

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА****Г.Н. Верещагина, Е.А. Чибисова, И.М. Митрофанов, О.В. Лисиченко***ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
630091, Новосибирск, Красный просп., 52*

Цель: сравнительное исследование частоты гемодинамических, гормональных, метаболических показателей и их корреляционных связей при дегенеративном аортальном стенозе и необструктивной аортальной кальцификации. Исследованы 212 пациентов старше 60 лет с артериальной гипертензией. Достоверно более высокая частота гипофункции щитовидной железы и гиперурикемия найдены при необструктивной аортальной кальцификации. Возможно, механизмы формирования дегенеративного аортального стеноза включают гиперфункцию паращитовидных желез и генетические детерминанты.

**Ключевые слова:** дегенеративный аортальный стеноз, необструктивная аортальная кальцификация, артериальная гипертензия, гипотиреоз, паращитовидные железы, гиперурикемия.

Актуальность исследования обусловлена тем, что независимо от степени тяжести аортальный стеноз (АС) приводит к повышенному риску возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ), нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти. По частоте дегенеративный АС занимает третье место после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС), при этом у 72 % больных АС не распознается. На амбулаторном этапе АС распознается лишь у каждого третьего.

Однако и при документированном АС как в острых ситуациях, так и для планового лечения назначаются противопоказанные при этом препараты – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартаны, антагонисты кальция нифедипинового ряда, нередко в сочетанных формах.

Ряд авторов рассматривают аортальный стеноз как следствие генетически детерминированного клеточного процесса с накоплением липопротеинов, нейрогормональной активностью, дисфункцией эндотелия с последующим фибро-

зированием, оссификацией створок без первичного формирования комиссуральных сращений [1–3].

Наряду с АС в 2004 г. А. Tenenbaum и соавт. [4] выделили самостоятельную форму дегенеративного поражения аортального клапана (АК) – необструктивную кальцификацию в виде неравномерных утолщений в основании створок без признаков стеноза.

Наличие двух вариантов дегенеративных изменений АК обусловлено, очевидно, особенностями структуры его створок. В створках АК выделяют три слоя: аортальный, в котором преобладают коллагеновые волокна, желудочковый с преобладанием эластических волокон и промежуточный, содержащий рыхлую соединительную ткань только до середины створок; коаптационная часть состоит полностью из коллагеновых волокон. С возрастом отмечается утолщение, уплотнение коллагеновых волокон, фрагментация эластических и снижение содержания межклеточного вещества [5].

По мнению С.Л. Дземешкевича [6], атеросклероз способствует прогрессированию дегенеративного формирования комиссуральных сращений

**Верещагина Галина Николаевна** – д-р мед. наук, проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: galinaver@bk.ru

**Чибисова Елена Александровна** – научный сотрудник лаборатории патогенеза соматической патологии

**Митрофанов Игорь Михайлович** – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматической патологии

**Лисиченко Ольга Вадимовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры биологии и медицинской генетики

© Верещагина Г.Н., Чибисова Е.А., Митрофанов И.М., Лисиченко О.В., 2015

неративных изменений, в то же время у 50 % больных с АС коронарные сосуды не изменены.

Классическими факторами риска атеросклероза, дегенеративных процессов считают возраст, пол, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию (ДЛП), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), хроническую почечную недостаточность (ХПН).

Реализация эффектов каждого из них осуществляется через гемодинамические, гормональные и метаболические процессы на фоне индивидуальной генетической программы.

Из гемодинамических детерминант в аспекте дегенеративной патологии заслуживает внимания пульсовое артериальное давление (ПАД) как соотношение между ударным объемом (УО) и способностью крупных артерий сглаживать гемодинамический удар за счет эластических свойств артерий. ПАД более 60 мм рт. ст. оказалось более значимым независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт. ст., особенно после 60 лет. Кроме того, установлена прямая связь между высоким ПАД и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровнем ПАД и развитием новых случаев деменции. Повышение ПАД на 10 мм рт. ст. вызывает увеличение риска смерти от всех причин на 10 %.

В качестве маркера состояния сосудистой стенки нами использован предложенный Simone et al., (1997) коэффициент общей артериальной податливости (КП) – УО/ПАД.

В 2000 г. появились данные о том, что субклинический гипотиреоз – независимый фактор риска атеросклероза и ОИМ. В настоящее время есть убедительные сведения о широком спектре воздействия тиреоидных гормонов в аспекте сердечно-сосудистой патологии. Так, показано наличие рецепторов к тиреотропному гормону (ТТГ) в эндотелии сосудов; документировано наличие специфических ядерных рецепторов Т3 в кардиомиоцитах, связывание Т3 с рецепторами приводит к увеличению транскрипции Т3 – ответственных генов. При снижении содержания Т3 в крови нарушается экскреция генов, при этом страдает сократительная функция сердца N.L. Katzeff et al. (1997) связывают снижение сократительной функции миокарда при гипотиреозе со специфическим нарушением синтеза миозина [7].

Независимо от нуклеарных экстрануклеарные механизмы влияют первично на транспорт аминокислот, сахаров и кальция через мембраны клеток.

Снижение уровня обмена, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, при гипотиреозе приводит к накоплению продуктов клеточной дегенерации, липидов и кальция. Из створок удаленных аортальных клапанов выделены клетки, способные стимулировать процесс кальцификации [8].

С 40-х годов 20 века обсуждается роль мочевой кислоты (МК) в формировании АГ, связь МК сыворотки крови и кардиоваскулярных событий. В настоящее время МК рассматривается как полифункциональный субстрат, выступающий в качестве модулятора нейромедиаторных систем, маркера повреждения эндотелия, раннего маркера прогрессирующей гипертонической васкулопатии, маркера инсулинорезистентности тканей, универсального маркера энергетического метаболизма, маркера нарушения функции клубочков и канальцев, снижения клиренса уратов, ингибитора перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Таким образом, мочевая кислота принимает активное участие в функционировании тканей (эндотелий-эндокринная ткань), органов (почки), в сложных метаболических процессах (инсулинорезистентность тканей и др.), определяющих темп формирования дегенеративных изменений.

Для уточнения механизмов формирования АС обследованы 212 человек с АГ в возрасте старше 60 лет, из них сформированы две группы (табл. 1): с аортальным стенозом I–III степени (64,2 %) и с НАК (35,8 %), последняя рассматривается как группа сравнения.

При сравнении данных табл. 1 обращает на себя внимание достоверно более высокая частота нарушений функции щитовидной железы и гиперурикемии у лиц с необструктивной аортальной кальцификацией (НАК) при отсутствии различий в частоте ДЛП и нарушений углеводного обмена, причем у пациентов с АС независимо от возраста и пола. При АС чаще диагностируется снижение функции почек в пожилом возрасте – 64,3 % при 48,8 % во второй группе, в старческом возрасте ХПН встречается одинаково часто.

В обеих группах проанализированы корреляционные связи гемодинамических, гормональных и метаболических показателей в возрастном и гендерном аспектах (табл. 2).

По данным табл. 2 только при НАК и в старческом возрасте найдены достоверные связи гемодинамических показателей с уровнем Т4св, при этом наиболее тесная связь отмечается с коэффициентом податливости артериальной стенки. При гендерном анализе в возрастных

Таблица 1

Дегенеративные заболевания клапанно-хордального аппарата сердца

| Признак   | Аортальный стеноз I–III степени | Необструктивная аортальная кальцификация |
|---|---------------------------------|--|
| ПАД >60 мм рт. ст.  | 66,7                            | 75,2                                     |
| ГЛЖ концентрированная   | 66,8                            | 65,2                                     |
| Нарушение функции щитовидной железы                           | 16,1                            | 31,5*                                    |
| Нарушение функции почек                                       | 64,3                            | 48,2                                     |
| Нарушение углеводного обмена                                  | 47,7                            | 52,6                                     |
| ДЛП смешанная   | 72                              | 92                                       |
| Гиперурикемия   | 23,5                            | 43,4**                                   |
| Сочетание нарушений функции щитовидной железы и гиперурикемии | 11,7                            | 19,7                                     |

\* Достоверность различий при  $p < 0,05$ .

\*\* Достоверность различий при  $p < 0,001$ .

Таблица 2

Дегенеративные заболевания аортального клапана

| Корреляционные связи (достоверные) | Аортальный стеноз |         |          |         | Необструктивная аортальная кальцификация |         |          |         |
|------------------------------------|-------------------|---------|----------|---------|--|---------|----------|---------|
|                                    | > 60 лет          |         | > 75 лет |         | > 60 лет                                 |         | > 75 лет |         |
| САД/КП                             |                   |         |          |         | - 0,70                                   |         | - 0,50   |         |
| T4св/САД                           |                   |         |          |         |  |         | - 0,54   |         |
| T4св/ПАД                           |                   |         |          |         |  |         | - 0,40   |         |
| T4св/КП                            |                   |         |          |         | 0,53                                     |         | 0,74     |         |
|                                    | Мужчины           | Женщины | Мужчины  | Женщины | Мужчины                                  | Женщины | Мужчины  | Женщины |
| САД/КП                             | -0,49             | -0,67   |          | -0,75   | -0,81                                    | -0,58   |          |         |
| ТТГ/КП                             |                   |         |          |         | 0,66                                     | 0,47    | 0,74     | 0,48    |
| ТТГ/САД                            |                   |         | 0,64     | 0,64    | 0,39                                     | 0,39    |          |         |
| ТТГ/градиент давления              |                   |         | 0,84     | 0,48    | 0,54                                     |         |          |         |
| ТТГ/скорость потока                |                   |         | 0,82     | 0,45    |  |         |          | 0,45    |
| ТТГ/ПАД                            |                   |         |          |         | -0,45                                    |         |          |         |
| ТТГ/СКФ                            |                   |         |          |         | -0,38                                    | -0,30   |          |         |
| T4св/ПАД                           |                   |         |          |         | -0,54                                    |         |          |         |
| T4св/КП                            |                   |         |          |         | 0,66                                     | 0,47    | 0,74     | 0,48    |
| T4св/градиент давления             | -0,54             | -0,54   | -0,78    | -0,52   |  |         |          | -0,52   |
| T4св/скорость потока               | -0,81             |         | -0,72    | -0,55   |  |         |          | -0,55   |
| T4св/фактор риска                  |                   |         |          |         |  | 0,39    |          |         |

группах с НАК у мужчин пожилого возраста наиболее убедительны связи гемодинамических показателей (САД, ПАД, КП) с уровнем ТТГ и T4св. В старческом возрасте у мужчин с НАК растет теснота связи ТТГ и КП, T4св и КП. В то же время при АС наибольшее количество связей найдено у мужчин и женщин стар-

ческого возраста, при этом более тесные связи выявлены у ТТГ, T4св с градиентом давления и скоростью потока на аортальном клапане у мужчин.

Анализ данных таблиц свидетельствует о наличии механизмов, которые ни теоретически, ни практически не учитываются. Очевидно,

значимую роль может играть функциональное состояние паращитовидных желез. Так, при мониторинге по уровню  $\text{Ca}^{++}$  найдено, что гиперпаратиреоз по частоте занял третье место после сахарного диабета и гипотиреоза. Кроме того, очевидна связь между кальцификацией, оксификацией структур сердечно-сосудистой системы и состоянием почек, в том числе развитием вторичного гиперпаратиреоза, о чем свидетельствуют данные лиц, находящихся на гемодиализе.

Таким образом, наличие существенных различий в морфологии АК, показателях градиента давления и скорости потока на АК при АС и НАК, а также отсутствие изменений коронарного русла у 40–50 % лиц с АС свидетельствуют, очевидно, о функционировании генетической программы дегенеративного стеноза в системе генетических сетей, реализующейся в период гормонально-метаболической перестройки в течение пятого-шестого десятилетий. Очевидно, это касается в первую очередь семей с нераспознанной коллагенопатией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien K.D. Epidemiology and genetics of calcific aortic valve disease // *J. Investig. Med.* 2007. Vol. 55. P. 284–291.
2. Messika-Zeitoun D., Bielak L.F., Peyser P.A. et al. Aortic valve calcification: determinants and progression on the population // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27, N 3. P. 642–648.
3. Otto C.M. Calcific aortic stenosis – time to look more closely at valve // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 1395–1398.
4. Tenenbaum A. et al. Aortic valve calcification in hypertension patient: risk factors and association with transvascular flow velocity // *Int. J. Cardiol.* 2004. Vol. 94, N 1. P. 7–13.
5. Fleg J.L. Alterations in cardiovascular structure and function with advancing age // *Amer. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57. P. 33.
6. Дземешкевич С.Л. и др. Болезни аортального клапана. Функция-диагностика-лечение. ГЭОТАР-мед. М., 2004. Гл. 2. С. 45–75.
7. Katzoff H.L. et al. // *Amer. J. Physiol.* 1997. Vol. 273. P. E951–E956.
8. Mohler E.R., Chawla M.K., Chang A.W. et al. Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves // *J. Heart Valve Dis.* 1999. Vol. 8, N 3. P. 254.

#### MECHANISMS OF ORGANIZATION DEGENERATIVE AORTIC VALVE STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

G.N. Vereshchagina, E.A. Chibisova, I.M. Mitrofanov, O.V. Lisichenko

*Novosibirsk State Medical University  
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

The aim of the present work was to investigate hemodynamic, hormonal, metabolic determinants and their correlations in patients with aortic valve stenosis and nonobstructive aortal calcification. 212 patients elder than 60 years with arterial hypertension were under observation. Were shown that hyperuricemia and hypothyroids to be significantly frequent detected in patients with nonobstructive aortic calcification if compared with patients with aortic valve stenosis. Possible mechanisms of organization degenerative aortic valve stenosis including parathyroid glands hyperfunction and genetic determinants were discussed.

**Keywords:** degenerative aortic valve stenosis, nonobstructive aortal calcification, arterial hypertension, hypofunction of thyroid gland, parathyroid glands, hyperuricemia.

*Статья поступила 29 июня 2015 г.*