

*На правах рукописи*

**БУРДЕЙНАЯ АННА ЛЬВОВНА**

**РОЛЬ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ В РАЗВИТИИ  
ДЕГЕНЕРАТИВНОГО СТЕНОЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

14.01.05 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**ЕЖОВ** Марат Владиславович

**Научный консультант:**

доктор биологических наук

**АФАНАСЬЕВА** Ольга Ильинична

**Официальные оппоненты:**

**Моисеева Ольга Михайловна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, директор Института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Лифшиц Галина Израилевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**УСКАЧ** Татьяна Марковна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Дегенеративный аортальный стеноз (стеноз устья аорты) – наиболее распространенный приобретенный клапанный порок сердца в мире [Jung B, 2012]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний аортальный стеноз по частоте занимает третье место после артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). В связи со старением населения аортальный стеноз может стать серьезным бременем для здравоохранения в ближайшее десятилетие [Baumgartner H, 2017; Zheng KH, 2019].

Длительное время аортальный стеноз рассматривался в качестве дегенеративного заболевания, связанного исключительно с изнашиванием и дистрофической кальцификацией створок. Хотя распространенность дегенеративного аортального стеноза увеличивается с возрастом, многочисленные исследования показывают, что порок сердца развивается не вследствие старения организма, а в результате сложных патофизиологических процессов [Lindman BR, 2016]. За последнее десятилетие в рамках фундаментальных и клинических исследований получены доказательства о существовании двух отдельных фаз заболевания: начальной, характеризующейся повреждением эндотелия, инфильтрацией липидов и воспалением, и фазы развития, в которой интерстициальные клетки клапана запускают непрерывный цикл кальцификации, похожий на образование костной ткани [Pawade TA, 2015]. На ранних стадиях формирования аортального стеноза играют роль такие факторы риска атеросклероза как мужской пол, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и ожирение [Stewart BF, 1997]. При их участии развивается локальное воспаление в створках клапана, накопление липопротеидов, в частности липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеида(а) [Лп(а)] и формируется склероз, а в дальнейшем и кальциноз аортального клапана [Rogers FJ, 2013]. До конца остается неясным вопрос о роли ЛНП в развитии аортального стеноза. По данным ряда крупных проспективных исследований, применение статинов не способствует снижению темпа прогрессии аортального стеноза [Teo KK, 2011], однако у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, была продемонстрирована значимая роль ЛНП в развитии аортального стеноза [Ten Kate GR, 2015; Alonso R, 2016;].

В исследовании **Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER)**, было показано, что концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), скорректированная по холестерину,

входящему в состав Лп(а), не связана с прогрессированием аортального стеноза [Bergmark VA, 2020]. Изучение роли ЛНП в инициации и течении аортального стеноза остается нерешённой задачей.

Лп(а) - уникальный липопротеид, обнаруживаемый только у людей и высших приматов. Лп(а) состоит из ЛНП-подобной частицы, в которой молекула апобелка В100 связана одной дисульфидной связью с чрезвычайно полиморфной молекулой апобелка(а) [апо(а)], имеющей высокую степень структурной гомологии с молекулой плазминогена. Гетерогенность размера апо(а) связана с изменением числа копий в одном из его белковых доменов, крингле IV тип 2 (KIV2) [Ellis K.L, 2017]. В рамках геномного исследования международного консорциума the Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology (CHARGE) выявлена значимая связь между вариацией в гене *LPA*, кодирующей синтез апо(а), и развитием и прогрессированием дегенеративного стеноза аортального клапана. Однонуклеотидный полиморфизм rs10455872 ассоциируется с увеличением концентрации Лп(а) и развитием кальциноза аортального клапана независимо от пола и этнической принадлежности [Thanassoulis G, 2013]. В проспективном исследовании European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk с участием 17500 лиц, а также двух крупных датских проспективных исследованиях Copenhagen City Heart Study (CCHS) и Copenhagen General Population Study (CGPS), включивших 78000 человек, была продемонстрирована связь повышенного уровня Лп(а) с риском развития аортального стеноза [Arsenault BJ, 2014, Kamstrup PR, 2014]. Имеется обратная связь между концентрацией Лп(а) и размером изоформ апо(а) [Erqou S., 2010]. В литературе существует небольшое количество данных о связи полиморфизма апо(а) со стенозом аортального клапана. Кроме того, большинство исследований по изучению роли Лп(а) и однонуклеотидных полиморфизмов (rs3798220 и rs10455872) в развитии аортального стеноза не учитывали наличие ИБС [Thanassoulis G, 2013; Arsenault BJ, 2014; Kamstrup PR, 2014].

В настоящее время противоречивыми остаются данные о роли системного воспаления в развитии аортального стеноза. В исследовании с участием 110 пациентов показано, что концентрация С-реактивного белка (СРБ) имела значимую связь с ранними стадиями формирования аортального стеноза, но не с его прогрессированием [Jeevanantham V, 2007]. В более крупном проспективном исследовании с участием 5621 пациента старше 65 лет, уровень СРБ не был связан ни с наличием аортального склероза

или стеноза, ни с его прогрессированием [Novaro GM, 2007]. В исследовании с участием 278 пациентов отношение абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам ассоциировалось с развитием аортального стеноза, как при двух-, так и трехстворчатом клапане [Song J, 2019]. Аутотаксин или эндонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 2 – это белок, обладающий активностью фосфолипазы D и способствующий образованию активного липидного медиатора, лизофосфатидной кислоты, ассоциируется с развитием аортального стеноза [Mahmut, 2014]. В иммуногистохимическом исследовании, обнаружена совместная локализация аутотаксина, апо(a) и окисленных фосфолипидов в тканях дегенеративно измененных створок аортального клапана [Bouchareb R, 2015].

Актуальной задачей современной кардиологии является изучение роли атерогенных липопротеидов, а также показателей воспаления в развитии аортального стеноза с учётом наличия или отсутствия ИБС.

**Цель исследования:** оценить связь атерогенных липопротеидов и маркеров воспаления с наличием дегенеративного аортального стеноза.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить концентрацию липопротеида(a) и холестерина липопротеидов низкой плотности у больных с дегенеративным аортальным стенозом и у лиц с неизмененным аортальным клапаном.
2. Оценить распределение фенотипов апобелка(a) у больных с дегенеративным аортальным стенозом.
3. Определить частоту аллелей гена *LPA* при дегенеративном аортальном стенозе.
4. Изучить связь маркеров воспаления с наличием дегенеративного аортального стеноза.

**Научная новизна:** в представленной работе впервые продемонстрировано, что:

- повышение уровня липопротеида(a) в сыворотке крови ассоциируется с наличием аортального стеноза у пациентов без сопутствующей ИБС, а самая высокая концентрация липопротеида(a) определялась в группе пациентов с аортальным стенозом и ИБС (медиана [25%-75%] 22,6 [6,6;45,2] мг/дл);
- частота гетерозиготного генотипа *LPA* для rs3798220 выше у пациентов с аортальным стенозом вне зависимости от сопутствующей ИБС, по сравнению с пациентами без аортального стеноза;
- нейтрофильно-лимфоцитарный индекс является маркером наличия аортального стеноза вне зависимости от других факторов риска и концентрации липопротеида(a);

**Теоретическая и практическая значимость.** Концентрация Лп(а) ассоциируется с наличием аортального стеноза вне зависимости от возраста и других факторов риска. Пациенты с гиперлипопротеидемией(а) (Лп(а) $\geq$ 30 мг/дл) чаще имеют аортальный стеноз на фоне ИБС. Выявлена низкая частота мутантных аллелей для однонуклеотидных полиморфизмов rs3798220 и rs10455872 гена *LPA*, частота гетерозиготных генотипов для полиморфизма rs3798220 составила 8%, для rs10455872 – 11%. У пациентов с гетерозиготным генотипом медиана концентрации Лп(а) значительно выше, чем у пациентов с «дикими» генотипами по обоим полиморфизмам. Уровень СРБ и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не связаны с наличием аортального стеноза, тогда как нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) является простым и доступным маркёром наличия аортального стеноза.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Концентрация Лп(а) $\geq$ 30 мг/дл ассоциируется с наличием дегенеративного аортального стеноза у пациентов без ишемической болезни сердца.
2. Ишемическая болезнь сердца у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) развивается раньше, чем происходит формирование аортального стеноза.
3. Наличие у пациента низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) не ассоциируется с дегенеративным аортальным стенозом.
4. Гетерозиготные генотипы для полиморфизмов гена *LPA* rs3798220 и rs10455872 связаны с повышенной концентрацией липопротеида(а). Гетерозиготный генотип однонуклеотидного полиморфизма rs3798220 чаще встречается среди пациентов с аортальным стенозом.
5. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ассоциируется с наличием аортального стеноза независимо от уровня Лп(а) и классических факторов риска атеросклероза.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении большого числа пациентов (n=313). Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ

клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 28 апреля 2021 года, протокол №75.

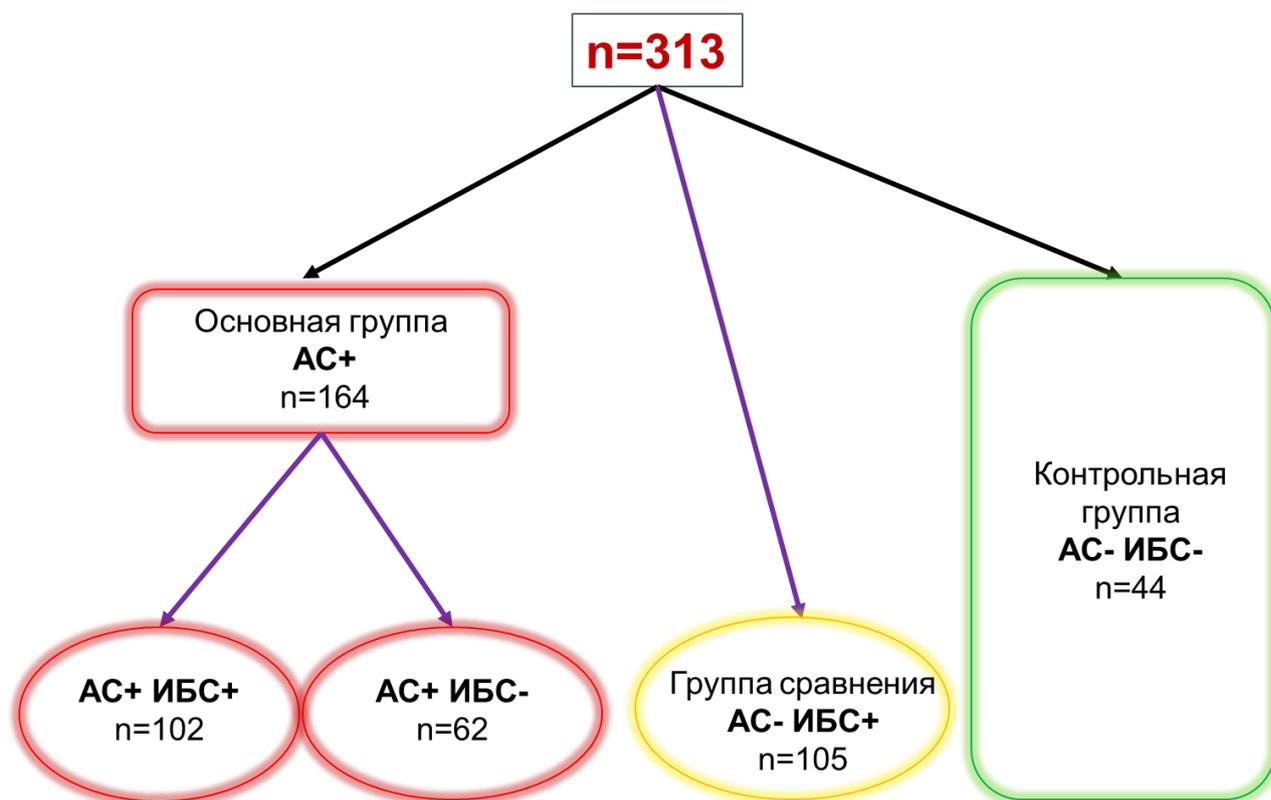
**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 11 печатных работ: 5 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, и 6 тезисов. Материалы работы представлены на: 85-89 конгрессах Европейского общества атеросклероза (Прага, Чехия, 2017; Лиссабон, Португалия, 2018; Женева, Швейцария, 2020; Хельсинки, Финляндия, 2021), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2020); Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» и 60-й сессии, посвященной 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, 2020).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы, включающего 145 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 36 рисунками.

**Личный вклад автора.** Автор провела отбор больных согласно критериям включения и исключения, активно участвовала в проведении лабораторно-инструментального обследования, выполняла подбор и коррекцию терапии пациентов, создала базу данных, выполнила статистическую обработку материала, а также анализ и научную интерпретацию полученных результатов, представила устные и стендовые доклады на российских и международных конференциях, предоставила статьи к публикации в журналах.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (№200 от 27.10.2014г.). Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: врожденный двустворчатый аортальный клапан, ревматическая болезнь сердца в анамнезе, инфекционный эндокардит аортального клапана, онкологические заболевания, сопровождавшиеся лучевой и химиотерапией, системные заболевания соединительной ткани, хроническая болезнь почек 4 и 5 стадии. Всего было включено 313 пациентов (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Дизайн исследования.** В исследование было включено 313 человек, проходивших обследования в отделениях «НМИЦ кардиологии», у 164 был диагностирован аортальный стеноз разной степени тяжести, 44 пациента без аортального стеноза и ИБС были включены в группу контроля. Пациенты с аортальным стенозом были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ИБС. Дополнительно была введена группа сравнения, куда вошли пациенты без аортального стеноза, но с ИБС. АС – аортальный стеноз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, «+» - наличие заболевания, «-» - отсутствие заболевания.

**Общеклинические методы исследования:** сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование.

**Инструментальные методы исследования.** Всем пациентам проводилась регистрация ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, трансторакальная двухмерная эхокардиография и доплер-эхокардиография. Исследование проводилось по стандартному протоколу с использованием следующих методик: двухмерная эхокардиография, режим М - mode, доплер-эхокардиография (режим импульсно- и постоянно - волнового доплера), режим цветного 40 доплеровского картирования кровотока на ультразвуковых аппаратах системы "Phillips" IE 33 (Германия) и GE Vivid 7 (США) в отделе ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центра кардиологии» Минздрава России (рук. отдела – проф. М.А. Саидова). Максимальная скорость кровотока на аортальном клапане ( $V_{max}$ ),

средний ( $GR_{mean}$ ) и максимальный ( $GR_{max}$ ) градиент давления на аортальном клапане, а также площадь отверстия аортального клапана (AVA) использовались с целью оценки тяжести аортального стеноза [Nishimura RA, 2017]. По показаниям проводилась коронарная ангиография.

**Лабораторные методы обследования.** Всем пациентам выполнено взятие венозной крови натощак из кубитальной вены. Общий клинический анализ крови выполнен на приборе Cell-Dyn 3700 (Abbott, США) в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (рук. – проф. Титов В.Н.). Биохимический анализ крови, включивший определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина и глюкозы выполнялся на приборе «Architect C-8000» («Abbott», США), используя тест-наборы компании «Abbott» (США) в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (рук. – проф. Титов В.Н.). Концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2$  (ммоль/л). Также был рассчитан уровень скорректированного ХС ЛНП (ЛНП<sub>корр</sub>), учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а):  $ХС\ ЛНП_{корр} = ХС\ ЛНП - 0,3 \times Ln(a)/38,7$  (ммоль/л), где  $Ln(a)$  — концентрация липопротеида(а) в мг/дл [Dahlen GH, 1990]. Определение концентрации аутотаксина, СРБ и Лп(а) в сыворотке крови, а также фенотипирование апо(а), выполняли в лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (рук. – проф. С.Н. Покровский). Концентрацию аутотаксина и СРБ определяли с использованием наборов для иммуноферментного анализа («Human ENPP-2/Autotaxin», «R&D», США и «СРБ-ИФА-Бест высокочувствительный» «Вектор-Бест», Россия, соответственно). Уровень Лп(а) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [Афанасьева О.И. и соавт., 1995] на анализаторе «Униплан» (Россия). Фенотипирование апо(а) в образцах сыворотки крови 124 пациентов проводили методом электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием тех же антител [Афанасьева О.И., 2010]. Согласно принятой в большинстве подобных исследований классификации, низкомолекулярным

фенотипом (НМФ) апо(а) считали образцы, имеющие хотя бы одну полосу апо(а) с подвижностью S2 и более, к высокомолекулярному фенотипу апо(а) – с подвижностью менее S2. Генотипирование было выполнено всем пациентам в лаборатории медицинской генетики Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центра кардиологии» Минздрава России (рук. – д.м.н. Собенин И.А.). Взятие венозной крови проводили в пробирки S-Monovette, SARSTED, объемом 2,7 мл, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта. Выделение геномной ДНК из цельной крови проводили с использованием набора реактивов «ДНК-Экстран-1», ООО «Синтол» (Россия). Определение полиморфизмов rs3798220 и rs10455872 гена *LPA* проводилось методом Taq-man PCR в режиме «реального времени» на амплификаторе CFX-96 «Real-Time System» фирмы Bio-Rad (США) с использованием наборов реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы ООО «Синтол» (Россия). Для полиморфизма rs10455872 генотип AA – «дикий» тип, генотип GG – мутантный, AG – гетерозиготный. Для полиморфизма rs3798220 генотип TT – «дикий» тип, CC – мутантный, TC – гетерозиготный.

**Статистические методы исследования.** Статистический анализ был выполнен с помощью пакета «MedCalc» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Применялись стандартные методы статистического анализа: тесты Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, t-критерий Стьюдента, точный критерий Фишера, расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), логистической регрессии, кривые операционных характеристик. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Атерогенные липопротеиды и аортальный стеноз

В Таблице 1 представлены основные характеристики групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия аортального стеноза без учета сопутствующей ИБС. Сахарный диабет значимо чаще встречался у пациентов с аортальным стенозом, чем в контрольной группе, отличий по частоте артериальной гипертензии, ожирению и курению между группами не было.

Концентрация ХС ЛНП, включая ХС ЛНПкорр, скорректированный по уровню ХС, входящего в состав Лп(а), между группами не отличалась.

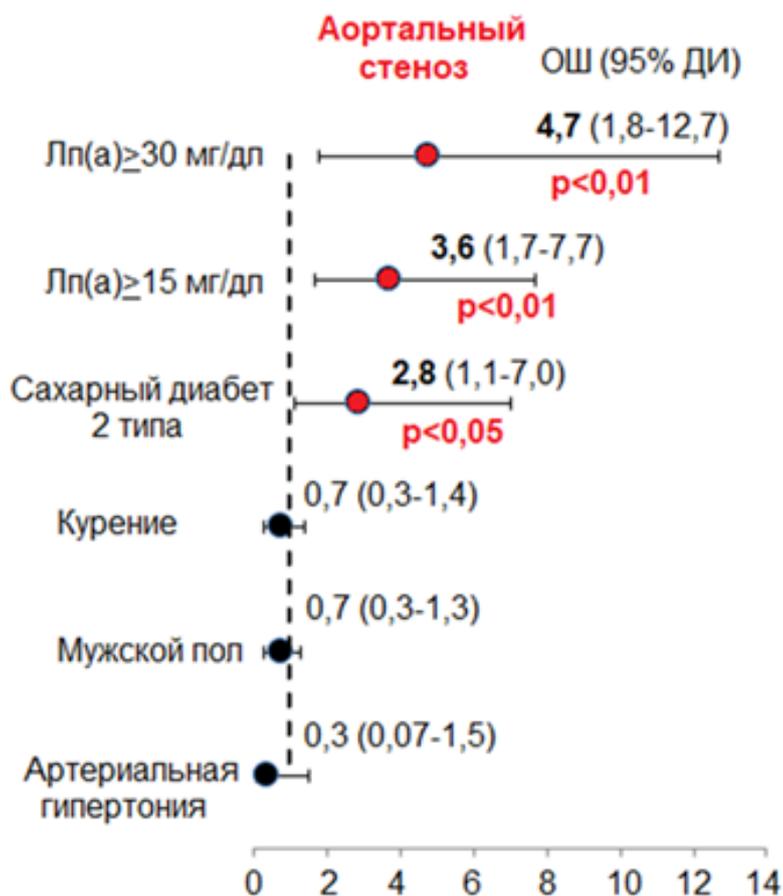
Концентрация Лп(а) была выше у пациентов с аортальным стенозом, чем в группе без аортального стеноза (таблица 2). При построении кривой операционных характеристик, концентрация Лп(а) более 15 мг/дл предсказывала наличие аортального стеноза с чувствительностью 56% и специфичностью 75%, площадь под кривой 0,68 (0,61-0,74),  $p < 0,001$ . За пороговое значение, ассоциирующееся с повышенным риском развития ССЗ, принята концентрация Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл. Вероятность наличия аортального стеноза при данной концентрации Лп(а) и классических факторах риска атеросклероза представлены на Рисунке 2. При проведении логистического регрессионного анализа, уровень Лп(а) явился независимым от других факторов риска атеросклероза предиктором наличия аортального стеноза, наряду с полом и возрастом.

Таким образом, концентрация Лп(а) была связана с наличием дегенеративного аортального стеноза вне зависимости от возраста и других классических факторов риска атеросклероза, тогда как связи между ХС ЛНП и наличием аортального стеноза не установлено.

**Таблица 1. Общая характеристика больных в зависимости от наличия аортального стеноза**

Показатель	Основная группа n=164	Контрольная группа n=44	P
Мужчины	73 (45%)	24 (55%)	0,31
Возраст, лет	73±10	61±17	<b>&lt;0,001</b>
Курение	37 (23%)	13 (30%)	0,33
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7±4,9	28,7±4,8	0,24
Артериальная гипертензия	144 (88%)	42 (96%)	0,18
Сахарный диабет	50 (31%)	6 (14%)	<b>&lt;0,05</b>
Ожирение	65 (40%)	12 (27%)	0,16
ИБС	102 (62%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
ОХС, ммоль/л	5,1±2,0	5,6±1,9	0,16
ТГ, ммоль/л	1,5±0,7	1,8±1,6	0,61
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,4	<b>&lt;0,05</b>
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3±1,8	3,4±1,5	0,71
ХС ЛНПкорр, ммоль/л	3,0±1,8	3,2±1,4	0,16
Липопротеид(а), мг/дл	18,5 [6,2;47,6]	8,1 [6,2;11,2]	<b>&lt;0,001</b>

*Примечание: данные представлены как медиана [25%; 75%] для показателей с распределением отличным от нормального, для показателей с нормальным распределением – средние значения ± стандартное отклонение или абсолютное число больных (%). ОХС- общий холестерин, ТГ- триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр – холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в липопротеид(а), ИМТ – индекс массы тела*



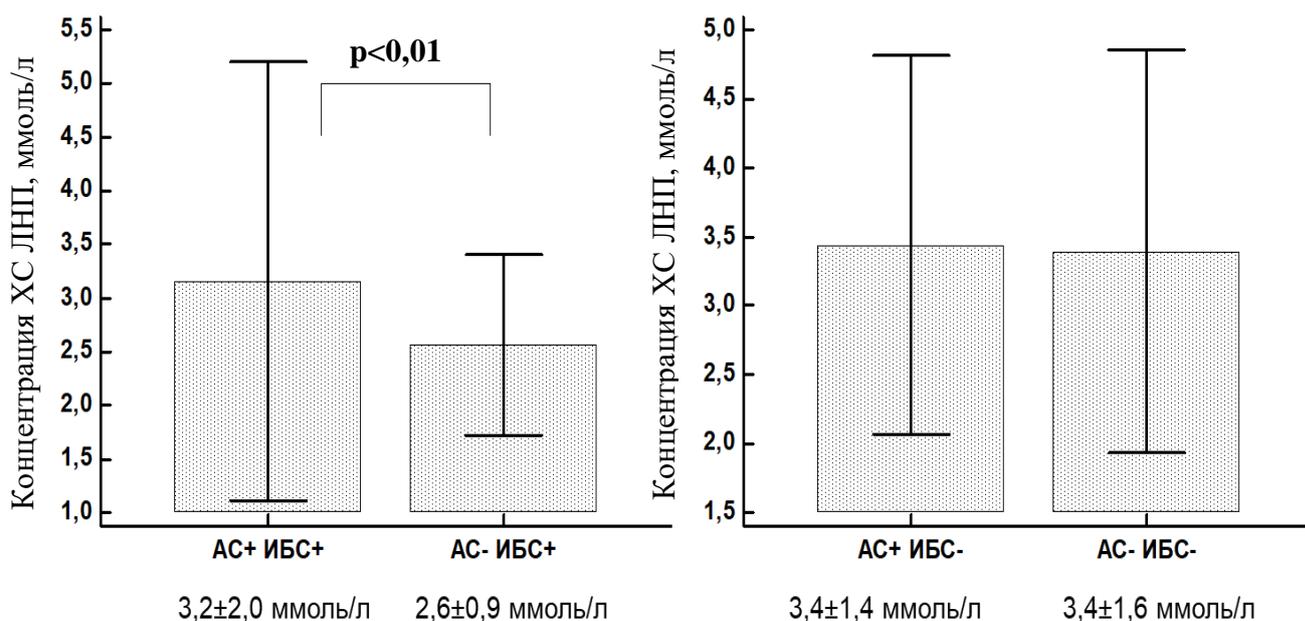
**Рисунок 2. Отношения шансов наличия аортального стеноза при концентрации Лп(а) более 15 мг/дл, более 30 мг/дл и при наличии классических факторов риска атеросклероза**

### Дегенеративный аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца

Среди лиц с аортальным стенозом (основная группа) были выделены пациенты с ИБС (n=102) и без ИБС (n=62). В группу сравнения вошли 105 пациентов с ИБС без аортального стеноза, в контрольную группу – больные без аортального стеноза и ИБС (n=44) (рисунок 1).

У больных с ИБС концентрация ХС ЛНП была значимо выше при наличии аортального стеноза, чем без него. У пациентов без ИБС концентрация ХС ЛНП не отличалась в зависимости от наличия аортального стеноза (рисунок 3).

ОШ наличия аортального стеноза у пациентов без ИБС при концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл составляет 3,86 [1,28-11,42], p < 0,05, ОШ сочетания аортального стеноза с ИБС - 5,34 [1,85-14,62], p < 0,01.

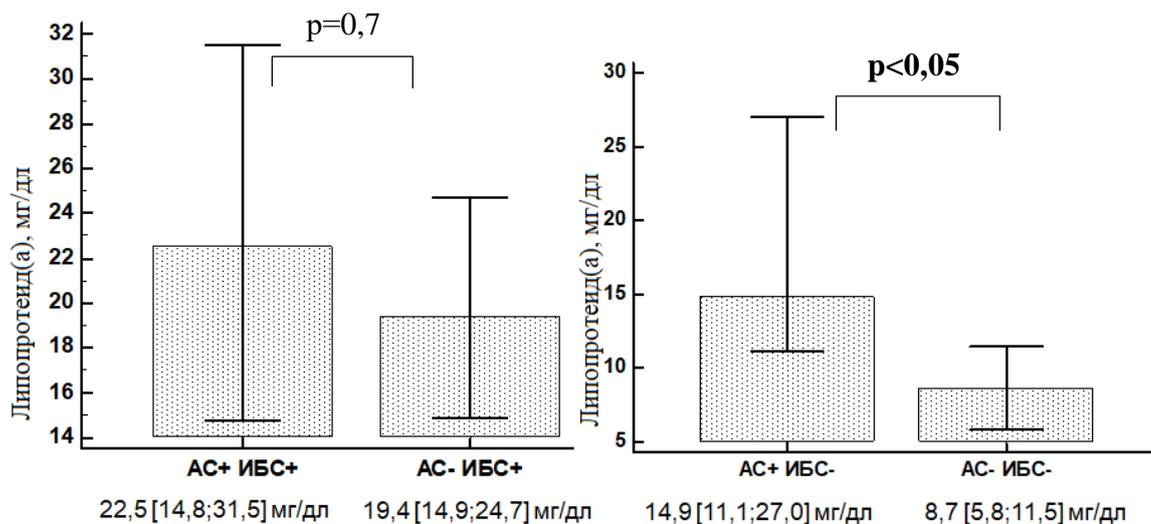


**Рисунок 3. Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ишемической болезни сердца и аортального стеноза**

*Примечание: АС – аортальный стеноз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, «+» - наличие заболевания, «-» - отсутствие заболевания, данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение*

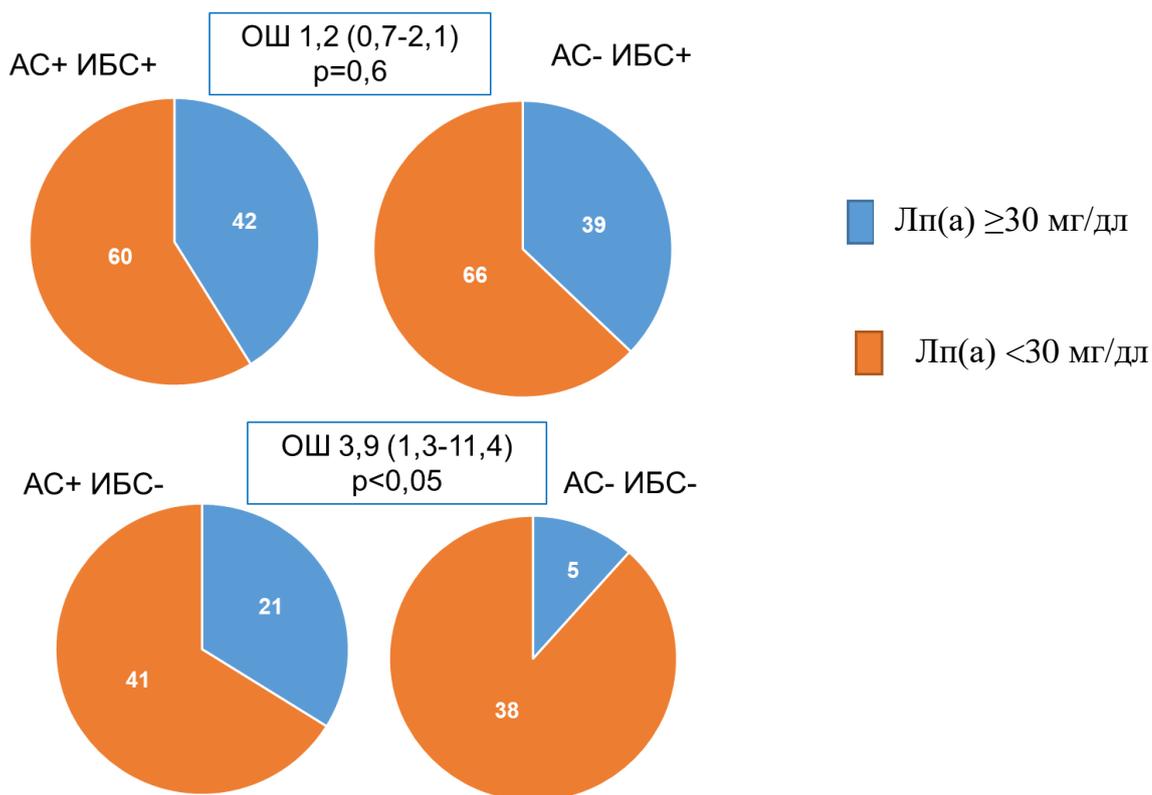
У больных с ИБС, имеющих поражение аортального клапана, концентрация Лп(а) была несколько выше, чем у пациентов с ИБС без аортального стеноза, но различия не достигали статистической значимости. Напротив, у пациентов без ИБС концентрация Лп(а) достоверно отличалась в группах пациентов с аортальным стенозом и без него (рисунок 4).

У лиц без ИБС концентрация Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл достоверно чаще встречалась среди пациентов с дегенеративным аортальным стенозом, при этом доля больных с повышенным уровнем Лп(а) не отличалась в зависимости от наличия или отсутствия аортального стеноза на фоне ИБС (рисунок 5). Шансы наличия аортального стеноза при концентрации Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл у пациентов на фоне исходной ИБС и у лиц без ИБС представлена на Рисунке 5.



**Рисунок 4. Концентрация липопропротеида(а) в зависимости от наличия аортального стеноза и ИБС**

*Примечание: сокращения как на рисунке 3. Данные представлены как медиана [25%; 75%]*



**Рисунок 5. Доля пациентов с уровнем Лп(а) ≥ 30 мг/дл в зависимости от наличия у них аортального стеноза и ИБС**

*Примечание: сокращения как на рисунке 3*

Не выявлено независимой связи между концентрацией Лп(а) и наличием аортального стеноза у пациентов с ИБС. У пациентов без ИБС увеличение возраста на 1

год (ОШ 1,10 (1,05-1,16),  $p < 0,001$ ) и концентрации Лп(а) на 1 мг/дл (ОШ 1,03 (1,00 - 1,06),  $p < 0,05$ ) независимо ассоциировались с наличием аортального стеноза.

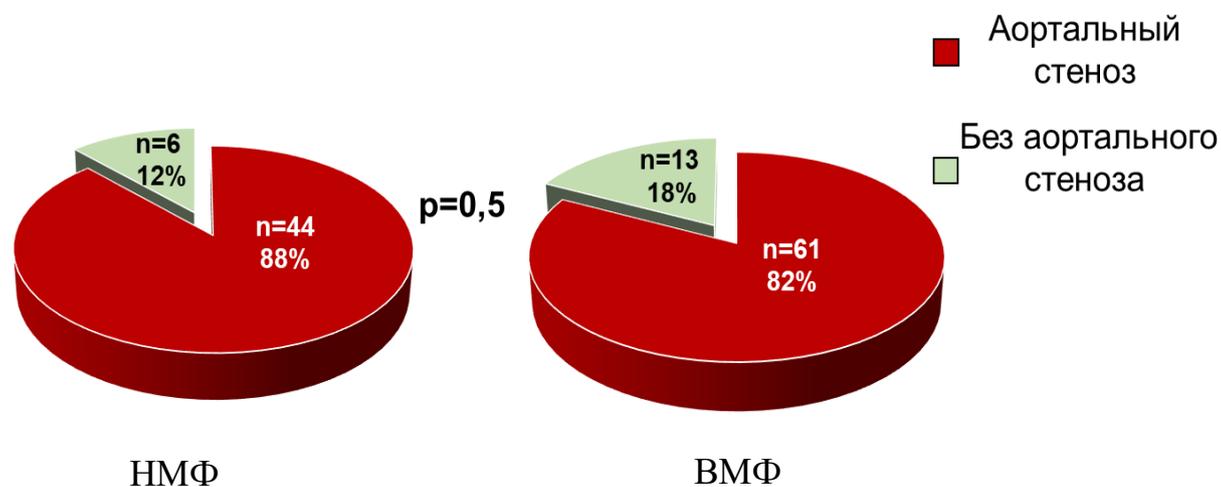
Итак, значимой роли Лп(а) в развитии аортального стеноза у пациентов с уже имеющейся ИБС не выявлено.

### **Фенотип апобелка(а) у пациентов с дегенеративным аортальным стенозом**

Частота аортального стеноза в группах пациентов с различным фенотипом апо(а) не отличалась (рисунок 6). При разделении пациентов с аортальным стенозом на подгруппы в зависимости от наличия ИБС, отмечено, что НМФ апо(а) чаще определяется у больных с ИБС (рисунок 7).

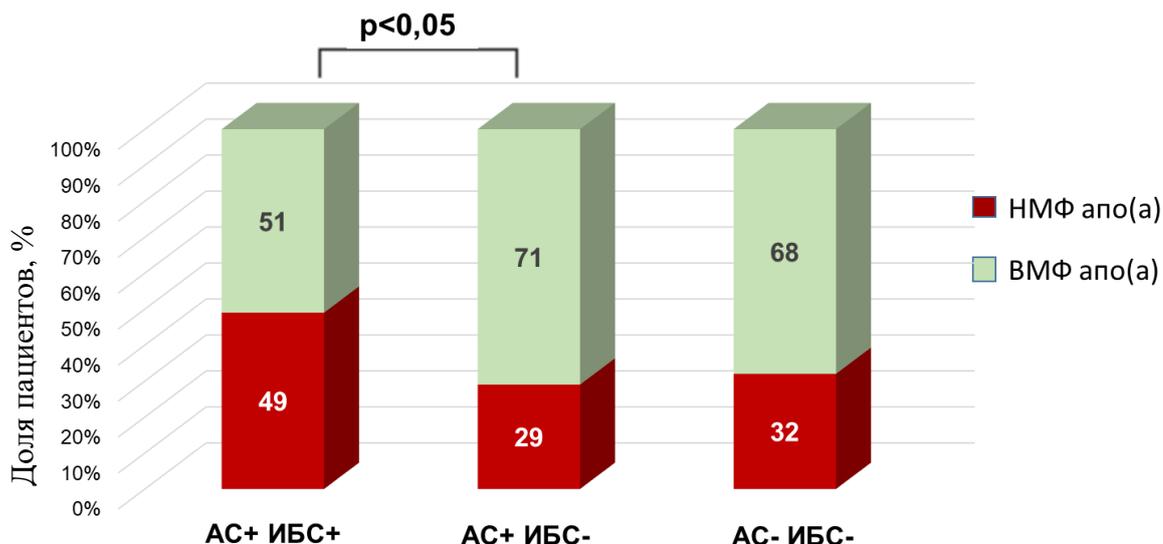
У пациентов без ИБС НМФ апо(а) не ассоциируется с наличием аортального стеноза (ОШ 1,2 (0,5-3,0),  $p=0,7$ ), в то время как, у лиц с аортальным стенозом, НМФ апо(а) связан с наличием ИБС с ОШ 2,4 (1,1-4,9),  $p < 0,05$ , при сравнении с пациентами с ВМФ апо(а).

Следовательно, наличие низкомолекулярного фенотипа апо(а) не ассоциируется с аортальным стенозом, но связано с наличием ИБС у пациентов с аортальным стенозом.



**Рисунок 6. Частота фенотипов апобелка(а) в зависимости от наличия аортального стеноза**

*Примечание: НМФ – низкомолекулярный фенотип апобелка(а), ВМФ – высокомолекулярный фенотип апобелка(а)*



**Рисунок 7. Фенотипы апобелка(а) при аортальном стенозе в зависимости от наличия ишемической болезни сердца в сравнении с контрольной группой**  
Примечание: сокращения как на рисунке 6

#### Роль мутаций гена *LPA* при дегенеративном аортальном стенозе

Для полиморфизма rs10455872, аллель G была определена как минорная, тогда как для полиморфизма rs3798220 – аллель C. Частота генотипов по данным полиморфизмам представлена в Таблице 2.

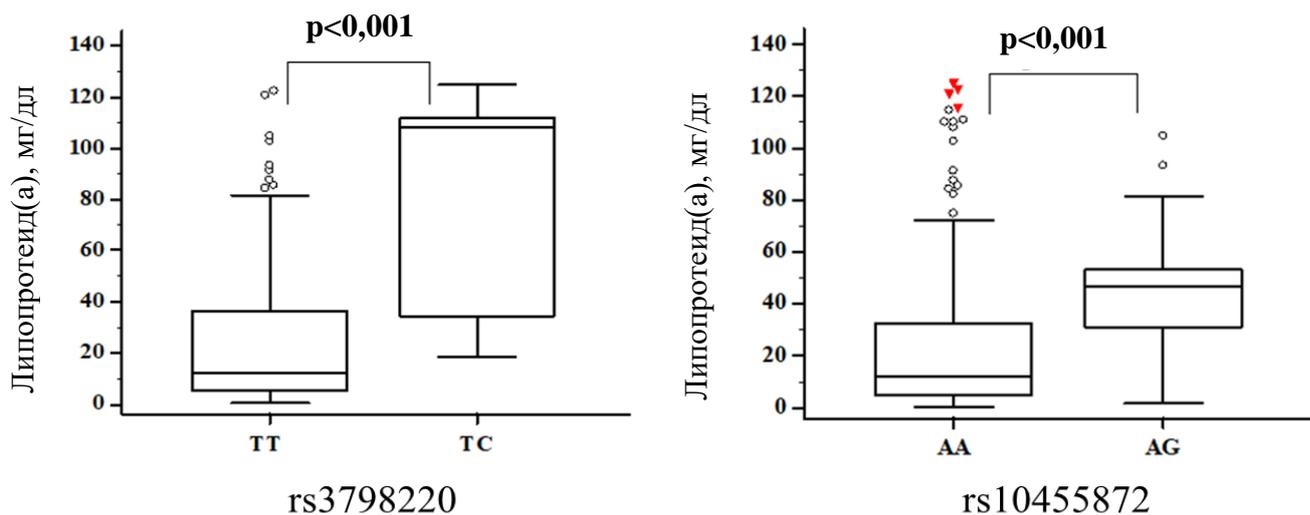
**Таблица 2. Частота генотипов rs3798220 и rs10455872 в зависимости от наличия аортального стеноза**

Вариант полиморфизма	Наличие аортального стеноза n=164	Отсутствие аортального стеноза n=44	P
<i>rs3798220</i>			
TT	151 (92%)	44 (100%)	p=0,07
TC	13 (8%)	0	
CC	0	0	
<i>rs10455872</i>			p=1,0
AA	146 (89%)	39 (89%)	
AG	18 (11%)	5 (11%)	
GG	0	0	

Примечание: для полиморфизма rs10455872 генотип AA – «дикий» тип, генотип GG – мутантный, AG – гетерозиготный. Для полиморфизма rs3798220 генотип TT – «дикий» тип, CC – мутантный, TC – гетерозиготный

В связи с малым количеством пациентов с данными мутациями, различия в группах являются недостоверными, однако имеется тенденция к ассоциации полиморфизма rs3798220 с аортальным стенозом ( $p=0,07$ ).

Концентрация Лп(а) была существенно выше у пациентов с гетерозиготным генотипом rs3798220 (ТС) и rs10455872 (AG) (рисунок 8).



**Рисунок 8. Концентрация липопропротеида(а) у пациентов с гетерозиготным (ТС) и диким (ТТ) генотипом rs3798220 и гетерозиготным (AG) и диким (AA) генотипом rs10455872**

*Примечание: данные представлены как медиана [25%; 75%]*

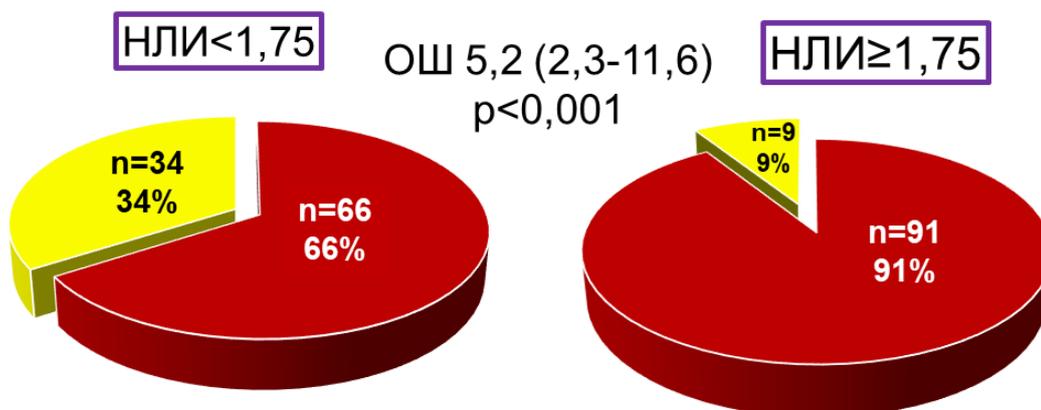
У пациентов как с гетерозиготным генотипом ТС, так и с «диким» генотипом ТТ полиморфизма rs3798220 частота низкомолекулярного и высокомолекулярного фенотипов апо(а) не различалась. Отношение шансов наличия низкомолекулярного фенотипа апо(а) у больных с гетерозиготным генотипом AG составила 3,2 (1,2-8,4),  $p < 0,05$ , при сравнении с «диким» генотипом AA.

### **Аутоаксин и маркёры воспаления при аортальном стенозе**

В качестве маркёров воспаления нами были использованы такие простые и доступные для определения показатели как СРБ, НЛИ и СОЭ.

Среди пациентов с уровнем НЛИ выше или равном медиане распределения ( $\geq 1,75$ ) доля лиц с аортальным стенозом составила более 90%. ОШ наличия аортального стеноза

при  $\text{НЛИ} \geq 1,75$  составило 5,2 (2,3-11,6),  $p < 0,001$ , при сравнении с пациентами со значением  $\text{НЛИ}$  ниже медианы распределения (рисунок 9).



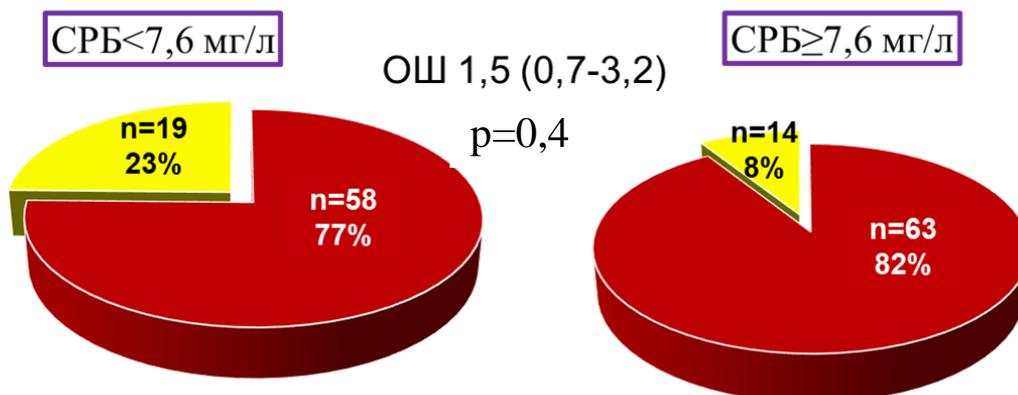
**Рисунок 9. Частота аортального стеноза в зависимости от показателя нейтрофильно-лимфоцитарного индекса**

*Примечание:* ■ - без аортального стеноза, ■ - аортальный стеноз

СОЭ у пациентов с аортальным стенозом (медиана 20 [7;39] мм/час) была выше, чем в контрольной группе (8 [3;20] мм/час),  $p < 0,001$ .

Медиана концентрации СРБ была выше у пациентов с аортальным стенозом 7,6 [3,7;15,7] мг/л против 5,2 [2,1;14,2] мг/л среди лиц без аортального стеноза,  $p < 0,05$ .

Частота аортального стеноза у пациентов с уровнем СРБ выше или ниже медианы представлена на Рисунке 10.



**Рисунок 10. Частота аортального стеноза в зависимости от концентрации С-реактивного белка**

*Примечание:* ■ - без аортального стеноза, ■ - аортальный стеноз

Концентрация аутоаксина не отличалась в группах пациентов с аортальным стенозом и без него, и составила 340,0 [250,8;447,0] нг/мл и 377,0 [316,3;465,3] нг/мл, соответственно,  $p=0,07$ .

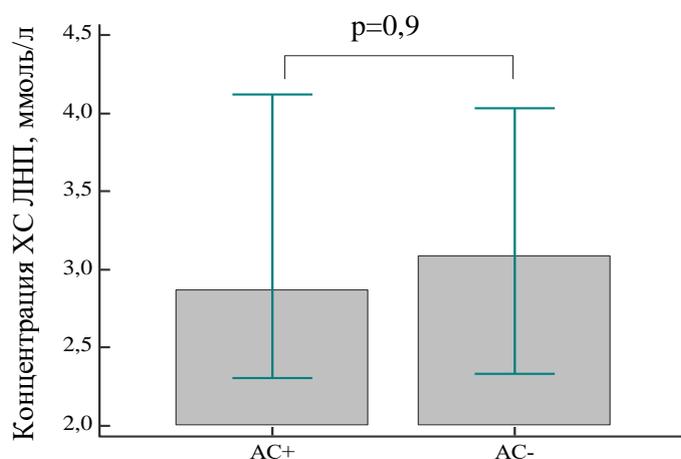
Согласно результатам логистического регрессионного анализа, возраст, а также НЛИ независимо связаны с наличием аортального стеноза с поправкой на пол, артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение, а также концентрацию Лп(а).

Таким образом, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс в отличие от концентрации аутоаксина и СРБ явился независимым маркером наличия аортального стеноза.

### **Связь аортального стеноза с липидами, Лп(а) и факторами воспаления у пациентов в возрасте до 70 лет**

В связи с выявленной разницей в возрасте между основной и контрольной группой, нами также было выполнено дополнительное исследование, ограничивающее максимальный возраст пациентов с аортальным стенозом 69 годами. В результате больные основной группы ( $n=54$ ) и контрольной ( $n=42$ ) не отличались по возрасту, медиана составила 65 [64;66] лет и 61 [52;69] год, соответственно,  $p=0,3$ . Пациенты с аортальным стенозом чаще страдали ожирением и сахарным диабетом, чем больные контрольной группы.

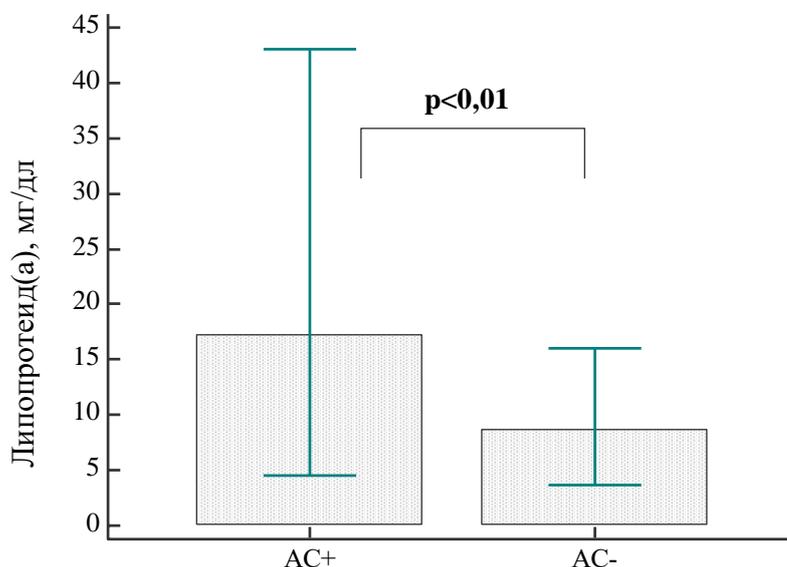
Медиана концентрации ХС ЛНП у пациентов с аортальным стенозом и в контрольной группе не отличалась и составила 2,9 [2,3;4,1] и 3,1 [2,3;4,0] ммоль/л соответственно (рисунок 11).



**Рисунок 11. Концентрация ХС ЛНП в зависимости от наличия аортального стеноза**

*Примечание: данные представлены как медиана [25%;75%]*

Концентрация Лп(а) была выше среди пациентов с дегенеративным аортальным стенозом (17,2 [11,2;36,4] мг/дл), чем в контрольной группе (8,7 [5,8;11,5] мг/дл) (рисунок 12).



**Рисунок 12. Концентрация липопротеида(а) в зависимости от наличия аортального стеноза**

*Примечание: данные представлены как медиана [25%;75%]*

Согласно логистическому регрессионному анализу, Лп(а) явился независимым фактором риска наличия аортального стеноза с поправкой на классические факторы риска и возраст пациентов, что соответствует результатам основного исследования.

Как и в основном исследовании значение НЛИ было выше в группе пациентов с аортальным стенозом, чем в контрольной ( $2,0 \pm 1,1$  и  $1,5 \pm 0,5$  соответственно),  $p < 0,001$ .

Следовательно, результаты проведенного анализа, исключаяющего разницу в возрасте между пациентами с аортальным стенозом и контрольной группой, не отличаются от данных основного исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Повышенная концентрация липопротеида(a)  $\geq 30$  мг/дл, но не уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, ассоциировалась с наличием дегенеративного аортального стеноза на фоне ИБС с ОШ 5,3 (1,9-14,6),  $p=0,01$ , а без ИБС с ОШ 3,9 (1,3-11,4),  $p < 0,05$ .
2. Встречаемость низкомолекулярного фенотипа апо(a) у пациентов с аортальным стенозом была выше при наличии ИБС, чем без нее: 51% и 29% соответственно,  $p < 0,05$ .
3. Гетерозиготный генотип для полиморфизма гена *LPA* rs3798220 был выявлен только у 8% пациентов с аортальным стенозом, отмечена тенденция связи данного полиморфизма с наличием аортального стеноза,  $p=0,07$ . Частота гетерозиготного генотипа для полиморфизма *LPA* rs10455872 составила 11% и не зависела от наличия аортального стеноза.
4. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ассоциирован с наличием аортального стеноза с ОШ 9,0 (2,8-28,9),  $p < 0,001$ , связи концентрации С-реактивного белка и аутоаксина с аортальным стенозом не установлено.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Концентрацию липопротеида(a)  $\geq 30$  мг/дл можно использовать в качестве показателя, указывающего на необходимость обследования пациентов с целью выявления дегенеративного аортального стеноза на ранних стадиях заболевания.
2. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, как простой расчетный показатель, следует использовать для обоснования проведения эхокардиографии у пациентов с целью выявления аортального стеноза.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Бурдейная А.Л.**, Сафарова М.С., Ежов М.В., Кухарчук В.В. Дегенеративный стеноз аортального клапана: современный взгляд на развитие, течение и ведение // Кардиология. – 2016. - № 6. – С. 69-74.
2. Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Клесарева Е.А., Разова О.А., Афанасьева М.И., **Бурдейная А.Л.**, Саидова М.А., Ежов М.В., Покровский С.Н. Маркёры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана // Российский кардиологический журнал. - 2018.- № 9. – С. 17-22.
3. Алексеева И.А., **Бурдейная А.Л.**, Тмоян Н.А., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии мультифокального атеросклероза и аортального стеноза. Клинический случай // Атеросклероз и дислипидемии. - 2020. - № 3. – С. 69-76.
4. **Бурдейная А.Л.**, Афанасьева О.И., Ежов М.В., Клесарева Е.А., Хасанова З.Б., Разова О.А., Саидова М.А., Покровский С.Н. Генотип, фенотип и уровень липопротеида(а) у больных с аортальным стенозом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. - № 4. – С. 35-43.
5. **Бурдейная А.Л.**, Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Тмоян Н.А., Разова О.А., Афанасьева М.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Роль воспаления, аутоантигена и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. - № 2. – С. 12-18.
6. Afanasieva OI, **Burdeynaya AL**, Klesareva EA, Razova OA, Saidova MA, Ezhov MV. Lipoprotein(a) and lipids in patients with aortic valve stenosis (AVS) with and without coronary heart disease // Atherosclerosis. - 2017. – № 263. - e208-e209
7. Afanasieva OI, Razova OA, Tmoyan NA, Klesareva HA, Afanasieva MI, **Burdeynaya AL**, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Elevated autotaxin plasma level as a marker of aortic valve stenosis in patients with coronary heart disease // Atherosclerosis. – 2018. - № 275. – e. 164.
8. **Бурдейная А.Л.**, Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Ежов М.В., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и аутоантигенов против липопротеида(а) с дегенеративным стенозом аортального клапана // Кардиологический вестник. - 2020. - S. 29-30.
9. **Burdeynaya AL**, Afanasieva OI, Razova OA, Klesareva EA, Hasanova ZB, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) genotype and phenotype in patients with calcific aortic valve stenosis // Atherosclerosis. – 2020. - № 315. – e. 142.
10. **Burdeynaya A.L.**, Klesareva E.A, Razova O.A., Saidova M.A., Pokrovsky S.N. Lipoprotein(a) and its autoantibodies are associated with aortic stenosis // Atherosclerosis. – 2021. - № 331. – e. 26.
11. **Бурдейная А.Л.**, Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Покровский С.Н. Липопротеид(а) и фенотип апобелка(а) при дегенеративном аортальном стенозе в зависимости от наличия ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. - 2021. – Т. 16. - Спецвыпуск. - С. 59-60.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония	ОХС	общий холестерин
Апо	апобелок	ОШ	отношение шансов
ВМФ	высокомолекулярный фенотип	СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ДИ	доверительный интервал	СРБ	С-реактивный белок
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ТГ	триглицериды
ИМТ	индекс массы тела	ХС ЛВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
Лп(а)	липопротеид(а)	ХС ЛНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
НЛИ	нейтрофильно- лимфоцитарный индекс	ХС ЛНП корр.	холестерин липопротеидов низкой плотности, корректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а)
НМФ	низкомолекулярный фенотип		