

*На правах рукописи*

**ЛАЙПАНОВА АСИЯТ ХАДЖИ-ИСЛАМОВНА**

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ИХ  
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПРИ КАЛЬЦИНИРУЮЩЕЙ  
БОЛЕЗНИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

14.01.04 – внутренние болезни

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

Ставрополь – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Боева Ольга Игоревна**

**Официальные оппоненты:**

**Затейщиков Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, заведующий кафедрой

**Космачева Елена Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии № 1 ФПК и ППС, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 28 мая 2019 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, г. Ставрополь, Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (355017, г. Ставрополь, Мира, 310, корпус библиотеки) и на сайте [www.stgmu.ru](http://www.stgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,  
профессор

**Калмыкова Ангелина Станиславовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Кальцинирующая болезнь аортального клапана (КБАК) является наиболее распространенной клапанной патологией сердца, занимая среди сердечно-сосудистых заболеваний третье место после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (Несукай Е.Г., 2008; Carabello B.A., 2009). Операция по замене кальцинированного аортального клапана (АК) по частоте выполнения уступает лишь аортокоронарному шунтированию (Roberts W.C., 2005). Распространенность аортального кальциноза среди больных старше 65 лет составляет 25% и возрастает до 48% в группе старше 85 лет. Частота стеноза аорты в популяции колеблется от 2 до 9%, возрастая до 20% у пациентов старше 80 лет (Несукай Е.Г., 2008; Carabello B.A., 2009). Наличие кальциноза АК на 50% увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет, при присоединении стеноза риск возрастает до 80% (O'Brien K.D., 2007).

Диагностика КБАК сопряжена с некоторыми трудностями: патология длительное время протекает бессимптомно, маскируясь под иные заболевания, присущие пациентам старшего возраста (ИБС, артериальная гипертензия), и проявляется лишь когда стенозирование АК становится критическим, угрожает жизни и требует оперативного лечения. В зависимости от функции АК выделяют две стадии: уплотнение и кальцификация аортального клапана без стенозирования и кальцинированный аортальный стеноз (КАС). Следует подчеркнуть, что данное разделение условно, поскольку оба состояния являются закономерно следующими друг за другом этапами патогенетически единого процесса. КАС, в свою очередь, подразделяют на стадии с учетом площадь раскрытия АК, градиента давления и скорости трансклапанного кровотока (Baumgartner H., et al., 2009).

Медикаментозные методы профилактики и лечения КБАК в настоящее время не имеют доказанной эффективности (Cowell S.J., 2005; Rossebo A.B., 2008; Chan K.L., 2010). Операция замены клапана – единственный признанный эффективным метод лечения аортального стеноза, однако, дорогостоящий и сопряженный с высоким риском осложнений.

Таким образом, актуальность проблемы КБАК обусловлена её распространенностью, которая, учитывая старение населения, в ближайшие годы будет возрастать, неблагоприятным прогнозом, отсутствием эффективных скрининговых диагностических методик, позволяющих выявить заболевание на ранних этапах или формировать группу риска, и высокой смертностью пациентов при несвоевременном выполнении оперативного вмешательства.

**Степень разработанности темы.** Результаты ряда исследований позволяют предполагать, что формирование кальциноза АК – это активный, генетически запрограммированный процесс, отчасти сходный с формированием кости и/или атеросклеротической бляшки (Sverdlov A.L., 2011). Иницирующую роль играет повреждение эндотелия аортального клапана с развитием его дисфункции. В дальнейшем происходит инфильтрация створок аортального клапана клетками воспаления, депонирование в них окисленных липопротеинов низкой плотности, отложение микрокристаллов гидроксиапатита в участках поврежденного эндотелия и липидных частицах, активируется система матриксных металлопротеиназ. Дисбаланс, возникающий между активированными матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами, вызывает деградацию матрикса АК (Lerman D.A., 2015). На завершающей стадии дегенерации клапана (активного костного ремоделирования) возникает неоангиогенез, кальцификация пузырьков матрикса, трансформация клапанных миофибробластов в «клетки кальцификации клапана», продуцирующие индукторы кальцификации. Установлено, что формирование аортального стеноза происходит на фоне исходно нарушенного кальциевого обмена: у больных КБАК часто выявляется гипокальциемия, недостаток витамина D (кальцитриола), гиперпаратиреоз (Карпова Н.Ю., 2007).

Несмотря на успехи в понимании патогенеза КБАК, множество вопросов остаются неразрешенными. В частности, мало изучены интимные механизмы взаимодействия молекул, участвующих в липидном обмене, генетическая опосредованность их роли в прогрессировании заболевания. Обзор свойств и функций аполипопротеина Е (апоЕ) и параоксоназы 1 (ПОН1) – активных участников липидного обмена в норме и при патологии – указывает на высокую вероятность их участия в формировании кальциноза аортального клапана (Song Y., 2004; Mackness B., 2013; Kuchta A., 2015; Zhang Y., 2015), а гены, кодирующие данные белки, могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов КБАК (Avakian A.D., 2001; Novaro G.M., 2003; Cagirci G., 2010; Moura L.M., 2012).

Комплексный анализ маркеров липидного обмена, их генетических детерминант в сочетании с детальным изучением клинических особенностей патологического процесса позволит прояснить соответствующие аспекты патогенез КБАК и определить направления оптимизации диагностического и лечебно-профилактических алгоритмов при данном заболевании.

**Цель исследования** – определить патогенетическое значение и диагностические возможности маркеров липидного обмена

(аполипопротеина Е и параоксоназы 1) и их генетических полиморфизмов при кальцинирующей болезни аортального клапана.

**Задачи:**

1. Определить сывороточное содержание аполипопротеина Е и параоксоназы 1 у больных кальцинирующей болезнью аортального клапана и пациентов контрольной группы;

2. Оценить наличие и степень взаимосвязи концентраций аполипопротеина Е и параоксоназы 1 с характером течения заболевания, результатами лабораторных и инструментальных исследований, медикаментозной терапией кальцинирующей болезни аортального клапана;

3. Определить распространенность аллельных вариантов генов аполипопротеина Е и параоксоназы 1 у больных КБАК и в контрольной группе, оценить наличие и степень ассоциации данных генетических маркеров с кальцинирующей болезнью аортального клапана;

4. Установить наличие и характер взаимосвязи клинических и лабораторных параметров с генотипом аполипопротеина Е и параоксоназы 1 у больных кальцинирующей болезнью аортального клапана;

5. Разработать математическую модель для оценки вероятности наличия кальцинирующей болезни аортального клапана, основанную на комплексе молекулярных, генетических и клинико-анамнестических показателей.

**Научная новизна исследования.** В ходе исследования получены новые данные о причинах, механизмах развития и клинических проявлениях кальцинирующей болезни аортального клапана.

Впервые при изучении КБАК применен дизайн исследования, предполагающий сравнение данных, полученных у больных сердечно-сосудистой патологией и КБАК, с данными больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, но без КБАК, что снимает ограничения трактовки результатов, возникающие при использовании в качестве группы сравнения относительно здоровых людей.

Впервые на большом клиническом материале произведена сравнительная оценка показателей липидного профиля, сывороточных уровней ионизированного кальция, аполипопротеина Е и параоксоназы 1 при КБАК.

Впервые изучена распространенность аллельных вариантов генов аполипоЕ и ПОН1 в выборке больных с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с КБАК и без таковой.

Впервые проведен комплексный анализ и выявлены статистически значимые ассоциации клинических проявлений, биохимических

параметров липидного обмена и особенностей генотипа apoE и PON1 у больных КБАК.

Впервые предложена математическая модель, позволяющая на основании комплекса клинических, биохимических и генетических факторов оценить вероятность наличия у пациента с сердечно-сосудистой патологией кальцинирующей болезни аортального клапана.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Анализ сывороточных концентраций apoE и PON1 в совокупности с оценкой липидного профиля у больных КБАК позволяет уточнить характер изменений метаболизма липидов и его роль в патогенезе данного заболевания.

Изучение частоты встречаемости аллельных полиморфизмов генов apoE и PON1 дает возможность выявить генетические детерминанты КБАК и является теоретической основой для разработки персонифицированных алгоритмов профилактики и лечения данной патологии.

Математическая модель, включающая такие предикторы, как сывороточная концентрация apoE, наличие стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности ФК I-II, фибрилляции предсердий, аллели  $\epsilon 4$  в генотипе apoE, может быть использована для формирования группы риска КБАК среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией старше 65 лет.

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа представляет собой парное ретроспективное исследование по принципу «случай-контроль», посвященное выявлению новых звеньев патогенеза КБАК.

Объект исследования: основная группа – пациенты старше 65 лет, страдающие КБАК; контрольная группа – лица без КБАК, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, профилю сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и получаемой медикаментозной терапии.

Предмет исследования: характер изменений липидного обмена и его генетическая детерминированность при КБАК.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета. В научной работе использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также математическая обработка данных.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Содержание аполипопротеина E в сыворотке крови пациентов с кальцинирующей болезнью аортального клапана повышено, по сравнению с больными сердечно-сосудистой патологией без

кальцинирующей болезни аортального клапана, и находится в прямой корреляционной связи со степенью стенозирования аортального клапана и функциональным классом сердечной недостаточности.

2. Содержание параоксоназы 1 в сыворотке крови больных кальцинирующей болезнью аортального клапана повышено, по сравнению с пациентами без таковой. При этом концентрация параоксоназы 1 выше у больных, получающих терапию варфарином и/или пероральным нитратами.

3. Аллель  $\epsilon 4$  аполипопротеина Е достоверно чаще встречается среди больных кальцинирующей болезнью аортального клапана в исследованной популяции жителей Ставропольского края.

4. Не выявлено ассоциации полиморфных маркеров rs 769452, rs 7412 гена аполипопротеина Е и rs 662 гена параоксоназы 1 с кальцинирующей болезнью аортального клапана в исследованной популяции жителей Ставропольского края.

5. Носительство аллели  $\epsilon 4$  гена аполипопротеина Е у больных кальцинирующей болезнью аортального клапана ассоциировано с более высоким уровнем общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, более тяжелым течением кальцинирующей болезни аортального клапана с формированием стеноза аортального отверстия, более выраженным ремоделированием миокарда со снижением фракции выброса левого желудочка, более высокой частотой развития фибрилляции предсердий.

6. Прогностическая модель, включающая сывороточную концентрацию аполипопротеина Е, наличие стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности ФК I-II, фибрилляции предсердий, а также аллели  $\epsilon 4$  в генотипе аполипопротеина Е, позволяет оценить риск развития кальцинирующей болезни аортального клапана у лиц с сердечно-сосудистой патологией со специфичностью – 89,7% и чувствительностью – 87,4%.

**Степень достоверности исследования.** Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом и репрезентативностью обследованной выборки, применением принципов доказательной медицины, высокой информативностью использованных методов обследования, соответствием примененных методов статистической обработки данных поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации аргументированы и логически следуют из результатов исследования.

**Практическое использование результатов исследования.** Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»,

ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», а также могут быть рекомендованы для применения в работе специализированных медицинских центров.

Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной терапии, факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Публикации и апробация работы.** Основные положения диссертационной работы отражены в 14 печатных работах, из которых 4 опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Результаты работы доложены и обсуждены на Европейских конгрессах по внутренней медицине (Прага, 2013; Москва, 2013; Милан, 2017), конгрессах Европейского общества кардиологов (Рим, 2016; Барселона, 2017), ежегодных конгрессах Российского научного медицинского общества терапевтов (Москва, 2015-2017), ежегодных конгрессах Российского кардиологического общества (Казань, 2014; Москва, 2015; Екатеринбург, 2016), IV Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2015), Конгрессе Европейской ассоциации кардиоваскулярной профилактики и реабилитации (Лиссабон, 2015), 32-м Всемирном конгрессе по внутренней медицине (Сеул, 2014), II и III съездах терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа (Ставрополь, 2014, 2016), V Конференции Юга России Общества специалистов по сердечной недостаточности «Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему» (Ростов-на-Дону, 2016), III Российско-Китайской кардиологической конференции молодых ученых (Харбин, 2017), а также на совместном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии, медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования, клинической физиологии, кардиологии с курсом интроскопии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, 2018).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5-ти глав (обзора литературы, методов исследования, клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы, включающего 200 источников литературы (17 – отечественных и 183 – иностранных). В работе содержится 63 таблицы и 14 рисунков.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Проведен скрининг 2086 пациентов, госпитализированных в Ставропольский краевой клинический кардиологический диспансер с целью планового стационарного лечения по поводу кардиальной патологии в 2012-2014 годах. В парное ретроспективное исследование по принципу «случай – контроль» вошли 108 пациентов основной группы, 58 больных составили группу контроля.

Критериями включения в основную группу явились: кальциноз трехстворчатого аортального клапана, возраст старше 65 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Контрольная группа сформирована методом пар так, чтобы её участники соответствовали основной группе по полу, возрасту, профилю сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Критерии включения в контрольную группу: отсутствие кальциноза трехстворчатого аортального клапана, возраст старше 65 лет, подписанное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения в основную и контрольную группы были: хроническая ревматическая болезнь сердца, врожденные пороки сердца, эндокардит в анамнезе, острые сердечно-сосудистые события (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, артериальные тромбозы) на момент включения в исследование или в предшествующие 6 месяцев, тяжелая сердечно-сосудистая патология в фазе декомпенсации, выраженные нарушения функции печени и/или почек, и/или других жизненно важных органов, сопровождающиеся декомпенсацией функций, заболевания центральной нервной системы с тяжелыми нарушениями интеллектуальной и мнестической функций, заболевания щитовидной железы.

Процедура скрининга включала комплекс лабораторно-инструментальных исследований, соответствовавших актуальным на момент выполнения исследования Российским порядкам оказания специализированной кардиологической помощи. По показаниям выполнялись ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Трансторакальное эхокардиографическое исследование проводили по стандартному протоколу в М- и В-режимах, а также в доплеровском режиме с использованием цветного картирования. Диагностику патологии трехстворчатого аортального клапана проводили согласно рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии (Baumgartner H, 2009). Тяжесть кальциноза определяли согласно классификации R. Rosenhek с соавторами (2000): степень 1 – единичные вкрапления кристаллов кальция в толще створок и/или фиброзном кольце, степень 2 – множественные крупные

кальцинаты в створках аортального клапана, степень 3 – распространенный кальциноз и утолщение трех створок аортального клапана.

Для оценки функции АК измеряли площадь его раскрытия, пиковую скорость трансклапанного кровотока, градиент давления на аортальном клапане. В случае если при одном исследовании значения показателей относились к разным степеням стеноза, заключение делали в пользу максимальной степени стеноза. Воспроизводимость результатов ЭхоКГ оценивали два специалиста в выборке из 30 пациентов. Для всех эхокардиографических показателей внутри-исследовательский коэффициент составил от 0,96 до 0,98, меж-исследовательский коэффициент колебался в пределах 0,95-0,99, что указывает на высокую степень воспроизводимости результатов исследований.

Специальные методы исследования включали типирование полиморфизмов *3100T>C (Leu28Pro)*, *R158C (ApoE\*2)*, *C112R (ApoE\*4)* гена *ApoE* и *672A>G (Gln192Arg)* – гена *PON1* методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов. Концентрацию апоЕ и ПОН1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета. Обследованные были жителями Ставропольского края и не состояли в родстве.

Математическую обработку данных выполняли с помощью программы *IBM SPSS Statistics 22 for Windows*. Для непрерывных числовых показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному (тест Колмогорова-Смирнова). При нормальном распределении средние значения представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), межгрупповые различия оценивали при помощи *T*-теста или однофакторного дисперсионного анализа с вычислением критерия Фишера, коэффициента линейной корреляции Пирсона – *r*. В случае несоответствия параметрам нормального распределения данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me (Q1-Q3)$ ), различия между группами анализировали при помощи *U* критерия Манна-Уитни, критерия Краскала-Уоллиса; коррелятивные связи оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена *r*. Категориальные переменные представляли в виде абсолютного значения и доли в процентах. При сравнении долей использовали критерий  $\chi^2$  и точный критерия Фишера. Критерий  $\chi^2$  использовали для определения достоверности различий частот аллелей в популяциях, а также при проведении теста на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга.

Для оценки предикторной роли признака вычисляли отношение шансов (*odds ratio* – *OR*) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Построение модели прогнозирования осуществляли с помощью метода логистического регрессионного анализа с использованием ряда количественных и качественных признаков. Отбор возможных факторов происходил с помощью процедуры пошагового исключения методом отношения правдоподобия. Производилась оценка чувствительности и специфичности полученной модели. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

В исследование включали пациентов пожилого и старческого возраста (согласно классификации ВОЗ). Возраст больных колебался в пределах 60-87 лет, составив в среднем  $71 \pm 7,3$  года, в контрольной группе – от 60 до 77 лет (средний возраст  $68 \pm 5,6$  лет). В основной группе недостоверно преобладали женщины (53% против 47%,  $p = 0,63$ ), в контрольной – мужчины (58% против 42%,  $p = 0,48$ ).

Изучаемые группы существенно не различались по структуре и распространенности сердечно-сосудистой патологии и некоторых факторов сердечно-сосудистого риска за исключением фибрилляции предсердий, которая достоверно чаще встречалась у больных КБАК (табл. 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследованных

| Показатель                                                        | Больные КБАК<br>( $n=108$ ) | Контроль<br>( $n=58$ ) | $p$          |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------|
| Артериальная гипертензия                                          | 106 (98%)                   | 56 (98)                | 0,91         |
| Стенокардия напряжения                                            | 92 (85%)                    | 46 (79%)               | 0,45         |
| Фибрилляция предсердий                                            | 71 (65%)                    | 19 (33%)               | <b>0,001</b> |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                                       | 26 (25%)                    | 16 (27%)               | 0,75         |
| ОИМК в анамнезе                                                   | 12 (17%)                    | 10 (17%)               | 0,38         |
| Сахарный диабет                                                   | 14 (13%)                    | 4 (7%)                 | 0,34         |
| Табакокурение                                                     | 10 (9%)                     | 7 (11%)                | 0,83         |
| Семейный анамнез ранних ССЗ                                       | 27 (25%)                    | 13 (22%)               | 0,85         |
| Абдоминальное ожирение (ОТ $>102$ см у мужчин, $>82$ см у женщин) | 34 (31%)                    | 15 (26%)               | 0,56         |
| Ожирение (ИМТ $>30$ кг/м <sup>2</sup> )                           | 28 (26%)                    | 18 (31%)               | 0,6          |
| Гиперлипидемия (ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л)                           | 42 (39%)                    | 30 (53%)               | 0,29         |

Сердечно-сосудистая патология у больных КБАК манифестировала в среднем в возрасте  $55 \pm 10$  лет, как правило, с повышения АД (60% случаев). Основными жалобами пациентов с КБАК были повышение АД (98,1%), одышка (92,6%), головокружение (87,04%), кардиалгии (87%), предобморочные состояния (32,4%). Как правило, указанные жалобы возникали на фоне физической нагрузки или при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Кардиалгии отмечались в среднем с  $61,5 \pm 10,1$  года, в  $63,8 \pm 7,5$  года присоединялись симптомы ХСН

и недостаточности мозгового кровообращения. Согласно тесту с шестиминутной ходьбой, при КБАК достоверно чаще встречалась ХСН ФК III (70,3% против 39,1%,  $p<0,01$ ), тогда как в контрольной группе преобладал ФК II (51% против 20,3%,  $p<0,01$ ).

При сравнительном анализе средних значений параметров ЭхоКГ в основной группе отмечены достоверно большие размеры и объемы левого желудочка (ЛЖ), правого желудочка (ПЖ) и левого предсердия (ЛП), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), более низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Значения ЭхоКГ параметров в контроле находились в пределах референсных значений нормы, а у больных КБАК, как правило, превышали норму.

В выборке преобладали пациенты с кальцинозом АК без стенозирования (23%) и со стенозом АК I степени (66%); лица с умеренным (7%) и значительным (12%) аортальным стенозом встречались значительно реже. Были выделены подгруппы пациентов с КБАК без стенозирования и со стенозом АК. Как следует из таблицы 2, на доstenотическом этапе КБАК имелись значимые отличия размеров камер ЛЖ и ПЖ от таковых в контрольной группе. При присоединении стеноза АК достоверность указанных различий увеличивалась, кроме того, происходила дилатация левого предсердия и снижение ФВ ЛЖ.

Таблица 2 – Эхокардиографические параметры с учетом наличия стеноза АК, Me (Q1–Q3)

| Параметры  | Контрольная группа<br>(n=58) | КБАК, без<br>стеноза АК<br>(n=23) | КБАК, стеноз<br>АК (n=85) | $p^{(1,2)}$  | $p^{(1,3)}$  | $p^{(2,3)}$  |
|------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
|            | 1                            | 2                                 | 3                         |              |              |              |
| КДР ЛЖ, см | 5,1 (5,3–5,5)                | 5,7 (5,3–6,02)                    | 5,6 (5,1–5,8)             | <b>0,027</b> | <b>0,01</b>  | 0,98         |
| КСР ЛЖ, см | 3,6 (3,5–3,8)                | 3,9 (3,8–4,3)                     | 3,8 (3,25–4,3)            | <b>0,024</b> | <b>0,03</b>  | 0,65         |
| ЗСЛЖ, см   | 1,0 (1,0–1,1)                | 1,15 (1–1,3)                      | 1,06 (1–1,1)              | 0,87         | 0,1          | 0,14         |
| МЖПД, см   | 1,2 (1,0–0,22)               | 1,4 (1,3–1,5)                     | 1,2 (1,1–1,3)             | 0,24         | <b>0,001</b> | <b>0,006</b> |
| КДО, мл    | 134 (128–148)                | 163 (129–180)                     | 156 (129–171)             | <b>0,006</b> | <b>0,025</b> | 0,7          |
| КСО, мл    | 58 (51–63)                   | 68 (58–85)                        | 64 (53–86)                | <b>0,016</b> | <b>0,005</b> | 0,6          |
| ПЖ, см     | 2,7 (2,6–2,8)                | 3 (2,7–3,2)                       | 2,8 (2,7–3,2)             | <b>0,03</b>  | <b>0,006</b> | 0,37         |
| ЛП, см     | 4,0 (4,1–4,4)                | 4,6 (4,3–5,2)                     | 4,6 (4,1–5,1)             | 0,06         | <b>0,001</b> | 0,18         |
| ФВ, %      | 60 (54–61,2)                 | 56 (51–59,2)                      | 57 (51,5–62)              | 0,36         | <b>0,003</b> | 0,09         |

У 52% больных основной группы кальциноз АК был не выше первой степени, вторая и третья степени кальциноза зарегистрированы у 22% и 25% пациентов, соответственно. Степень кальциноза имела слабую коррелятивную связь с показателями сепарации АК ( $r=-0,34$ ,  $p<0,05$ ), скорости трансаортального кровотока ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ), пикового градиента давления на АК ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ).

Средние значения уровней ОХС и ЛПНП превышали целевые значения в обеих группах больных, однако статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено.

На стационарном этапе медикаментозное лечение соответствовало характеру сердечно-сосудистой патологии. Наиболее часто применялись  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Статины получали большинство пациентов основной и контрольной групп (78% и 81% соответственно), однако частота их назначения не соответствовала распространенности гиперлипидемии (более 90%).

Пероральная антикоагулянтная терапия проводилась у 34% больных КБАК и в 20% случаев в контрольной группе ( $p=0,07$ ), при этом потребность в ней составила 65 и 33%, соответственно. С учетом более выраженной ХСН у пациентов с КБАК, в этой группе несколько чаще назначались петлевые и тиазидные диуретики, а также антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Частота назначения других кардиотропных лекарственных препаратов была сопоставимой в группах.

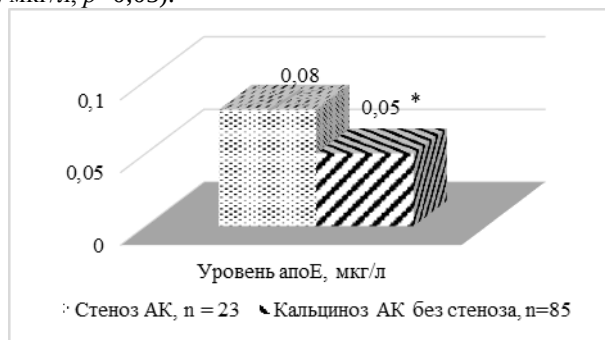
Таким образом, при формировании исследуемых групп были соблюдены условия необходимые для выполнения обсервационного ретроспективного исследования по принципу «случай-контроль». Группы больных были сопоставимыми по большинству демографических, анамнестических и клинических характеристик способных повлиять на изучаемые явления, что позволяет минимизировать вероятность ошибки при интерпретации результатов исследования.

**Результаты исследования.** Сывороточный уровень апоЕ у больных КБАК колебался от 0,01 до 0,16 мг/л с медианой 0,05 мг/л и интерквартильным размахом от 0,03 до 0,09 мг/л. Уровень апоЕ при КБАК не зависел от пола, возраста, табакокурения, наличия ожирения и стенокардии напряжения. При ранговом корреляционном анализе выявлена умеренная прямая связь между уровнем апоЕ и функциональным классом сердечной недостаточности ( $r=0,3$ ,  $p<0,01$ ), скоростью трансаортального кровотока ( $r=0,29$ ,  $p=0,04$ ) и максимальным градиентом давления на аортальном клапане ( $r=0,32$ ,  $p=0,02$ ), а также умеренная обратная связь с сепарацией створок АК ( $r=-0,31$ ,  $p=0,02$ ).

При анализе в подгруппах пациентов со стенозом АК ( $n=85$ ) и с кальцинозом АК без стенозирования ( $n=23$ ) установлено, что уровень апоЕ был достоверно выше у больных со стенозом АК (0,08 (0,05;0,2) мг/л против 0,05 (0,01;0,4) мг/л,  $p=0,03$ ) (рис. 1).

Уровень апоЕ у больных КБАК был достоверно выше, чем в контроле (0,05 (0,03; 0,09) мг/л против 0,03 (0,02;0,04),  $p<0,001$ ). Статистически значимые отличия от контрольной группы отмечались как в подгруппе со

стенозом АК (0,08 (0,05;0,2) мкг/л против 0,03 (0,02;0,04) мкг/л,  $p<0,01$ ), так и в подгруппе без стенозирования (0,05 (0,01;0,4) мкг/л против 0,03 (0,02;0,04) мкг/л,  $p<0,05$ ).



\*  $p<0,05$  при использовании критерия Манна-Уитни

Рисунок 1 – Уровень апоЕ в зависимости от наличия аортального стеноза

Уровень ПОН1 в основной группе колебался от 0,13 мкг/мл до 11,1 мкг/мл с медианой 4,5 мкг/мл и интерквартильным размахом 3,4 – 6,4 мкг/мл. Уровень ПОН1 у больных контрольной группы варьировал от 1 до 10,5 мкг/мл, с медианой 3,7 мкг/мл и интерквартильным размахом от 3,2 до 4,2 мкг/мл. У пациентов с КБАК данный показатель был достоверно выше, чем в контроле ( $p=0,02$ ). Степень повышения ПОН1 не зависела от тяжести КБАК поскольку не различалась в подгруппах со стенозированием АК и без такового (рис. 2).



Рисунок 2 – Уровень ПОН1 в сыворотке крови больных КБАК и контрольной группы

При анализе сывороточного содержания ПОН1 в зависимости от медикаментозной терапии отмечено статистически значимое повышение концентрации ПОН1 у пациентов с КБАК, получающих терапию пероральными антикоагулянтами и нитратами (табл. 3).

Таблица 3 – Уровень ПОН1 у больных КБАК в зависимости от медикаментозной терапии

| Фармакологическая группа   | Уровень ПОН1, мкг/мл               |                                       |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
|                            | Больные КБАК, получающие препараты | Больные КБАК, не получающие препараты |
| $\beta$ -адреноблокаторы   | 4,8 (3,6; 6,3)                     | 3,8 (2,5; 7,8)                        |
| иАПФ                       | 4,5 (3,2; 6,8)                     | 4,5 (3,5; 6,7)                        |
| БРА II                     | 4,3 (2,9; 5,7)                     | 5,1 (3,5; 7,2)                        |
| Статины                    | 4,4 (3,4; 6,2)                     | 5,4 (3,5; 8,9)                        |
| Антиагреганты              | 4,1 (3,1; 5,2)                     | 5,8 (4,3; 9,4)                        |
| Варфарин                   | 6 (4,1; 8,8)                       | 4,1 (3; 5,4)                          |
| Антагонисты альдостерона   | 5,1 (3,4; 7,3)                     | 4,4 (3,5; 6,3)                        |
| Петлевые диуретики         | 4,9 (3,6; 7,2)                     | 4,3 (2,9; 6,2)                        |
| Тиазидные диуретики        | 4,1 (2,6; 5,3)                     | 4,8 (3,6; 7,2)                        |
| Антагонисты <i>Ca</i>      | 5,1 (3,5; 6,8)                     | 4,2 (3,3; 6,7)                        |
| Нитраты                    | 6 (3,7; 7,7)                       | 4,1 (2,8; 5)                          |
| Антиаритмики I и 3 классов | 3,9 (3; 8,1)                       | 4,6 (3,5; 6,6)                        |
| Дигоксин                   | 5,8 (4,2; 9,8)                     | 4,4 (3,4; 6,3)                        |

Генотипы апоЕ по аллелям *R158C* (АроЕ\*2) и *C112R* (АроЕ\*4) во всей исследованной выборке распределились следующим образом: 1,2% больных были гомозиготными по аллелю  $\epsilon 2$ , 9% имели генотип  $\epsilon 2/\epsilon 3$ , подавляющее большинство (62%) являлись гомозиготами по аллелю  $\epsilon 3$ , 25% – гетерозиготами  $\epsilon 3/\epsilon 4$ , 2% пациентов имели генотип  $\epsilon 4/\epsilon 4$  и 1 человек (0,9%) был гетерозиготой  $\epsilon 2/\epsilon 4$ . Среди больных КБАК не встречались носители генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 2$ , а в контрольной группе не было лиц с генотипом  $\epsilon 2/\epsilon 4$ . Частота аллели  $\epsilon 2$  во всей выборке составила 0,06,  $\epsilon 3$  – 0,78,  $\epsilon 4$  – 0,16. Частоты генотипов соответствовали ожидаемым и находились в равновесии Харди- Вайнберга как во всей выборке, так и в каждой из групп. Среди больных КБАК достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречался генотип  $\epsilon 3/\epsilon 4$  и аллель  $\epsilon 4$  (табл. 4).

Таблица 4 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов *R158C* (АроЕ\*2) и *C112R* (АроЕ\*4) в исследуемых группах

| Генотип                 | Больные КБАК, n=108 | Контрольная группа, n=58 | <i>p</i>     | ОШ (95% ДИ)       |
|-------------------------|---------------------|--------------------------|--------------|-------------------|
| Генотипы                |                     |                          |              |                   |
| $\epsilon 2/\epsilon 2$ | 0                   | 0,03/n=2                 | -            | -                 |
| $\epsilon 2/\epsilon 3$ | 0,07/n=9            | 0,12 n=6                 | 0,88         | 0,77 (0,27;2,33)  |
| $\epsilon 2/\epsilon 4$ | 0,009/n=1           | -                        |              | -                 |
| $\epsilon 3/\epsilon 3$ | 0,59/n=62           | 0,7/n=41                 | 0,13         | 0,56 (0,28;1,11)  |
| $\epsilon 3/\epsilon 4$ | 0,29/n=33           | 0,1/n=8                  | <b>0,028</b> | 2,75 (1,17;6,44)  |
| $\epsilon 4/\epsilon 4$ | 0,02/n=3            | 0,01/n=1                 | 0,19         | 1,63 (0,17;16,02) |
| Аллели                  |                     |                          |              |                   |
| $\epsilon 2$            | 0,05                | 0,09                     | 0,22         |                   |
| $\epsilon 3$            | 0,77                | 0,82                     | 0,26         |                   |
| $\epsilon 4$            | 0,18                | 0,09                     | <b>0,001</b> |                   |

Пациенты были разделены на три группы: группа  $\varepsilon 2$ , куда вошли больные с генотипами  $\varepsilon 2/\varepsilon 2$ ,  $\varepsilon 2/\varepsilon 3$ ,  $\varepsilon 2/\varepsilon 4$  (носители аллели  $\varepsilon 2$ ); группа  $\varepsilon 3$ , включающая гомозиготу  $\varepsilon 3/\varepsilon 3$ ; группа  $\varepsilon 4$  – больные с генотипами  $\varepsilon 3/\varepsilon 4$  и  $\varepsilon 4/\varepsilon 4$  (носители аллели  $\varepsilon 4$ ). Пациент с генотипом  $\varepsilon 2/\varepsilon 4$  был отнесен к группе  $\varepsilon 2$ . Среди больных КБАК аллель  $\varepsilon 4$  встречался достоверно чаще, чем в контрольной группе (табл. 5).

Таблица 5 – Распределение частот генотипов  $\varepsilon 2$ ,  $\varepsilon 3$ ,  $\varepsilon 4$

| Генотип         | Общая выборка (n=166) | Больные КБАК (n=108) | Контрольная группа (n=58) | $p$ (2;3)   | ОШ (95% ДИ), (2;3) |
|-----------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|-------------|--------------------|
|                 | 1                     | 2                    | 3                         |             |                    |
| $\varepsilon 2$ | 0,1/n=18              | 0,09/n=10            | 0,14/n=8                  | 0,53        | 0,6 (0,24;1,72)    |
| $\varepsilon 3$ | 0,62/n=103            | 0,58/n=62            | 0,7/n=41                  | 0,13        | 0,5 (0,28;1,11)    |
| $\varepsilon 4$ | 0,28/n=45             | 0,33/n=36            | 0,16/n=9                  | <b>0,02</b> | 2,72 (1,2;6,15)    |

У пациентов с генотипом  $\varepsilon 4$  достоверно чаще встречались фибрилляция предсердий ( $p=0,003$ ), ОИМ в анамнезе ( $p=0,02$ ) и ХСН ФК III и выше ( $p=0,04$ ). Также при данном генотипе имела место более высокая концентрация ОХС и ЛПНП (табл. 6).

Таблица 6 – Концентрации липидных фракций в сыворотке крови (ммоль/л) у больных КБАК с учетом генотипа  $\varepsilon 2$ ,  $\varepsilon 3$ ,  $\varepsilon 4$

| Показатель   | Генотип апоЕ ( $\varepsilon 2$ , $\varepsilon 3$ , $\varepsilon 4$ ) |                        |                        | $p$ (1,2) | $p$ (1,3)   |
|--------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------|-------------|
|              | 1                                                                    | 2                      | 3                      |           |             |
|              | $\varepsilon 2$ (n=10)                                               | $\varepsilon 3$ (n=62) | $\varepsilon 4$ (n=36) |           |             |
| ОХС          | 4,7 $\pm$ 0,9                                                        | 4,9 $\pm$ 1,2          | 5,6 $\pm$ 1,1          | 0,52      | <b>0,02</b> |
| Триглицериды | 1,7 $\pm$ 0,9                                                        | 1,5 $\pm$ 0,8          | 1,4 $\pm$ 0,7          | 0,07      | 0,26        |
| ЛПНП         | 3,1 $\pm$ 0,8                                                        | 3,2 $\pm$ 1,1          | 3,8 $\pm$ 1,3          | 0,76      | <b>0,01</b> |
| ЛПВП         | 1,1 $\pm$ 0,2                                                        | 1,0 $\pm$ 0,2          | 1,0 $\pm$ 0,16         | 0,88      | 0,76        |

Ремоделирование миокарда по данным ЭхоКГ было более выражено у носителей аллеля  $\varepsilon 4$  в виде достоверно более низкой ФВ левого желудочка, большего размера левого предсердия, большего конечно-систолического размера и объема левого желудочка (табл. 7).

Таблица 7 – Значения эхокардиографических параметров у больных КБАК с учетом генотипов  $\varepsilon 2$ ,  $\varepsilon 3$ ,  $\varepsilon 4$

| Показатель | Генотип апоЕ ( $\varepsilon 2$ , $\varepsilon 3$ , $\varepsilon 4$ ) |                        |                        |
|------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
|            | $\varepsilon 2$ (n=10)                                               | $\varepsilon 3$ (n=62) | $\varepsilon 4$ (n=36) |
| КСР ЛЖ, см | 3,7 (3,0–4,5)                                                        | 3,5 (3,4–4,4)          | 3,9 (3,6–4,7)          |
| ЗСЛЖ, см   | 1,005 (1–1,1)                                                        | 1 (0,9–1,1)            | 0,9 (0,9–1,2)          |
| МЖПд, см   | 1,18 (1,16–1,4)                                                      | 1,25 (1,1–1,3)         | 1,21 (1,15–1,3)        |
| КДО ЛЖ, мл | 158,1 (127,7–175,3)                                                  | 157,6 (125,1–178,1)    | 163,4 (149,3–179,2)    |
| КСО ЛЖ, мл | 63,9 (54,1– 71,5)                                                    | 61,2 (55,2–71,4)       | 69,7 (59,4–86,8)       |
| ПЖ, см     | 2,75 (2,7–3,2)                                                       | 2,8 (2,6–3,3)          | 2,85 (2,5–3,5)         |
| ЛП, см     | 4,6 (4,1–5,2)                                                        | 4,7 (4,5–5,5)          | 5,1 (4,8–6,5)          |
| ФВ ЛЖ, %   | 57 (51–61)                                                           | 55 (50–57)             | 51 (46–56)             |



Проведен анализ распространенности аллелей гена апоЕ  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  у пациентов с различной тяжестью КБАК. Выделены подгруппы больных: без аортального стеноза, со стенозом легкой степени, с умеренным и выраженным аортальным стенозом. Количество носителей аллели  $\epsilon 3$  во всех подгруппах было сопоставимым. Аллель  $\epsilon 2$  недостоверно чаще встречалась у пациентов без стенозирования аортального клапана ( $p=0,12$ ), аллель  $\epsilon 4$  статистически значимо преобладала в подгруппе с умеренным и выраженным стенозом ( $p=0,02$ ) (табл. 8).

Таблица 8 – Распространенность генотипов  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  в зависимости от тяжести КБАК

| Генотип              | КБАК, без стеноза (n=23) | КБАК, стеноз I степени (n=66) | КБАК, стеноз II степени (n=7) | КБАК, стеноз III степени (n=12) | p           |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------|
| $\epsilon 2$ , n (%) | 4 (17)                   | 5(8)                          | 1 (14)                        | 0                               | 0,12        |
| $\epsilon 3$ , n (%) | 15 (65)                  | 41 (59)                       | 2 (28)                        | 4 (33)                          | 0,66        |
| $\epsilon 4$ , n (%) | 4 (18)                   | 20 (33)                       | 4 (58)                        | 8 (67)                          | <b>0,02</b> |

Во всей исследованной выборке генотип *Leu28Pro* имели 9 человек, *Pro28Pro* – 1 человек. Частота минорной аллели *28Pro* составила 0,03. Поскольку мутантный аллель *28Pro* гена апоЕ встречается только у носителей аллели  $\epsilon 4$ , статистический анализ зависимости различных факторов от генотипа *Leu28Pro* проводился лишь в подгруппе с генотипом  $\epsilon 4$ . Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма *Leu28Pro* гена апоЕ соответствовало равновесию Харди-Вайнберга как у больных КБАК, так и в контрольной группе (табл. 9).

Таблица 9 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *Leu28Pro* гена апоЕ

|                                         | Больные КБАК $\epsilon 4$ , n=36 | Контрольная группа $\epsilon 4$ , n=9 |
|-----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Генотипы                                |                                  |                                       |
| <i>Leu28Leu</i>                         | 0,78 / n=28                      | 0,78 / n=7                            |
| <i>Leu28Pro</i>                         | 0,19 / n=7                       | 0,22 / n=2                            |
| <i>Pro28Pro</i>                         | 0,03 / n=1                       | 0                                     |
| Аллели                                  |                                  |                                       |
| <i>28Leu</i>                            | 0,875                            | 0,89                                  |
| <i>28Pro</i>                            | 0,125                            | 0,11                                  |
| Соответствие равновесию Харди-Вайнберга |                                  |                                       |
| $\chi^2$                                | 0,44                             | 0,14                                  |
| p                                       | >0,05                            | >0,05                                 |

Различий частот генотипов и аллелей полиморфизма *Leu28Pro* в изучаемых группах выявлено не было. Профиль сопутствующей патологии и факторов риска был сопоставим у пациентов с различными генотипами *Leu28Pro* гена апоЕ. Носительство минорной аллели *28Pro*

данного гена также не было ассоциировано с изменениями липидного профиля крови, уровнем апоЕ и показателями геометрии миокарда у больных КБАК.

Во всей исследованной выборке частота аллели *192Gln* гена ПОН1 составила 0,76, аллели *192Arg* – 0,24. 60% пациентов с КБАК были гомозиготными носителями аллели *192Gln*, 31% были гетерозиготами, а 9% являлись гомозиготами *Arg192Arg*. В контрольной группе 50% больных имели генотип *Gln192Gln*, носителями генотипов *Gln192Arg* и *Arg192Arg* были 43% и 7% пациентов соответственно. Распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Частота аллелей и генотипов ПОН1 в изучаемых группах значимо не различалась. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у носителей всех трёх генотипов ПОН1 была схожей. Данные лабораторных исследований и ЭхоКГ анализировали с учетом носительства минорной аллели. Уровни ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ПОН1 у больных КБАК – носителей минорной аллели *192Arg* – были сопоставимы с показателями гомозигот *Gln192*. Эхокардиографические показатели также не различались в зависимости от генотипа *Gln192Arg* гена ПОН1.

По итогам исследования выполнен логистический регрессионный анализ. В него были включены клиничко-anamнестические, биохимические и генетические маркеры, ассоциированные с КБАК по данным однофакторного анализа (табл.10).

Таблица 10 – Связь клиничко-anamнестических, лабораторных, генетических факторов с наличием КБАК

| Показатель             | $\chi^2$ | <i>p</i> |
|------------------------|----------|----------|
| Стенокардия напряжения | 3,021    | 0,082    |
| ХСН ФК 1,2             | 20,09    | 0,000    |
| ХСН ФК 3,4             | 15,06    | 0,000    |
| ПОН1 <i>Gln192Arg</i>  | 1,514    | 0,218    |
| АпоЕ $\epsilon 2$      | 5,216    | 0,002    |
| АпоЕ $\epsilon 3$      | 3,112    | 0,086    |
| АпоЕ $\epsilon 4$      | 10,282   | 0,001    |
| АпоЕ <i>28Pro</i>      | 0,564    | 0,453    |
| Уровень апоЕ           | 18,165   | 0,000    |
| Уровень ПОН1           | 10,467   | 0,001    |
| Фибрилляция предсердий | 13,585   | 0,000    |
| $Ca^{2+}$              | 9,190    | 0,002    |

По итогам расчетов с пошаговым включением факторов создана математическая модель прогнозирования вероятности КБАК. Факторы, вошедшие в итоговую модель и их коэффициенты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Факторы, включенные в итоговую логистическую регрессионную модель

| Фактор                 | Код фактора | Коэффициент в модели (В) | p     |
|------------------------|-------------|--------------------------|-------|
| Стенокардия напряжения | b1          | 1,617                    | 0,011 |
| ХСН ФК 1,2             | b2          | -1,354                   | 0,018 |
| Уровень апоЕ           | b3          | -61,487                  | 0,000 |
| Фактор                 | Код фактора | Коэффициент в модели (В) | p     |
| Фибрилляция предсердий | b4          | 1,870                    | 0,000 |
| Аллель апоЕ ε4         | b5          | 2,161                    | 0,001 |
| Константа              | b0          | -0,839                   | 0,554 |

Вероятность ( $P$ ) наличия КБАК для конкретного пациента может быть рассчитана по следующей формуле:

$P = 1/(1+e^{-z})$ , где  $e$  – математическая константа, равная 2,72, а

$z = b0 + 1,617 \times b1 - 1,354 \times b2 - 61,487 \times b3 + 1,870 \times b4 + 2,161 \times b5$

Специфичность данной модели (доля правильно предсказанных отрицательных результатов) составила 89,7%, а чувствительность (доля правильно предсказанных положительных результатов) – 87,4%. Общая предсказательная точность модели составила 88,5%. Критерий Хосмера-Лемешова для 8 степеней свободы составил 8,25 ( $p=0,24$ ), что говорит о согласованности модели с исходными данными. Уровень статистической значимости ( $p$ ) для модели в целом составил  $<0,01$ .

Сегодня четкие рекомендации по ведению пациентов с кальцинозом аортального клапана без стенозирования отсутствуют. В нашей работе выделены клинические, биохимические и генетические факторы, ассоциированные с кальцинирующей болезнью аортального клапана, позволяющие уточнить некоторые аспекты патогенеза и персонализировать стратификацию риска при данном заболевании. В этом аспекте представляется перспективным применение прогностической модели на основе комплекса доступных в клинической практике клинико-лабораторных предикторов. Внедрение предложенной математической модели в клиническую практику может способствовать более эффективному скринингу КБАК в общей группе пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и осуществлению своевременной профилактики и в перспективе лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Содержание аполипопротеина Е в сыворотке крови пациентов с кальцинирующей болезнью аортального клапана повышено, по сравнению с больными сердечно-сосудистой патологией без кальцинирующей болезни аортального клапана, и находится в прямой корреляционной связи со степенью стенозирования аортального клапана и функциональным классом сердечной недостаточности.

2. Содержание параоксоназы 1 в сыворотке крови больных кальцинирующей болезнью аортального клапана повышено, по

сравнению с пациентами без таковой. При этом концентрация параоксоназы 1 выше у больных, получающих терапию варфарином и/или пероральным нитратами.

3. Аллель  $\epsilon 4$  гена аполипопротеина E достоверно чаще встречается среди больных кальцинирующей болезнью аортального клапана в исследованной популяции.

4. Не выявлено ассоциации полиморфных маркеров rs 769452, rs 7412 гена аполипопротеина E и rs 662 гена параоксоназы 1 с кальцинирующей болезнью аортального клапана в исследованной популяции.

5. Носительство аллели  $\epsilon 4$  гена аполипопротеина E у больных кальцинирующей болезнью аортального клапана ассоциировано с более высоким уровнем общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, более тяжелым течением кальцинирующей болезни аортального клапана с формированием стеноза аортального отверстия, более выраженным ремоделированием миокарда со снижением фракции выброса левого желудочка, более высокой частотой развития фибрилляции предсердий.

6. Прогностическая модель, включающая сывороточную концентрацию аполипопротеина E, наличие стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности ФК I-II, фибрилляции предсердий, а также аллели  $\epsilon 4$  в генотипе аполипопротеина E, позволяет оценить риск развития кальцинирующей болезни аортального клапана у лиц с сердечно-сосудистой патологией со специфичностью – 89,7% и чувствительностью – 87,4%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью раннего выявления КБАК у пациентов старше 65 лет рекомендовано использование прогностической модели, включающей такие предикторы, как сывороточная концентрация аполипопротеина E, наличие стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности ФК I-II, фибрилляции предсердий, аллели пациентов старше 65

2. Рассмотреть возможность реализации более активной стратегии эхокардиографического контроля патологии аортального клапана у больных с сердечно-сосудистой патологией в случае выявления повышенного риска кальцинирующей болезни аортального клапана с помощью предложенной прогностической модели.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего всестороннего изучения вклада в процесс формирования КБАК генов-кандидатов, регулирующих активность процессов липидного метаболизма, и являются предпосылкой для выполнения масштабного

проспективного исследования с целью оценки эффективности предложенной прогностической модели, возможно, с обоснованием включения новых генетических маркеров риска кальциноза и стеноза аортального клапана, и перспективой разработки таргетной медикаментозной терапии данной патологии.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Анализ показателей липидного обмена при кальцинирующей болезни аортального клапана / О.И. Боева, Е. В. Щеглова, Л. И. Лайпанова, М. Х. Байкулова, З. Х. Чотчаева, В. Н. Колесников, А. Ю. Краснов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 21-25.

2. Gene polymorphism of lipid metabolism markers in calcific aortic valve disease / E. V. Shcheglova, M. Kh. Baikulova, O.I. Boeva, A.I. Laipanova, Z. Kh. Chotchayeva, G. Ya. Khait // Medical news of North Caucasus. – 2014. – Vol. 9, Iss. 2. – P. 185-186.

3. Генотипы и сывороточные уровни аполипопротеина Е и параоксоназы 1 при кальцинированном стенозе клапана аорты / Е. В. Щеглова, А.И. Лайпанова, М.Х. Байкулова, З.Х. Чотчаева, С.Ш. Рогова, В.Н. Колесников, О.И. Боева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10. – С. 107-112.

4. Генетические аспекты кальцинирующей болезни аортального клапана: ретроспективное исследование / Е. В. Щеглова, М. Х. Байкулова, А. И. Лайпанова, З. Х. Чотчаева, А. В. Ягода, О. И. Боева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 330-334.

5. Aortic valve calcification: association with apoE and PON1 serum levels /A.V. Yagoda, O.I. Boyeva, E.V. Shcheglova, M.H. Baikulova, A.I. Laipanova //European Journal of Internal Medicine. – 2013. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. e23–e24.

6. Влияние генотипа на уровень матричных металлопротеиназ при кальцинозе аортального клапана / О.И. Боева, З.Х. Чотчаева, Е.В. Щеглова, М.Х. Байкулова, А.И. Лайпанова // Материалы II съезда терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа.- Ставрополь, 2014. – С. 82-83.

7. Анализ сывороточного содержания остеопонтина при кальцинозе аортального клапана / О.И. Боева, М. Х. Байкулова, Е.В. Щеглова, А.И. Лайпанова, З.Х. Чотчаева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Казань, 2014. – С. 67-68.

8. Plasma levels of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 in aortic valve calcification E. Shcheglova, O. Boeva., Z. Chotchayeva, G. Khait, A. Yagoda, M. Baikulova, A. Laipanova // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 29(5), Suppl. 1. – P.

e51.

9 Генетические предикторы кальцинирующей болезни аортального клапана / Щеглова, З.Х. Чотчаева, М.Х. Байкулова, А.И. Лайпанова, Г.Я. Хайт, О.И. Боева, А.В. Ягода // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Москва, 2015. – С. 108.

10. Serum concentrations and genetic polymorphism of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 in senile aortic stenosis / Z. Kh. Chotchaeva, E. V. Shcheglova, O. I. Boeva, G. Ya. Khait, T. P. Magazinyuk, S. Sh. Rogova, M. Kh. Baikulova, A. I. Laipanova // Advances in gerontology. – 2015. – Vol. 5(4). – P. 225-230.

11. Genetic predictors of calcific aortic valve disease in South Russia / E.V. Shcheglova, A.V. Yagoda, G.Y. Khayt, Z.Kh. Chotchaeva, M.Kh. Baikulova, A.I. Laipanova // Abstracts of the 14th European Congress of Internal Medicine. - Moscow, 2015 – P. 61.

12. Apolipoprotein E and paraoxonase 1 serum concentration and genetic polymorphism in aortic valve calcification / O.I. Boeva, E.V. Shcheglova, A.I. Laipanova, M.Kh. Baikulova, Z.Kh. Chotchaeva // Abstracts of European Society of Cardiology Congress. - Barcelona, 2017. – P. 93.

13. Osteopontin serum concentration in calcific aortic valve disease O.I. Boeva, E.V. Shcheglova, A.I. Laipanova, M.Kh. Baikulova, Z.Kh. Chotchaeva // Abstracts of European Congress on Internal Medicine. - Milan, 2017. – P. 102.

14. Impact of Genotype on the Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis (prospective study) / O.I. Boeva, E.V. Shcheglova, A.V. Yagoda, G. Y. Khayt, Z. Kh. Chotchaeva, M. Kh. Baikulova, A.I. Laipanova // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37 (Abstract supplement). – P. 557.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АК – аортальный клапан

АпоЕ – аполипопротеин Е

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАС – кальцинированный аортальный стеноз

КБАК – кальцинирующая болезнь аортального клапана

КДО – конечно-диастолический объём

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объём

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МС – метаболический синдром  
ПЖ – правый желудочек  
ПОН1 – параоксоназа 1  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ОХС – общий холестерин  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография