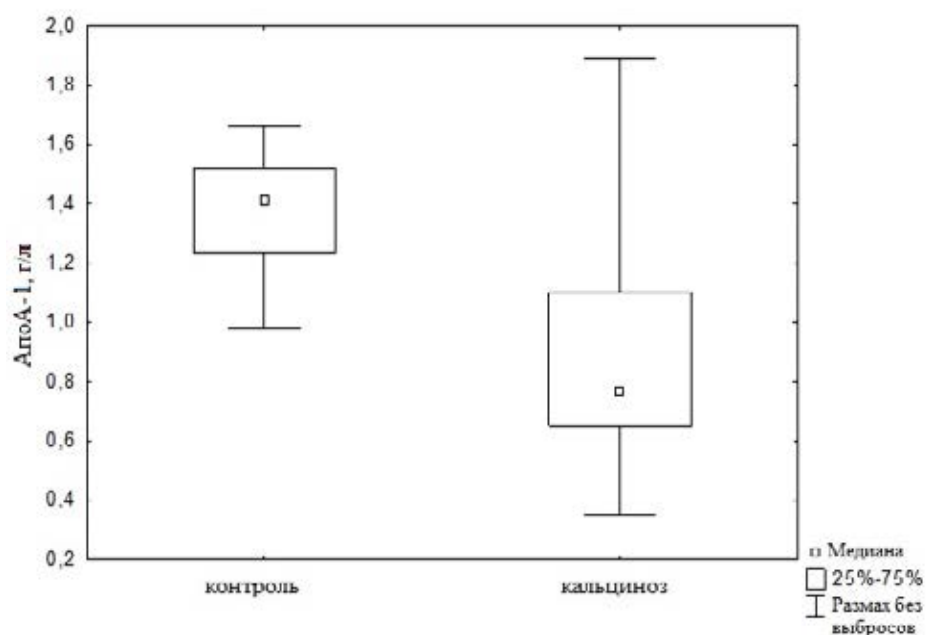


Рисунок 19 – Содержание аполипопротеина А-1 (г/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Аполипопротеин А-1 является основным структурным белком ХС ЛПВП, однако в составе ХС ЛПВП также есть аполипопротеин А-2, аполипопротеин С, аполипопротеин Е. В исследовании мы первоначально акцентировали внимание на содержании АпоА-1 как основном апобелке ХС ЛПВП. При прицельном изучении полученных данных можно отметить, что в группе кальциноза клапана аорты отмечается достоверно более низкое содержание АпоА-1 при нормальном содержании ЛПВП. На наш взгляд, это может быть связано с качественным и количественным изменением состава ЛПВП в виде перераспределения удельного веса апобелков в пользу большего содержания АпоА-2, АпоС или АпоЕ. Однако данное предположение нуждается в более детальном изучении.

Сниженное содержание АпоВ-100 в группе кальциноза клапана аорты ( $0,92 \pm 0,05$  г/л) носит менее выраженный характер ( $p=0,13$ ), чем в контрольной группе ( $1,02 \pm 0,04$  г/л) (Таблица 13; Рисунок 20). Учитывая, что аполипопротеин В-100 является основным структурным белком ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, незначительное снижение содержания АпоВ-100 при содержании ХС ЛПНП в пределах референсных значений может отражать повышенный уровень наиболее атерогенных частиц - сверхмалых ЛПНП.

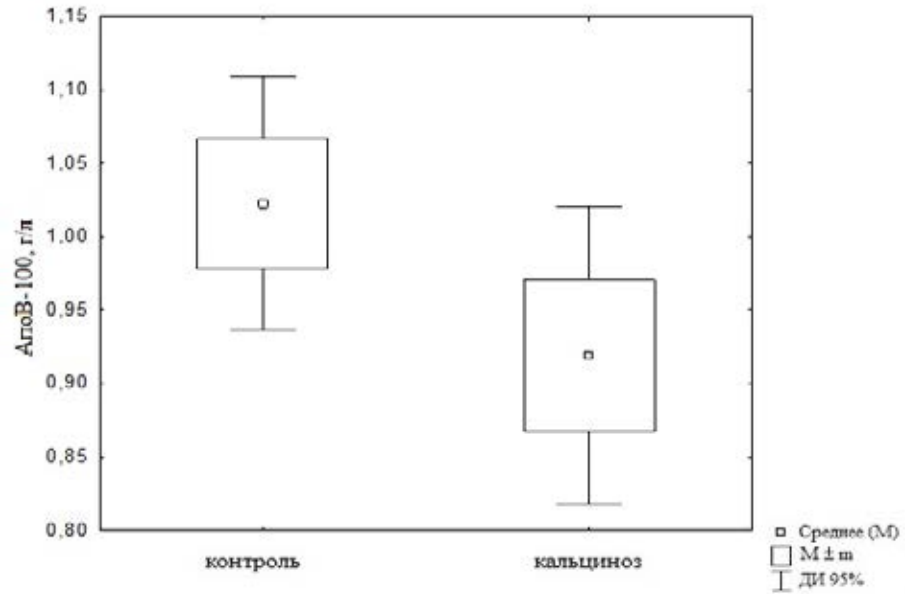


Рисунок 20 – Содержание аполипопротеина В-100 (г/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Сниженный уровень АпоА-1 в группе кальциноза был более выражен, чем АпоВ-100, что нашло отражение в увеличении соотношения АпоВ-100/АпоА-1 по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Соотношение АпоВ-100/АпоА-1 в группе кальциноза клапана аорты составило  $1,15 \pm 0,08$ , в группе контроля  $0,77 \pm 0,04$  (Таблица 13; Рисунок 21).

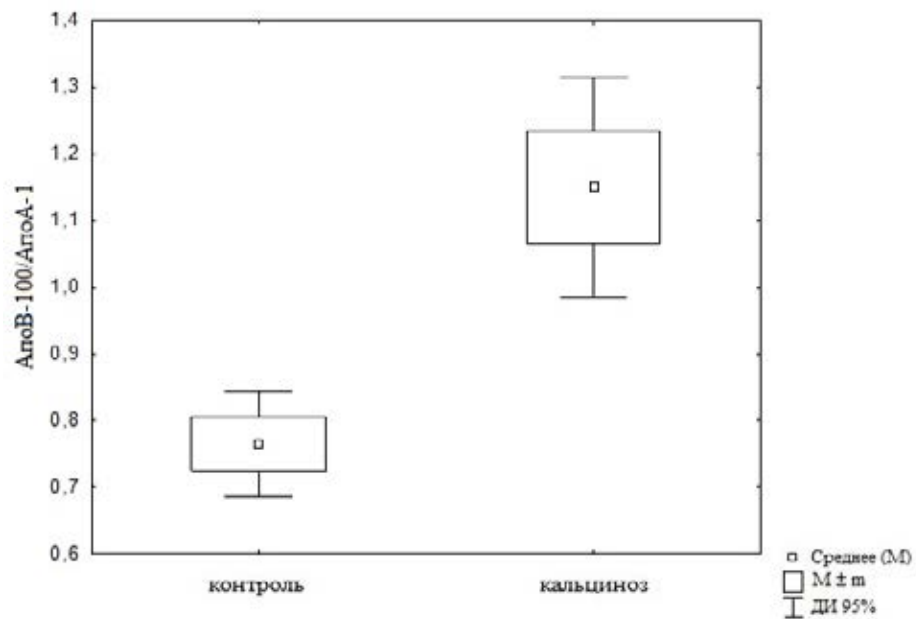


Рисунок 21 – Соотношение АпоВ-100/АпоА-1 у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Диагностическую ценность лабораторных показателей при развитии кальцинирующего поражения клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста анализировали с помощью пошагового регрессионного анализа с исключением. Первоначально в качестве предикторов заболевания рассматривались следующие показатели: ИЛ-6, ИЛ-8, sE-селектин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, АпоА-1, АпоВ-100. При построении модели показатели ХС ЛПНП и АпоВ-100 были исключены как незначимые. Итоговая модель логистической регрессии, построенная на показателях ИЛ-6, ИЛ-8, sE-селектин, ХС ЛПВП, АпоА-1, имеет уровень значимости  $p < 0,0001$ , что заведомо говорит о том, что хотя бы один из показателей значимо связан с исходом заболевания.

Как показал дальнейший анализ, все переменные были значимо связаны с наличием заболевания: ИЛ-6 ( $p=0,014$ ), ИЛ-8 ( $p=0,038$ ), sE-селектин ( $p=0,013$ ), ХС ЛПВП ( $p=0,014$ ), АпоА-1 ( $p=0,001$ ). Полученная модель обладает хорошей предсказательной способностью – одновременное введение в расчет значений содержания ИЛ-6, ИЛ-8, sE-селектина, ХС ЛПВП, АпоА-1 позволяет верно разделить пациентов без кальциноза / с кальцинозом с точностью 84,6%. Чувствительность предложенной модели составляет 81,6%, специфичность – 87,5% (Таблица 14).

Таблица 14 – Таблица модели логистической регрессии

Реальность		Прогноз		
		Группа		Процент корректных
		0 (нет кальциноза)	1 (кальциноз)	
Группа	0 (нет кальциноза)	<b>35</b>	5	87,5
	1 (кальциноз)	7	<b>31</b>	81,6
Общий процент				84,6

Было определено отношение шансов для ИЛ-6 (OR) – 2,41 (ДИ 95% 1,19 – 4,88), для sE- селектина (OR) – 0,94 (ДИ 95% 0,90-0,99), для АпоА-1 (OR) – 0,01 (ДИ 95% 0,001-0,16), для ИЛ-8 (OR) – 1,29 (ДИ 95% 1,02-1,65) (Таблица 15).

Таблица 15 – Отношение шансов в исследуемых группах

	В	Стандартная ошибка	Вальд.	Ст.св.	р	ОШ	95% довер.интервал	
							нижняя	верхняя
ИЛ-6	0,881	0,359	6,018	1	0,014	2,413	1,194	4,876
sE	-0,59	0,023	6,232	1	0,013	0,943	0,901	0,988
ЛПВП	5,078	2,068	6,031	1	0,014	160,500	2,788	9239,149
АпоА-1	-4,442	1,310	11,386	1	0,001	0,012	0,001	0,157
ИЛ-8	0,258	0,124	4,311	1	0,038	1,294	1,015	1,651
Константа	-1,107	3,080	0,129	1	0,719	0,330	-	-

Таким образом, выявление повышенного содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 (отношение шансов  $> 1$ ) имеет прямую связь с вероятностью диагностики начального кальциноза клапана аорты. Отношение шансов у АпоА-1  $< 1$  указывает на обратную связь с вероятностью наличия кальциноза клапана аорты (то есть повышенный уровень АпоА-1 ассоциирован с выявлением интактного клапана аорты).

Наиболее значимым лабораторным показателем для разделения (дискриминации) двух групп пациентов оказался АпоА-1 ( $p=0,001$ ). В ходе проведения дискриминантного анализа по одной переменной получена дискриминантная функция:

$$D = -4,6 \times \text{АпоА-1} + 5,22 \quad (3)$$

где  $D$  - значение дискриминантной функции, которое вычислялось для каждого пациента, АпоА-1 – содержание АпоА-1 в сыворотке (г/л).

Если  $D$  конкретного пациента был  $> 0$ , то пациент считался предположительно имеющим кальциноз клапана аорты. Если  $D$  конкретного пациента был  $< 0$ , то пациент считался не имеющим кальциноза клапана аорты. Точность данной модели составила 84,6%, чувствительность 81,6%, специфичность 87,5%.

В ходе дискриминантного анализа определено критическое содержание АпоА-1 - 1,2 г/л. Иллюстрация разделения пациентов пожилого и старческого

возраста с кальцинозом клапана аорты и без него с помощью критического уровня АпоА-1 представлена на рисунке 22:

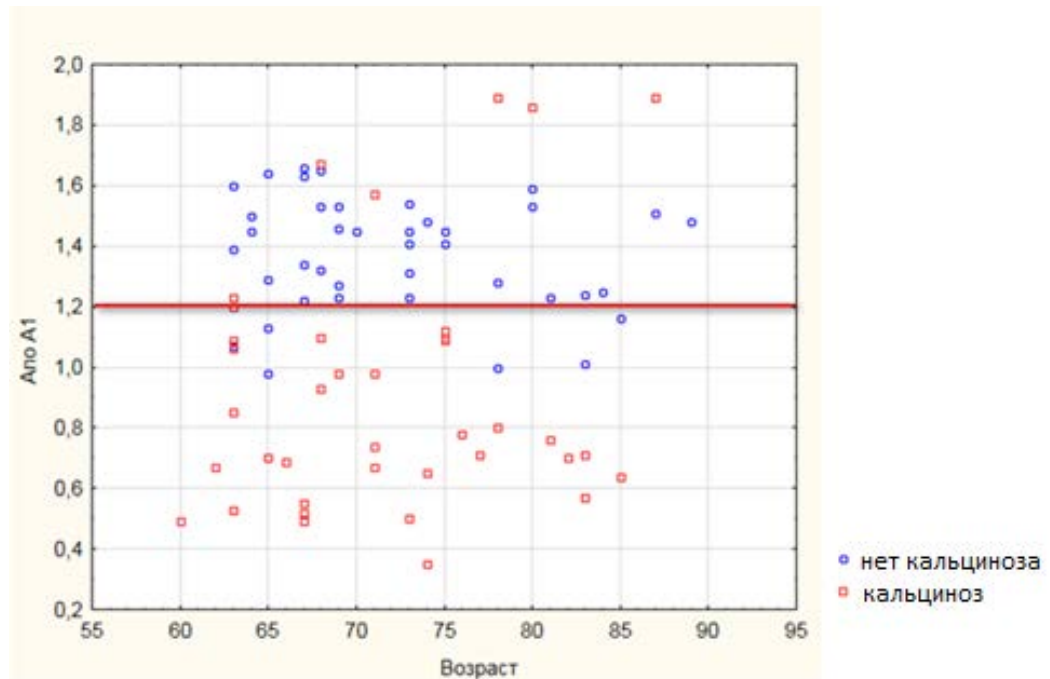


Рисунок 22 – Содержание АпоА-1 в исследуемых группах

Синим цветом отмечены пациенты с интактным клапаном аорты, красным цветом – пациенты, имеющие кальциноз клапана аорты. Красной линией отмечено критическое значение содержания АпоА-1 (1,2 г/л), выше линии находятся пациенты, предположительно не имеющие признаков кальциноза клапана аорты, ниже – предположительно имеющие кальциноз. Таким образом, единственным лабораторным маркером, значимо более низкое содержание которого ассоциировано с наличием кальцинирующего поражения клапана аорты, является АпоА-1, что подтверждается методом дискриминантного анализа.

При проведении ROC-анализа для поиска наиболее информативных лабораторных показателей для диагностики кальциноза клапана аорты были построены диаграммы (Рисунок 23, Рисунок 24), диагональ на которых отображает полное отсутствие информативности лабораторного показателя. Кривая для АпоА-1 расположена выше диагонали, что говорит об информативности изучаемого показателя. Выявлено, что у АпоА-1 площадь под



кривой ошибок (AUC) составляет 0,724, что говорит о хорошем качестве модели, чувствительность которой составляет 81,6% (Рисунок 23).

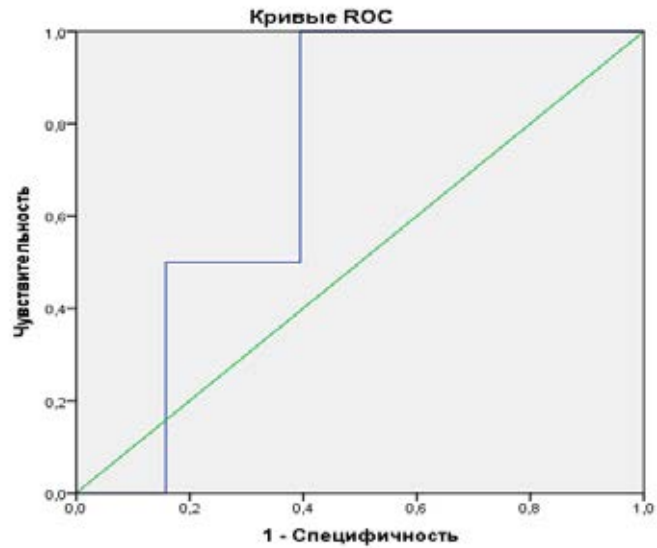


Рисунок 23 – ROC-кривая для АпоА-1

При одновременном включении в модель АпоА-1 и ИЛ-8 площадь под кривой составляет 0,869, что говорит об очень хорошем качестве модели, однако чувствительность составляет 78,9% (Рисунок 24).

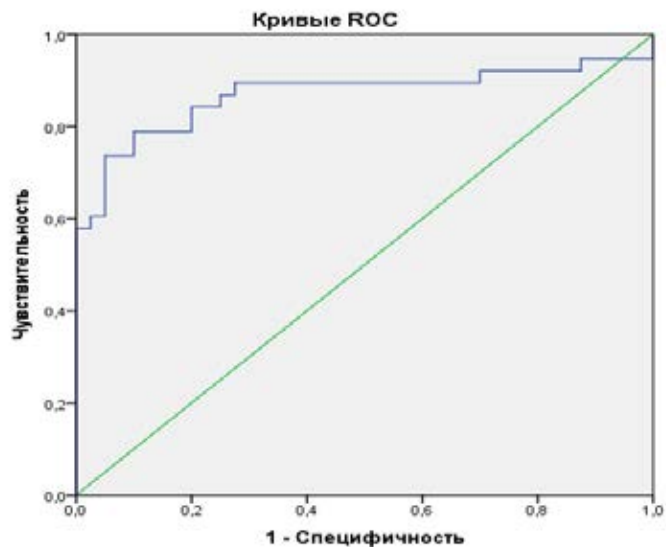


Рисунок 24 – ROC-кривая для АпоА-1 и ИЛ-8

Использование метода ROC-анализа с одновременным включением АпоА-1 и ИЛ-8 является более информативным, обладает большей специфичностью, но

меньшей чувствительностью в сравнении с включением в анализ только АпоА-1. Таким образом, модель с включением АпоА-1 и ИЛ-8 чаще дает истинный результат при наличии кальцинированного клапана аорты.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кальцинирующее поражение клапана аорты – это наиболее часто встречающееся сердечно-сосудистое заболевание с неблагоприятным прогнозом у людей старшей возрастной группы. Проведенное нами диссертационное исследование показало, что распространенность заболевания среди пациентов 60 лет и старше, находящихся в условиях кардиологического стационара, составляет 1,5%. Кальциноз клапана является независимым предиктором риска внезапной сердечной смерти. Современные визуализирующие методы диагностики позволяют обнаружить уже сформировавшееся кальцинирующее поражение клапанов сердца, однако вопрос диагностики начальных стадий кальцификации до сих пор является актуальным. Учитывая неблагоприятное течение кальциноза аортального клапана, требуются методики раннего выявления факторов, ассоциированных с прогрессированием заболевания [3]. В процессе развития кальцификации клапана аорты условно можно выделить 3 стадии: легкая (аортальный склероз), умеренная и тяжелая кальцификация, которая приводит к обструкции выходного тракта левого желудочка [33]. На сегодняшний день не существует медикаментозной терапии данного заболевания, единственным радикальным методом лечения при прогрессировании процесса и формировании стеноза аортального клапана является протезирование [118]. При отказе от хирургического лечения (ввиду тяжелых сопутствующих заболеваний, высоких интра- и операционного рисков, часто из-за отказа самих пациентов от операции) смертность достигает 50% в первый год и 70-80% в течение второго года наблюдения [4].

Несмотря на многочисленные исследования в области этиопатогенеза кальциноза клапана аорты, до сих пор не определены механизмы, инициирующие патологический процесс у пациентов пожилого и старческого возраста, продолжительность воздействия факторов риска и стадии склероза аортального

клапана до формирования стеноза. Многие годы главенствующей была теория «возрастного изнашивания» створок клапана с пассивным отложением солей кальция на них. Однако в результате современных исследований получены свидетельства того, что процесс кальцификации является активным процессом, который включает признаки неспецифического воспаления, накопление липопротеидов, а в дальнейшем формирование полноценной костной ткани с функционирующим костным мозгом [5]. Известно, что большое число генов отвечают за функциональное состояние эндотелия, баланс про- и противоатерогенных липопротеидов, развитие воспалительных реакций, ангиогенез, дифференцировку миофибробластов, эктопическое отложение кальция. Этими же генами регулируется и процесс кальцификации аортального клапана [33]. В то же время, для реализации генетических факторов необходимо воздействие традиционных факторов риска (гемодинамические факторы, гиподинамия, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, мужской пол и др.), которые могут как инициировать, так и ускорять развитие кальциноза клапана аорты, прямо или опосредованно влияя на различные патогенетические механизмы через 2 ключевых компонента – эндотелий и клетки иммунной системы [69]. На начальных этапах кальцификации происходит повреждение эндотелия с разрушением эластической мембраны, затем эндотелий экспрессирует цитокины, хемокины и факторы роста, происходит изменение фенотипа эндотелия с «противоатерогенного» на «проатерогенный» [69, 146], появление в субэндотелиальном и фиброзном слоях цитотоксичных модифицированных ЛПНП, липопротеида (а), АПФ и ангиотензина II. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, затем происходит трансформация в пенистые клетки, которые спустя время подвергаются апоптозу, и их содержимое попадает в субинтимальное пространство, что в свою очередь также повреждает эндотелий, приводя к формированию «порочного круга». Также окисленные ЛПНП индуцируют продукцию ИЛ-8, секреция которого увеличивается пропорционально степени окисления ЛПНП [62]. На финальном этапе кальцинирования клапана можно

выявить признаки неоангиогенеза, кальцификация пузырьков матрикса и апоптотических телец после гибели фибробластов, превращение пенистых клеток в «клетки кальцификации клапана», имеющие в составе остеопоптин, остеокальцин, остеоонектин и др. [4]. Также во всех слоях клапана ускоряется дифференцировка фибробластов в остеобласты, что приводит к уменьшению площади клапана аорты и появлению клинических симптомов.

Трудность своевременной диагностики начального кальциноза клапана аорты до формирования ускорения кровотока является в настоящее время важной проблемой, учитывая, что данное заболевание находится на первом месте в структуре клапанной патологии. Еще в 1991 году в исследовании М.С. Кушаковского и А.А. Балябина, изучавших клиническое течение уже сформировавшегося аортального стеноза, было отмечено, что у всех 109 госпитализированных в стационар пациентов данный порок сердца не был диагностирован на догоспитальном этапе, хотя для этого имелись все основания [44]. Появление высокочувствительной ультразвуковой аппаратуры позволяет выявить большую встречаемость среди лиц пожилого и старческого возраста начального кальциноза клапана аорты до развития ускорения кровотока и формирования стенозирования.

Проведенное нами обследование пациентов пожилого и старческого возраста в кардиологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница №26» показало, что наиболее часто диагностируется начальное кальцинирующее поражение и легкое стенозирование аортального клапана.

При начальном кальцинозе клапана аорты происходящие патоморфологические изменения носят абсолютно бессимптомный характер, отсутствуют характерные жалобы или симптомы, при которых можно было бы заподозрить развитие патологического процесса на ранних этапах. Процесс кальцификации клапана аорты является неуклонно прогрессирующим, что приводит к формированию ускорения кровотока (средний ежегодный прирост скорости систолического потока 0,3 м/с, средний прирост градиента давления 7 мм рт.ст., средняя скорость уменьшения площади аортального отверстия 0,1 см<sup>2</sup>

по данным эхокардиографии) [63]. По данным В.В. Яковлева и Б.Е. Королева (2015 год), проводивших обследование 245 пациентов, средний срок прогрессирования от кальциноза клапана аорты без признаков стенозирования до развития тяжелого стеноза составляет 8 лет, а минимальный – 5 лет [96]. У пациентов пожилого и старческого возраста клинические проявления стеноза клапана аорты можно выявить лишь на развернутой стадии заболевания вследствие снижения функциональной способности, малоподвижного образа жизни. Классические симптомы гипоперфузионного синдрома (повышенная утомляемость, пресинкопальные и синкопальные состояния, снижение толерантности к привычным нагрузкам, одышка) пациенты связывают со «старостью» и не сразу обращают на это внимание врачей [5]. Трудность полноценной и своевременной диагностики заключается и в наличии коморбидной патологии, а также в том, что клинические проявления практически совпадают с проявлениями ИБС, атеросклероза сосудов головного мозга. По опубликованным в 2018 году данным испанских исследователей, наблюдавших пациентов 90 лет и старше с кальцинированным стенозом аортального клапана, наиболее частой патологией в данной возрастной группе были хроническая болезнь почек (70%), сахарный диабет (32%), острый инфаркт миокарда в анамнезе (16%), старческая деменция (13%), нарушения мозгового кровообращения [158]. Сопутствующие заболевания, неизменно развивающиеся к пожилому возрасту, могут оказывать влияние на исход оперативного вмешательства, поэтому крайне важно своевременно установить, является ли одышка и повышенная утомляемость признаком аортального стеноза, либо же имеется заболевание дыхательной системы или детренированность. Учитывая, что большая часть пожилых пациентов может не предъявлять активных жалоб, важной частью диагностики является расспрос родственников или сиделок, которые первыми могут заметить изменения активности и общего состояния пациента [42]. Независимыми факторами риска смертности у пациентов с аортальным стенозом считается высокий индекс коморбидности Чарлсона, снижение клиренса креатинина, низкий средний градиент на клапане, низкая

фракция выброса ЛЖ, значимая сопутствующая митральная регургитация [102, 120].

Единственный эффективный метод лечения сформировавшегося аортального стеноза – протезирование, которое абсолютно показано всем пациентам с наличием клинических симптомов заболевания [118]. В настоящее время в Российской Федерации количество хирургических вмешательств на клапанном аппарате сердца по поводу приобретенных пороков сердца остается недостаточно высоким. Так, в 2014-2017 гг. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова было прооперировано 76 пациентов с кальцинированным аортальным стенозом, что составило 1/3 от всех «открытых» оперативных вмешательств за данный период. Это значение соответствует имеющимся за 2016 год данным по Санкт-Петербургу, где общая доля дегенеративных аортальных пороков составила 35,9% [73]. Средняя расчетная стоимость одной «открытой» операции на клапане аорты (пластика и/или протезирование) в 2020 году составляет 401731 рубль [68]. Более предпочтительным и щадящим видом оперативного лечения на клапане аорты у пациентов пожилого и старческого возраста является транскатетерное протезирование (TAVI) [118], средняя стоимость которого в 2020 году составляет 1601753 рубля [68]. До появления TAVI более трети пациентов не имели возможности получить оперативное вмешательство из-за тяжести коморбидной патологии. Первостепенное значение для людей 60 лет и старше имеет мультидисциплинарный подход для принятия решения об индивидуальном плане лечения. На дооперационном этапе крайне важно провести комплексную гериатрическую диагностику, включающую оценку тяжести старческой астении (синдрома, характеризующегося снижением резервных возможностей организма), когнитивные функции, мальнутрицию, риск падений, а также зависимость от посторонней помощи. Данные факторы помогут более точно оценить риск оперативного исхода в дополнение к традиционным шкалам риска при протезировании клапанов сердца – AMBLER Score и EuroSCORE, не учитывающих наличие старческой астении. Пациенты пожилого и старческого возраста имеют высокий риск кровотечений, нарушений ритма и

проводимости сердца, инсультов, местных сосудистых осложнений, почечной недостаточности, когнитивных нарушений, усугубления синдрома старческой астении, что оставляет их в группе высокого риска и в послеоперационном периоде [42]. Следует вывод, что именно пациенты с начальным кальцинирующим поражением аортального клапана должны находиться под пристальным вниманием терапевтов и кардиологов, должны продолжаться исследования с целью разработки профилактических мер, средств консервативного лечения, программ диспансерного наблюдения.

Отсутствие патогномичных клинических симптомов начального кальциноза клапана аорты без признаков стенозирования и стертая клиническая симптоматика сформировавшегося порока сердца у лиц пожилого и старческого возраста заставляет тщательно проанализировать диагностические возможности других методов исследования. Существовало мнение, что для кальцинирующего поражения клапана аорты отсутствуют характерные маркеры, в связи с чем лабораторные методы исследования даже не рассматривались в свете диагностики данного заболевания. Однако в настоящее утверждать это можно лишь с определенной оговоркой.

По данным проведенных мировых исследований было выявлено, что в развитии стенозирующего поражения клапана аорты ключевую роль играет эндотелиальная дисфункция, вяло текущее асептическое воспаление. Нарушение физиологической функции эндотелия запускает каскад патологических реакций, непосредственно влияющих на ускорение патологического процесса. Несмотря на множество опубликованных научных работ по использованию маркеров воспаления (С-реактивный белок, гомоцистеин, неоптерин, цитокины и др.) в рамках риск-стратификации при развитии системного атеросклероза, исследование патогенеза воспалительной реакции и степени ее выраженности при кальцинозе клапана аорты (до формирования градиента давления на клапане) не была найдена в опубликованных медицинских источниках. Хроническое системное воспаление имеет весомые отличия от острого, так как длительное время существует на фоне баланса между повреждающими и



противовоспалительными факторами. При усилении влияния патологических факторов необходимой является количественная и качественная оценка выраженности системной воспалительной реакции.

В доступной нам медицинской литературе не встретилось работ по изучению содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 у пожилых пациентов с кальцинозом клапана аорты. В проведенном нами исследовании было выявлено значимо более высокое содержание ИЛ-6 и ИЛ-8, что говорит о непосредственном участии хронического неспецифического воспаления при развитии начальных этапов данного заболевания. На наш взгляд, учитывая накопленный опыт в исследовании цитокинов как маркеров хронического воспаления, перспективным методом может стать изучение соотношения про- и противовоспалительных молекул, более емко отражающего состояние системы цитокинов.

Повышенный синтез цитокинов приводит к нарушению регуляции запрограммированных реакций иммунной системы с развитием генерализованной активации эндотелия и асептического воспаления. По многочисленным литературным данным, повышенное содержание растворимых молекул межклеточной адгезии свидетельствует о системной активации эндотелия [24]. В исследовании N.K. Ghasias et al. (2001 г.) описана динамика повышения содержания sE-селектина у пациентов с аортальным стенозом и последующее снижение после оперативного лечения по хирургической коррекции [121]. Однако нами было получено значимо более низкое содержание sE-селектина по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать об отсутствии активации молекул межклеточной адгезии на начальных стадиях кальциноза клапана аорты. Потенциальный рост содержания sE-селектина может отмечаться при формировании аортального стеноза и появления признаков турбулентности кровотока. Исследование участия молекул адгезии (sE- и sP-селектины) требует дальнейшего изучения. Учитывая, что формирование турбулентности кровотока способствует развитию и усугублению дисфункции эндотелия, можно предположить потенциальный рост показателей эндотелиальной функции в процессе развития аортального стеноза.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) продуцируется преимущественно гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами и опухолевыми клетками [15]. Большинство сторонников теории активной кальцификации придерживаются мнения о том, что в процессе развития кальциноза клапана аорты происходит неоангиогенез [99, 125]. По данным нашего исследования значимых различий в содержании сосудистого эндотелиального фактора роста А в обеих исследуемых группах получено не было, что согласуется с данными С.В. Столова (2013) [83]. По данным Н.И. Гуляева (2018) также не отмечено статистической разницы в содержании VEGF-A у пациентов с интактным и кальцинированным аортальным клапаном, однако отмечена тенденция к увеличению концентрации VEGF-A при развитии турбулентности кровотока, то есть при формировании стеноза [15]. Также нами не выявлена статистически значимая разница в содержании интерферона-гамма в обеих группах, что может указывать на отсутствие острой воспалительной реакции.

Многие ученые считают, что атеросклероз играет ведущую роль в развитии кальциноза клапана аорты [49, 145]. Параллельно с этим длительное время существовало мнение, что гиперхолестеринемия не имеет диагностического значения при развитии кальцинирующего поражения аортального клапана, поскольку характерна и для ИБС (что подтверждает патогенетическое сходство этих заболеваний) [96]. В настоящее время зависимость скорости прогрессирования кальцинирующего поражения клапана аорты от степени выраженности нарушений липидного обмена признается многими специалистами [152, 155], при этом часть исследователей связи между уровнем ХС ЛПНП и прогрессированием поражения аортального клапана не обнаружили [163]. Нами был получен достоверно более низкий уровень ОХС и ХС ЛПНП, достоверно повышенный уровень ХС ЛПВП в группе кальциноза аортальных полулуний. Не исключено, что изменение содержания липопротеидов, выявленное в нашем исследовании, способствует изменению функции эндотелия, повышая его проницаемость и адгезию, формируя предпосылки для кальцификации в

структуре, подверженной непрерывной физиологической деформации – аортальном клапане. Косвенно это подтверждается активной кальцификацией атеросклеротических бляшек (атероматоз) при достижении целевых значений ХС ЛПНП на фоне лечения высокими дозами статинов.

С целью более углубленного понимания изменений липидного обмена нами дополнительно изучено содержание аполипопротеинов. В медицинской литературе имеется множество работ, посвященных изучению аполипопротеинов (А, В, Е) у больных с признаками аортального стеноза [7, 159], однако нами не найдены данные о характере изменений аполипопротеинов А-1 и В-100 у пациентов с начальным кальцинозом клапана аорты еще до формирования гемодинамической обструкции. При углубленном изучении липидного спектра выявлено достоверно более низкое содержание АпоА-1 в группе кальциноза клапана аорты ( $p < 0,001$ ), что может указывать на его непосредственное влияние на развитие и течение заболевания. Значимо более низкое содержание ХС ЛПНП у больных с начальным кальцинозом клапана аорты при отсутствии значимо сниженной концентрации аполипопротеина В-100 может свидетельствовать о повышенном уровне сверхмалых ЛПНП – важнейших атерогенных частиц, принимающих активное участие в процессах атерогенеза. Крупные частицы, содержащие апоВ, например, ЛПОНП и ЛПНП, также могут повышать риск атеротромбоза, стимулируя провоспалительные реакции. Полученные результаты указывают на важность сниженного уровня аполипопротеина А-1 и, как следствие, роста соотношения АпоВ-100/АпоА-1 в развитии кальциноза клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста. Таким образом, несмотря на вклад прочих этиологических факторов, значимо более низкий уровень аполипопротеина А-1 способствует генерализованному воспалительному ответу за счет активации повреждения и развития эндотелиальной дисфункции, что является одним из звеньев патогенеза при развитии кальциноза [18]. Как уже было отмечено, липиды и аполипопротеины играют важную роль в сохранении равновесия между факторами защиты и агрессии [85], формировании эндотелиальной дисфункции, однако, учитывая полученные данные, кальциноз

клапана аорты и атеросклероз являются разными патологическими процессами, но при этом имеют общие звенья патогенеза.

Нарушение физиологической функции эндотелия является важнейшей патогенетической составляющей кальцинирующего поражения аортального клапана, и исследованные лабораторные показатели эндотелиальной функции (ИЛ-6, ИЛ-8, sE-селектин) позволяют дифференцировать группу контроля и пациентов с кальцинозом клапана аорты. Однако ни один из них по отдельности не может быть патогномоничным критерием диагностики кальциноза клапана аорты. В процессе изучения липидограмм выявлено, что единственным лабораторным маркером, имеющим значимо более низкую концентрацию в группе кальциноза клапана аорты в сравнении с группой контроля, оказался аполипопротеин А-1. Следовательно, при назначении пациентам 60 лет и старше анализа крови на липидограмму необходимо дополнительно исследовать уровень АпоА-1 сыворотки крови. При получении результата АпоА-1 менее 1,2 г/л целесообразно рекомендовать динамическое амбулаторное наблюдение с ежегодным проведением эхокардиографического исследования с прицельным изучением состояния аортального клапана. Учитывая неопровержимый вклад традиционных факторов риска в развитие кальциноза клапана аорты, необходим поиск методов, направленных на воздействие на модифицируемые факторы риска, в том числе и с помощью антигипертензивных препаратов. Также необходимы исследования лекарственных препаратов, способных повысить содержание АпоА-1 (ниацин, ингибиторы СЕТР (фермента, ответственного за транспорт холестерина эфиров от ХС ЛПВП к липопротеидам, содержащим АпоВ-100) и др.)

Предварительные результаты, полученные при ROC-анализе и при использовании метода бинарной логистической регрессии, свидетельствуют о возможности оценки патологического процесса с помощью лабораторных маркеров, отражающих различные свойства эндотелия с учетом их биологической значимости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «кальцинированные пороки аортального клапана», заменивший термин «дегенеративные», в настоящее время является наиболее распространенным в литературе и отражает принципиальные изменения взглядов на патогенез заболевания. Изучение механизмов развития начального кальцинирующего поражения клапана аорты среди лиц пожилого и старческого возраста приобрело важное медико-социальное значение в связи с нынешней демографической обстановкой в мире с тенденцией к старению населения.

В рамках диссертационного исследования была проведена оценка распространенности начального кальциноза клапана аорты без признаков ускорения кровотока. Для этого было проанализировано 2550 эхокардиографических исследований пациентов пожилого и старческого возраста, определена частота встречаемости данного патологического состояния. Достоверность полученных результатов определялась достаточным числом обследованных пациентов и современными методами неинвазивной диагностики. Встречаемость кальцинирующего поражения клапана аорты составляет 1,5% среди пациентов 60 лет и старше.

Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение при развитии огромного спектра патологических процессов. Известно, что заболевания, сопровождающиеся повреждением эндотелия, ассоциированы с повышением смертности [49, 152]. С целью исследования эндотелиальной функции было проведено лабораторное определение ключевых маркеров – ИЛ-6, ИЛ-8, sE- и sP-селектинов, VEGF-A, интерферона- $\gamma$ . Проведенное исследование позволило на клиническом материале изучить лабораторные изменения, характеризующие эндотелиальную дисфункцию, неизменно развивающуюся на ранних этапах формирования кальциноза клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста. Результаты исследования по определению уровня

цитокинов согласуются с ранее проведенными в области эндотелиальной дисфункции работами. Полученные данные демонстрируют, что системная воспалительная реакция развивается с ранних стадий заболевания, когда еще отсутствуют клинические проявления. Это подтверждается повышенным уровнем маркеров воспаления в периферической крови, а именно ИЛ-6 и ИЛ-8, что указывает на их непосредственную роль в развитии кальциноза клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста. Исследование участия sE- и sP-селектинов требует дальнейшего изучения.

При изучении данных липидограмм не было выявлено предполагавшееся повышение содержания общего холестерина и ХС ЛПНП в группе кальциноза клапана аорты, что, вероятнее всего, может свидетельствовать о том, что общие с атеросклерозом звенья патогенеза не играют основной роли при развитии кальцинирующего поражения клапана аорты, но могут активизировать иные механизмы кальцификации. Радикальные изменения взглядов на патогенез позволят разрабатывать методы профилактики и своевременного медикаментозного лечения как альтернативу хирургической коррекции (протезированию), которая на данный момент является единственным способом лечения критических форм заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Начальные проявления кальциноза клапана аорты встречаются у 1,5% пациентов кардиологического стационара 60 лет и старше.

2. Дисфункция эндотелия на начальных этапах формирования кальциноза клапана аорты характеризуется достоверным снижением сывороточного содержания молекулы адгезии (E-селектин) и высоким уровнем маркеров системного воспаления (ИЛ-6 и ИЛ-8).

3. У пациентов 60 лет и старше с кальцинозом клапана аорты наблюдаются изменения липидного спектра в виде снижения содержания общего холестерина, ХС ЛПНП, аполипопротеина А-1.

4. Наиболее информативным лабораторным маркером начального кальциноза клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста является аполипопротеин А-1, сывороточная концентрация которого  $\leq 1,2$  г/л ассоциирована с наличием заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диспансерном наблюдении за пациентами 60 лет и старше рекомендовано определять уровень аполипопротеина А-1 с последующей оценкой риска наличия кальциноза аортального клапана с использованием формулы:

$$Д = -4,6 \times \text{АпоА-1} + 5,22, \text{ где}$$

АпоА-1 – сывороточная концентрация АпоА-1 (г/л)

При получении значения сывороточной концентрации аполипопротеина А-1  $\leq 1,2$  г/л и/или  $Д > 0$  следует относить пациента к группе высокого риска. Точность модели составляет 84,6%, чувствительность 81,6%, специфичность 87,5%.

2. При выявлении высокого сывороточного содержания ИЛ-6 и/или ИЛ-8 относить пациентов 60 лет и старше в группу высокого риска наличия кальциноза клапана аорты.

3. Пациентам пожилого и старческого возраста с высоким риском наличия кальциноза аортального клапана рекомендовать при диспансеризации проведение ежегодного эхокардиографического исследования.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются во внедрении в алгоритм диагностики начального кальциноза клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста определения показателей, характеризующих эндотелиальную функцию и липидный спектр, в частности sE-селектин, ИЛ-6 и ИЛ-8, аполипопротеин А-1.

Актуальным направлением дальнейшей разработки темы является изучение плейотропного действия статинов и исследование лекарственных препаратов, способных повысить содержание АпоА-1 в рамках профилактики развития и прогрессирования кальциноза клапана аорты.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ - артериальная гипертензия

АДФ - аденозиндифосфат

АпоА-1 - аполипопротеин А-1

АпоВ-100 - аполипопротеин В-100

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АТ II- ангиотензиноген II

АТАК - асимметрия трехстворчатого аортального клапана

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

ИМ - инфаркт миокарда

ИФА - иммуноферментный анализ

КА - коэффициент атерогенности

КАС - кальцинированный аортальный стеноз

КБАК - кальцинирующая болезнь аортального клапана

ЛЖ - левый желудочек

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

ОКС - острый коронарный синдром

ОХС - общий холестерин

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СРБ - С-реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССС - сердечно-сосудистая система

ТГ - триглицериды

ФВ - фракция выброса

ФК - функциональный класс

ФНО - фактор некроза опухолей

ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ - цереброваскулярная болезнь

ЭД - эндотелиальная дисфункция

ЭЛАМ - эндотелиально-лейкоцитарная адгезивная молекула

АНА - American Heart Association (Американская кардиологическая ассоциация)

EGF - эпидермальный фактор роста

ESC/EACTS - Европейское общество кардиологов/Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов

IFN- $\gamma$  - интерферон-гамма

ICAM-1 - молекула межклеточной адгезии 1 типа

NO - оксид азота

sE - растворимая форма селектина E

sICAM-1- растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1 типа

sL - растворимая форма селектина L

sP- растворимая форма селектина P

TAVI - транскатетерное протезирование аортального клапана

t-PA - тканевой активатор плазминогена

VCAM-1 - молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа

VEGF (vascular endothelial growth factor) - фактор роста сосудистого эндотелия

VPF - сосудистый фактор проницаемости

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авсарагова, А.З. Возможность медикаментозной коррекции перекисного окисления липидов у больных острым инфарктом миокарда / А.З. Авсарагова, З.Т. Астахова, И.Г. Джигоев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. - № 5. – С. 43.
2. Алексеева, И.В. К вопросу о кальцинирующем поражении клапанного аппарата сердца у пожилых пациентов / И.В. Алексеева, В.С. Гордова // Спешите делать добро (сборник трудов конференции). – 2016. – С. 35-38.
3. Андропова, О.В. Дегенеративный аортальный стеноз: особенности патогенеза и принципы терапии / О.В. Андропова, В.Н. Анохин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. - №1. – С. 31-36.
4. Андропова, О.В. Факторы риска развития и прогрессирования кальцинированного аортального стеноза / О.В. Андропова, Л.А. Алексеева, Л.О. Минушкина // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 152-157.
5. Артющик, В.В. Сенильный кальцинированный аортальный стеноз: современный взгляд на проблему / В.В. Артющик, М.С. Пристром, И.И. Семенов [и др.] // Лечебное дело. – 2015. – Т. 3, № 43. – С. 54-58.
6. Белая, О.Л. Гендерные различия гомоцистеинемии и ее влияния на параметры окислительного стресса и функцию эндотелия у больных стабильными формами ишемической болезни сердца / О.Л. Белая, К.Ю. Бондар, Л.И. Маркова [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 705-712.
7. Боева, О.И. Анализ показателей липидного обмена при кальцинирующей болезни аортального клапана / О.И. Боева, Е.В. Щеглова, Л.И. Лайпанова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014. - №7. - С. 21–25.

8. Бондаренко, В.М. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза / В.М. Бондаренко, А.Л. Гинцбург, В.Г. Лиходед // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. - № 1. - С 7-11.
9. Бутенко, А.В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека / А.В. Бутенко // Молодой ученый. – 2016. – Т. №1 (105). – С. 78-82.
10. Вельков, В.В. Высококчувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистого риска: цена вопроса и цена ответа / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – Т. 3, № 43. – С. 40-55.
11. Вернигородский, В.С. Патогенетическое значение провоспалительных цитокинов и дислипидемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных гипотиреозом / В.С. Вернигородский, Н.М. Фетисова, М.В. Вернигородская // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 262-266.
12. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 2, № 82. – С. 84-91.
13. Гзогян, М.Н. Влияние длительных контролируемых велотренировок с  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - адреноблокадой и ингибированием АПФ на регресс сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Томск, 2005. – 24 с.
14. Гончарова, Е.В. Факторы риска развития кардиоваскулярных заболеваний у мужчин с дебютом ожирения в подростковом периоде : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017. – 38 с.
15. Гуляев, Н.И. Кальцинированный аортальный стеноз: клиника, морфология, патогенез : дис. ... докт. мед. наук. – СПб, 2017. – 317 с.
16. Гуляев, Н.И. Липидный спектр у пациентов пожилого и старческого возраста с начальным кальцинозом клапана аорты / Гуляев Н.И., Михеева Н.А., Олексюк И.Б [и др.] // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26, № 1-2. – С. 29-35.

17. Гуляев, Н.И. Патоморфологические особенности структуры межлунной ткани аортальных полулуний у больных с кальцинирующим аортальным стенозом / Н.И. Гуляев, Л.С. Онищенко, О.В. Костина [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 11-12. - С. 10-16.
18. Гуляев, Н.И. Показатели липидного обмена как ранние маркеры развития кальциноза клапана аорты / Н.И. Гуляев, И.Б. Олексюк, К.Л. Козлов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 4. - С. 545-549.
19. Гуляев, Н.И. Современные аспекты патогенеза кальциноза аортальных полулуний (обзор литературы) / Н.И. Гуляев, Н.А. Варавин, А.Е. Коровин [и др.] // Вестник СПбГУ. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 20-34.
20. Гуляев, Н.И. Современные представления о патогенетических механизмах эндотелиальной дисфункции у больных кальцинированным аортальным стенозом / Н.И. Гуляев, А.В. Гордиенко, В.В. Кузнецов [и др.] // Вестник российской Военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 3, № 51. – С. 210-216.
21. Гуляев, Н.И. Эссенциальные микроэлементы и их роль в патогенезе кальцинированного аортального стеноза у пациентов старших возрастных групп / Н.И. Гуляев, Д.С. Полтарейко, И.Б. Олексюк [и др.] // Клиническая геронтология. – 2015. – № 11-12. – С. 60-65.
22. Демографический сборник России. 2019: Стат.сб. / Росстат. – М., 2019. – 252 с.
23. Дмитриев, В.А. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью / В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2007. – Т. II (XIV), №2. – С. 55-61.
24. Дунаевская, С.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания / С.С. Дунаевская, Ю.С. Венник // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16 (1). – С. 108-118
25. Егоров, И.В. Вторичный кальциноз внутрисердечных структур / И.В. Егоров // Практикующий врач. - 2010. - № 1. - С. 13–20.

26. Егоров, И.В. Уточнение роли ревматической лихорадки в формировании сенильного аортального стеноза / И.В. Егоров // Клиническая медицина. - 2002. - № 7. - С. 22–25.
27. Жукова, В.А. С-реактивный белок – современное состояние проблемы / В.А. Жукова, С.А. Шальнова, В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. - С. 90-95.
28. Закирова, А.Н. Состояние адгезивной функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / А.Н. Закирова, Э.Р. Абдюкова, Н.Э. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 35-39.
29. Закирова, Н.Э. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Р.Г. Оганов, А.Н. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. - №4. – С. 23-28.
30. Запорожец, Т.С. Оценка системной воспалительной реакции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей / Т.С. Запорожец, К.В. Майстровский, В.Г. Раповка [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. - №1. – С. 72-77.
31. Земцовский, Э.В. Склеродегенеративные поражения аортального клапана и наследственные нарушения соединительной ткани / Э.В. Земцовский, Н.Н. Парфенова, С.И. Хасанова [и др.] // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85, № 1. – С. 32-36.
32. Иванова, И.А. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования: автореф. дис...канд. мед. наук. – СПб, 2005. – 26 с.
33. Иртюга, О.Б. Патогенетические механизмы кальцификации аортального клапана: анализ собственных данных / О.Б. Иртюга, Е.В. Жидулева, П.П. Муртазалиева [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 21-28.
34. Калинин, Р.Е. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е.

- Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // Ангиол. и сосуд. хирургия. – 2014. – Т.20, №3. – С. 17-22.
35. Карпова, Н.Ю. Кальцинированный аортальный стеноз в клинике внутренних болезней – взаимосвязь с системным обменом кальция и костных метаболизмом: автореф. дисс. ...док. мед. наук. - М., 2007. - 53с.
36. Карпова, Н.Ю. Кальцинированный аортальный стеноз: принципы диагностики и лечения / Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Н.А. Шостак [и др.] // Лечебное дело. – 2006. - №2. – С. 3-7.
37. Каштанова, Е.В. Патогенетически значимые биомаркеры коронарного атеросклероза и его осложнений : дис. ...канд. мед. наук. – Новосибирск, 2016. – 59-61 с.
38. Ким, В.Н. Ранняя оценка и коррекция эндотелий зависимых расстройств гемодинамики в рамках профилактики атеросклероза у молодых мужчин: автореф. дис. ...докт. мед. наук. – Томск, 2006. – 34 с.
39. Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009. – 356 с.
40. Коваленко, В.Н. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.Ю. Титов // Украинский кардиологический журнал. – 2010. - № 1. – С. 96-103.
41. Козырева, В.С. Иммунологические аспекты формирования рестенозов после повреждения эндотелия / В.С. Козырева, А.И. Субботовская, А.Н. Шилова [и др.] // Ангиол. и сосуд.хирургия. – 2014. – Т.20, №1. – С. 21-26.
42. Котовская, Ю.В. Стеноз аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста / Ю.В. Котовская, Д.Х. Курашев, Н.А. Темненко [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. - № 25. – С. 1833-1836.
43. Кухарчук, В.В. Пропротейн-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности / В.В. Кухарчук, С.С. Бажан // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. - № 2. – С. 19-26.
44. Кушаковский, М.С. О дегенеративном (невоспалительном) кальцинированном стенозе устья аорты и его отличиях от ревматического



кальцинированного стеноза устья аорты / М.С. Кушаковский, А.А. Балябин // Кардиология. – 1991. - №1. - 57 с.

45. Лермонтова, Н.Ю. Клиническая и прогностическая ценность показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Томск, 2005. – 26с.

46. Лопатин, З.В. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта / З.В. Лопатин, В.С. Василенко, Е.Б. Карповская // Педиатр – 2018. – Т. 9, № 6. – С. 57-62.

47. Лутай, М.И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска / М.И. Лутай, И.П. Голикова // Украинский кардиологический журнал. – 2015. - № 2. – С. 99-112.

48. Луцкий, И.С. Влияние хронического психоэмоционального стресса на формирование эндотелиальной дисфункции, процессы ремоделирования сосудов и снижение мозгового кровотока / И.С. Луцкий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - № 3 (152). – С. 65-71.

49. Мамаева, М.Г. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Г. Мамаева, И.В. Демко, Я.И. Вериго [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. - №1. – С. 12-16.

50. Маркова, Е.В. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой / Е.В. Маркова, В.И. Баранов, О.А. Даниленко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016г. – Т. 11, № 1 (61). – С. 72-74.

51. Митрофанова, Л.Б. Клапанные пороки сердца. Новый взгляд на этиологию, патогенез и морфологию / Л.Б. Митрофанова. – Спб.: ООО Мед. изд., 2007. – 192 с.

52. Михно, В.А. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии / В.А. Михно, И.Л. Никитина // Забайкальский медицинский вестник. – 2009. – Т. 1. – С. 53-54.
53. Молекулы адгезии / Группа компаний «БиоХимМак». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.biochemmack.ru/upload/uf/afa/afa00f4eb5603eb8d2f34186f031faab.pdf>, свободный (дата обращения 05.05.2019).
54. Мудрицкая, Т.Н. Кальцинированный аортальный стеноз. Особенности диагностики и лечения / Т.Н. Мудрицкая // Крымский терапевтический журнал. - 2012. - № 2. – С. 47-50.
55. Мурсалимова, А.И. Кальцинированный аортальный клапан / А.И. Мурсалимова, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков [и др.] // Доктор.Ру – 2013. – Т. 2, №. 80. – С. 5-10.
56. Мутьен, П.Е. Морфофункциональное состояние левого желудочка и цереброваскулярная реактивность у больных с артериальной гипертензией и кальцинозом аортального клапана: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2008. – 16 с.
57. Назаренко, Г.И. Дегенеративный (кальцинированный) аортальный стеноз, атеросклероз и остеопороз: клинико-морфологические параллели / Г.И. Назаренко, О.В. Андропова, В.Н. Анохин // Клиницист. – 2006. - №1. – С. 11-17.
58. Нигиян, З.В. Эндотелиальная дисфункция при неалкогольной жировой болезни печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2016. – 20 с.
59. Новикова, Н.Н. Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н.Н. Новикова // Врач. – 2005. - № 8. – С. 51-53.
60. Нозадзе, Д.Н. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек / Д.Н. Нозадзе, О.С. Бурмистенко, А.Е. Семенова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – Т. 3, № 12. – С. 4-10.

61. Остроумова, О.Д. Старение и дисфункция эндотелия / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 4.- С. 83-89.
62. Павлов, О.Н. Роль инфекции в патогенезе атерогенного воспалительного процесса / О.Н. Павлов // Клиницист. – 2013. - № 1. – С. 9-13.
63. Парфенова, Н.Н. Асимметрия аортальных полулуний – критерии эхокардиографической диагностики / Н.Н. Парфенова, Ю.В. Красовская, С.И. Хасанова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. - 2010. - № 1. - С. 30-38.
64. Пизов, А.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / А.В. Пизов, Н.А. Пизов, О.А. Скачкова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. - № 6. – С. 154-159.
65. Понасенко, А.В. Динамика концентраций молекул клеточной адгезии при формировании системного воспалительного ответа после оперативного лечения приобретенных пороков сердца / А.В. Понасенко, М.В. Хуторная, Л.В. Антонова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 549-553.
66. Пономарь, Е.Г. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е.Г. Пономарь, А.Л. Сыркин, Д.Е. Гусев Д.Е. [и др.] // Кардиология и Сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. - №6. - С. 10-15.
67. Попова, А.А. Ранние маркеры дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.А. Попова. – Новосибирск, 2003. – 24 с.
68. Постановление от 10.12.2018г. «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/>, свободный (дата обращения 05.06.2019).

69. Прудников, А.Р. Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки / А.Р. Прудников, А.Н. Щупакова // Вестник Витебского государственного университета. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 28-42.
70. Рагино, Ю.И. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Ю.И. Рагино, Е.В. Стрюкова, И.С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 5. – С. 26-29.
71. Радайкина, О.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы / О.Г. Радайкина, А.П. Власов, Н.А. Мышкина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. - № 4. – С. 8-17.
72. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский // 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 896 с.
73. Российский статистический ежегодник. 2019: Стат. сб. – М.: Росстат., 2019. – 708 с.
74. Садикова, Р.И. Влияние цитокиновой сети и роль молекул межклеточной адгезии на развитие эндотелиальной дисфункции больных острым инфарктом миокарда / Р.И. Садикова, Э.Г. Муталова // Практическая медицина. – 2018. - № 9. – С. 92-96.
75. Серговец, А.А. Кальцинированный аортальный стеноз: итоги 15-летнего изучения в России / А.А. Серговец // Рус. мед. журн. – 2013. - №27. – С. 1314-1317.
76. Симоненко, В.Б. Кальциноз коронарных артерий – современное состояние проблемы / В.Б. Симоненко, А.Ю. Екимовских, И.В. Долбин // Клиническая медицина. – 2013. - №4. – С. 11-15.
77. Синьков, А.В. Современные подходы к диагностике аортального стеноза / А.В. Синьков // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. - № 8(1). – С. 19-23.
78. Скопец, И.С. Взаимосвязь биомаркеров воспаления с наличием традиционных факторов риска у пациентов, переносящих острый коронарный

синдром / И.С. Скопец, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, №2. – С. 166-170.

79. Солдатова, О.В. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда / О.В. Солдатова, А.В. Кубышкин, А.В. Ушаков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16 (1). – С. 92-100.

80. Солдатова, О.В. Патогенетическое значение провоспалительных цитокинов, неспецифических протеиназ и их ингибиторов для риска развития осложнений острого инфаркта миокарда / О.В. Солдатова, А.В. Кубышкин, А.И. Гордиенко [и др.] // Патогенез. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 70-76.

81. Спирина, Н.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных рассеянным склерозом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2015. – 28 с.

82. Степанова, Т.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С 34-41.

83. Столов, С.В. Участие иммуновоспалительных механизмов в формировании кальцинированного аортального стеноза / С.В. Столов, Е.В. Спеленок // Вестн. Сев.-зап. мед. ун.-та. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 51-56.

84. Стрюкова, Е.В. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза при атеросклерозе и гены, ответственные за их регуляцию / Е.В. Стрюкова, Ю.И. Рагино, В.Н. Максимов // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 1. – С.49-56.

85. Тишко, В.В. Эфферентная терапия в профилактике и лечении рестеноза коронарных артерий : дис. ... д-ра мед. наук - СПб, 2015. – 315 с.

86. Томина, Е.А. Гипергомоцистеинемия – фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии / Е.А. Томина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.] // В сборнике: VII съезд терапевтов Забайкальского края Сборник научных трудов под общей редакцией Н.В. Ларевой. – 2019. – С. 55-58.

87. Фадеева, Е.А. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и дисфункция эндотелия у больных ОКС с подъемом сегмента ST после ЧКВ со стентированием / Е.А. Фадеева, Е.Ф. Котовщикова, А.А. Ефремушкина [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2014. – Т. 13, № 5 (79). – С. 287-293.
88. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России – 2015 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/demo/progn3.xls](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/progn3.xls), свободный (дата обращения 20.05.2019).
89. Шабров, А.В. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 7-23.
90. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733-742.
91. Шанин, В.Ю. Клиническая патофизиология / В.Ю. Шанин // СПб.: Специальная Литература, 1998. – 569 с.
92. Шевченко, Ю.Л. Молекулярные механизмы развития системного воспаления при кардиохирургических операциях / Ю.Л. Шевченко, О.А. Азизова, Ю.И. Гороховатский [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – Т. 1, № 2. – С.70-74.
93. Шевченко, Ю.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей и возможности ее коррекции / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2014. - № 4. – С. 113-119.
94. Шостак, Н.А. Аортальные пороки сердца в практике ревматолога: аортальный стеноз / Н.А. Шостак, Н.Ю. Карпова, Н.Ю. Рашид [и др.] // Consilium-medicum. – 2003. - № 5. – С. 620-625.

95. Ягода, А.В. Роль селектинов и молекул адгезии в развитии желудочковых аритмий у пациентов с дисплазией соединительной ткани / А.В. Ягода, Л.Н. Гладких, Н.Н. Гладких // Вестник аритмологии. – 2014. - № 78. – С. 36-41.
96. Яковлев, В.В Кальцинированные пороки аортального клапана: патогенез, клиника, диагностика, возможности лечения / В.В. Яковлев, Б.Е. Королев // Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 66-70.
97. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // European Heart Journal. - 2017. - Vol. 38. - P. 2739–2786.
98. Agmon, Y. Inflammation, infection, and aortic valve sclerosis. Insights from the Olmsted County (Minnesota) population / Y. Agmon, B.J. Khandheria, A.J. Tajik [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 174, N 2. – P. 337-342.
99. Akahori, H. Intraleaflet haemorrhage as a mechanism of rapid progression of stenosis in bicuspid aortic valve / H. Akahori, T. Tsujino, Y. Naito [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 67, N 2. – P. 514-518
100. Akahori, H. Mechanisms of aortic stenosis / H. Akahori, T. Tsujino, T. Masuyama [et al.] // Journal of cardiology. – 2018. – Vol. 71, N 3. – P. 215-220.
101. Antonini-Anterin, F. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment? / F. Antonini-Anterin, B.A. Popescu, G. Huang [et al.] // Ital. Heart J. - 2005. – Vol. 6, N 2. – P. 119-24.
102. Bernal, E. Management of nonagenarian patients with severe aortic stenosis: the role of comorbidity / E. Bernal, A. Ariza-Sole, A. Bayes-Genis [et al.] // Heart lung circ. – 2018. – Vol. 27, N 2. – P. 219-226.
103. Biasucci, L.M. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events / L.M. Biasucci, G. Liuzzo, G. Fantuzzi [et al.] - Circulation. – 1999. – Vol. 99, N 16. – P. 2079–2084.
104. Borer, J.S. Cellular and molecular basis of remodeling in valvular heart diseases / J.S. Borer, E.M. Herrold, J.N. Carter [et al.] // Heart Fail. Clin. – 2006. – Vol. 2, N 4. – P. 415-424.

105. Brandenburg, V.M. Slower progress of aortic valve calcification with vitamin K supplementation: Results from a prospective interventional proof-of-concept study / V.M. Brandenburg, S. Reinartz, N. Kaesler // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – P. 2081-2083.
106. Brandenburg, V.M. Valvular calcification in chronic kidney disease / V.M. Brandenburg, A. Schuh, R. Kramann [et al.] // *Advances in chronic kidney disease*. – 2019. – Vol. 26, N 6. – P. 464-471.
107. Caira, F.C. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of lowdensity lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation / F.C. Caira, S.R. Stock, T.G. Gleason [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2006. – Vol. 47, N 8. – P. 1707-1712.
108. Carapetis, J.R. Rheumatic heart disease in developing countries / J.R. Carapetis // *New Engl. J. Med*. – 2007. – Vol. 357. – P. 439-441.
109. Chen, H.Y. Risk factors for valvular calcification / H.Y. Chen, J.C. Engert, G. Thanassoulis // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2019. – Vol. 26, N 2. - P. 96-102.
110. Cho, K.I. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease / K.I. Cho, I. Sakuma, I. Suk Sohn [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 277. – P. 60-65.
111. Codoner-Franch, P. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths / P. Codoner-Franch, S. Tavárez-Alonso, M. Porcar-Almela [et al.] // *Clin. biochem*. – 2014. – Vol. 47, N 1-2. – P. 44-48.
112. Dreger, S.A. Profile and localization of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in human heart valves/ S.A. Dreger, P.M. Taylor, S.P. Allen [et al.] // *J. Heart. Valve. Dis*. – 2002. – Vol.11, N 6. – P. 875-880.
113. Edwards, J.E. Calcific aortic stenosis / J.E. Edwards // *Circulation*. – 1963. – Vol. 28. – P. 817-823.



114. El Accaoui, R.N. Aortic valve sclerosis in mice deficient in endothelial nitric oxide synthase. / R.N. El Accaoui, S.T. Gould; G.P. Hajj [et al.] // *Am. J. physiol. heart circ. physiol.* – 2014. – Vol. 306, N 9. – P.1302-1313.
115. El-Hamamsy, I. Endothelium-dependent regulation of the mechanical properties of aortic valve cusps / I. El-Hamamsy, K. Balachandran, M.H. Yacoub [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, N 16. – P. 1448-1455.
116. Elseweidy, M.M. Inhibition of aortic calcification by policosanol in dyslipidemic rabbits is enhanced by pentoxifylline: potential role of PCSK<sub>9</sub> / M.M. Elseweidy, H.E. Mahamed, R.A. Elrashidy [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics.* – 2018. – Vol. 23, N 6. – P. 551-560.
117. Esmerats, J.F. Shear-sensitive genes in aortic valve endothelium / J.F. Esmerats, J. Health, H. Jo // *Antioxid redox signal.* – 2016. – Vol. 25, N 7. – P. 401-414.
118. Francone, M. CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting—a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) / M. Francone, R. Budde, J. Bremerich [et al.] // *European radiology.* – 2020. – Vol. 30, N 5. – P. 2627-2650.
119. Friedwald, W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedwald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18, N 6. – P. 499-502.
120. Galatos, C. Transcatheter aortic valve replacement over age 90: risks vs benefits / C. Galatos, J. Afilalo // *Clin Cardiol.* – 2020. – Vol. 43, N 2. – P. 156-162.
121. Ghasias, N.K. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement / N.K. Ghasias, J.B. Foley, D.S. O’Brian [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, N. 7. – P. 2257-2262.
122. Goldberg, S.H. Insights into degenerative aortic valve disease / S.H. Goldberg, S. Elmariah, M.A. Miller [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2007. – Vol. 50, N 13. – P. 1205-1213.

123. Heiss, C. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis / C. Heiss, A. Rodriguez-Mateos, M. Kelm // *Antioxid.redox signal.* – 2015. – Vol. 22, N 14. – P. 1230-1242.
124. Higashi, Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications / Y. Higashi, T. Maruhashi, K. Noma [et al.] // *Trends Cardiovasc Med.* - 2014. - № 24 (4). – P. 165-169.
125. Hinton, R.B. Elastin haplo in sufficiency results in progressive aortic valve malformation and latent valve disease in a mouse model / R.B. Hinton, J. Adelman-Brown, S. Witt [et al.] // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107, N 4. – P. 549–557
126. Hosking, D.J. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice / D.J. Hosking, P. Geusens, R. Rizzoli // *Q.J.M.* - 2005. – Vol. 98, N 6. - P. 403-413.
127. Jung, J-J. Molecular imaging of calcific aortic valve disease / J-J Jung, F. Jadbabaie, M. Sadeghi // *J Nucl Cardiol.* – 2018. – Vol. 25, N 4. – P. 1148-1155.
128. Junoven, J. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in human nonrheumatic stenotic aortic valves / J. Junoven, A. Laurila, T. Junoven [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29, N 5. – P. 1054-1059.
129. Kleber, M.E. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal proB-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction / M.E. Kleber, L. Koller, G. Goliash [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 25-32.
130. Kostyunin, A.E. Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical trials? / A.E. Kostyunin, A.E. Yuzhalin, E.A. Ovcharenko [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2019. – Vol. 132. – P. 189-209.
131. Lee, A. A Notch more: molecular players in bicuspid aortic valve disease / A. Lee, S. Wei, A. Schwertani // *J Moll Cell Cardiol.* - 2019. – Vol. 134. – P. 62-68.
132. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment / P. Libby, P.M. Ridker // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116. – P. 9S-16S.
133. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // *Circulation.* - 2002. - N 105. - P. 1135–1143.

134. Manno, G. Chronic inflammation: A key role in degeneration of bicuspid aortic valve / G. Manno, R. Bentivegna, P. Morreale [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2019. – Vol. 130. – P. 59-64.
135. Maruyama, N. Correlation between aortic calcification score and biochemical parameters in hemodialysis patients / N. Maruyama, T. Higuchi, M. Ono [et al.] // *Contributions to nephrology.* – 2019. – Vol. 198. – P. 40-51.
136. Maurer, G. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis / G. Maurer, R. Rosenhek, H. Baumgartner // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23, N 18. – P. 1522-1528.
137. Mazzone, A. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis / A. Mazzone, M.C. Epistolato, R. de Caterina [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, N 9. – P. 1670-1676.
138. Montorfano, I. Oxidative stress mediates the conversion of endothelial cells into myofibroblasts via a TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2-dependent pathway / I. Montorfano, A. Becerra, R. Cerro [et al.] // *Lab.invest.* – 2014. – Vol. 94, N 10. – P. 1068-1082.
139. Myasoedova, V.A. Novel pharmacological targets for calcific aortic valve disease: Prevention and treatments / V.A. Myasoedova, A.L. Ravani, B. Frigerio [et al.] // *Pharmacological research.* – 2018. – Vol. 136. – P. 74-82.
140. O'Brien, K.D. Epidemiology and genetics of calcific aortic valve disease / K.D. O'Brien // *J. Investig. Med.* – 2007. – Vol. 55, N 6. – P. 284-291.
141. O'Brien, K.D. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function / K.D. O'Brien, X.Q. Zhao, D.M. Shavelle [et al.] // *J. Inves. Med.* – 2004. – Vol. 52, N 3. – P. 185-191.
142. Oliveira, G.H.M. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G.H.M. Oliveira // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. 148-154.
143. Otto, C.M. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly / C.M. Otto, B.K. Lind, D.W. Kitzman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, N 3. – P. 142-147.

144. Otto, C.M. Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes? / C.M. Otto // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, N 2. – P. 176-178.
145. Parisi, V. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic sclerosis / V. Parisi, D. Leosco, G. Ferro [et al.] // *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 25, N. 6. – P. 519-525.
146. Pawade, T. Why and how to measure aortic valve calcification in patients with aortic stenosis / T. Pawade, T. Sheth, E. Guzzetti [et al.] // *Jacc: Cardiovascular imaging*. – 2019. – Vol. 12, N 9. – P. 1835-1848.
147. Peeters, F.E.C. Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment / F.E.C. Peeters, S.J.R. Meex, M.R. Dweck [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, N 28. – P. 2618-2624.
148. Quinn, D.W. Efficacy of statins in prevention progression aortic stenosis / D.W. Quinn, S.A. Spinler // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2005. – Vol. 62, N 9. – P. 979-981.
149. Rajamannan, N.M. Calcific aortic stenosis: an update / N.M. Rajamannan, R.O. Bonow, S.H. Rahimtoola // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 4, N 5. – P. 254-262.
150. Rajamannan, N.M. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype / N.M. Rajamannan, M. Subramaniam, D. Rickard [et al.] // *Circulation*. – 2003. - № 107, N 17. – P. 2181-2184.
151. Rajamannan, N.M. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis / N.M. Rajamannan, C.M. Otto // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, N 10. - P. 1180-1182.
152. Schnitzler, J.G. Lipoprotein(a) as orchestrator of calcific aortic valve stenosis / J.G. Schnitzler, L. Ali, A.G. Groenen [et al.] // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9, N 12. – P. 760.
153. Small, A. Biomarkers of calcific aortic valve disease / A. Small, D. Kiss, S. Anwarudin [et al.] // *Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2017. – Vol. 37, N 4. – P. 623-632.
154. Steinberg, D.H. Aortic valve calcification: moving toward the root of problem / D. H. Steinberg // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, N 3. – P. 315-316.

155. Summerhill, V.I. Sex-specific of calcific aortic valve disease / V.I. Summerhill, D. Moshetta, A.N. Orekhov [et al.] // *International Journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, N 16. – P. 5620.
156. *The EACVI Textbook of Echocardiography*, 2 ed. (ed. by P. Lancellotti, J.L. Zamorano, G. Habib, L. Badano). Oxford University Press. - 2017. - 651 p.
157. Verma, S. C-reactive protein promotes atherothrombosis / S. Verma, S. Devaraj, I. Jialal // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, N 17. - P. 2135–2150.
158. Villablanca, A.C. Inflammation and cardiometabolic risk in African American women is reduced by a pilot community-based educational intervention / A.C. Villablanca, C. Warford, K. Wheeler // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2016. – Vol. 25, N 2. – P. 188-199.
159. Walldius, G. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy — a review of the evidence / G. Walldius, I. Jungner // *J. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 259, N 5. - P. 493–519.
160. Yacoub, M.H. Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part I / M.H. Yacoub, L.H. Cohn // *Circulation*. - 2004. – Vol. 109, N 8. - P. 942-950.
161. Yutzey, K.E. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the Alliance of investigators on calcific aortic valve disease / K.E. Yutzey, L.L. Demer, S.C. Body [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 2387–2393.
162. Yutzey, K.E. Investigators on Calcific Aortic Valve Disease / K.E. Yutzey, L.L. Demer, S.C. Body [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 2387–2393.
163. Zhao, Y. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: A meta-analysis / Y. Zhao, R. Nicoll, Y.H. He [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 246. – P. 318-324.
164. Zhou, T. Factors influencing osteogenic differentiation of human aortic valve interstitial cells / T. Zhou, D. Han, J. Liu [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2021. – Vol. 161, N 2. – P. e163-e185.