

Кальцинированный аортальный стеноз и биомаркеры воспаления в пожилом возрасте

М.А.Рашид¹, Н.А.Шостак², Н.Ю.Карпова², М.Е.Ядров¹, Т.В.Казакова², О.Н.Румянцев¹

¹Городская клиническая больница № 55, Москва
(главный врач – проф. О.Н.Румянцев);

²Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак)

Кальцинированный аортальный стеноз является самым частым органическим поражением клапанов сердца, встречающимся у пожилых. Его распространенность неуклонно растет в общей популяции во всем мире. Наиболее часто обсуждаемой причиной возникновения данного порока является субклиническое воспаление, признаки которого отчетливо выявляются при исследовании срезов измененных клапанов аорты. В то же время изучение классических биомаркеров воспаления у лиц старшей возрастной группы сталкивается с определенными трудностями в стандартизации исследований, качественной оценке и предсказательной ценности выявленных изменений, что особенно актуально для больных данным пороком сердца.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз, воспаление, биомаркеры, пожилой возраст

Calcific aortic stenosis and inflammatory biomarkers in elderly aged patients

М.А.Rashyd¹, N.A.Shostak², N.Yu.Karpova², M.Ye.Yadrov¹, T.V.Kazakova², O.N.Rumyantsev¹

¹Municipal Clinical Hospital № 55, Moscow
(Chief Doctor – Prof. O.N.Rumyantsev);

²N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I.Nesterov,
Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. N.A. Shostak)

Calcific aortic stenosis is the commonest organic lesion of aortic valve in patients of middle age. Its prevalence increases in parallel to the increasing of median age of human population. Subclinical inflammation is widely discussed as possible cause of this disease, because of inflammatory changes that were found during evaluation of injured aortic valve cusps specimens. But implementation of inflammatory biomarkers in elderly population is faced with many problems, associated with standardization, quality and predictive value assessment especially in patients with this disease.

Key words: calcific aortic stenosis, inflammation, biomarkers, elderly age

Кальцинированный аортальный стеноз (синонимы: дегенеративный, сенильный) составляет 25% и более в структуре аортальных пороков сердца [1]. Старение населения приводит к увеличению в популяции частоты его встречаемости до 7–8% среди лиц в возрасте старше 70 лет [2]. По данным ведущих кардиохирургических клиник, доля кальцинированного аортального стеноза (КАС) среди операций протезирования аортального клапана (ПАК) у

лиц моложе 70 лет достигает 33%, бicuspidального аортального клапана – 38% и ревматического аортального стеноза – 24% [3]. В более старшем возрасте доля КАС увеличивается до 48%, что приводит к увеличению затрат на проведение ПАК (например, в США – до 1 млрд. долларов в год) [4].

До настоящего времени КАС остается заболеванием с неуточненной этиологией. Обнаружение в створках аортального клапана (АК) при КАС маркеров субклинического воспаления (СВ) наряду с окисленными ЛПНП, окруженными воспалительной клеточной инфильтрацией из лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток на фоне выраженного фиброза и дистрофических изменений эндотелия, послужило обоснованием для воспалительной и атеросклеротической теорий возникновения и прогрессирования порока [1, 2, 5].

Для корреспонденции:

Рашид Михаил Акрамович, кандидат медицинских наук, врач-терапевт
Городской клинической больницы №55

Адрес: 117152, Москва, Загородное шоссе, 18а

Телефон: (495) 958-0610

E-mail: miran68@mail.ru

Статья поступила 12.10.2009 г., принята к печати 31.03.2010 г.

В пожилом возрасте определение цитокинов связано с некоторыми особенностями: 1) наличием возрастной дисфункции иммунной системы (иммуносенесцентность); 2) высокой частотой коморбидных состояний, играющих собственную роль в модификации иммунологического ответа (атеросклероз, сосудистые и сенильные деменции, саркопения) [6].

Наиболее изученным цитокином у пожилых лиц является интерлейкин-6, который не случайно получил неофициальное название «цитокина геронтологов». В ряде работ показаны как повышенные, так и нормальные значения интерлейкина-6 (ИЛ-6) при увеличении возраста [7]. Такой разброс значений мог быть обусловлен разной чувствительностью используемых анализов, малым объемом исследований, а также состоянием здоровья обследуемых лиц. Однако сходные данные получены и для фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [8]. Была продемонстрирована способность указанных воспалительных медиаторов играть роль маркеров отдельных болезней. Позднее было установлено, что значения цитокинов как правило выше в «случайных группах» в сравнении с относительно здоровыми лицами пожилого возраста, а «благополучное» старение (старение без коморбидных состояний) всегда ассоциируется с определенной степенью воспалительной активности [9]. Несмотря на то, что увеличение концентрации ИЛ-6 в отечественной и зарубежной литературе нередко рассматривается в качестве маркера субклинического коронаросклероза, истинную причину его повышения у пожилых лиц определить достаточно сложно.

Как правило, у пожилых лиц отмечается 2–4-кратное повышение уровня маркеров СВ, что существенно ниже, чем при острых инфекциях. В то же время такое, «незначимое», повышение ассоциировалось с увеличением общей смертности пациентов в ряде проспективных исследований [6–8]. В этих исследованиях на концентрацию параметров СВ не влияло наличие сопутствующих заболеваний и/или традиционных факторов риска смерти (курение, уровень артериального давления, степень физической активности, уровень общего холестерина, индекс массы тела и прием нестероидных противовоспалительных препаратов), а результаты анализа выживаемости позволяют предполагать собственную специфическую биологическую активность отдельных цитокинов [9].

В единичных работах были показаны различия ассоциативной связи отдельных цитокинов со смертностью пожилых лиц. ФНО- α ассоциировался с увеличением смертности пациентов в домах престарелых, а ИЛ-6 у 80-летних пациентов оказался значимым предиктором наступления летального исхода в течение 6 лет. Предсказательная ценность повышенных значений ФНО- α в отношении смертности лиц мужского пола при проведении анализа выживаемости оказалась выше, чем у С-реактивного протеина (СРП). В популяции относительно здоровых пожилых американцев ИЛ-6 также оказался более значимым предиктором смертности, чем СРП. Полученные результаты позволяют полагать, что ФНО- α и ИЛ-6 являются независимыми факторами риска с разными биологическими эффектами в популяциях пожилых лиц, а СРП может служить суррогатным маркером этих двух цитокинов [6, 9].

Как было указано ранее, основанием для изучения роли маркеров СВ при КАС явилось наличие воспалительной клеточной инфильтрации в толще створок АК, типичной для классического «клеточного ответа» на повреждение [4].

СРП является наиболее изученным маркером субклинического воспаления. Первой работой, в которой было показано увеличение значений СРП у больных КАС, было исследование A.Galante в 2001 г. [10]. В ней сопоставлялись уровни СРП у 68 больных КАС без выраженного поражения коронарных артерий, госпитализированных для проведения ПАК, со значениями СРП у 92 относительно здоровых лиц. Концентрация СРП была достоверно выше у больных с аортальным пороком, благодаря чему данный маркер СВ приобрел независимую ассоциативную связь с КАС. Однако достоверной связи СРП с показателями «гемодинамической тяжести» порока (пиковой скоростью трансаортального потока, площадью аортального отверстия) или выраженностью кальцификации клапана аорты обнаружено не было, несмотря на то, что все пациенты страдали тяжелым аортальным стенозом с выраженными симптомами заболевания и ожидали хирургической коррекции порока.

Дальнейшие исследования подтвердили и расширили результаты этой работы. Концентрация СРП оказалась повышенной у пациентов с бессимптомным аортальным стенозом, но не зависела от тяжести аортального порока и резко снижалась до нормативных значений в течение 6 мес после проведения ПАК [11].

Одной из важнейших особенностей КАС является выраженность кальцификации аортального клапана, которая меняется в зависимости от стадии заболевания. Не случайно в дальнейшем исследователи попытались выяснить роль СРП в возникновении и прогрессировании кальциноза створок аортального клапана. Одним из таких исследований явилась экспериментальная работа Warrier B. et al. [12], в которой имитировалась модель кальцификации стенки аорты при воздействии избыточной концентрации СРП. Было показано, что скорость кальцификации стенки аорты находилась в прямой зависимости от концентрации СРП. Аналогичные данные были установлены для хронической почечной недостаточности (ХПН), где активация субклинического воспаления (увеличение концентрации СРП) и повышение концентрации фосфатов кальция значительно ускоряли кальцификацию клапанов сердца. Однако эти и другие экспериментальные находки не нашли своего подтверждения в одномоментных клинических исследованиях. Тем самым утверждение о наличии прямой связи между концентрацией СРП и кальцинозом клапана аорты при КАС вне ХПН остается спорным.

Экспрессия СРП в створках как естественных, так и искусственных (биологических) клапанов у больных КАС, установленная в ряде гистоморфологических исследований D.Skowasch et al., а также значимая корреляционная зависимость сывороточных и тканевых уровней СРП позволили предположить дистрофическое воздействие данного маркера СВ на эндотелиальные клетки клапанов аорты с их последующим повреждением и усилением локальной воспалительной реакции, что имеет много общих черт с процессами, происходящими при атеросклерозе [13].

Mazzone A.M. et al. в своей работе попытались выяснить, насколько сывороточные значения СРП способны предска-

зять быстрое прогрессирование АС [14]. Концентрация СРП исследовалась у 43 бессимптомных пациентов на момент включения в исследование и 6 мес спустя. Быстрое прогрессирование порока ассоциировалось с повышенной концентрацией СРП (5,1 и 2,1 мг/л; $p = 0,007$), а его значения свыше 3 мг/л – с большей скоростью трансортального потока ($p = 0,012$) и меньшей площадью ортального отверстия ($p = 0,033$). Однако в данной работе не учитывались другие механические, клинические и метаболические факторы, способные оказывать собственное независимое влияние на прогрессирование ортального порока. Наряду с этим, концентрация СРП оказалась сопоставимой у симптомных и бессимптомных пациентов. Высокие концентрации СРП были продемонстрированы также у пациентов с ортальным склерозом (уплотнение створок без гемодинамической обструкции клапана орты), которые ассоциировались с наличием сердечно-сосудистых случаев в анамнезе, выраженностью атероматозного поражения коронарных артерий и тем самым не зависели непосредственно от ортального порока [1, 3]. Все вышеперечисленное не позволяет однозначно судить о роли СРП в патогенезе КАС.

Данные о состоянии других маркеров воспаления у больных КАС получены в основном из патоморфологических исследований. В створках стенозированных ортальных клапанов, а точнее в зонах с максимальной лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией установлена повышенная экспрессия интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β), ФНО- α , ИЛ-6 наряду с матричными металлопротеиназами (ММП). Предположительно, возможными источниками цитокинов при КАС могут являться лейкоциты, фибробласты, а также единичные гладкомышечные клетки в створках АК. Ранее экспрессия вышеуказанных маркеров ассоциировалась с рядом заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая атеросклероз, аневризму орты, постишемическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и миксоматозную дегенерацию митрального клапана. Вероятнее всего первичная активация ИЛ-1 β создает «провоспалительный фон» в створках ортальных клапанов, что в свою очередь ведет к активации локальных интерстициальных клеток, включая миофибробласты, с последующей экспрессией других цитокинов, модулирующих клеточную пролиферацию и накопление внеклеточного матрикса [15].

В других патофизиологических моделях показано, что выраженная гемодинамическая перегрузка миокарда давлением или объемом сопровождается лавинообразным нарастанием вышеуказанных цитокинов. Экспрессия гена ФНО- α изучена при ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатиях (КМП), при которых значения ФНО- α коррелировали с выраженностью симптомов заболевания. По мнению L.P.Fried et al., такая вариация значений ФНО- α в большей мере соотносится с саркопенией или с «синдромом немощности» у пожилых лиц (syndrome of frailty), чем с наличием специфического поражения сердечно-сосудистой системы [16]. Сущность синдрома заключается в прогрессирующем возрастном уменьшении объема и силы мышечной массы, приводящем к нарушению походки, с последующим снижением способности к самообслуживанию, увеличению числа падений, госпитализаций и смертности. Этот синдром развивается у лиц с определенным фенотипом и отражает

метаболический дисбаланс, вызванный гиперпродукцией катаболических цитокинов, уменьшением активности или общего содержания анаболических гормонов как вследствие возраста, так и по причине ассоциированных хронических состояний. В соответствии с этой гипотезой ФНО- α может служить маркером, отражающим наличие определенных заболеваний или состояний, а также быть непосредственной причиной «катаболического взрыва», индуцируя массивный апоптоз путем воздействия на соответствующие рецепторы. Ранее роль ФНО- α в индукции катаболических процессов с последующим резким повышением уровня смертности была продемонстрирована при различных хронических воспалительных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, ВИЧ и онкологическую патологию [15, 16].

Повышение концентрации цитокинов отрицательно сказывалось на сократительной способности миокарда. По мнению E.J.Birks et al., механизм этого воздействия, вероятно, опосредуется изменением внутриклеточной концентрации кальция в систолу, индукцией синтетазы оксида азота, увеличением содержания свободнорадикальных соединений и стимулированием апоптоза [17]. Также в экспериментальных моделях показано, что активации цитокинового каскада способствуют пассивное или активное растяжение миокарда, перевязка орты и эндогенная интоксикация. При использовании кардиостимуляции или механических средств поддержки кровообращения концентрация цитокинов значительно снижается.

Работа M. Vanderheyden et al. несколько дополнила вышеупомянутые данные. Сравнение цитокинового профиля у больных ортальным стенозом (АС) и КМП показало, что наличие ортального порока ассоциируется с максимальными значениями ФНО- α (в отличие от больных КМП и здоровых лиц); больные с декомпенсированным АС характеризуются меньшей экспрессией гена ФНО- α , чем больные без явных признаков хронической сердечной недостаточности; у больных с АС отмечается обратная корреляционная зависимость между концентрацией циркулирующего ФНО- α и экспрессией гена ФНО- α . Эти результаты позволяют предполагать, что экспрессия гена ФНО- α у больных АС может играть адаптивную роль в процессе ремоделирования миокарда левого желудочка [18].

Общим недостатком большинства вышеупомянутых работ, посвященных экспериментальному или клиническому изучению роли маркеров СВ при ортальном стенозе, является их проведение в популяции среднего возраста 50–65 лет, что не позволяет обобщить их результаты в полной мере для пациентов с КАС. Наряду с этим, все включенные в исследования пациенты страдали критическим ортальным стенозом и находились в ожидании хирургической коррекции порока, что также не могло не оказать влияния на полученные результаты. В полной мере цитокиновый профиль у пациентов пожилого возраста с ортальным стенозом остается не описанным. Неизвестна его ретро- и проспективная роль в отношении симптомов и исходов заболевания, связь с параметрами внутрисердечной гемодинамики, другими классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что затрудняет определение роли маркеров СВ в диагностике, оценке тяжести и определении прогноза при КАС.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках научно-исследовательского проекта «Медико-социальные аспекты состояния сердечно-сосудистой и костной систем в пожилом возрасте — оптимизация диагностики, пути снижения инвалидизации и смертности при пороках сердца»; проект РГНФ № 09-06-00476а.

Литература

- Antonini-Canterin F., Popescu B.A., Huang G. et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment // *Ital. Heart J.* – 2005. – № 6(2). – P. 119–124.
- Varadarajan P., Kapoor N., Bansal R.C., Pai R.G. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – № 30(5). – P. 722–727.
- Peltier M., Trojette F., Enriquez-Sarano M. et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – № 91. – P. 97–99.
- Freeman R.V., Otto C.M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies // *Circulation.* – 2005. – №111. – P. 3316–3326.
- Briand M., Lemieux I., Dumesnil J. G. et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – № 47(11). – P. 2229–2236.
- Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study // *Circulation.* – 2001. – №20 (103). – P. 947–953.
- Jenny N.S., Tracy R.P., Ogg M.S. et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the 174G-C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – №22. – P. 2066–2071.
- Reuben D.B., Cheh A.I., Harris T.B. et al. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2002. – №50. – P. 638–644.
- Bruunsgaard H., Pedersen B.K. Age-related inflammatory cytokines and disease // *Immunol. Allergy. Clin. North Am.* – 2003. – №23. – P. 15–39.
- Galante A., Pietroiusti A., Vellini M. et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – № 38. – P. 1078–1082.
- Sanchez P.L., Mazzone A.M. C-reactive protein in aortic valve disease // *Cardiovascular Ultrasound.* – 2006. – № 4. – P. 37–45.
- Warrier B., Mallipeddi R., Karla P.K., Lee C.H. The functional role of C-reactive protein in aortic wall calcification // *Cardiology.* – 2005. – №104. – P. 57–64.
- Skowasch D., Schrempf S., Preusse C. J. et al. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins // *Heart.* – 2006. – № 92(4). – P. 495–498.
- Mazzone A., Epistolato M.C., De Caterina R. et al. Neovascularization, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – №43 – P. 1670–1676.
- Meng X., Ao L., Song Y. et al. Expression of functional Toll-like receptors 2 and 4 in human aortic valve interstitial cells: potential roles in aortic valve inflammation and stenosis // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2008. – № 294(1). – P. 29–35.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2001. – №56. – P. M146–M156.
- Birks E.J., Latif N., Owen V. et al. Quantitative myocardial cytokine expression and activation of the apoptotic pathway in patients who require left ventricular assist devices // *Circulation.* – 2001. – №104. – P.1233–1240.
- Vanderheyden M., Paulus W., Voss M. et al. Myocardial cytokine gene expression is higher in aortic stenosis than in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Heart.* – 2005. – № 91. – P. 926–931.

Информация об авторах:

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (495) 236-9905
E-mail: shostakkaf@yandex.ru

Карпова Нина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117152, Москва, Загородное ш., 18а
Телефон: (495) 952-9244
E-mail: karpovany@mail.ru

Ядров Максим Евгеньевич, кандидат медицинских наук, врач-кардиореаниматолог Городской клинической больницы № 55
Адрес: 117152, Москва, Загородное ш., 18а
Телефон: (495) 952-9170
E-mail: m.yadrov@gmail.com

Казакова Татьяна Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117152, Москва, Загородное ш., 18а
Телефон: (495) 952-9244
E-mail: baklanova-tv@mail.ru

Румянцев Олег Николаевич, доктор медицинских наук, главный врач Городской клинической больницы №55
Адрес: 117152, Москва, Загородное ш., 18а
Телефон: (495) 952-9022