

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург-2021

Работа выполнена в Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Гуляев Николай Иванович**

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук, доцент

**Олексюк Игорь Богданович**

**Официальные оппоненты:**

заслуженный врач Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент

**Кантемирова Раиса Кантемировна**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, терапевтическое отделение, заведующая

доктор медицинских наук, доцент

**Осипова Ольга Александровна**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), кафедра госпитальной терапии, профессор

**Ведущая организация:** Академия постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.16 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и на сайте <http://rsmu.ru>.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Ларина Вера Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы кальцинирующего поражения клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста в XXI веке обусловлена увеличением продолжительности жизни населения, высокой распространенностью, неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью при отсутствии своевременно проведенной хирургической коррекции в случае прогрессирования заболевания (Артющик В.В. и соавт., 2015).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшнее время ведущей причиной смертности населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (Воробьева Е.Н. и соавт., 2010). Дегенеративное и кальцинирующее поражение клапана аорты занимает первое место в структуре приобретенных пороков сердца (Гуляев Н.И., 2017), является наиболее частой клапанной патологией среди людей пожилого и старческого возраста (Алексеева И.В. и соавт., 2016). Распространенность поражения аортального клапана составляет около 3-7% в популяции, а у лиц старше 80 лет частота выявления составляет до 15-20% (Коваленко В.Н. и соавт., 2010). Учитывая существующую тенденцию к старению населения, можно предположить значительный рост количества пациентов со стенозированием клапана аорты, которое является существенным фактором риска возникновения негативных кардиальных событий, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности, внезапной смерти (Коваленко В.Н. и соавт., 2010; Мутъен П.Е., 2008).

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 физическим нагрузкам, одышка) пациенты связывают со «старостью» и не сразу обращают на это внимание врачей (Артющик В.В. и соавт., 2015). 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.

Отсутствие методов профилактики и эффективного медикаментозного лечения во многом обусловлено пробелами в изучении этиопатогенеза заболевания, несмотря на то, что обызвествление клапанов сердца было описано еще в 1904 году Иоганном Менкебергом. Известно, что далеко не у каждого пациента с начальным кальцинозом происходит дальнейшее прогрессирование заболевания с угрозой летального исхода. 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.

### **Степень разработанности темы исследования**

В течение многовекового изучения вопросов этиопатогенеза кальцинирующего поражения клапана аорты было предложено множество теорий, из них наиболее известными являются: 1) «дегенеративная» теория Менкеберга; 2) поствоспалительная (вследствие перенесенного ревматизма); 3) атеросклеротическая; 4) соединительнотканной дисплазии; 5) эктопической оссификации. К настоящему времени появились данные, свидетельствующие о нарушении функции эндотелия, хроническом иммунном воспалении и персистенции микробных агентов, а также о нарушениях минерального обмена (Гуляев Н.И., 2017). Продолжаются дискуссии на тему того, является эндотелиальная дисфункция первичной или вторичной по отношению к развитию кальциноза клапана аорты (Козырева В.С. и соавт., 2014; El Assaoui R.N. et al., 2014). Однако большинство ученых сходятся в предположении, что инициатором кальциноза является все же дисфункция эндотелия (Гуляев Н.И. и соавт., 2015).

Так как неблагоприятное действие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний во многом реализуется через нарушение функции эндотелия, многочисленные современные исследования направлены на пристальное изучение методик количественной и качественной оценки с целью определения путей коррекции как главной мишени дальнейшего терапевтического воздействия (Воробьева Е.Н. и соавт., 2010), однако не все показатели имеют сходную диагностическую и прогностическую ценность. К настоящему времени проведено большое количество исследований по изучению содержания биомаркеров воспаления в рамках риск-стратификации при остром коронарном синдроме (ОКС), с целью повышения эффективности определения общего сердечно-сосудистого риска в рамках первичной профилактики (Вельков В.В., 2012; Скопец И.С. и соавт., 2016; Villablanca A.C. et al., 2016). Публикации относительно изучения эндотелиальной функции при развитии кальциноза клапана аорты у лиц пожилого и старческого возраста немногочисленны, чем и был обусловлен выбор темы данного исследования.

### **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.

### **Достоверность и обоснованность научных результатов**

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.

### **Практическая значимость работы**

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

### **Внедрение результатов исследования**

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

В соавторстве разработана формула для оценки риска наличия кальциноза клапана аорты у пациентов 60 лет и старше (получена приоритетная справка на патент на полезную модель).

### **Апробация работы**

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

Апробация диссертации состоялась на заседании Проблемной комиссии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» 27 января 2020 года, протокол № 01.

### **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, интерпретация полученных результатов.

Автор принимала непосредственное участие в написании тезисов и статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 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 (приоритетная справка № 2020114118 от 03.04.2020 г. на патент на полезную модель).

### **Объем и структура диссертации**

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

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На первом этапе диссертационного исследования выполнена оценка эхокардиографических исследований пациентов в возрасте от 60 до 89 лет включительно, 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 ишемической болезнью сердца (ИБС), варикозной болезнью вен нижних конечностей, атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

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 1, рисунок 1).

Таблица 1 – 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

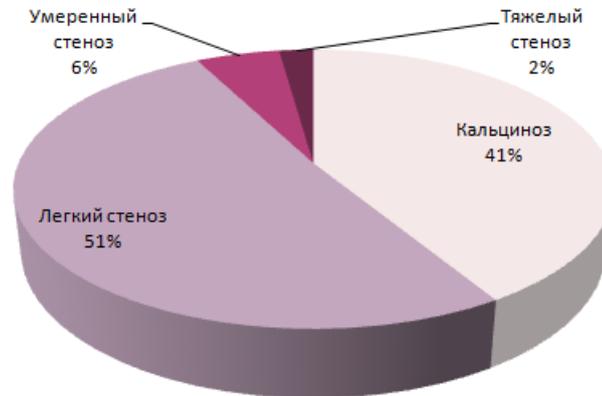


Рисунок 1 - Удельный вес степеней поражения аортального клапана среди пациентов 60 лет и старше

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. 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%).

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 (sP-селектин и sE-селектин), маркера ангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста VEGF-A), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ). 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. Учитывая высокую корреляцию результатов прямого измерения ХС ЛПНП с расчетным методом по данным клинических исследований, в единичных случаях содержание ХС ЛПНП определялось 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) (Friedwald W.T. et al., 1972).

Всеми пациентами, включенными в исследование с применением единых критериев отбора, подписано информированное согласие на участие в исследовании.

***Критерии включения:***

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

Для оценки степени тяжести поражения клапана аорты были использованы рекомендации совместного руководства Европейского

общества кардиологии (ESC) и Европейской ассоциации торакальной хирургии (EACTS) по диагностике и лечению болезней сердечных клапанов, а также 2-е издание руководства по эхокардиографии Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации.

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 ( $Q25$ ;  $Q75$ )). 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. Для определения критического уровня наиболее значимого лабораторного показателя для разделения двух групп пациентов применялся дискриминантный анализ. Для оценки диагностической эффективности определяемых лабораторных показателей строили ROC-кривые и определяли значения площади под кривой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2016 по 2019 гг. среди 2550 обследованных пациентов пожилого и старческого возраста кальциноз клапана аорты без признаков ускорения кровотока выявлен у 38 пациентов (1,5%).

### *Содержание провоспалительных цитокинов у пациентов с кальцинозом клапана аорты*

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) (Рисунок 2).

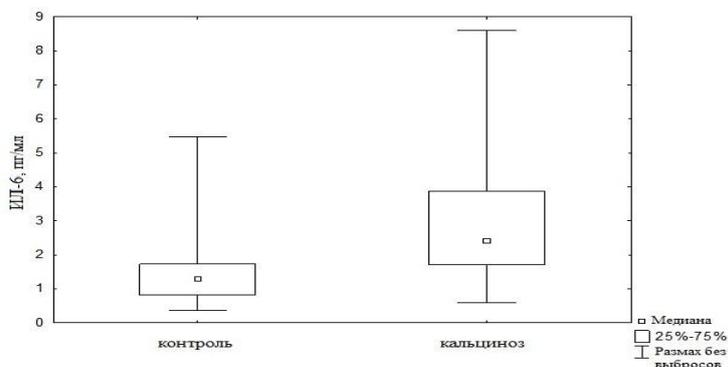


Рисунок 2 - Содержание ИЛ-6 (пг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

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) (Рисунок 3).

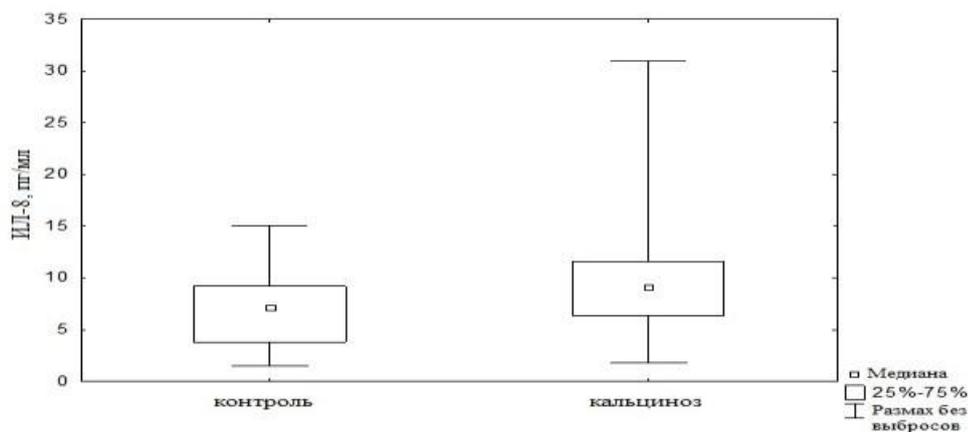


Рисунок 3 - Содержание ИЛ-8 (пг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Провоспалительная цитокинемия свидетельствует о непосредственной роли асептического хронического воспаления при развитии данного заболевания.

#### ***Содержание молекул адгезии у пациентов с кальцинозом клапана аорты***

Содержание sP-селектина достоверно не различалось в обеих группах ( $p=0,77$ ), составило  $178,43 \pm 7,62$  нг/мл в группе кальциноза клапана аорты и  $181,42 \pm 6,83$  нг/мл в группе контроля. Выявлено значимо более низкое содержание sE-селектина ( $p < 0,01$ ) 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) (Рисунок 4).

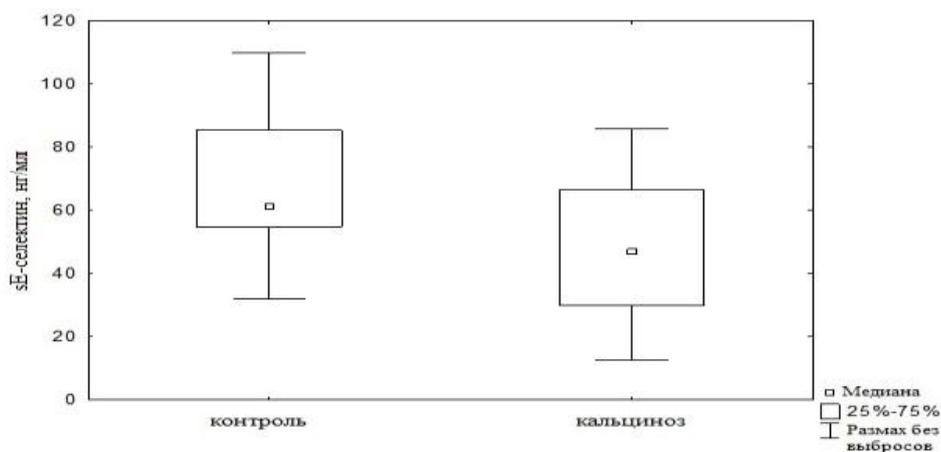


Рисунок 4 - Содержание sE-селектина (нг/мл) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

На основании выявленной провоспалительной цитокинемии и сниженного содержания sE-селектина 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.

### ***Содержание васкулоэндотелиального фактора роста у пациентов с кальцинозом клапана аорты***

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.

### ***Содержание интерферона-гамма у пациентов с кальцинозом клапана аорты***

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. Также было выявлено отсутствие линейной зависимости между содержанием ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона-гамма.

### ***Липидный обмен***

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

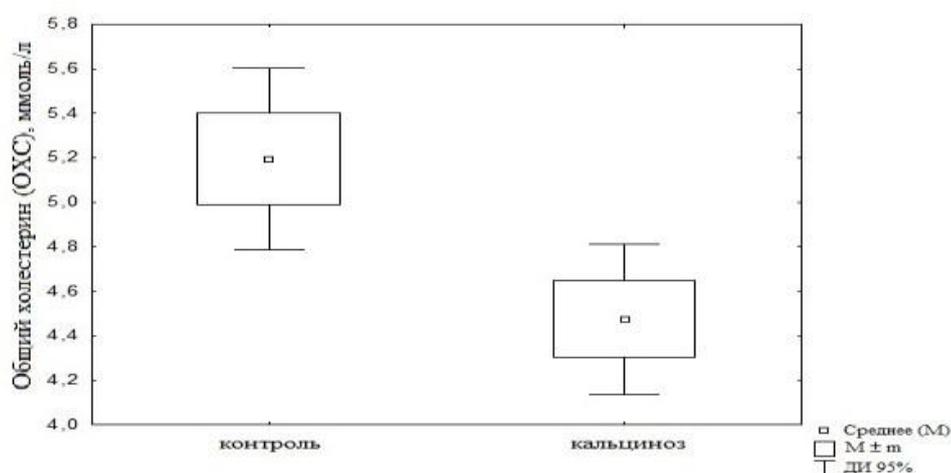


Рисунок 5 - Содержание общего холестерина (ммоль/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

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) (Рисунок 6).

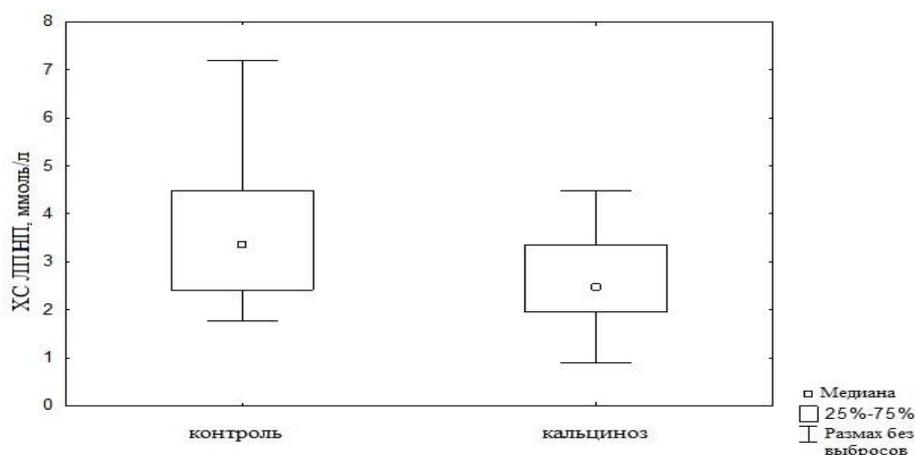


Рисунок 6 - Содержание ХС ЛПНП (ммоль/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

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) (Рисунок 7).

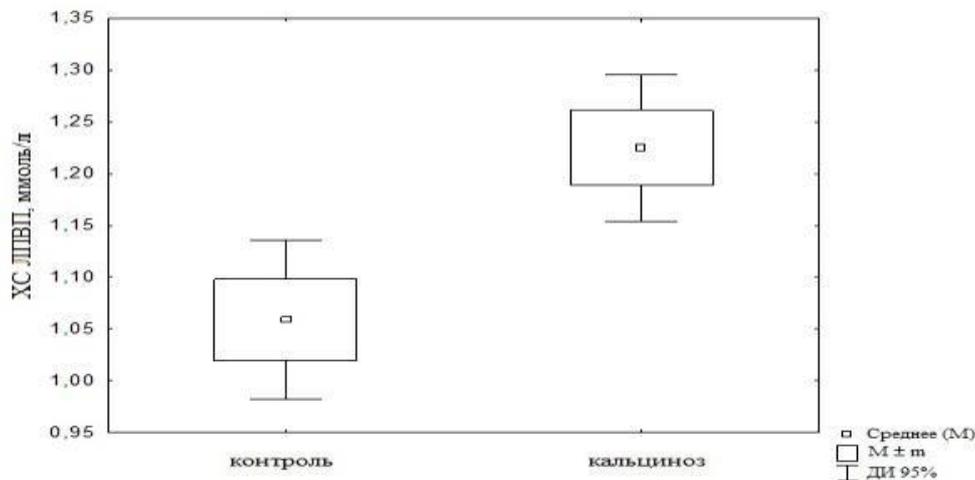


Рисунок 7 - Содержание ХС ЛПВП (ммоль/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

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.

Различий между содержанием ТГ 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.

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]) (Рисунок 8).

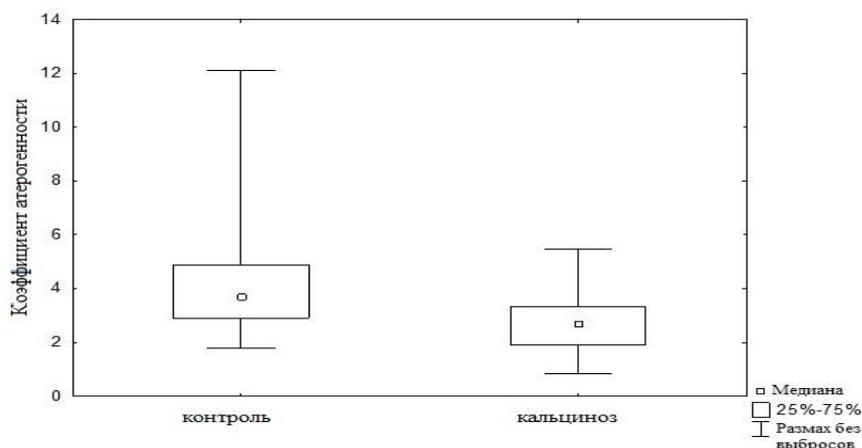


Рисунок 8 - Коэффициент атерогенности у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

Ввиду высокой значимости, придаваемой в настоящее время исследованию АпоА-1 и АпоВ-100, нами проведено определение их концентраций в сыворотке крови. При анализе содержания аполипопротеина А-1 обращает на себя внимание его 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) (Рисунок 9).

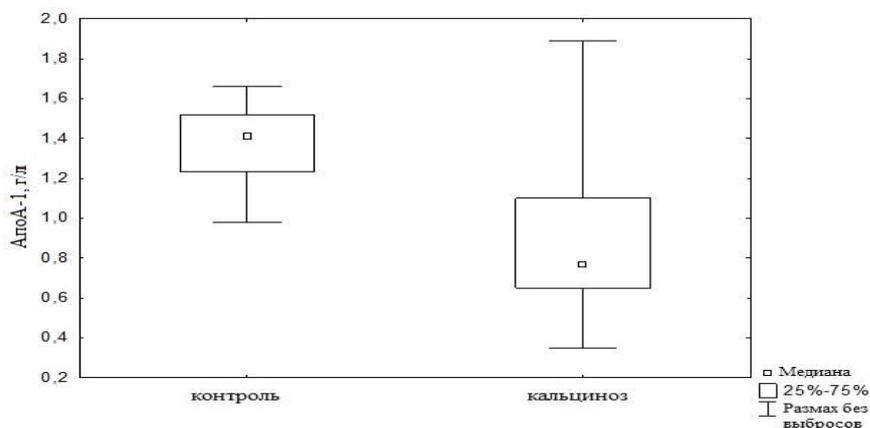


Рисунок 9 – Содержание аполипопротеина А-1 (г/л) у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты

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).

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  $0,77 \pm 0,04$ .

Диагностическую ценность лабораторных показателей анализировали с помощью пошагового регрессионного анализа с исключением. Полученная модель, включающая ИЛ-6, ИЛ-8, sE-селектин, ХС ЛПВП, АпоА-1 позволяет верно разделить пациентов без кальциноза/с кальцинозом с точностью 84,6%. Наиболее значимым лабораторным показателем для разделения двух групп пациентов оказался АпоА-1 ( $p=0,001$ ). В ходе проведения дискриминантного анализа по одной переменной получена дискриминантная функция:

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

где  $D$  – значение дискриминантной функции, которое вычислялось для каждого пациента,

АпоА-1 – содержание АпоА-1 в сыворотке крови (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 кальциноз 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 (Рисунок 10):

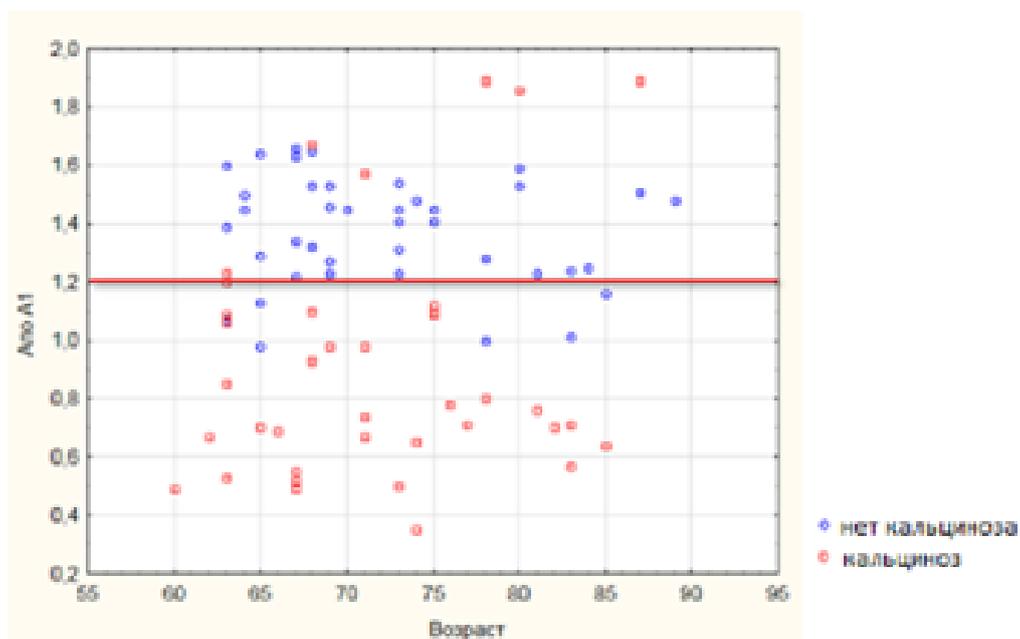


Рисунок 10 – Содержание АпоА-1 в исследуемых группах

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 выявлено, что чувствительность метода с включением АпоА-1 составляет 81,6%, что говорит о хорошем качестве модели (Рисунок 11):

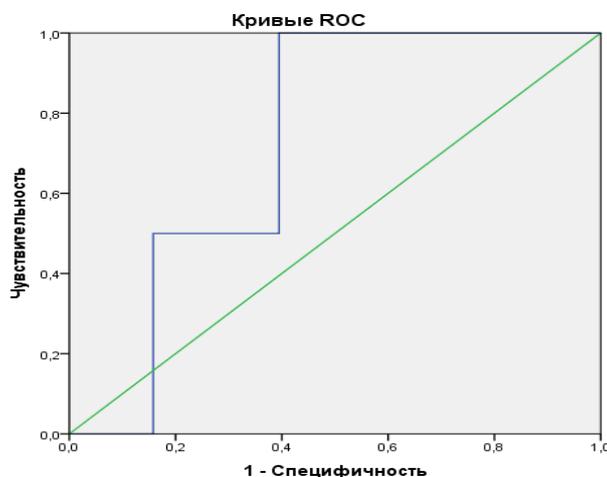


Рисунок 11 – ROC-кривая для АпоА-1

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 (Рисунок 12):

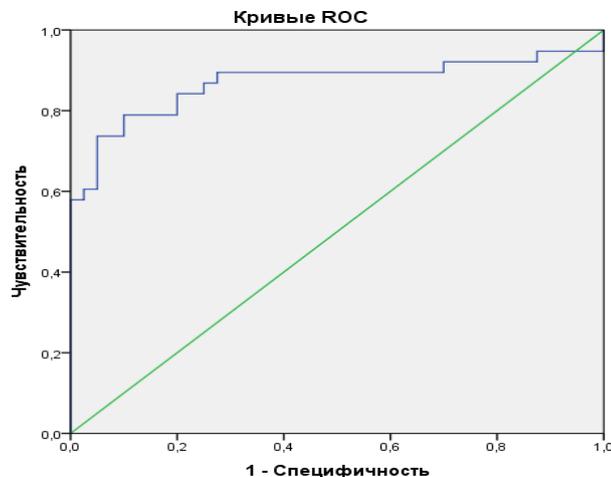


Рисунок 12 – ROC-кривая для АпоА-1 и ИЛ-8

Таким образом, модель с включением АпоА-1 и ИЛ-8 чаще дает истинный результат при наличии кальцинированного клапана аорты.

## 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.

Современные визуализирующие методы диагностики позволяют обнаружить уже сформировавшееся кальцинирующее поражение, 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. 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. На сегодняшний день не существует медикаментозной терапии данного заболевания, единственным радикальным методом лечения при прогрессировании процесса и формировании стеноза аортального клапана является протезирование. При отказе от хирургического лечения (ввиду тяжелых сопутствующих заболеваний, высоких интра- и послеоперационных рисков, часто из-за отказа самих пациентов от операции) смертность достигает 50% в первый год и 70-80% в течение второго года наблюдения.

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.

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 время считать так можно лишь с определенной оговоркой.

Проведенное диссертационное исследование показало, что встречаемость заболевания среди пациентов 60 лет и старше, находящихся в условиях кардиологического стационара, составляет 1,5%. С целью исследования эндотелиальной дисфункции, неизменно развивающейся на ранних этапах формирования кальциноза клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста, было проведено лабораторное определение ИЛ-6, ИЛ-8, sE- и sP-селектинов, VEGF-A, интерферона-гамма. Была выявлена провоспалительная цитокинемия, которая проявлялась в виде значимо более высокого содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению с группой

контроля, что говорит о непосредственной роли неспецифического хронического воспаления при развитии данного патологического состояния и согласуется с ранее проведенными в области эндотелиальной дисфункции работами. Не было получено статистически значимой разницы в содержании интерферона-гамма в обеих группах, что может указывать на отсутствие системной острой воспалительной реакции.

Также было выявлено значимо более низкое содержание sE-селектина, что может говорить об отсутствии активации молекул адгезии на начальном этапе формирования кальциноза клапана аорты. Потенциальный рост концентрации sE-селектина может отмечаться при появлении признаков турбулентности кровотока и формировании стеноза аортального клапана. Отсутствие ожидаемо более высокого содержания молекул адгезии (sE- и sP-селектины) в группе пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты требует дальнейшего исследования.

При изучении липидограмм не было выявлено предполагавшееся повышенное содержание общего холестерина и ХС ЛПНП в группе кальциноза клапана аорты. Более того, 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 способствует изменению функции эндотелия, повышая его проницаемость и адгезию, формируя предпосылки для кальцификации в структурах, подверженных непрерывной физиологической деформации – створках клапанов. Косвенно это подтверждается активной кальцификацией атеросклеротических бляшек при достижении целевых значений ХС ЛПНП на фоне лечения высокими дозами статинов.

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.

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.

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.

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. Липиды и аполипопротеины играют важную роль в сохранении равновесия между факторами защиты и агрессии, 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 позволяют дифференцировать группу контроля и пациентов с кальцинозом. Однако ни один из них по отдельности не может быть патогномичным критерием диагностики кальциноза клапана аорты.

## **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 (Е-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:

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

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

При получении значения сывороточной концентрации аполипопротеина А-1  $\leq 1,2$  г/л и/или  $D > 0$  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 плеiotропного действия статинов и исследование лекарственных препаратов, способных повысить содержание АпоА-1 в рамках профилактики развития и прогрессирования кальциноза клапана аорты.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Михеева, Н.А.** Патоморфологические особенности структуры межуточной ткани аортальных полулуний у больных с кальцинирующим аортальным стенозом / Н.И. Гуляев, Л.С. Онищенко, О.В. Костина, А.Е. Коровин, И.Б. Олексюк, К.Л. Козлов, Н.А. Михеева, И.О. Скигин // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 11-12. – С. 10-16.
2. **Михеева, Н.А.** К вопросу об актуальности проблемы изучения патоморфогенеза аортального склероза / Н.И. Гуляев, А.С. Галенко, К.Л. Козлов, А.И. Любимов, И.Б. Олексюк, В.В. Сизенко, М.А. Соловьев, Н.А. Михеева // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 3. – С. 374-378.
3. **Михеева, Н.А.** Показатели липидного обмена как ранние маркеры развития кальциноза клапана аорты / Н.И. Гуляев, И.Б. Олексюк, К.Л. Козлов, А.И. Любимов, М.А. Соловьев, Н.А. Михеева, Н.В. Цыган, В.В. Сизенко, Л.С. Козина, Д.С. Медведев // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 4. – С. 545-549.
4. **Михеева, Н.А.** Липидный спектр у пациентов пожилого и старческого возраста с начальным кальцинозом клапана аорты / Н.И. Гуляев, Н.А. Михеева, И.Б. Олексюк, К.Л. Козлов // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26, № 1-2. – С. 29-35.
5. **Михеева, Н.А.** Определение содержания цитокинов и молекул адгезии у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты / Н.А. Михеева, Н.И. Гуляев, И.Б. Олексюк, К.Л. Козлов, М.А. Соловьев, Н.В. Цыган, С.С. Михайлов // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 107-112.
6. **Михеева, Н.А.** Анализ частоты встречаемости кальцинирующего поражения клапана аорты среди пациентов пожилого и старческого возраста в условиях кардиологического стационара / Н.А. Михеева, Н.И. Гуляев, И.Б. Олексюк // Боткинские чтения : всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 16-17 мая 2020 г. : сб. тез. / Правительство Санкт-Петербурга, Ком. по здравоохранению Санкт-Петербурга, Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова [и др.]; под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 184.
7. **Михеева, Н.А.** Аполипопротеин А-1 в диагностике кальцинирующего поражения клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста / Н.А. Михеева, Н.И. Гуляев, И.Б. Олексюк // Боткинские чтения : всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 16-17 мая 2020 г. : сб. тез. / Правительство Санкт-Петербурга, Ком. по здравоохранению Санкт-Петербурга, Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова [и др.]; под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 184-185.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АпоА-1 - аполипопротеин А-1  
АпоВ-100 - аполипопротеин В-100  
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИЛ - интерлейкин  
КА - коэффициент атерогенности  
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности  
ОКС - острый коронарный синдром  
ОХС - общий холестерин  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
ССС - сердечно-сосудистая система  
ТГ - триглицериды  
ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности  
ХС ЛПОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности  
ESC/EACTS - Европейское общество кардиологов/Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов  
IFN- $\gamma$  - интерферон-гамма  
sE - растворимая форма селектина E  
sP- растворимая форма селектина P  
VEGF (vascular endothelial growth factor) - фактор роста сосудистого эндотелия