

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Иртюга Ольга Борисовна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ  
АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА И РАСШИРЕНИЯ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С  
БИКУСПИДАЛЬНЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
Моисеева Ольга Михайловна  
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург - 2023

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	7
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
1.1 Бикуспидальный аортальный клапан: особенности эпидемиологии, классификации и клинического течения .....	18
1.1 Осложнения при наличии бикуспидального аортального клапана .....	22
1.2 Дилатация восходящего отдела аорты: эпидемиология, основные причины развития .....	25
1.3 Аортальный стеноз: эпидемиология, основные причины развития .....	28
1.4 Вклад модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в формирование дилатации грудного отдела аорты .....	32
1.5 Вклад модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в формирование стеноза аортального клапана .....	33
1.6 Теория воспаления дилатации восходящего отдела аорты .....	34
1.6.1 Вклад матриксных металлопротеиназ в патогенез дилатации восходящего отдела аорты .....	34
1.7 Теория воспаления в формировании аортального стеноза .....	35
1.7.1 Вклад матриксных металлопротеиназ в патогенез аортального стеноза .....	36
1.8 Теория роли маркеров кальцификации в формирование аортального стеноза .....	37
1.8.1 Роль системы остеопротегерина/RANKL/RANK в патогенезе аортального стеноза .....	37
1.8.2 Роль фетуина-А в патогенезе аортального стеноза .....	40
1.9 Теория вклада маркеров кальцификации в формирование .....	41
дилатации восходящего отдела аорты .....	41

1.9.1 Роль системы остеопротегерин/RANKL/RANK в формировании дилатации восходящего отдела аорты .....	41
1.9.2 Роль фетуина-А в формировании дилатации восходящего отдела аорты .....	42
1.10 Особенности кардиогенеза, роль сигнального пути Notch.....	43
1.10.1 Теория генетической дилатации восходящего отдела аорты.....	45
1.10.2 Генетическая теория аортального стеноза .....	50
1.11 Диагностика бicuspidального аортального клапана, дилатации аорты и аортального стеноза .....	54
1.11.1 Лабораторная диагностика .....	54
1.11.2 Инструментальная диагностика бicuspidального аортального клапана .....	55
1.11.3 Инструментальная диагностика дилатации восходящего отдела аорты .....	55
1.11.4 Инструментальная диагностика аортального стеноза.....	57
1.12 Консервативное лечение.....	58
1.12.1 Консервативное лечение бicuspidального аортального клапана.....	58
1.12.2 Консервативное лечение дилатации грудного отдела аорты: аневризма .....	59
1.12.3 Консервативное лечение аортального стеноза .....	63
1.13 Показания к оперативному лечению .....	67
1.13.1 Показания к оперативному лечению аневризмы грудного отдела аорты .....	68
1.13.2 Показания к оперативному лечению аортального стеноза.....	71
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	75
2.1 Клиническое исследование .....	76

2.1.1	Общая характеристика обследованных групп и дизайн исследования...	76
2.1.2	Верификация сопутствующих заболеваний и состояний .....	79
2.2	Методы клинического исследования .....	81
2.2.1	Инструментальные методы исследования .....	81
2.2.2	Лабораторные исследования.....	82
2.2.3	Патоморфологическое исследование.....	84
2.2.4	Скрининг патогенных вариантов в гене <i>NOTCH1</i> .....	87
2.2.5	Секвенирование нового поколения.....	90
2.3	Статистический анализ .....	92
Глава 3	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.....	95
3.1	Дизайн исследования I этапа, оценка распределения пациентов в зависимости от типа аортального клапана по данным анализа медицинской информационной базы в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России .....	95
3.2	Выявление основных факторов риска развития аортального стеноза и дилатации аорты с помощью алгоритма машинного обучения .....	105
3.3	Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных во второй этап поперечного исследования.....	109
3.4	Клиническая характеристика пациентов в зависимости от типа аортального клапана и наличия аортального стеноза и/или расширения аорты.....	113
3.5	Анализ модифицируемых факторов риска .....	121
3.6	Характеристика бicuspidального аортального клапана по данным патоморфологического исследования.....	133
3.7	Причина формирования аортального стеноза в исследуемой группе .....	134
3.8	Причина формирования дилатации аорты в исследуемой группе.....	141



ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ И ДИЛАТАЦИИ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА..... 147

4.1 Изменения концентрации сывороточных маркеров и содержание белков кальцификации у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и у пациентов без врожденного порока сердца ..... 147

4.1.1 Анализ изменений концентрации в сыворотке крови остеопротегерина, sRANKL в формировании аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты или их сочетания в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана..... 147

4.1.2 Роль изменений концентрации в сыворотке крови фетуина-А в формировании аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты или их сочетания в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана..... 154

4.1.3 Клиническая информативность маркеров кальцификации в сыворотке крови ..... 158

4.1.4 Исследование содержания остеопротегерина, RANKL и фетуина-А в тканях аортального клапана и аорты ..... 162

4.2 Изменения концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов в сыворотке крови и особенности их содержания в тканях пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и у пациентов без врожденного порока сердца..... 171

4.2.1 Исследование концентрации в сыворотке крови металлопротеиназы 2 типа, металлопротеиназы 9 типа, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана..... 171

4.2.2 Исследование содержания и активности металлопротеиназы-2, металлопротеиназы-9 в тканях аортального клапана и аорты в формировании аневризмы аорты и аортального стеноза .....	175
ГЛАВА 5 БИКУСПИДАЛЬНЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН КАК ФАКТОР РИСКА СОЧЕТАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ВИДЕ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА И ДИЛАТАЦИИ АОРТЫ.....	189
5.1 Прогнозирование риска дилатации аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и аортальным стенозом.....	189
5.2 Прогнозирование риска развития аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и дилатацией аорты.....	193
ГЛАВА 6 СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНА <i>NOTCH1</i> .....	197
6.1 Секвенирование гена <i>NOTCH1</i> у пациентов с изолированным стенозом аортального клапана.....	197
6.2 Секвенирование гена <i>NOTCH1</i> у пациентов с изолированной аневризмой восходящего отдела аорты и у пациентов с сочетанной дилатацией аорты и стенозом аортального клапана.....	204
6.3 Секвенирование нового поколения генов сигнального пути Notch у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия врожденного порока сердца: бicuspidального аортального клапана .....	211
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ.....	219
ВЫВОДЫ .....	241
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	243
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	245
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	246
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	248

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Бicuspidальный аортальный клапан (БАК) – один из самых распространенных врожденных пороков сердца (ВПС), встречаемость которого, по различным оценкам, варьирует от 0,5 до 2% [76, 289, 399]. В настоящее время распространенность БАК в РФ не оценена [8].

Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с БАК значительно выше, чем в общей популяции [76, 408]. По результатам немногочисленных когортных исследований, наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с БАК являются аортальный стеноз (АС) и расширение аорты [114, 360]. Ранее было показано, что БАК остается основной причиной АС у лиц моложе 60 лет (59%), тогда как у пациентов с АС старше 75 лет данная патология диагностируется в 35% случаев [464]. По данным других когортных исследований у 13,5–50% пациентов с БАК диагностируется дилатация синуса Вальсальвы и/или восходящей части аорты, которая в 7–15% случаев осложняется диссекцией [304, 305, 458, 464]. Несмотря на широкую распространенность БАК, его влияние на развитие дилатации восходящего отдела аорты (ДВОА) и АС по-прежнему противоречивы. Кроме того, практически отсутствуют данные о частоте сочетанной патологии аортального клапана (АК) и аорты у пациентов с БАК.

Актуальность изучения патогенеза АС связана не только с широкой его распространенностью, но и высокой частотой фатальных осложнений в случае поздней диагностики порока или отказа пациента с тяжелым стенозом от оперативного вмешательства [294, 337, 340]. В свою очередь, диссекция и разрыв, осложняющие течение аневризмы аорты, по частоте летальных исходов опережают смертность при СПИД [50, 57].

Таким образом, изучение особенностей клинического течения и патогенетических процессов формирования АС и расширения аорты, в том числе

с применением современных методов генетического тестирования, является актуальным с научной и практической точек зрения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Большинство гистологических и молекулярно-биологических исследований последнего десятилетия подтверждают гипотезу о развитии кальциноза АК и расширении аорты в рамках иммуновоспалительного процесса. При АС одним из возможных звеньев патогенеза кальциноза АК служит активация системы остеопротегерин (ОПГ)/ лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа-В (RANKL)/ рецептор - активатор ядерного транскрипционного фактора каппа-В (RANK) [94, 332, 334, 374], тогда как при дилатации аорты в патологическое ремоделирование внеклеточного матрикса вовлечена система матриксных металлопротеиназ (ММП) [82, 136]. Особый интерес представляет изучение фетуина-А, участие которого в патогенезе АС вызывает много вопросов. В отношении диагностической и прогностической ценности фетуина-А у пациентов с АС в настоящее время существуют взаимоисключающие данные [53, 301, 393]. Кроме того, в недавнем исследовании альфа-2-HS-гликопротеин был определён как возможный биомаркер, ассоциирующийся с аневризмой грудного отдела аорты [443]. До конца не изучены возможные механизмы активации системы ОПГ/RANKL/RANK и ее роль в формировании АС. До настоящего времени не изучались патогенетические механизмы формирования сочетанной патологии АС и ДВОА. Открытым остается вопрос о связи между структурными изменениями восходящего отдела аорты, активностью ММП и этиологией ДВОА.

Роль генетических факторов в формировании БАК в последние годы активно изучается [7, 88, 302]. Существует гипотеза генетически детерминированных изменений в стенке аорты, возникающих в процессе эмбриогенеза выходного тракта левого желудочка (ЛЖ), влияющих на функциональное состояние гладкомышечных клеток аорты и способствующих формированию дилатации аорты [24, 247]. Моногенные заболевания

соединительной ткани, в том числе и синдром Марфана, диагностируются в 5% случаев расслоения восходящего отдела аорты. В остальных 95% случаев значение генетической предрасположенности в формировании аневризм восходящего отдела аорты, а также сочетанной патологии АС и ДВОА у больных с БАК остается малоизученной.

Противоречивые данные исследования сигнальной системы ОПГ/RANKL/RANK, а также отсутствие эффекта от приема бисфосфонатов у пациентов с АС требуют более детальной оценки роли данной системы в процессах кальцификации. Изменение концентрации фетуина-А, реализующего свой эффект через систему ОПГ/RANKL/RANK, у пациентов с АС нуждается в дополнительном исследовании.

Несмотря на важные открытия и значительный прогресс в понимании патогенеза АС и ДВОА в течение последних 10–15 лет, до сих пор основными механизмами формирования ДВОА и/или АС у пациентов с БАК и ТАК считаются гемодинамические и генетические факторы. Остаются нерешенными многочисленные вопросы, связанные с профилактикой, диагностикой и лечением АС и ДВОА. Единственным доступным и эффективным методом лечения пациентов с тяжелым АС и патологической дилатацией аорты остается хирургический. Актуальность обсуждаемой проблемы подчеркивает и тот факт, что более 70% хирургических вмешательств по поводу протезирования АК в РФ выполнено по поводу дегенеративного АС. Ежегодно в РФ проводится более двух тысяч операций с искусственным кровообращением по причине аневризмы восходящего отдела аорты [8]. По данным американских исследователей, АС и ДВОА ассоциированы не только с высокой потребностью в кардиохирургических вмешательствах, но и с высокой летальностью [159, 237]. До сих пор неясны основные механизмы формирования АС, ДВОА или их сочетания у пациентов с БАК. Известно, что риск диссекции аорты у пациентов с ДВОА и БАК в несколько раз выше, чем у пациентов с ДВОА и ТАК [229, 304, 337].

Таким образом, исследование механизмов АС и ДВОА, а также сочетанной патологии актуально с фундаментальной и практической точек зрения, что позволило сформулировать цель настоящей работы и задачи для ее решения.

### **Цель исследования**

Выявить клинико-патогенетические особенности формирования аортального стеноза и/или расширения восходящего отдела аорты в зависимости от типа аортального клапана для разработки персонализированного подхода к ведению пациентов.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ встречаемости аортального стеноза и расширения восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным и tricuspidальным аортальным клапаном.

2. Изучить вклад модифицируемых и немодифицируемых факторов в развитие кальциноза аортального клапана и расширение восходящего отдела аорты у пациентов в зависимости от наличия бicuspidального или tricuspidального аортального клапана.

3. Оценить потенциальное значение сигнального пути остеопротегерин/RANKL/RANK и фетуина-А в развитии кальциноза аортального клапана и патологии аорты в зависимости от типа аортального клапана.

4. Проанализировать изменения в системе матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов у пациентов с дилатацией восходящего отдела аорты и аортального стеноза в зависимости от наличия бicuspidального аортального клапана.

5. Определить клиническое значение биомаркеров кальцификации и матриксных металлопротеиназ 2, 9 типов у пациентов с аортальным стенозом и дилатацией восходящего отдела аорты.

6. Разработать шкалу стратификации риска развития аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном.

7. Оценить возможные ассоциации патогенных вариантов в гене *NOTCH1* с наличием аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном.

### **Научная новизна исследования**

1. Продемонстрирована высокая значимость бicuspidального аортального клапана в формировании сочетанной патологии аорты и аортального клапана – дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза. Показано, что наличие бicuspidального аортального клапана повышает риск развития аортального стеноза в 5 раз, а сочетанной патологии: аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты - в 13 раз.

2. Продемонстрирована низкая выявляемость бicuspidального аортального клапана и инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом на дооперационном этапе. Описан латентный вариант течения инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом.

3. Доказана прогностическая значимость маркеров кальцификации и воспаления в формировании аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты. Выявлены изменения сигнального пути остеопротегерин/RANKL/RANK и фетуина-А при формировании аортального стеноза. Определены пороговые значения остеопротегерина, sRANKL, фетуина-А, повышающие риск развития аортального стеноза.

4. Выявлены два новых варианта неопределённой значимости в гене *NOTCH1* (E1305K и D1267N) у пациентов с аортальным стенозом, а также новый вариант неопределённой значимости S2449R у пациентов с дилатацией восходящего отдела аорты, которые могут вносить вклад в патогенез заболеваний аорты и аортального клапана.

5. Выявлены редкие ( $MAF\% \leq 0,002$ ) варианты неопределённой значимости в генах Notch сигнального пути, ассоциированные с сочетанием аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном. Показан протективный эффект rs3812603 в отношении аортального стеноза вне зависимости от типа аортального клапана.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Уточнены факторы риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты, определены пороговые значения наиболее существенных из них. Подтверждена важная роль бicuspidального аортального клапана в развитии аортального стеноза и его менее существенная роль в развитии дилатации восходящего отдела аорты. Установлено, что пациенты с бicuspidальным аортальным клапаном относятся к группе высокого риска формирования сочетанной патологии аорты и аортального клапана – дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза. Это позволяет включать в диспансерное наблюдение оценку диаметра аорты при выявлении аортального стеноза у пациентов с подтвержденным бicuspidальным аортальным клапаном и планировать объем использования визуализирующих методов исследования (мультиспиральной компьютерной томографии или эхокардиографии).

Диагностированы низкие специфичность и чувствительность анализа концентрации матриксных металлопротеиназ 2 типа и матриксных металлопротеиназ 9 типа в сыворотке крови, что позволяет не рекомендовать их определение в сыворотке для оценки риска развития аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты, не зависимо от типа аортального клапана.

Выявленные новые механизмы развития аневризмы аорты и аортального стеноза, которые существенно расширяют представление о патогенезе данных заболеваний у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, позволяют обсуждать новые подходы к назначению таргетной терапии аортального стеноза путем воздействия на систему остеопротегерин/RANKL/RANK и фетуин-А.



Определена перспектива проведения генетического скрининга генов Notch сигнального пути (*NOTCH1*, *DTX4*, *DTX1*, *DVL2*, *DTX3L*, *DVL3*) для прогнозирования риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование, выполненное на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России) состояло из двух этапов. На первом этапе для решения первой задачи по оценке встречаемости бicuspidального аортального клапана проанализированы результаты трансторакальных эхокардиографических (ЭХО-КГ) исследований 145454 пациентов за период с 2010 г. по 2018 г. Для решения последующих задач вторым этапом в исследовании проведен анализ данных 526 пациентов: с БАК (n=296) и с ТАК (n=230), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2013 г. по 2017 г. Всем включенным во второй этап пациентам проведен стандартный комплекс обследований, который дополнен анкетированием и запланированными лабораторными исследованиями. У 171 пациента во время проведения оперативного вмешательства проводился забор биологического материала для дальнейшего анализа маркеров кальцификации и матриксных металлопротеиназ 2, 9 типов в тканях. Используемые методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

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

1. Наличие бicuspidального аортального клапана увеличивает риск развития аортального стеноза в пять раз и риск развития сочетанной патологии: аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты в тринадцать раз по сравнению с группой пациентов с трикуспидальным клапаном. Своевременное выявление модифицируемых факторов риска (артериальной гипертензии и повышенного

уровня креатинина) может оказывать протективный эффект на течение патологии аорты и аортального клапана, в особенности у мужчин старше 40 лет.

2. Дисбаланс в системе остеопротегерин/RANKL/RANK, проявляющийся повышением остеопротегерина и sRANKL в сыворотке крови, имеет важное значение в формировании аортального стеноза вне зависимости от типа аортального клапана. В отличие от циркулирующих биомаркеров кальцификации содержание RANKL в тканях аортального клапана было повышено при всех типах клапана, тогда как содержание остеопротегерина снижалось только у пациентов с бicuspidальным клапаном. Развитие дилатации восходящего отдела аорты не ассоциировано с нарушениями в системе остеопротегерин/RANKL/RANK.

3. Система матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов потенцирует формирование не только дилатации восходящего отдела аорты, но и кальцификации аортального клапана. Профиль тканевых матриксных металлопротеиназ у пациентов с аортальным стенозом и дилатацией восходящего отдела аорты различается в зависимости от наличия бicuspidального или трикуспидального аортального клапана.

4. Предикторами развития аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и дилатацией восходящего отдела аорты с положительной предсказательной ценностью являются мужской пол, аортальная недостаточность, повышение концентрации креатинина, общего холестерина, сывороточных уровней остеопротегерина и sRANKL. У пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и аортальным стенозом высокую положительную прогностическую значимость в развитии дилатации восходящего отдела аорты имеют курение, артериальная гипертензия и снижение уровня фетуина-А.

5. Полиморфные варианты в генах-участниках сигнального каскада Notch (*NOTCH1, DTX4, DTX1, DVL2, DTX3L, DVL3*) ассоциированы с развитием аортального стеноза и дилатацией восходящего отдела аорты, максимально представлены у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и могут оказывать протективный эффект в отношении заболеваний аорты и аортального клапана.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности диссертационной работы определяется количеством включенных пациентов, современными методами исследований, соответствующими поставленной цели и задачам. Для решения первой задачи было проанализировано более 145 тысяч результатов эхокардиографических исследований. Для решения остальных задач в анализ было включено более 600 пациентов. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 181 от 16 октября 2013 г). Все пациенты подписали информированное согласие. Для статистического анализа, в зависимости от поставленной задачи, были использованы различные программы статистической обработки. Степень достоверности результатов исследования подтверждена протоколом проверки первичных материалов на заседании комиссии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 15.08.2022 г.

Основные результаты и положения настоящей диссертационной работы были представлены и доложены в разные годы на Российском национальном конгрессе кардиологов 2013 г. (Санкт-Петербург), 2014 г. (Казань), 2015 г. (Москва), 2017 г. (Санкт-Петербург), 2018 г. (Москва), 2019 г. (Екатеринбург), 2020 г. (онлайн), 2021 г. (Санкт-Петербург), 2022 г. (Казань), 2023г. (Москва), на конференции «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» 2014 г. (Санкт-Петербург), на конгрессе «Артериальная гипертензия — от Короткова до наших дней» 2015 г., Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2018», 2018 г. (Санкт-Петербург). II Международном Конгрессе по Эхокардиографии «ЭХО белых ночей-2018», 2018 г. (Санкт-Петербург), Региональном конгрессе Российского кардиологического общества 2020 г. (онлайн), Всероссийской конференции с международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» и Форуме молодых кардиологов РКО, 2019 г. (Астрахань), Форуме Молодых Кардиологов РКО 2020 г. (онлайн), Форуме молодых кардиологов РКО 2022 г., Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии

функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине – 2017» 2017 г. (Санкт-Петербург), 23-й Европейской встрече Артериальной гипертензии и Кардиоваскулярной профилактики, 2013 г. (Милан, Италия). Научных сессиях Американской Ассоциации Сердца 2015 г., 2016 г. (Новый Орлеан, США), Научной конференции Общества клапанной патологии 2017 г. (Монако), Конгрессах Европейского кардиологического общества 2013 г. (Амстердам, Нидерланды), 2014 г. (Барселона, Испания), 2015 г. (Лондон, Великобритания), 2017 г. (Барселона, Испания), 2018 г. (Мюнхен, Германия), 2019 г. (Париж, Франция), 2021 г. (онлайн), VI Инновационном петербургском медицинском форуме 2023 г. (Санкт-Петербург).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 67 печатных работ, из них 15 статей – в англоязычных журналах, входящих в международные реферативные системы цитирования и базы данных: Scopus и/или Web of Science и 23 статьи – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Автор является членом рабочей группы экспертов Российского кардиологического общества Клинических рекомендаций, одобренных научно-практическим советом Министерства здравоохранения, по инфекционному эндокардиту и инфекции внутрисердечных устройств. Получены два свидетельства о регистрации баз данных для ЭВМ (№ 2015620910 и №2016620912) опубликованы 2 монографии. Подан патент, заявка (№ W230333998 принята 19.06.2023).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в педагогическую деятельность кафедры кардиологии (обучение клинических ординаторов, аспирантов, врачей в рамках постдипломного образования) и в лечебную работу кардиологических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава

России. Также результаты внедрены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные результаты, полученные в диссертационной работе, включены в проекты клинических рекомендаций Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовала на всех этапах выполнения работы, в формировании цели и задач настоящего исследования, разрабатывала и планировала этапы настоящего исследования, охарактеризовала особенности формирования групп. Разработка анкет, формирование базы данных, разработка алгоритма обследования пациентов, отбор пациентов их дальнейшее включение в исследование, анкетирование, физикальный осмотр, дальнейшее наблюдение проводились автором. Публикация основных результатов исследования, научное обоснование, обобщение полученных результатов, написание, оформление диссертации и автореферата проводились лично автором.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 302 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспективах дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, включающего 472 наименования, в том числе 460 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 117 рисунками.

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Бикуспидальный аортальный клапан: особенности эпидемиологии, классификации и клинического течения

Нормально сформированный АК состоит из трёх полулунных створок: правой/левой коронарной и некоронарной. При нарушениях эмбриогенеза аорты и/или АК створки могут не разделиться, что приводит к формированию двустворчатого или БАК [69].

Впервые описание строения клапанов сердца можно встретить в трудах второго века до нашей эры древнеримского медика Клавдия Галена [249]. Однако более подробное описание АК, с выделением трехстворчатого и БАК, встречается намного позже в трудах Леонардо Да Винчи более пятисот лет назад, когда был сделан первый точный рисунок АК в 1512 году (Рисунок 1.1.) [348].



Рисунок 1.1 – Аортальный клапан Леонардо Да Винчи [461]

С тех пор знания в этой области намного расширились, но, несмотря на то, что БАК является самым распространенным ВПС [397, 464], встречаемость которого в популяции по различным данным варьирует от 0,5 до 2% среди взрослого населения [401, 421], остается достаточно много нерешенных вопросов.

В частности, до сих пор неизвестна истинная распространенность данного ВПС. По некоторым данным, частота встречаемости БАК составляет 13 случаев на 1000 живорождений [72]. Известно, что диагноз БАК может быть выставлен только по результатам инструментального обследования. Учитывая, что БАК зачастую остается «немым» и сопровождается симптоматикой или изменениями в аускультативной картине только в случае присоединения осложнений, а ЭХО-КГ исследование как у новорожденных, так и взрослого населения рутинно не выполняется, становится понятным, почему диагноз БАК явно недооценен [21, 22, 167].

Кроме того, до сих пор существует несколько классификаций БАК [72, 123, 408]. В 2021 году был опубликован консенсусный документ, согласно которому, ведущими мировыми учеными, занимающимися клапанной патологией, было предложено разделить БАК на три основных группы на основании ранее предложенной классификации Michelena Н.І. с соавторами в 2020 г. [241, 408]:

1) сращенный БАК, наиболее распространенный вариант на него приходится 90-95% от всех случаев БАК [69, 121];

2) двухсинусовый БАК, встречающийся в 5-7% от всех случаев БАК, иногда называемый «истинный БАК»; [430]

3) частично сращенный БАК, каждый из этих вариантов со специфическими фенотипами. Приблизительно в 70% случаев (но не всегда) между сросшимися створками формируется фиброзный гребень, называемый швом.

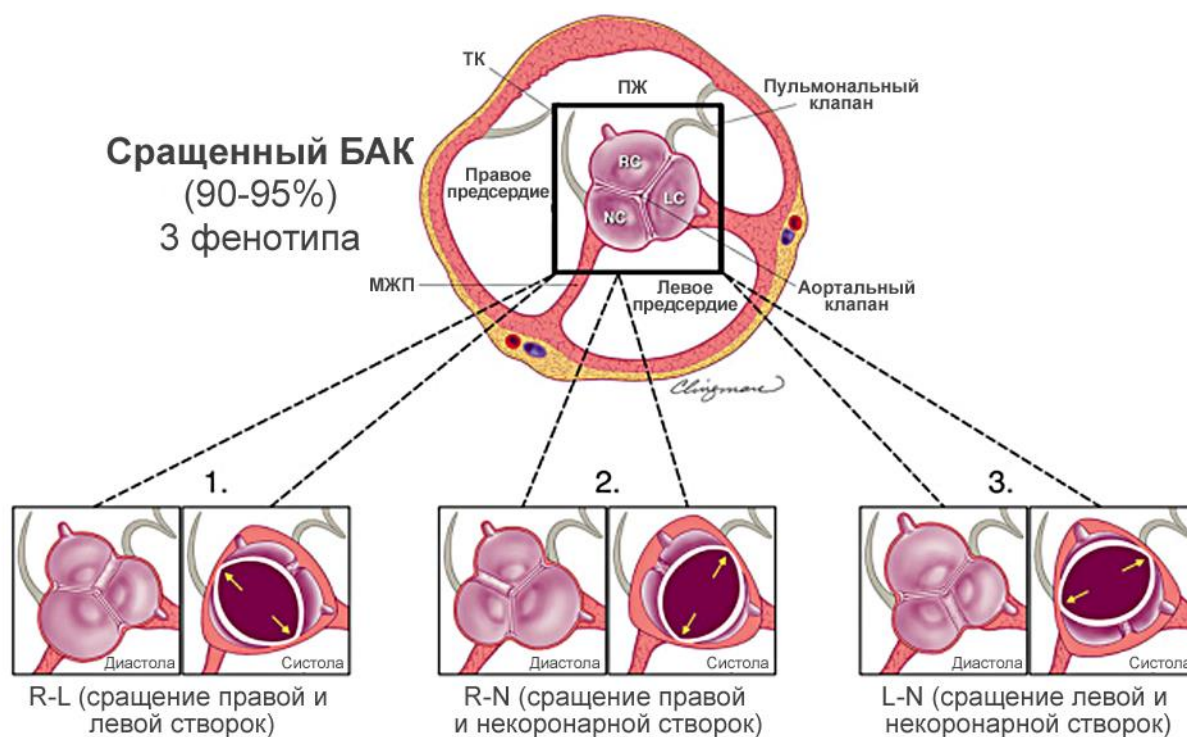
У пациентов с вариантом сращенного БАК предлагается использовать следующие фенотипы (Рисунок 1.2):

1) сращение правой и левой створки (наиболее распространенное) с видимым швом, створки различных размеров, обычно некоронарная створка больше, чем другие;

- 2) сращение правой створки с некоронарной створкой;
- 3) сращение левой створки с некоронарной створкой.

«Истинный БАК» (Рисунок 1.3), который авторы консенсусного документа предлагают называть двухсинусовый БАК, рекомендуют выделять двух фенотипов: 1) латеро-латеральный и 2) переднезадний.

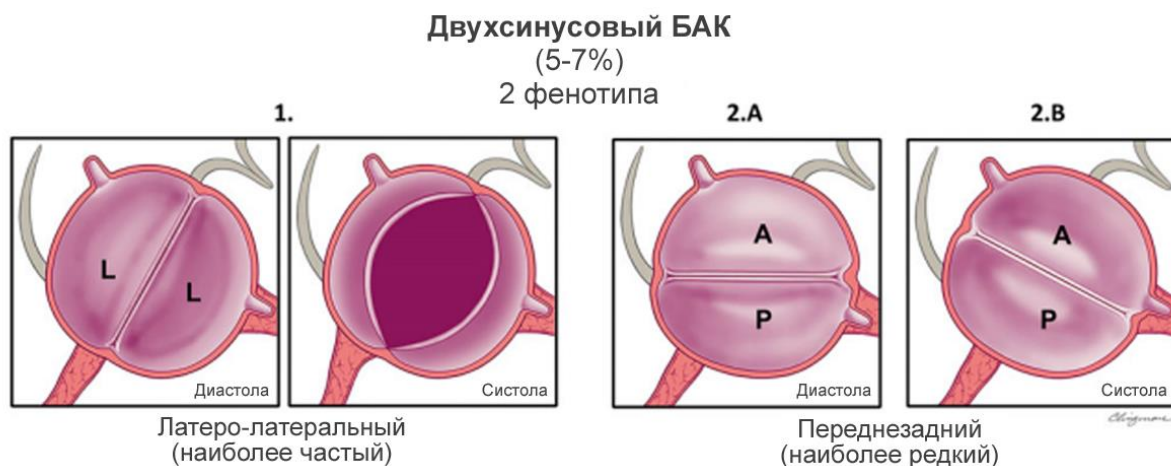
Наконец, частично сращенный БАК представлен одним фенотипом (Рисунок 1.4). Кроме того, авторы документа предлагает классифицировать БАК на 3 типа в зависимости от патологии аорты: 1) восходящий фенотип; 2) фенотип корня; 3) распространенный фенотип [241].



БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан,  
 ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка  
 Адаптировано из Michelena H.I. et al. 2021 [241]

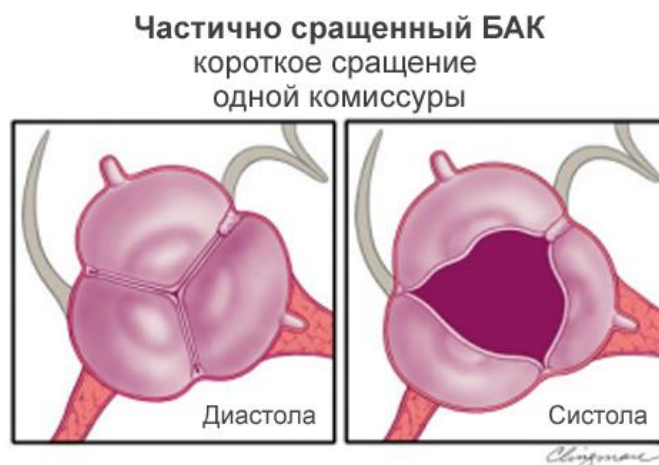
Рисунок 1.2 – Фенотипы сращенного бicuspidального аортального клапана





БАК – бicuspidальный аортальный клапан  
Адаптировано из Michelena H.I. et al. 2021 [241]

Рисунок 1.3 – Фенотипы двухсинусового бicuspidального аортального клапана



БАК – бicuspidальный аортальный клапан  
Адаптировано из Michelena H.I. et al. 2021 [241]

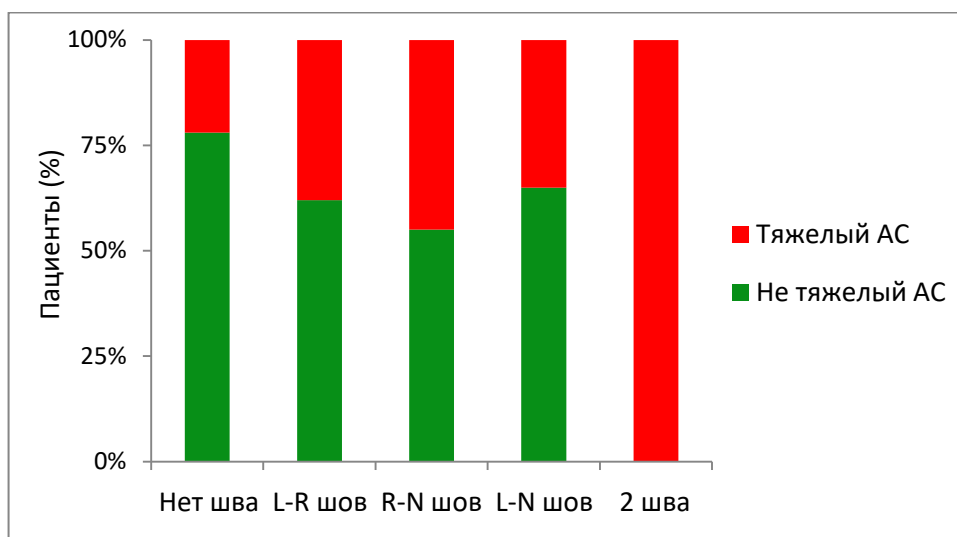
Рисунок 1.4 – Фенотип частично сращенного бicuspidального аортального клапана

Однако, данная и другие ранние предлагаемые классификации БАК не включены в клинические рекомендации и до сих пор двумя основными типами АК используемыми в клинической практике и определяющими в некоторых ситуациях время оперативного лечения являются: БАК и ТАК [21, 22, 167, 463].

## 1.1 Осложнения при наличии бicuspidального аортального клапана

Частота осложнений этого порока увеличивается после 40 лет [70, 76, 289, 399, 404]. В РФ информацию о распространенности БАК можно найти в отчете сердечно-сосудистой хирургии, однако эти цифры занижены по ряду причин, одна из основных, что в данном отчете содержатся сведения только о прооперированных пациентах в разделе «Приобретенные пороки сердца» в 2020 г. Доля БАК в случае оперативного лечения АК составила 17,7% (в 2019 г. – 19,0%, в 2018 г. – 16,2%, в 2017 г. – 14,1%, в 2016 г. – 10,7%, в 2015 г. – 16,5%, в 2014 г. – 14,6%, в 2013 г. – 16,5%, в 2012 г. – 13,8%). Столь низкий процент пациентов с БАК авторы объясняли двумя причинами. Во-первых, число пациентов с этим ВПС в ряде случаев учитывалось в разделе коррекции врожденной патологии, во-вторых, некоторые учреждения в принципе не отражали данные по ВПС: БАК. Поэтому полученные цифры, весьма относительны [8].

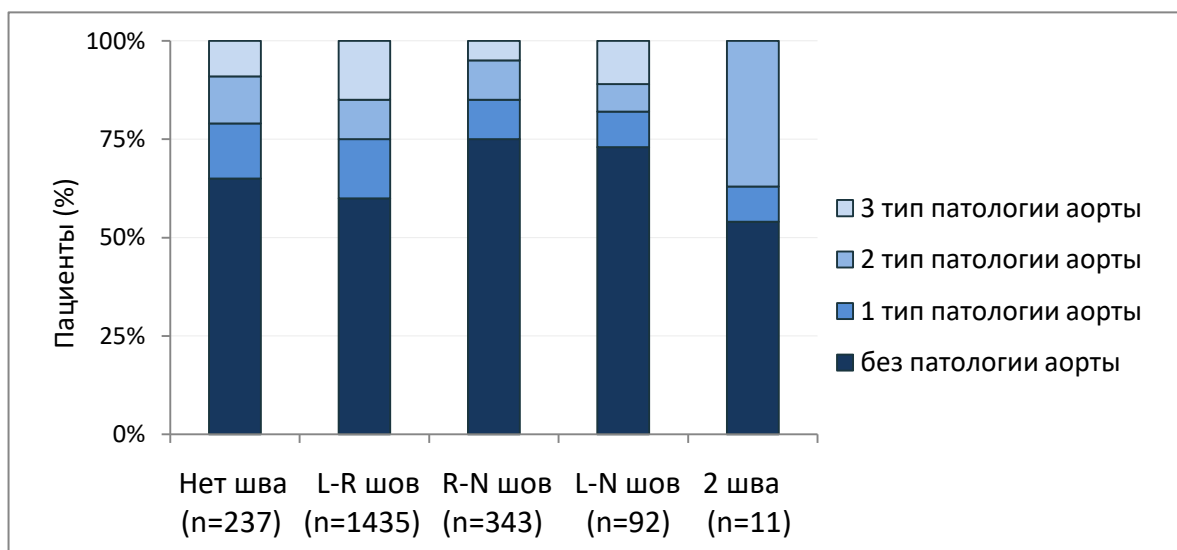
В настоящее время не вызывает сомнений, что, в силу анатомических особенностей, БАК более несовершенен и приводит к функциональным нарушениям в большей степени, чем ТАК. Более интенсивное гемодинамическое воздействие, особенно в области комиссур, швов приводит к более раннему формированию кальциноза, благоприятным условиям для инвазии микроорганизмов с развитием инфекционного эндокардита (ИЭ). Заранее предугадать естественное течение БАК, прогнозировать вид возможного осложнения в настоящее время невозможно. Однако Kong W. с соавторами проанализировали клинические данные 2118 пациентов с БАК и смогли предположить частоту развития того или иного осложнения в зависимости от типа БАК. По результатам данного анализа при наличии шва значимо чаще регистрировалась дисфункция клапана: аортальная недостаточность (АН) и АС. Кроме того, при наличии двух сращений (двух швов) отмечалась значимо более высокая вероятность развития тяжелого АС, наименьший риск развития тяжелого АС регистрировался у пациентов с «истинным БАК» (Рисунок 1.5) [361].



АС – аортальный стеноз  
Адаптировано из Kong W.K. et al. 2017 [361]

Рисунок 1.5 – Превалирование умеренного или тяжелого стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном в зависимости от его типа

При этом наименьшая частота развития патологии аорты зарегистрирована у пациентов со швом между правой и некоронарной створками, к наибольшей вероятности развития дилатации аорты опять же приводит наличие двух швов (Рисунок 1.6).



1 тип – дилатация восходящей аорты и корня аорты; 2 тип – изолированная дилатация восходящей аорты; и 3 тип – изолированное расширение синуса Вальсальвы и/или синотубулярного соединения

Адаптировано из Kong W.K. et al. 2017 [361]

Рисунок 1.6 – Частота патологии аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном в зависимости от его типа

До сих пор неизвестно, почему у одних пациентов на фоне БАК формируется АС, у других аневризма аорты, у третьих АН, а у довольно большой категории пациентов диагностируется сочетание этих осложнений.

Общемировая статистика по частоте осложнений у пациентов с БАК весьма противоречива. В имеющихся литературных источниках частота осложнений варьирует от 35–40% до 75% [120, 431]). В 45% случаев у пациентов с БАК через 9 лет после верификации порока диагностируется дилатация синуса и/или восходящей части аорты, которая в 8% случаев осложняется диссекцией [86]. В проведенный Masri A. с соавторами метанализ было включено 13 исследований (11502 пациента с периодом наблюдения от 2 до 16 лет соответствовали критериям включения) [123]. Распределение по возрасту было бимодальным (30–40 лет против 50 лет и старше) с соотношением мужчин и женщин 3:1. В результате анализа осложнения включали АН от умеренной до тяжелой (распространенность 13–30%), АС от умеренного до тяжелого (12–37%), ИЭ (2–5%) и дилатацию аорты (20–40%). Расслоение или разрыв аорты встречались редко, у 38 пациентов (0,4%, 27/6446 в нативном ДАК и 11/2232 в послеоперационном периоде) [38, 74, 317, 339, 360, 104, 123, 186, 229, 263, 264, 304, 305].

Клиническая картина проявлений осложнений БАК неспецифична, и чаще всего данный ВПС скрывается под маской других заболеваний с характерными для них клиническими проявлениями, таких как, например, ишемической болезни сердца, ревматической болезни [123, 241].

До настоящего времени диагностика БАК представляет значительные трудности, методы и принципы до конца не разработаны, особенно у бессимптомных пациентов или у больных с уже выраженным кальцинозом клапана. Между тем своевременная верификация аномально сформированного АК позволяет вовремя провести профилактику ИЭ диссекции аорты, своевременно выполнить хирургическое лечение для предупреждения фатальных осложнений прогрессирующего аортального порока [22, 167].

Немаловажным является и то обстоятельство, что среди больных с осложненными формами БАК преобладает работоспособная часть населения. Пациенты с БАК – лица молодого и среднего возраста, в связи с чем проблема лечения и профилактики осложненного течения БАК приобретает социальное значение.

## **1.2 Дилатация восходящего отдела аорты: эпидемиология, основные причины развития**

Несмотря на то, что первое описание аневризмы аорты Галеном из Пергама датируется вторым веком до нашей эры, а непосредственно определение аневризмы грудного и брюшного отдела аорты выполнено несколькими столетиями назад, в 1555 г. фламандским хирургом Везалием [189, 329], до сих пор нет понимания патогенеза заболевания, значимости факторов риска в прогрессировании аневризмы аорты, остаются вопросы по своевременной диагностике и замедлению прогрессирования. На сегодняшний день возможности консервативных методов лечения ограничены, выбор оптимальной хирургической тактики также остается до конца неясным. Длительное время от хирургического лечения аневризмы воздерживались, основные методы лечения заключались в терапевтическом облегчении боли. Тактика резко поменялась в середине двадцатого века, когда доктора Debaquey и Cooley предложили хирургические методы коррекции аневризмы аорты [66].

Согласно последним клиническим рекомендациям предлагается отказаться от термина аневризмы грудного отдела аорты (ГАА), так как определение аневризмы соответствует брюшному отделу аорты, а в грудном отделе аорты может привести к недооценки степени риска диссекции и позднего принятия решения об оперативном лечении в особых группах пациентов: с синдромом Марфана или у пациентов с БАК. У вышеперечисленных групп предлагается выполнять оперативное лечение намного раньше, чем в общей группе пациентов с дилатацией аорты, при размерах не соответствующих определению аневризмы

[21]. В связи с чем в настоящем исследовании принят унифицированный термин ДВОА.

Однако, несмотря на существенный прогресс инструментальных методов диагностики и хирургических методов лечения, ДВОА до настоящего времени ассоциируется с высокой смертностью и заболеваемостью, в связи, с чем является одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире [21]. Так как долгое время, вплоть до диссекции, пациенты с ДВОА не проявляют какой-либо симптоматики, данное заболевание считают «тихим убийцей» [163, 200, 204, 251]. Считается, что только в 5% случаев ДВОА проявляются симптомами до диссекции или разрыва, и даже когда диссекция проявляется симптомами, своевременно диагностируется менее 50% случаев в отделении неотложной помощи [204].

С конца XX века отмечается неуклонный рост заболеваемости ДВОА, однако данный рост искусственный и обусловлен повышением качества диагностики заболевания, уже в период с 1980 г. по 1994 г. частота ТАА составляла 10,4 на 100000 человеко-лет, что было в 3 раза выше по сравнению с периодом с 1951 г. по 1980 г. [226]. По результатам анализа национальных медицинских регистров Швеции с 1987 г. по 2002 г. заболеваемость ТАА выросла на 52% у мужчин и на 28% у женщин и достигла 16,3 на 100000 в год и 9,1 на 100000 в год соответственно [440]. В последние годы частота ТАА варьирует в разных странах от 6 до 16/100000 пациентов в год, наиболее часто диагностируется на шестой и седьмой декадах жизни [227, 440, 441].

Результаты проекта «Global Burden Disease» продемонстрировали, что глобальный уровень смертности от аневризмы аорты составляет 2,78 на 100000 человек [163, 200]. Аневризма аорты брюшного и грудного отделов регистрируется у 1,5–2 миллионов человек в США ежегодно и становится причиной смерти в среднем более 10 тысяч человек в год [200], являясь семнадцатой ведущей причиной смерти пациентов старше 65 лет [65, 467]. В западных странах диссекция аорты является причиной смерти в 1–2% при оценке всех летальных исходов [459]. Истинная аневризма всех трех слоев аорты с расширением на более чем в 50%

случаев по сравнению с нормой чаще встречается в брюшном отделе, чем грудном. В 13% случаев у пациентов имеются множественные аневризмы, в 20% - с ТАА диагностируется аневризма брюшного отдела аорты (АБОА) [242]. Кроме того, многие диссекции аорты ошибочно диагностируются как инфаркты миокарда, что предполагает еще более высокую истинную летальность от данного заболевания [293]. При этом, если ДВОА диагностируется до диссекции, и при наличии показаний проводится оперативное лечение, выживаемость практически соответствует контрольной популяции [47, 412]. Таким образом, ранняя диагностика ДВОА и своевременное лечение остаются наиболее важными этапами для снижения смертности от ДВОА.

Расслоение аорты типа «А» (т.е. возникающее в восходящей части аорты) является фатальным состоянием с показателями внутрибольничной летальности 57% без неотложной хирургии и 17–25% при проведении неотложной хирургии по данным международных регистров, несмотря на существующие в настоящее время достижения в методах хирургического лечения. В экспертных центрах, занимающихся патологией аорты, смертность намного ниже, но так же остается достаточно высокой, например, от 4% до 7% в год в «Cleveland Clinic» [122, 237, 367].

Наиболее часто аневризмы аорты локализуются в брюшном отделе, второй по частоте локализацией является грудной отдел [163]. Дилатация аорты обычно происходит медленно (1 мм/год) и в большинстве случаев долгое время характеризуется доброкачественным течением, до тех пор пока диаметр не превысит 55 мм. Именно поэтому оперативное лечение ДВОА предлагается при ее размере более 55 мм и более 50 мм у пациентов с синдромом Марфана, с синдромом Лойса-Дитца, а также при наличии БАК [163].

Однако у некоторых пациентов по непонятным причинам аорта быстро расширяется, и скорость ее роста непредсказуема [163]. В связи с этим крайне важно разработать стратегию замедления прогрессирования расширения аорты. К настоящему времени основными факторами риска дилатации аорты являются: возраст, мужской пол, атеросклероз, курение и артериальная гипертензия (АГ) [163].

Таким образом, прекращение курения, достижение оптимального артериального давления (АД) и достижение целевых показателей липидограммы остаются краеугольным камнем утвержденных рекомендаций стратегии лечения пациентов с ДВОА [163]. Современные рекомендации рассматривают аневризму аорты как эквивалент коронарной болезни и предлагают использовать аспирин и статины для замедления прогрессирования атеросклероза и терапию бета-адреноблокаторами [163]. Тем не менее к настоящему времени ни одна терапия не доказала свою эффективность в предотвращении расширения и диссекции аневризмы [163].

### **1.3 Аортальный стеноз: эпидемиология, основные причины развития**

Первое описание АС более позднее, чем ДВОА, и датируется 1663 г., когда французский врач Лазар Ривьер представил результаты вскрытия пациента с характерными для АС симптомами: прогрессирующей одышкой, сердцебиением [457].

Распространенность доклинической стадии АС, так называемого аортального склероза, составляет 25% в общей популяции старше 65 лет и около 50% в возрастной группе старше 80 лет [116]. В свою очередь, распространенность самого АС не превышает 1% среди пациентов младше 60 лет [425], но увеличивается до 10% и более у лиц старше 75 лет [43, 93]. Хотя смертность не увеличивается при бессимптомном течении АС, если замена аортального клапана (АК) не будет выполнена своевременно для симптомных пациентов, уровень смертности составит более 50% в течение 2 лет [445, 447]. Ожидается, что распространенность АС утроится к 2050 г. из-за неуклонного старения населения. Однако на сегодняшний день нет лекарственной терапии, способной предупредить развитие или прогрессирование АС.

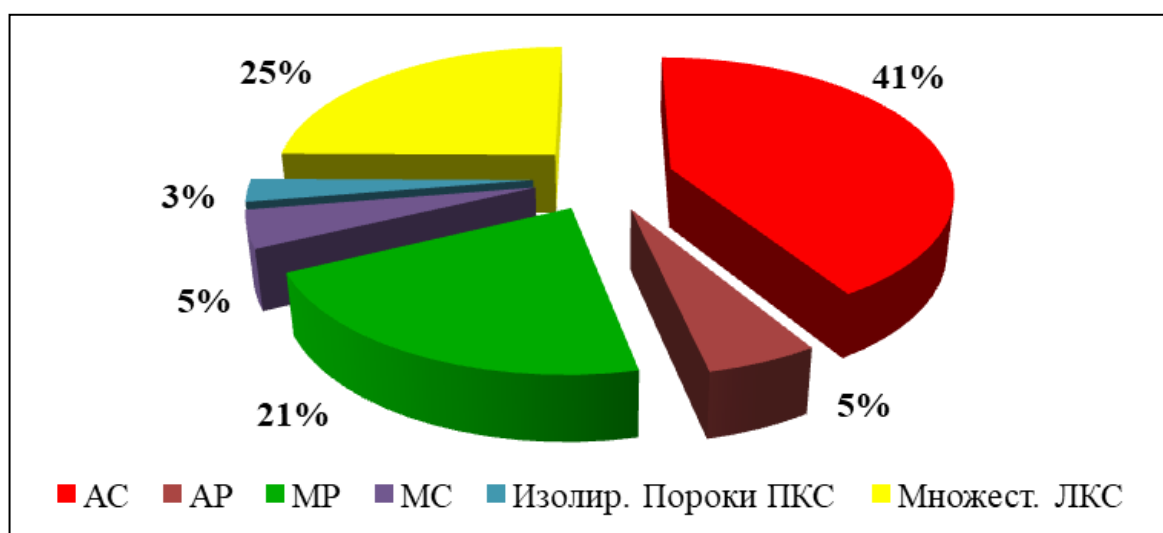
Анатомические, генетические и клинические факторы вносят свой вклад в патогенез АС. Кальцификация возникает у многих пациентов с нормальным ТАК, на наличие БАК приходится 60% пациентов моложе 70 лет, которым проводится



протезирование клапана при тяжелом АС и 40% лиц в возрасте 70 лет и старше [337, 404, 445].

К основным причинам формирования АС в настоящее время относят кальциноз ТАК и БАК, исход вальвулитов различной этиологии: хроническую ревматическую болезнь сердца (ХРБС), ИЭ. Среди более редких причин называют семейную гиперхолестеринемию, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, болезнь Фабри, системную красную волчанку [22, 28, 29, 166, 167].

Начало века ознаменовалось существенными изменениями в этиологической структуре АС: распространенность ревматических поражений АК снизилась с 30 до 18%, частота оперативной коррекции БАК – с 37 до 33%. При этом отмечено увеличение частоты кальциноза ТАК с 30 до 46%, в особенности у лиц старше 65 лет [17, 124]. В 2019 г. Jung В. с соавторами опубликовали результаты второго Европейского регистра, в который было включено 5219 пациентов с первичными клапанными поражениями [124]. В сравнении с данными 2003 г. доля АС в структуре клапанных пороков возросла с 34% до 41% (Рисунок 1.7).



АС – аортальный стеноз, AP – аортальная регургитация, Изолир. пороки ПКС – изолированные пороки правых камер сердца, MP – митральная регургитация, Множест. ЛКС – множественные пороки левых камер сердца, MC – митральный стеноз. По данным европейского регистра (EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II) [124]

Рисунок 1.7 – Соотношение клапанных пороков сердца

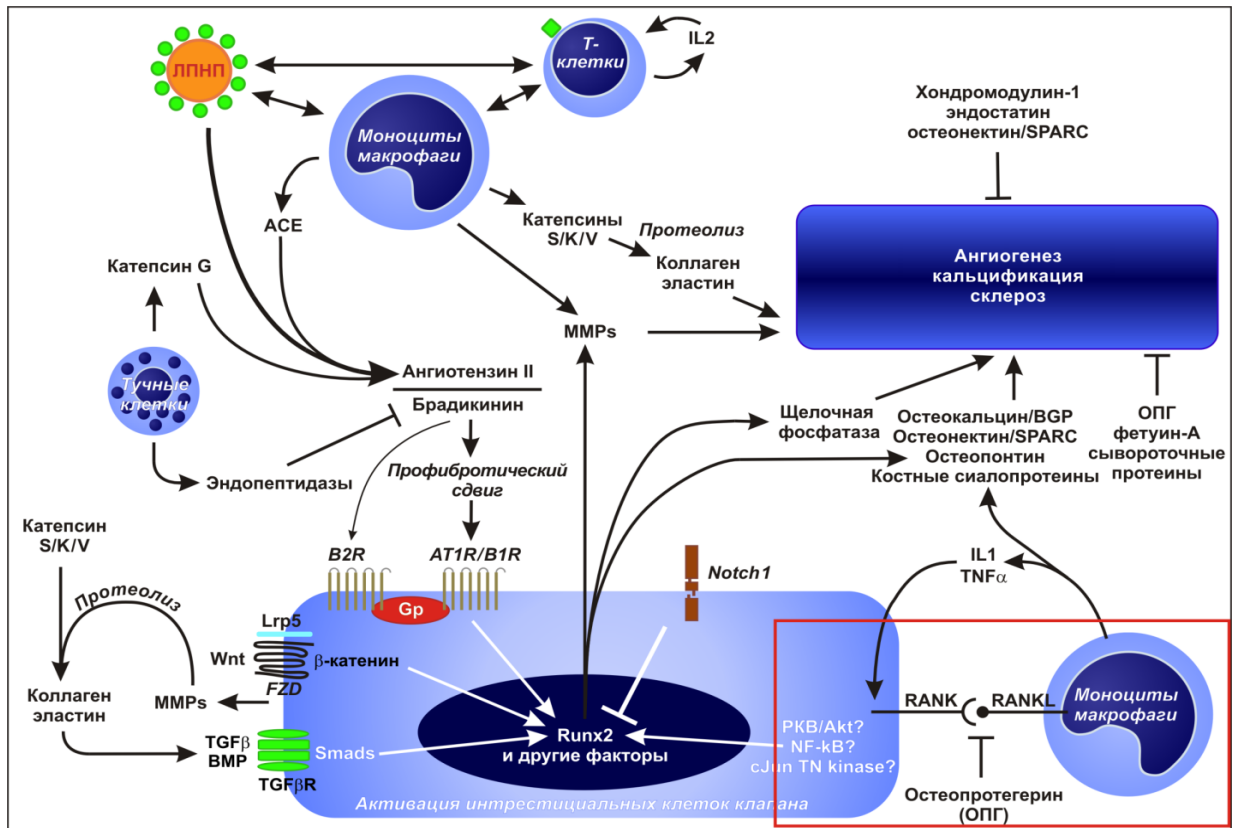
Ранее возникновение кальциноза АК трактовалось в рамках пассивного дегенеративного процесса, который развивался с возрастом в ответ на длительную гемодинамическую нагрузку на клапан. Однако у 30% пациентов старше 80 лет кальциноз АК не выявляется. Гистологические сходства при кальцинозе АК и атеросклеротическом поражении сосудистой стенки позволяют определить общность некоторых патогенетических механизмов: повреждение эндотелия, накопление атерогенных липопротеинов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие воспаления и кальцификация [328]. Показано, что диета с высоким содержанием холестерина может приводить к увеличению экспрессии  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ SMA) в створках АК, свидетельствующей о трансформации фибробластов в миофибробласты у свиней [117]. В свою очередь, в исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность статинов сдерживать остеогенный потенциал интерстициальных клеток (ИК) АК, на что указывает снижение активности щелочной фосфатазы и экспрессии остеогенных цитокинов, таких как TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3, BMP-2,-6, под влиянием аторвастатина [16]. Кроме того, статины сдерживали трансформацию фибробластов в миофибробласты. В частности, в культивируемых ИК свиней симвастатин ингибировал сокращение коллагенового геля как начального этапа кальцификации под влиянием индуктора остеогенной дифференцировки TGF- $\beta$ 1 [296]. Хотя образование кальцификатов под влиянием статинов и подавляется, уже сформированные нодулы резорбировать таким методом не удастся [411]. Влияние статинов (по крайней мере, симвастатина) на формирование нодул может быть опосредовано С-натрийуретическим пептидом, который экспрессируется эндотелиальными клетками на вентрикулярной поверхности клапана [235].

Несмотря на очевидное сходство, существуют четкие различия между атеросклеротическим и дегенеративным поражением: более быстрая кальцификация АК, отсутствие гладкомышечных клеток, функцию которых выполняют миофибробласты, и более редкое вовлечение коронарных артерий (не более, чем в 40% случаев) [328].

В трех проспективных рандомизированных клинических исследованиях (SALTIRE, SEAS, ASTRONOMER) оценивалась эффективность статинов для предотвращения прогрессирования кальцификации АК у пациентов с тяжелым АС, но результаты исследований не смогли продемонстрировать их положительный эффект, с уменьшением частоты прогрессирования АС и снижением риска развития летального исхода без оперативного лечения, что также подтверждает различия в патогенезе АС и атеросклероза [18, 149, 239]

Таким образом, данные об эффективности статинов весьма противоречивы. Вероятно, терапия статинами будет более эффективной при ее раннем назначении на стадии аортального склероза до появления грубого кальциноза на створках АК.

К настоящему времени известно, что к основным компонентам кальцификации АК можно отнести следующие процессы (Рисунок 1.8): эндотелиальную дисфункцию [90], атерогенные факторы и дислипидемию, механический и оксидативный стресс, присутствие воспалительных клеток и провоспалительных цитокинов ( $IL1\beta$ ,  $IL6$ ,  $IL8$ ,  $TNF\alpha$ ,  $INF\ gamma$ ), ММП [19, 225], влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности – ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II, рецепторов ангиотензина II типа I, оссификация, подтвержденная экспрессией остеопонтина, RANKL, остеоонектина, остеокальцина [30, 102, 224, 471].



Адаптировано из Akat K. et al. 2009 [30]

Рисунок 1.8 – Основные механизмы кальциноза аортального клапана

Таким образом, несмотря на длительное изучение патогенеза АС и наличия обширных данных о роли атеросклероза и воспаления, этиопатогенетического лечения АС до сих пор не существует, что заставляет продолжать поиски мишеней для таргетной терапии.

#### 1.4 Вклад модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в формирование дилатации грудного отдела аорты

На сегодняшний день не существует эффективных профилактических стратегий для ДВОА. Раннее выявление, наблюдение и лечение имеют решающее значение для улучшения исходов у пациентов с аневризмой аорты. В настоящее время к основным факторам риска развития ДВОА относятся: пожилой возраст, мужской пол, АГ, курение, дислипидемия, употребление кокаина, травма, атеросклероз, БАК, другие аневризмы, предыдущая диссекция аорты, коарктация

аорты. Генетические причины: семейная ТАА, синдром Марфана, синдром Лойса-Дитца, синдром Тернера, синдром Элерса-Данлоса, аутосомно-доминантный поликистоз почек. Воспалительные заболевания: синдром Такаясу, анкилозирующий спондилоартрит, гигантоклеточный артериит, болезнь Педжета. Инфекционные причины: сифилис и микотический аортит [24, 163, 179, 227, 439, 440, 463]. В некоторых случаях причину заболевания аорты установить не удается, что позволяет их отнести к идиопатическим.

### **1.5 Вклад модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в формирование стеноза аортального клапана**

Распространенность АС составляет около 0,2% в возрасте от 50 до 59 лет, 2,8% среди пожилых людей старше 75 лет и увеличивается до 9,8% в возрасте старше 80 лет [337, 425].

Клинические факторы, ассоциированные с кальцинозом клапана и часто встречающиеся у взрослых с АС, являются типичными факторами коронарного атеросклероза [113]. Популяционные исследования показали связь между кальцинозом клапана и пожилым возрастом, мужским полом, повышенным уровнем в сыворотке крови холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов (а), АГ, курением, сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом [181, 228].

К клиническим группам повышенного риска развития АС относят пациентов после облучения средостения, почечной недостаточностью, семейной гиперхолестеринемией, а также нарушениями метаболизма кальция в анамнезе [250]. Метаболизму кальция уделяется повышенное внимание, одно исследование показало тесную взаимосвязь между уровнем фосфатов в сыворотке и кальцифицирующим поражением АК [61].

## 1.6 Теория воспаления дилатации восходящего отдела аорты

ДВОА возникла как заболевание, опосредованное воспалением, и современная литература подчеркивает решающую роль воспаления в развитии и прогрессировании этого состояния. Каким образом атеросклероз влияет на формирование дилатации аорты до сих пор до конца непонятно [188, 227, 429, 442, 455].

### 1.6.1 Вклад матриксных металлопротеиназ в патогенез дилатации восходящего отдела аорты

Сбалансированный состав сосудистых гладкомышечных клеток и белков внеклеточного матрикса (ВКМ), обнаруженных в медиальном слое аорты, является основополагающим для сохранения его функциональных свойств, особенно его механической податливости с пульсирующим кровотоком. Прогрессирующее разрушение стенки аорты, приводящее к ее расширению или разрыву, происходит при чрезмерной деградации ВКМ за счет метаболического дисбаланса, что было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo* [238].

Более 15 лет назад было высказано предположение, что важную роль в механизме этого процесса принимают ММП, группа из более чем 20 цинкзависимых протеолитических ферментов. Тем самым потенциально ММП могут быть вовлечены в формирование ДВОА и даже расслоение аорты [13, 152, 190, 277, 280, 462]. Икономидис J.S. с соавторами на мышинных моделях без гена *ММР-9* продемонстрировали замедленное образование ТАА [152]. Guo L.L. с соавторами на мышах продемонстрировали увеличение смертности и роста ТАА на фоне введения интерликина-1b за счет увеличения экспрессии белков ММП-2 и 9 [82]. Ruddy J.M. с соавторами, изучая на моделях мышей различное влияние АГ на экспрессию протеаз при ДВОА и АБОА, продемонстрировали, что экспрессия генов ММП и катепсинов является АГ зависимой в обоих отделах аорты, но данные результаты требуют дальнейшего подтверждения [136].

Другие исследования у человека показали высокие локальные концентрации ММП-8 и ММП-9 в стенке аорты при разрыве аневризмы в брюшном отделе [277].

Икономидис J.S. с соавторами (2006) и LeMaire S.A. с соавторами (2005) продемонстрировали у пациентов с ТАА увеличение концентрации ММП-9 и ММП-2, сопровождающееся снижением уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP) [174, 280]. Wilton E.C с соавторами еще в 2008 году пытались определить связь между патологией восходящей аорты и БАК с упором на ММП и пытались выявить различия между БАК и ТАК. В результате анализа экспрессии генов ММП-1, -2, -9 и TIMP -1 и -2 не было замечено существенной разницы в уровне экспрессии генов ММП, TIMP и соотношении ММП/TIMP в восходящей аорте и АК между пациентами с БАК и ТАК. Однако у пациентов с большим диаметром аорты был выявлен повышенный уровень ММП-2 и TIMP-1, что позволило им предположить, что изменение экспрессии ММП может играть ключевую роль в развитии аневризм [279].

Также изучалась роль полиморфизмов, например, полиморфизм ММП-9 8202A > G связан с развитием ТАА, хотя функциональную роль варианта 8202A > G в экспрессии ММП-9 еще предстоит определить [20]. Гаврилюк Н.Д с соавторами продемонстрировали значимость полиморфизмов *MMP2* (rs2285053), *MMP9* (rs11697325) и *MMP13* (rs2252070) в формировании аневризмы восходящего отдела аорты (АВОА) [6].

### **1.7 Теория воспаления в формировании аортального стеноза**

Кальциноз клапана представляет собой активный процесс, сочетающий местную воспалительную реакцию, отложение различных липопротеинов вместе с неорганическими солями в клапане, приводящими к разнообразным биологическим процессам, в том числе перекисному окислению, что приводит к утолщению створок и, в конечном итоге, к интенсивному кальцинозу АК [393, 428, 444].

Предполагается, что первый этап кальцификации тесно связан с атеросклерозом и кальцинозом коронарных артерий. Однако ранее было показано, что кальцификация более выражена в АК, чем в сосудах [85]. Более 20 лет назад различными исследователями было продемонстрировано, что в раннем поражении АК преобладают клетки воспаления, Т-лимфоциты [25, 416] и макрофаги [106]. Henske С. с соавторами описывают воспаление, накопление липидов, ремоделирование внеклеточного матрикса и неоваскуляризацию, активацию  $\beta$ 1-адренергической и ренин-ангиотензиновой систем как этапы, приводящие к кальцификации и оссификации, на которые, в том числе, влияют характеристики кровотока, поскольку они гораздо более заметны на аортальной стороне створок [46]. К настоящему времени известно, что многие тканевые факторы связаны с прогрессированием кальцификации АК. Активированные Т-лимфоциты в субэндотелиальном волокнистом слое высвобождают цитокины, такие как трансформирующий фактор роста  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1) [366] и интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ), которые, в свою очередь, стимулируют выработку металлопротеиназ [240].

### **1.7.1 Вклад матриксных металлопротеиназ в патогенез аортального стеноза**

Несмотря на то, что распространена теория воспаления при формировании АС как первого этапа патогенеза, роль ММП при АС практически не изучалась.

Однако к настоящему времени известно, что экспрессия ММП может стимулироваться провоспалительным цитокином фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) [190]. Также известно, что ММП инициируют расщепление коллагена и, помимо локальной концентрации и действия ММП на коллаген, они также экспрессируются в сыворотку. Хотя ММП разрушают коллаген, они часто повышены при остеогенных состояниях [46], а также избыточно экспрессируются при стенозированных клапанах [175]. Существует теория, что ММП может подавлять кальцификацию в створках опосредованно, через подавление экспрессии гликопротеина тенасцин С (TN-C), который, в свою очередь,



ассоциируется с костным ремоделированием и кальцификацией [125, 276, 368, 418]. Данную теорию подтверждает ряд исследований, в которых было продемонстрировано значительное увеличение ММП-2 и TN-C в человеческих клапанах с кальцинозом по сравнению с клапанами без кальциноза [276, 368].

Такие же результаты были продемонстрированы при анализе атеросклеротической бляшки [276]. Действию ММП противодействуют TIMP. Предполагается, что различные ММП и TIMP участвуют в ремоделировании тканей при кальцификации клапанов. Дисбаланс соотношения TIMP и ММП, имеет решающее значение для прогрессирования кальцификации, особая роль в кальцификации принадлежит ММП-1, -2, -9 [225, 278, 393, 398].

## **1.8 Теория роли маркеров кальцификации в формировании аортального стеноза**

### **1.8.1 Роль системы остеопротегерина/RANKL/RANK в патогенезе аортального стеноза**

Описано множество биомаркеров, принимающих участие в патогенезе АС, но, как демонстрируют другие исследования, не все из них являются клинически значимыми. Большинство гистологических и молекулярно-биологических исследований последнего десятилетия подтверждают гипотезу о развитии кальциноза АК в рамках механизмов, сходных с остеогенезом [96, 177, 212, 325, 330]. Кальцификацию клапана связывают с появлением остеобластоподобных клеток, экспрессирующих маркеры скелетных остеобластов, моно- и многоядерных клеток, отвечающих за дифференциацию остеокластов [80, 217, 234].

Сигнальный путь, включающий в себя рецептор активатора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANK), его лиганда (RANKL) и остеопротегерина (ОПГ), потенциально может участвовать в кальцификации АК. Роль этого сигнального пути в метаболизме костной ткани ранее широко освещалась, и в настоящее время

уже не вызывает сомнения, что данная система играет ключевую роль в ремоделировании костной ткани на молекулярном уровне. Один из обсуждаемых в последнее время маркер кальцификации - RANKL - представляет собой трансмембранный гликопротеин, цитокин семейства фактора некроза опухолей, продуцируемый клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, который, связываясь с рецептором RANK, подает сигнал для дифференцировки клеток-предшественников и созревания остеокластов. За счет его связывания со специфическим рецептором RANK, расположенном на остеокластах и дендритных клетках, повышается стимуляция образования зрелых остеокластов. В связи с этим увеличение его содержания приводит к повышенной резорбции костной ткани и, следовательно, к потере костной массы [281, 311, 375, 469].

sRANKL – растворимый лиганд RANK, также известный как ОПГ-лиганд. ОПГ, является гликопротеином, относится к цитокинам суперсемейства фактора некроза опухолей и продуцируется остеобластами. В настоящее время известно, что мРНК ОПГ в большом количестве экспрессируется в различных тканях, в первую очередь, в костных, в том числе, в тканях межпозвоночных дисков, периодонте, а также в сердце, мозге, легких, печени, плаценте [110, 199, 292, 371, 373, 393, 426, 435, 445].

Таким образом, ОПГ выполняет регулируемую роль не только в метаболизме костной ткани, но и в сосудистой, иммунной системах, плаценте [81, 110, 199, 231, 292, 371, 373, 426, 435, 445]

Wajda J. с соавторами в 2019 году продемонстрировали, что уровень ОПГ в сыворотке крови является значимым и независимым предиктором летального исхода пациентов, поступающих в реанимационные отделения с инсультом [333]. Существует сложное взаимодействие между ОПГ и активатором рецептора ядерного фактора каппа В (NFκB) (RANK)/лиганд RANK (RANKL), ответственным за ингибирование остеокластогенеза, что имеет важные последствия для кальцификации костей, артерий и АК [126, 393]. Будучи рецептором к RANKL, он блокирует его взаимодействие с собственным

рецептором (RANK). Являясь своеобразной ловушкой для рецепторов, ОПГ подавляет пролиферацию, мобилизацию и активацию остеокластов, препятствуя таким образом остеокластогенезу [376].

Недавние исследования продемонстрировали, что недифференцированные стромальные клетки костного мозга в меньшей степени экспрессируют ОПГ и в большей степени RANKL [206, 372]. Увеличенное соотношение RANKL/ОПГ ассоциируется с повышенной способностью к формированию и активации остеокластов. Можно предположить, что характер ремоделирования костной ткани преимущественно зависит от баланса между продукцией ОПГ и RANKL. В процессе дифференцировки клеток соотношение RANKL/ОПГ уменьшается. Ряд исследований показал, что дисбаланс системы ОПГ/RANKL/RANK вносит серьезный вклад в нарушение ремоделирования костной ткани, влекущее за собой ее резорбцию при различных заболеваниях: системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Педжета, постменопаузальный остеопороз [59, 233, 281, 390, 395, 422].

В настоящее время не вызывает сомнения роль данной системы в резорбции костной ткани, но роль данной системы в кальцинозе АК до сих пор остается спорной. RANKL, продуцируемый лимфоцитами и макрофагами, способствует переходу миофибробластов в остеобласты в АК. Kaden J.J. с соавторами в 2004 г. продемонстрировали, что экспрессия RANKL увеличивается в АК при развитии кальциноза, при этом экспрессия ОПГ достоверно снижается, что свидетельствует о нарушении ингибирующего влияния ОПГ на процессы кальцификации [376].

Добавление экзогенного RANKL в культуру аортальных миофибробластов ускоряет их переход в остеогенный фенотип. Установлена также способность ОПГ блокировать остеогенную дифференцировку посредством прямого влияния на RANKL. В частности, добавление ОПГ нокаутным мышам *Ldlr*<sup>-/-</sup>*ApoB*<sup>100/100</sup> с гиперхолестеринемией способствует снижению кальцификации в стенозированном АК [334]. ОПГ может влиять и на выраженность воспалительного процесса за счет снижения экспрессии хемоаттрактивного

протеина-1 в ткани клапана [334]. Graham L.S. с соавторами в 2009–2010 гг. продемонстрировали, что в присутствии окисленных липидов продукция RANKL увеличивается как в АК, так и в костной ткани [84, 344].

Также было обнаружено, что ОПГ стимулирует секрецию металлопротеиназ внеклеточного матрикса (ММП-2 и ММП-9) через посредничество моноцитов, эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток стенки аорты, что способствует повреждению периваскулярной фиброзной капсулы и формированию нестабильности бляшки [436].

### **1.8.2 Роль фетуина-А в патогенезе аортального стеноза**

Другим биомаркером, заслуживающим внимания, является фетуин-А – ингибитор кальцификации мягких тканей. Именно он представляется наиболее перспективным для изучения корреляции его концентрации со степенью тяжести АС. Фетуин-А является циркулирующим гликопротеином, продуцируемым печенью, и имеет в своей молекуле пять олигосахаридных цепей. Сиаловые кислоты, которые находятся на концах этих цепей, способны связывать катионы кальция, тем самым участвуя в процессе кальцификации. Таким образом, фетуин-А является эндогенным ингибитором кальциноза [437]. В норме он циркулирует в крови человека в высоких концентрациях [182]. В частности, молекулы фетуина-А способны образовывать минеральные коллоиды с кальцием и фосфатом, тем самым предотвращая неконтролируемую минерализацию при патологических состояниях. Его уровни коррелируют с повышенным риском инфаркта миокарда и церебральных эпизодов [97, 268, 310, 352]. Уже была продемонстрирована его роль в эктопической кальцификации, в том числе митрального клапана при ревматической болезни [60, 415].

Как в экспериментальных исследованиях у мышей, так и у человека, особенно с хроническими заболеваниями почек, были продемонстрированы более низкие концентрации фетуина-А, связанные с более обширными поражениями сосудов атеросклерозом [54, 64, 221, 272, 358, 394, 396].

В нескольких исследованиях концентрация фетуина-А в сыворотке крови ассоциировалась со степенью кальцификации клапана АС и его степенью тяжести [53, 301]. В исследовании у пожилых пациентов была продемонстрирована взаимосвязь концентрации фетуина-А со скоростью прогрессирования АС [379]. С другой стороны, А. Karelouzou с соавторами не нашли зависимости между концентрацией фетуина-А и степенью тяжести АС, продемонстрировав лишь его более низкие концентрации у пациентов с АС в сравнении с контрольной группой [393]. Vortnick А. с соавторами также не нашли ассоциаций между фетуином-А и прогрессированием кальциноза АК [79]. По результатам анализа публикаций, проведённого Carracedo М. и Bäck М. (2018), значимость фетуина-А до сих пор до конца неясна, его роль как в развитии АС, так и кальцификации остается спорной [100].

## **1.9 Теория вклада маркеров кальцификации в формирование**

### **дилатации восходящего отдела аорты**

#### **1.9.1 Роль системы остеопротегерин/RANKL/RANK в формировании**

##### **дилатации восходящего отдела аорты**

В настоящее время в мире отсутствуют данные о возможной роли системы ОПГ/RANKL/RANK в формировании ДВОА. Однако опубликованы результаты экспериментальных исследований на нокаутных мышах и пациентах с АБОА.

Первоначально о повышенной концентрации ОПГ у пациентов с АБОА сообщили Moran С.S. с соавторами (2005) [58]. Повышенные уровни ОПГ наблюдались в эксплантатах стенки аорты у пациентов с АБОА по сравнению с биоптатами стенки атеросклеротически суженной аорты. Кроме того, исследование «*in vitro*» показало, что рекомбинантный ОПГ человека стимулирует активность ММР-9 в гладкомышечных клетках (ГМК) и тем самым ограничивает пролиферацию и выживание клеток; также было показано, что он индуцирует секрецию ИЛ-6 и активность ММП-2/9 в моноцитах, которые играют

еще более важную роль, чем ОПГ, в формировании АБОА. Koole D. с соавторами (2012) проанализировали взаимосвязь между концентрацией ОПГ в биоптатах стенки АБОА и диаметром аневризмы с поправкой на сердечно-сосудистые факторы риска (возраст, пол, АГ, СД, курение, хроническая обструктивная болезнь легких и перенесенный инфаркт миокарда) [335]. В результате данного анализа было показано, что концентрации ОПГ коррелируют с диаметром АБОА. Корреляция также присутствовала между активностью MMP-2 и MMP-9 и концентрацией ОПГ, которые, как упоминалось выше, играют важную роль в ремоделировании стенок при аневризме аорты [335].

Также у пациентов с АБОА изучалась взаимосвязь между скоростью распространения пульсовой волны, жесткостью артерий и концентрацией ОПГ в сыворотке [48]. В результате было продемонстрировано значительное увеличение скорости распространения пульсовой волны и концентрации ОПГ, наблюдавшееся у пациентов с АБОА по сравнению с контрольной группой и с нормальным диаметром брюшного отдела аорты. Интересно, что не было обнаружено корреляции между концентрацией ОПГ и наличием или протяженностью аневризмы. Авторы предположили, что концентрация ОПГ в сыворотке отражает интенсивность атеросклероза в сосудистой системе, а не только в стенке аневризмы. [48].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения возможного влияния концентрации ОПГ в выявлении и мониторинге прогрессирования АБОА.

### **1.9.2 Роль фетуина-А в формировании дилатации восходящего отдела аорты**

Szeberin Z., с соавторами в 2011 году продемонстрирована роль фетуина-А в формировании аневризмы аорты. Авторы сделали вывод, что значительно более низкий уровень фетуина-А в сыворотке играет важную роль в развитии артериальной кальцификации в группе пациентов с аневризмой атеросклеротической причины [183]. Остальные исследования роли фетуина-А в

кальцификации у пациентов с расширением аорты проводились в основном у пациентов с атеросклерозом и значимыми нарушениями функции почек, находящихся на гемодиализе или после него, и демонстрировали повышенную жесткость аорты и кальцификацию как при снижении фетуина-А, так и при его повышении в сравнении с контрольной группой [63, 350, 460]. В недавнем исследовании альфа-2-HS-гликопротеин был определен как возможный биомаркер, ассоциирующийся с ТАА [119].

### **1.10 Особенности кардиогенеза, роль сигнального пути Notch**

Кардиогенез представляет собой сложный процесс развития, включающий несколько перекрывающихся клеточных стадий спецификации, пролиферации, дифференцировки и морфогенеза. Точная пространственно-временная координация между различными кардиогенными процессами обеспечивается межклеточными сигнальными перекрестными взаимодействиями между тканями. Однако механизмы, влияющие на внутриутробное развития сердечно-сосудистой системы, до сих пор недостаточно изучены [7].

К настоящему времени известен ряд сигнальных путей и транскрипционных регуляторов, вовлеченных в артерио-венозную дифференцировку, но какой из них является основополагающим в формировании артериальной системы, и какие факторы участвуют в регуляции экспрессии артериально-специфических генов, остается недостаточно изученным [7, 33]. Известно, что Notch является межклеточным сигнальным путем, участвующим в принятии решения о клеточной судьбе во время развития многоклеточных организмов, и он удачно расположен для координации сложных перекрестных передач сигналов, необходимых для регулирования клеточной дифференцировки во время кардиогенеза [314].

Сегодня не вызывает сомнений, что Notch сигналинг – один из важных механизмов кальциноза АК, кроме того, его вовлечение в патогенез

поддерживается теорией общности этиологии двустворчатого аортального клапана и его кальцификации [7, 302].

Pomra J.L. и Epstein J.A. в 2012 году подробно описали безоговорочную роль Notch сигналинга в регулировании сердечного морфогенеза, в частности, формирования выносящего тракта ЛЖ, аортального и пульмонального клапанов [130]. Высоко скоординированная активность Notch в пролиферации клеток предшественников и дифференциации играет важную роль в процессе развития сердца и его структур. В связи с этим вмешательство в Notch сигналинг приводит к нарушениям формирования АК и выносящего тракта ЛЖ, что уже продемонстрировано рядом авторов в исследованиях на животных [130, 302, 308, 392].

Последние работы выявили, что нарушения в регуляции активности Notch также участвуют в активации макрофагов, сосудистом воспалении [155, 318, 402], кальцификации АК и сосудов, в том числе коронарных [313, 319]. Результаты доклинических исследований продемонстрировали, что специфическая блокада Notch лиганд-рецептор сигналинга значимо подавляет кальцификацию сосудов и АК [295, 319].

Natalia Sacilotto и соавторы (2013) в своей работе продемонстрировали, что увеличение уровней белков, SirT1 мРНК и энзиматической активности ассоциируется со снижением уровня Notch сигналинга эффекторов мРНК (Notch1-Notch4, Jagged1, Hes1, Hey1, Hey2, NRARP), уровней белков (NICD, Hes1) и внутриклеточной активности в аорте именно у пациентов с БАК [33].

Также вероятна роль вариантов гена *NOTCH1* в патогенезе ТАА. Kluppel M. с соавторами показали взаимодействие между *NOTCH1* и TGF- $\beta$ , что влияет на регулирование экстрацеллюлярного матрикса в ткани аорты [247].

Результаты последних исследований продемонстрировали, что именно особенности взаимодействия лигандов и рецепторов NOTCH являются основополагающими во время онтогенеза сердца, сосудов и АК, и именно данные взаимодействия изучены недостаточно, в связи с чем работы в этой области продолжаются [99, 187, 314, 392, 472].



### 1.10.1 Теория генетической дилатации восходящего отдела аорты

Традиционно ДВОА подразделяют на синдромальную — с аномалиями других систем органов, кроме аорты, и несиндромальную — без других системных заболеваний. В свою очередь, несиндромальное заболевание подразделяется на семейную несиндромальную ДВОА, при которой у одного или нескольких членов семьи диагностируется ДВОА, и несемейную ДВОА, при которой другие члены семьи не страдают от данного заболевания [192]. Однако как в синдромальных, так и в несиндромальных случаях часто мутирует только один ген, и один и тот же мутантный ген может вызывать как синдромальную, так и несиндромальную ДВОА [432]. Более того, существуют значительные различия в тяжести проявления ДВОА даже в пределах одной семьи [209]. Таким образом, эта система классификации обеспечивает удобную иерархию для обсуждения генетических причин ДВОА, хотя истинная клиническая картина гораздо сложнее.

Несколько причин синдромальной ДВОА хорошо описаны: синдром Марфана, синдром Лойса-Дитца и синдром Элерса-Данлоса [257]. В то время как наличие системных признаков может облегчить диагностику, широкий спектр физических проявлений, которые могут принимать эти заболевания, усложняет задачу быстрой диагностики.

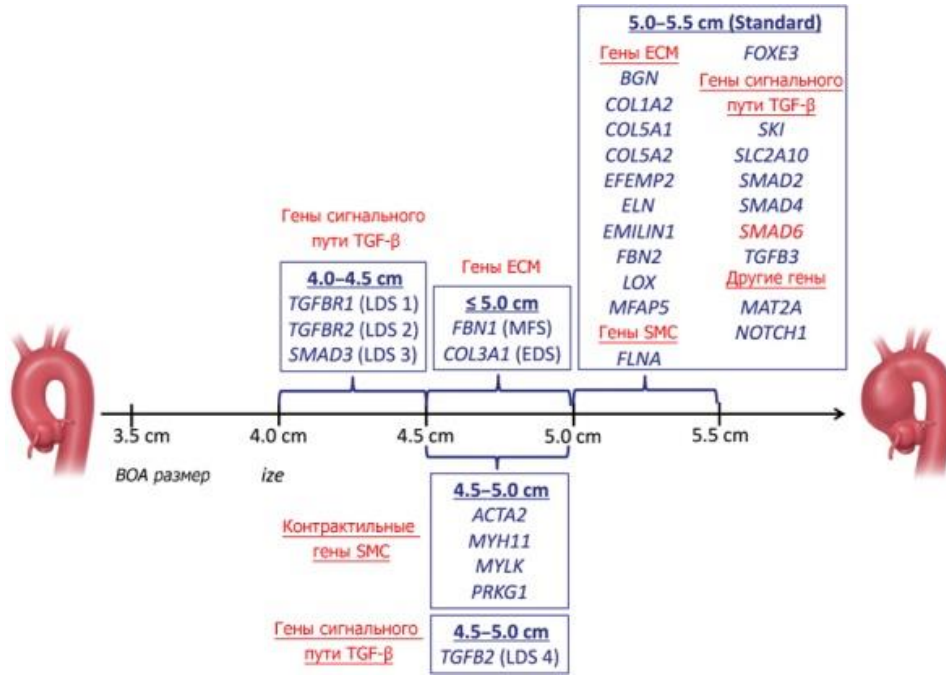
Прогноз синдромальных случаев ДВОА, как правило, хуже, чем несиндромальных случаев, что привело к изменению критериев хирургического вмешательства в существующих клинических рекомендациях при диаметре аорты меньше, чем типичная граница диаметра аорты 5,0-5,5 см [163, 298]. Несмотря на это, на синдромальную ДВОА приходится только примерно одна пятая всех случаев, что указывает на участие других генов и механизмов в развитии ДВОА [204].

Несмотря на то, что случаи несиндромальной ДВОА более распространены, выявление таких пациентов более затруднено по сравнению с синдромальными.

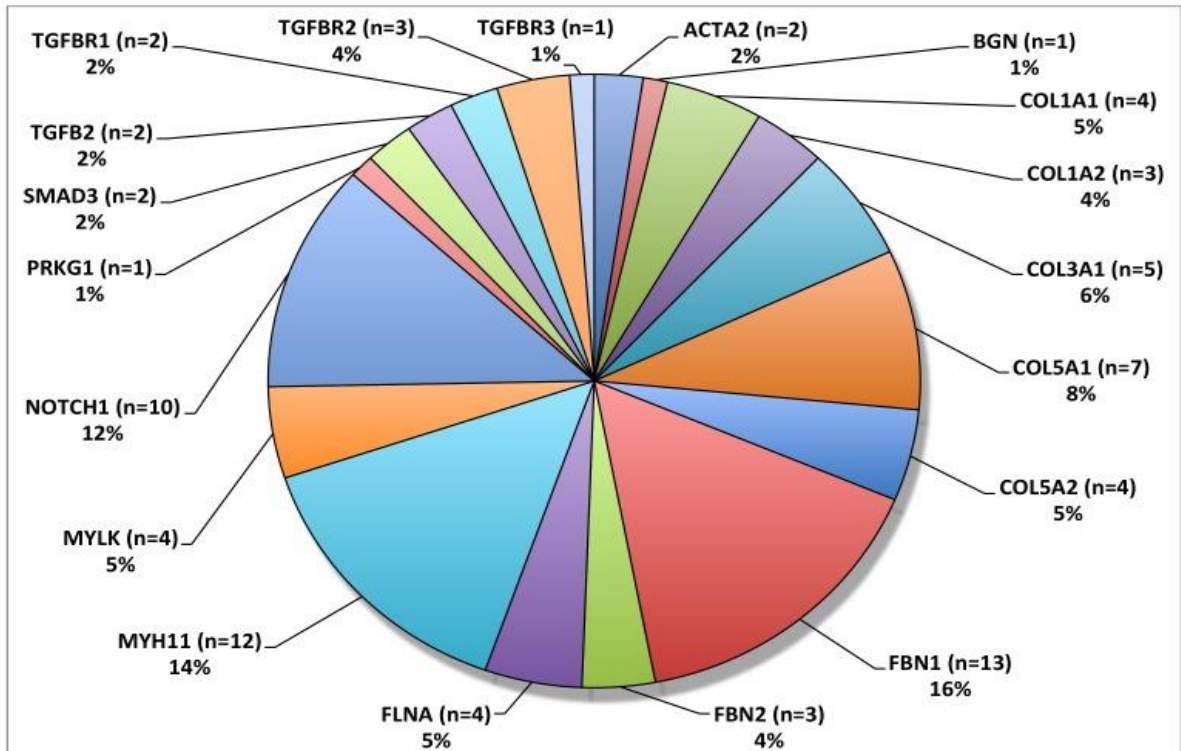
Некоторые случаи можно объяснить мутациями в генах, вовлеченных в синдромальную ДВОА [184].

Приблизительно в 20% семей несиндромальных пациентов есть один больной член семьи, так называемая «семейная» форма ДВОА, что является дополнительным доказательством генетической связи [179, 180, 316]. Однако у большинства пациентов без причин синдромальной ДВОА и без семейного анамнеза можно рассматривать ДВОА как «случайную» или спорадическую. По результатам проведенных дополнительных исследований этих, казалось бы, случайных случаев ДВОА были обнаружены некоторые интересные ассоциации. Например, мутации в гене, вызывающем синдром Марфана, также связаны со спорадической ДВОА [198]. Впрочем, полного понимания генетического взаимодействия, которое приводит как к семейной, так и к спорадической ДВОА, в настоящее время не существует. На Рисунке 1.9 представлены основные гены, ассоциирующиеся с ДВОА и диссекцией. В отличие от многофакторных заболеваний, например, атеросклероза, ДВОА, как правило, вызывается изменением одного основания в одном гене [427].

На Рисунке 1.10 представлена встречаемость различных вариантов у пациентов с ДВОА, основным вариантом является мутация в гене *FBNI* (фибриллин) – 16% случаев, на втором месте мутации в гене *NOTCH1*, встречающиеся в 12% случаев [427]. Изучение этих многочисленных мутаций выявило некоторые ассоциации генотип-фенотип. Тем не менее у пациентов с одной и той же мутацией *FBNI* все еще существует широкий диапазон фенотипической изменчивости, что свидетельствует о наличии сложных взаимодействий генов [427].



ВОА – восходящий отдел аорты. Адаптировано из Brownstein A.J., et al. 2018 [192]  
 Рисунок 1.9 – Основные гены, ассоциирующиеся с дилатацией восходящего отдела аорты и диссекцией



Адаптировано из Ostberg NP et al. 2020 [427]

Рисунок 1.10 – Частота различных генетических вариантов у пациентов с дилатацией восходящего отдела аорты

Спорадическая ДВОА остается сложной задачей для верификации, диагностики и лечения, поскольку многие случаи не имеют такой четкой связи с генетическими причинами, как семейная или синдромальная ДВОА. Приблизительно в 10% случаев спорадического расслоения аорты в раннем возрасте имеют мутацию в причинных синдромальных или семейных генах АВОА [208]. Всего в 28% случаев имеет один или несколько вариантов неизвестной значимости [208]. Другие факторы риска, как АГ, также, по видимому, играют значительную роль в спорадической ДВОА [227]. Пациенты с различными вариантами в гене *NOTCH1* так же, как в генах *FOXE3*, *LOX*, *MAT2A* и *MFAP5*, подвержены значительно более высокому риску ДВОА [185, 266, 274, 290, 320]. При этом, как правило, пациенты характеризуются типичным клиническим течением дилатации аорты с последующим ее расслоением при диаметре аорты > 5,0 см.

Таким образом, стандартные рекомендации относительно хирургического вмешательства при диаметре аорты у данной категории пациентов от 5,0 до 5,5 см следует сочетать с генетическим скринингом членов семьи.

Многие случаи ДВОА связаны с БАК [227]. Ранее считалось, что такие аневризмы вызваны «постстенотической дилатацией» восходящей аорты. Тем не менее Nistri S. с соавторами выявил у 52% молодых пациентов дилатацию аорты с нормально функционирующим БАК [42]. Впоследствии другие исследователи также показали, что БАК связан с дилатацией аорты, независимо от наличия или отсутствия гемодинамической дисфункции АК [71].

De Sa M. с соавторами (1999) установили, что 75% пациентов с БАК, которым было выполнено оперативное лечение аорты, по данным патоморфологического исследования был верифицирован кистозный медиа некроз стенки аорты, по сравнению только с 14% пациентов с ТАК [214]. Одним из объяснений данного процесса может быть недостаточный уровень фибриллина-1 во время эмбриогенеза [219], что подтвердилось в работе Fedak P.W. и соавторов. У пациентов с БАК экспрессия фибриллина-1 во всех сегментах

аорты была значительно меньше, чем у пациентов с ТАК, независимо от возраста пациента или функции АК [454].

Из всех перечисленных генов, принимающих участие в развитии ДВОА, только варианты в гене *NOTCH1* ассоциированы с БАК [302, 327, 347]. В настоящее время вклад генетических факторов в формирование АВОА у пациентов с врожденными пороками сердца не вызывает сомнений. Известно, что некоторые варианты гена *NOTCH1* способны запускать каскад дисэмбриогенеза с вовлечением различных органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой [7, 302]. Роль данного гена в развитии патологии выходного тракта левого желудочка была впервые продемонстрирована в 2005 г. Garg V. с соавторами у пациентов с БАК и кальцинозом АК [302]. Уже на тот момент обращало внимание, что у большинства пациентов, не имеющих БАК или кальциноза АК, диагностировалось расширение аорты, что предполагало наличие общих патогенетических механизмов развития [458].

Основываясь на взаимодействии *NOTCH1* и TGF- $\beta$ , McKellar с соавторами предположили, что пациенты с БАК и *NOTCH1* вариантами более предрасположены к нарушениям экстрацеллюлярного регулирования и, соответственно, формированию аневризмы аорты, в связи с чем обследовали пациентов с БАК и ТАА. В результате данного исследования на небольшой группе пациентов они выявили аминокислотные модификации *NOTCH1* у 10% (5/48) пациентов с БАК и аневризмой аорты, лишь у одного пациента с ТАК и ТАА и ни у одного из 22 пациентов с БАК без аневризмы [327]. Mohamed S.A. с соавторами (2006) получили подобные результаты, обнаружив две новые точечные мутации в гене *NOTCH1* (p.T596M и p.P1797H) у 2 из 18 пациентов (11%), и также не обнаружили мутаций у 30 пациентов с БАК без ТАА [326]. Результаты этих работ требуют дальнейших исследований роли вариантов в гене *NOTCH1* в развитии ТАА и АС, выявление новых вариантов на больших выборках пациентов с расширением аорты и АС при различных типах аортального клапана (ТАК и БАК).

Вместе с тем роль Notch сигналинга в патогенезе ДВОА у пациентов с ТАК до сих пор остается дискуссионной. Кроме того, в работе Koenig S.N. с соавторами (2015) на модели экспериментальных животных показано, что не во всех случаях у мышей с БАК формирование аневризмы аорты происходит с участием Notch сигналинга [172].

### 1.10.2 Генетическая теория аортального стеноза

Полногеномный метанализ трех крупных популяционных исследований, изучающих специфичность полиморфизмов липопротеина (а) (Lp(a)), продемонстрировал, что повышение уровня Lp(a), в сыворотке крови связано с кальцификацией АК и АС [95, 195].

В частности европейское проспективное исследование рака EPICNorfolk включало около 18 000 пациентов, у которых определялся вариант гена *LPA*-rs10455872, который ранее продемонстрировал тесную связь с уровнями Lp(a) и с повышенным риском развития АС [259]. По сравнению с гомозиготами по rs10455872 AA, носители 1 или 2 аллелей подвергались повышенному риску развития АС. Было объединено два исследования с целью определения генотипов *LPA*, связанных с повышенным риском АС (rs10455872, rs3798220, полиморфизма Kringle IV тип 2) [244].

Уровни Lp(a) были повышены у носителей минорных аллелей rs10455872 и rs3798220 и низким числом повторов KIV-2. Объединив все генотипы, анализ показал генетический относительный риск АС, равный 1,6 (95% ДИ: от 1,2 до 2,1) для 10-кратного увеличения Lp(a).

Таким образом, была идентифицирована, роль полиморфизма гена *LPA* Kringle IV типа 2 (KIV-2) в кальцификации и стенозе АК у больных с ТАК [244].

Sticchi E. с соавторами (2019) исследовали связь между числом повторов *LPA* KIV-2 и наличием кальцификации и стеноза у пациентов с БАК. В результате данного анализа не было найдено значимой ассоциации между уровнями циркулирующего Lp(a) и числом повторов *LPA* KIV-2 и БАК, но более низкие

повторы *LPA KIV-2* выявлялись у пациентов с более тяжелой степенью кальцификации [388].

В развитии АС и ишемической болезни сердца (ИБС) важную роль играет генетика, и обычно два заболевания сосуществуют. Trenkwalder T. с соавторами (2019) сравнили и противопоставили генетические детерминанты двух заболеваний. В своей работе они исследовали ассоциации *LPA* и локусы 9p21, то есть два самых сильных локуса риска ИБС, с риском АС. Авторы генотипировали варианты, связанные с ИБС, *LPA* (rs10455872), и подтвердили связь аллеля риска *LPA* с риском АС, с более высоким размером эффекта у тех, у кого нет ИБС [154].

Генетическое эпидемиологическое исследование стареющей когорты воспроизвели ассоциацию между вариантами *LPA* с АС и выявили подгруппы с более высоким риском развития АС. Два однонуклеотидных полиморфизма в локусе *LPA*, rs10455872 и rs3798220, как известно, связаны с уровнями циркулирующего Lp(a) в плазме. Оба варианта *LPA* были связаны с АС с отношением шансов аллелей риска 1,34 для rs10455872 и 1,31 для rs3798220 после поправки на возраст и пол. Лица с двумя аллелями риска имели 2-кратные или более высокие шансы АС по сравнению с людьми без данных аллелей риска. Каждый аллель риска rs10455872 также был связан с АС [56].

В исследование QUEBEC-CAVS было включено 1009 пациентов, поступающих для кардиохирургического вмешательства, и 1017 пациентов контрольной группы для изучения ассоциации вариантов *LPA* с АС у пациентов, перенесших операцию на сердце, и *LPA* с АС у пациентов с ИБС, по сравнению с пациентами без ИБС. В данном исследовании была изучена частота встречаемости признаков микрокальциноза АК у родственников первой степени родства пациентов с АС и высоким уровнем Lp(a). Также в исследование было включено 3258 человек с АС и ИБС, 41100 пациентов с ИБС, 2069 человек с АС без ИБС. В контрольную группу вошли 380075 человек без ИБС из биобанка Великобритании, EPICNorfolk (Европейское проспективное исследование рака), пациенты из исследования GERA (генетическое эпидемиологическое исследование старения) и три французские когорты пациентов. В результате

исследования QUEBEC-CAVS было продемонстрировано, что каждое увеличение показателя генетического риска на 1 SD было связано с более высоким риском АС у пациентов с и без ИБС [197].

Abraityte A. с соавторами (2015) впервые показали взаимосвязь между сывороточными уровнями лиганда Notch Delta-подобного (DLL)1 и симптомным АС. Notch представляет собой сигнальный путь, в котором мутация рецепторов приводила к нарушению связывания с лигандом, известным как дельта-подобный лиганд DLL, что, в свою очередь, ассоциировалось с дефектами клапанов и кальцификацией. Было показано, что сигнальный путь способствует остеогенной дифференцировке и кальцификации. Основные выводы заключались в том, что уровни циркулирующего DLL1 были повышены у пациентов с симптоматическим АС, а DLL1 экспрессировался в кальцифицированных АК и коррелировал с системными концентрациями DLL1 [433].

Nadji F. с соавторами (2016) выявили у пациентов с АС в минерализованных АК дисрегуляцию гена *NOTCH1*, экспрессия которого привела к остеогенному переходу интерстициальных клеток клапана, вызывая более быстрое прогрессирование АС [31].

Генетический компонент кальцификации АК предполагает отягощенный семейный анамнез пациентов с БАК по типу, предполагающему аутосомно-доминантного наследования с переменной пенетрантностью [302]. Исследования показали, что наследуемость БАК достигает 89%, что указывает на то, что в большинстве случаев она определяется генетически [73]. Несмотря на общепризнанное мнение о наследственности БАК, наследование этой мальформации клапана не может быть объяснено моделью одного гена. Новые результаты исследований GWAS это подтвердили, предполагая участие многих генов или «множественный подход» с различными моделями наследования и возможными взаимодействиями с окружающей средой [196].

Специфическая генная аномалия не обнаружена, и только в трети семей регистрируется более одного пациента с АС [219]. Также сообщалось об отягощенном семейном анамнезе кальцификации АК у пациентов с ТАК с



несколькими поколениями пациентов, происходящими от одного родственника [178]. В нескольких семьях с врожденными аномалиями АК были задокументированы варианты в гене *NOTCH1* [302].

Гомозиготные по *NOTCH1* мыши эмбрионально летальны до формирования подушек из-за сосудистых эндотелиальных аномалий, и понимание влияния снижения функции Notch1 в формировании АК, по крайней мере у мышей, ограничено. Предполагается, что снижение функции Notch1 недостаточно, чтобы вызвать БАК, но скорее всего может лежать в основе кальцификации ТАК в более позднем возрасте [134, 312].

Мутации и варианты нескольких членов семейства генов GATA были связаны с развитием БАК и дегенеративным АС у людей, особенно в генах GATA4, GATA5 и GATA6 [194, 452]. Разрушение GATA4 с помощью CRISPR-Cas9 в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках продемонстрировало дисфункциональный переход эндотелиальной трансформации в мезенхимальную, что являлось критическим шагом для раннего формирования клапана и развития эндокардиальной подушки [345]. Мыши с отсутствием GATA4 умирают эмбрионально до формирования клапана [382], однако у мышей, гетерозиготных по человеческой мутации в GATA4 (p.Gly294Ser), развиваются АС, аномальная подушка выходного тракта и дефекты эндотелиально мезенхимальной трансформации [131].

Nkx 2.5 является синергетическим трансактивационным партнером GATA5 и имеет решающее значение для нормального развития сердечно-сосудистой системы и, в том числе, вальвулогенеза [191]. В исследовании, опубликованном в 2014 г. в группе 142 пациентов с БАК и 200 контрольных пациентов, описана новая гетерозиготная мутация Nkx 2.5 без транскрипционной активности (p.K192X), предотвращающая синергию транскрипции между Nkx 2.5 и GATA5, приводящую к стенозу БАК с пенетрантностью (1,4%) [98].

## **1.11 Диагностика бicuspidального аортального клапана, дилатации аорты и аортального стеноза**

### **1.11.1 Лабораторная диагностика**

Для определения декомпенсации АС и дополнительного показания к оперативному лечению, согласно существующим Европейским рекомендациям, рекомендуется определять натрийуретический пептид у пациентов с тяжелой степенью АС. Увеличение натрийуретического пептида не менее, чем в 3 раза выше нормы, является критерием для определения показаний к оперативному лечению у бессимптомного пациента [52, 167]. К другим биомаркерам, которые также обсуждаются как возможные предикторы плохого прогноза у пациентов с АС, в том числе и бессимптомных, обсуждаются тропонин и фетуин-А [53, 213]. Однако, в отличие от натрийуретического пептида, не получено убедительных доказательств, позволяющих выделить их как дополнительные критерии показаний к оперативному лечению, до сих пор неизвестна кратность повышения значений этих показателей, которая позволила бы говорить о плохом прогнозе, требующем оперативной коррекции тяжелого бессимптомного течения АС. Более того, как уже говорилось выше, роль фетуина-А у пациентов с АС в последние годы оспаривается, появляются противоречивые данные, не демонстрирующие ассоциации между прогрессированием АС, прогнозом пациентов с АС и уровнем фетуина-А [79, 393].

У пациентов с диссекцией аорты в последние годы все чаще обсуждается возможность использования биомаркеров как для дифференциальной диагностики, так и для прогноза течения заболевания. К таким биомаркерам в настоящее время относятся: С-реактивный белок (СРБ) – рассматривается как маркер прогностической значимости; Д-димер – обсуждается как дополнительный маркер верификации диссекции аорты.

В частности СРБ выше 150 мг/л у пациентов с диссекцией аорты расценивается как предиктор неблагоприятного прогноза [78], а повышение

Д-димера выше 500 нг/мл в первые сутки дебюта заболевания позволяет заподозрить острую диссекцию аорты преимущественно типа А [118]. Впоследствии роль Д-димера в диагностике острой диссекции аорты подтвердилась другими исследованиями, в том числе многоцентровым исследованием – ADvISED [26, 133]. Однако лабораторной диагностики, позволяющей заподозрить ВПС: БАК или такие его осложнения, как аневризма аорты без диссекции или АС без ХСН, в настоящее время не существует.

### **1.11.2 Инструментальная диагностика бicuspidального аортального клапана**

Основным методом диагностики БАК является трансторакальное ЭХО-КГ исследование. Однако данное исследование имеет ряд ограничений, особенно у пациентов с выраженным кальцинозом, зачастую определить количество створок и тип сращения технически не представляется возможным. Более точным методом диагностики БАК является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). В некоторых случаях, например для подтверждения ИЭ, выполняют чреспищеводное ЭХО-КГ (ЧП-ЭХО-КГ) исследование [22, 167].

### **1.11.3 Инструментальная диагностика дилатации восходящего отдела аорты**

Несмотря на то, что аневризма обычно определяется как увеличение диаметра артерии более чем на 50% от нормального размера, в рекомендациях по визуализации сердца указаны четкие пороговые значения размеров для различной степени дилатации аорты [298, 439, 463]. Визуализация аорты остается основополагающей в диагностике ДВОА и динамическом наблюдении [29, 163, 298, 463].

Программное обеспечение для трехмерной многоплоскостной реконструкции для МСКТ и магнитно-резонансной ангиографии (МРА) произвели революцию в измерении аорты, реконструируя исходные изображения

в двух плоскостях, чтобы гарантировать, что измерения проводятся перпендикулярно просвету [29, 163, 298, 463].

Однако скрининговым исследованием в настоящее время остается ЭХО-КГ. Трансторакальная ЭХО-КГ сохраняет преимущества в своей портативности, доступности и низкой стоимости. Специалист, выполняющий исследование, оценивает корень аорты и восходящую аорту в парастеральной проекции по длинной оси, части дуги и нисходящей грудной аорты в супрастеральной проекции и сегмент брюшной аорты в подреберной проекции. Измерение корня аорты имеет самую сильную доказательную базу для выбора вмешательства, а его пороговые значения были экстраполированы на другие методы исследования [21, 29, 163, 463].

ЧП-ЭХО-КГ играет ограниченную роль в первичной оценке ТАА, если только не подозревается сопутствующее структурное заболевание сердца. Данное исследование может визуализировать большую часть грудной аорты, чем трансторакальная ЭХО-КГ, в том числе с помощью трехмерных методов. Также ЧП-ЭХО-КГ может быть использовано для интраоперационной оценки и в качестве варианта визуализации без контраста для диагностики острых аортальных синдромов, можно визуализировать атеромы и участки диссекции до дуги аорты [21, 163, 300].

МСКТ является визуализацией первой линии для оценки ДВОА, имеющей высокое пространственное разрешение и короткое время сканирования (3–4 секунды для грудной аорты, меньше 10 секунд для торакоабдоминальных и подвздошно-бедренных сосудов), что позволяет оценить все сегменты и стенки аорты, однако стоимость, лучевая нагрузка, необходимость ЭКГ синхронизации и использование контраста являются существующими в настоящее время ограничениями МСКТ [463].

Бесконтрастная КТ аорты может быть полезна при оценке интрамуральной гематомы или кальцификации сосудов, или если контрастирование противопоказано [269].

При МРА также возможна трехмерная реконструкция с высоким разрешением для оценки аорты без лучевой нагрузки, но МРА характеризуется более длительным временем сканирования, более высокой стоимостью и более низкой доступностью, чем ЭХО-КГ и МСКТ, поэтому это метод второй линии. МРА может дополнительно оценивать физиологию аорты, например, измеряя поток с помощью фазово-контрастной визуализации с кодированием скорости, жесткость и эластичность аорты, а также напряжение сдвига [44, 237].

Как МСКТ, так и МРА могут использоваться для оценки других сердечных и торакальных заболеваний. КТА или МРА следует выполнять у каждого пациента с диагнозом ДВОА для оценки всей аорты и подтверждения максимальных размеров [21, 24, 163, 298].

Позитронно-эмиссионная томография также может использоваться для диагностики ДВОА, но, учитывая стоимость и низкую доступность, является исследованием последней линии и используется в основном при необходимости исключения воспалительной причины ДВОА [441].

#### **1.11.4 Инструментальная диагностика аортального стеноза**

«Золотым стандартом» диагностики клапанных пороков сердца, в том числе АС, является трансторакальное ЭХО-КГ исследование. В существующих Российских клинических рекомендациях критерием АС легкой степени тяжести является увеличение пиковой скорости на АК более 2 м/с, уменьшение площади отверстия открытия АК менее 3 см<sup>2</sup>, но более 1,5 см<sup>2</sup>, средний градиент на АК более 8 мм рт.ст., но менее 25 мм рт.ст., максимальный градиент более 16 мм рт.ст., но менее 35 мм рт.ст. [24, 29, 77, 203, 378].

В зависимости от гемодинамических проявлений, выраженности вышеописанных критериев, существует классификация АС по степени тяжести, позволяющая выделить пациентов с легким, умеренным и тяжелым АС, что впоследствии влияет на тактику ведения пациентов, частоту их наблюдения, частоту выполнения повторных ЭХО-КГ исследований и определения показаний

к оперативному лечению порока. Таким образом, трансторакальное ЭХО-КГ в настоящее время является основным методом диагностики АС, позволяя не только выявить порок сердца, определиться со степенью тяжести АС, но и по особенностям поражения АК предположить причину АС. В настоящее время существуют разногласия в критерияльной верификации АС, существует «Европейская версия» диагностики АС и версия Американского сообщества кардиологов. Согласно Европейским рекомендациям, диагноз легкого АС выставляется при максимальной скорости на АК более 2,6 м/с, выделяется дополнительно аортальный склероз при максимальной скорости на АК менее 2,5 м/с, при этом остальные показатели для диагностики АС не учитываются [22, 167].

Последние десятилетия ознаменовались появлением новых методов мультимодальной визуализации, позволяющих количественно оценить интенсивность кальцификации АК с помощью МСКТ и выраженность фиброзных изменений в миокарде с помощью магнитно-резонансной томографии сердца [22, 45, 167, 222, 363].

К настоящему времени предложена Шкала кальция, рассчитанная по методу Агатсона при оценке кальция во время проведения МСКТ, однако данная шкала разработана только для подтверждения или исключения тяжелого АС, так в случае индекса Агатсона более 3000 у мужчин и более 1600 у женщин – высокая вероятность тяжелого АС, более 2000 у мужчин и 1600 у женщин – вероятен тяжелый АС [22, 167].

## **1.12 Консервативное лечение**

### **1.12.1 Консервативное лечение бicuspidального аортального клапана**

Консервативного лечения БАК не существует, также как в настоящее время нет доказанного этиопатогенетического лечения, способного предотвратить развитие осложнений ВПС: ДВОА или АС [21, 22, 167].

### 1.12.2 Консервативное лечение дилатации грудного отдела аорты: аневризма

Возможности фармакологического лечения ТАА были описаны Shores J. с соавторами еще в 1994 г., продемонстрировали возможности снижения частоты развития аневризмы аорты у пациентов с синдромом Марфана [365]. В данном исследовании было очень много лимитирующих факторов: ограниченный размер выборки пациентов, исследование не было плацебо контролируемым, отсутствовали комбинированные конечные точки. Однако результаты исследования послужили отправной точкой для консервативной терапии всех пациентов с аневризмой аорты, не только пациентов с синдромом Марфана. При этом пациентов с ТАА начали рутинно лечить не только бета-адреноблокаторами, но и в лечении начали активно использовать статины, ингибиторы ангиотензин превращающих ферментов (ИАПФ).

Многообещающими были результаты исследований Dietz H. с соавторами (2011), продемонстрировавшие остановку прогрессирования дилатации аорты не только у мышей, но и у пациентов с синдромом Марфана на фоне лечения ИАПФ [34, 265]. Однако последующие исследования продемонстрировали неоднозначные результаты по эффективности ИАПФ в плане прогрессирования аневризмы аорты [387]. Эффективность бета-адреноблокаторов определялась их возможностью редукции напряжения на аорту за счет снижения частоты сердечных сокращений и снижения АД [156]. К сожалению, в настоящее время существуют абсолютно диаметрально противоположные версии эффективности использования бета-адреноблокаторов у пациентов с аневризмой аорты. Ряд авторов продемонстрировали их эффективность в снижении скорости дилатации аорты [145, 256, 349].

Другие авторы, напротив, не смогли продемонстрировать эффективность бета-адреноблокаторов в замедлении роста аорты, результаты исследований и метаанализов весьма противоречивы [68, 146, 423]. Также не было продемонстрировано различия между частотой возникновения диссекции аорты и необходимостью хирургического лечения из-за продолжающейся дилатации

аорты у пациентов, получающих и не получающих бета-адреноблокаторы [40, 364].

Несмотря на широкое использование бета-адреноблокаторов, клинических исследований их эффективности в лечении пациентов с ДВОА без синдрома Марфана, до сих пор нет. Влияние ИАПФ и антагонистов рецептора ангиотензина II (АРА) у пациентов с ДВОА изучалось намного меньше чем у пациентов с АБОА. Несмотря на общность многих факторов риска развития аневризмы, эти заболевания отличаются не только клиническими проявлениями, но и патогенезом, поэтому полностью экстраполировать результаты исследований у пациентов с АБОА на пациентов с ДВОА невозможно. У пациентов с ДВОА большинство исследований проводилось либо при наличии синдрома Марфана, либо БАК.

В исследовании MARFAN SARTAN было продемонстрировано, что добавление к стандартной терапии лозартана существенно не изменило скорость роста корня аорты за три года наблюдения [273].

Напротив, в исследовании COMPARE, в котором наблюдение длилось восемь лет, было продемонстрировано снижение общей смертности, диссекции аорты, потребности в хирургическом лечении как раз в группе пациентов, получавших лозартан [262]. Учитывая воспалительный патогенез формирования АВОА, в настоящее время активно изучается возможность использования противовоспалительных препаратов, антиоксидантов. Основное воздействие препаратов нацелено на сигнальные пути TGF- $\beta$  и Ang-II [291, 419].

Другим возможным механизмом воздействия лекарственных препаратов является лекарственное торможение деградацией экстрацеллюлярного матрикса и дегенерации меди, в этом плане наиболее перспективными рассматриваются ингибиторы воспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ [137]. Возможность воздействия в рамках противовоспалительного эффекта доксициклина на ММП-9 до сих пор изучается, причем преимущественно у пациентов с АБОА [141, 315], а также на моделях мышей с синдромом Марфана [105].



Считается, что статины ингибируют многие воспалительные процессы через сигнальные пути, которые способствуют формированию и прогрессированию аневризмы аорты. Об этом свидетельствуют снижение уровня активности ММР-9 в тканях пациентов с АБОА на фоне приема статинов [215, 403] и снижение количества активных форм кислорода в зонах скопления моноцитов у больных с ДВОА [343]. Интересно, что эти эффекты, вероятнее всего, возникают из-за мевалонатного пути или пути ГМГ-КоА редуктазы, а не более часто описываемого пути биосинтеза холестерина [271].

В нескольких ранних обсервационных исследованиях было обнаружено снижение роста АБОА у пациентов, принимавших статины [202, 409, 410]. Однако более крупные и более поздние исследования, в которых изучались эти отношения, не смогли воспроизвести эти выводы [15, 32, 62, 297, 387].

К настоящему времени имеются результаты только двух исследований, в которых изучалось влияние приема статинов на ДВОА. В наблюдательном исследовании Stein L.H. с соавторами (2013) также не обнаружили разницы в росте ТАА; тем не менее они наблюдали снижение нежелательных явлений: смерть, диссекция аорты [150].

Кроме того, в другом обсервационном исследовании Angeloni E. с соавторами в 2015 г. наблюдалось снижение темпов роста ДВОА у пациентов, принимавших статины [153]. Несмотря на то, что эти результаты обнадеживают, их следует интерпретировать с осторожностью, учитывая, что полученные выводы сделаны на обсервационных исследованиях, а рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих положительное влияние статинов у данной группы пациентов, не проводилось.

При этом для рандомизированных многоцентровых контролируемых исследований, оценивающих эффективность терапии статинами при ДВОА или АБОА в частности, существуют значимые ограничения, учитывая, что эти препараты сейчас широко распространены, и может быть трудно набрать значительное количество пациентов с аневризмой аорты, которые еще не принимают статины (или нуждаются в них для контроля атеросклероза).

После того, как антитромбоцитарные препараты продемонстрировали способность влиять на синтез ММР-9 [173], у них появилась еще одна область интереса – лечение аневризм аорты. В исследованиях на мышах и крысах было показано, что различные антитромбоцитарные препараты снижали уровни ММР-9, замедляли прогрессирование АБОА и снижали частоту их разрывов [147, 353], в то время как в других нескольких исследованиях сообщалось о более медленном росте АБОА у пациентов, принимавших аспирин [267] или индометацин [456]. Однако три больших исследования не обнаружили положительного эффекта антитромбоцитарной терапии [62, 176, 450]. Кроме того, недавнее клиническое исследование с использованием тикагрелора также не смогло продемонстрировать пользу для пациентов с АБОА [424].

Таким образом, на настоящий момент результатов исследований, доказывающих эффективность антитромбоцитарных препаратов, улучшающих исходы и способных предотвращать дальнейшее прогрессирование дилатации аорты, нет, и требуются дальнейшие исследования в этой области в связи с противоречивыми выводами. К сожалению, многие пациенты с АБОА или ТАА уже принимают, подобно статинам, аспирин или другой антитромбоцитарный препарат, что по аналогии со статинами затрудняет проведение клинических исследований.

В экспериментальных моделях активно исследуется воспалительный каскад, продолжается изучение возможной роли бета-адреноблокаторов, ИАПФ, несмотря на это, в настоящее время продемонстрирована эффективность данных препаратов с ДВОА только на фоне синдрома Марфана. В данный момент продолжается клиническое исследование по эффективности каптоприла по сравнению с ателололом у пациентов с ТАА без синдрома Марфана.

В связи с тем, что известно о влиянии СД 2 типа на развитие как АБОА, так и ТАА [132, 288], в недавних исследованиях начал ставиться вопрос, может ли метформин самостоятельно обеспечивать протективный эффект на развитие аневризмы, тормозить ее прогрессирование [285, 288].

Все исследования этой взаимосвязи до сих пор носили наблюдательный характер, результаты подавляющего большинства выявили пользу перорального приема метформина, в некоторых исследованиях также наблюдалась польза от нескольких других сахароснижающих препаратов [51, 287]. В экспериментальных мышинных моделях и в экспериментах *in vitro* с клетками гладкой мускулатуры аорты человека идентифицировали протективные эффекты к аорте именно у метформина [158, 286, 288].

В настоящее время проводятся клинические исследования для более точного определения роли метформина для пациентов с аневризмой аорты [132, 309, 449].

### **1.12.3 Консервативное лечение аортального стеноза**

Основные группы лекарственных препаратов, используемых у пациентов с АС, аналогичны описанным при лечении аневризм аорты, с тем принципиальным отличием, что у пациентов с АС лекарственных препаратов, способных остановить прогрессирование АС, к настоящему времени не найдено, независимо от этиологии АС.

Несмотря на то, что ранее два крупных рандомизированных исследования продемонстрировали неэффективность терапии статинами по отношению к замедлению прогрессирования АС [149, 239], как было указано выше, ряд генетических исследований подтвердил роль частиц атерогенных липопротеинов, содержащих апоВ, участвующих в самых ранних стадиях кальцификации АК, как микро-, так и макро- [193, 195, 261]. К ним относятся частицы липопротеинов очень низкой плотности, низкой плотности и средней плотности, а также Lp(a). Уменьшение содержания апоВ-содержащих липопротеиновых частиц может оказывать благоприятное воздействие при АС за счет ингибирования минерализации створок, подавления инфильтрации макрофагов, предотвращения трансформации остеобластоподобного фенотипа и уменьшения накопления холестерина створок. Важно отметить, что у пациентов с повышенным уровнем

Lp(a) также наблюдается более быстрое прогрессирование заболевания, что предполагает влияние на прогрессирование и инициацию заболевания [258]. Было показано, что ингибиторы PCSK9 снижают число не-Lp(a) и Lp(a)-содержащих липопротеиновых частиц и в связи с этим могут играть ключевую роль в профилактике АС при условии адекватного тестирования в рандомизированных контролируемых исследованиях пациентов с высоким риском [260, 446].

Влияние ИАПФ у пациентов с АС на суррогатные конечные точки было продемонстрировано в небольшом исследовании [282]. Помимо влияния на АД, ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ИАПФ могут уменьшать профибротические процессы в створках клапана и миокарде у пациентов с АС, тем самым потенциально замедляя сужение клапана и предотвращая, дезадаптивное ремоделирование сердца [282]. В настоящее время исследование по возможности замедления прогрессирования АС и замедления накопления фиброза в миокарде в результате приема АРА продолжаются (рандомизированное клиническое исследование (РКИ) ARBAS, NCT04913870).

Лекарства, воздействующие на глюкозо-инсулиновый гомеостаз, как ингибиторы ДПП4 и тиазолидиндионы, также представляют потенциальную терапию АС. DPP4 выполняет множество биологических функций, включая возможное участие в широком спектре сердечных заболеваний. Эндотелиальная дисфункция в АК может приводить к более высокой экспрессии DPP4, что, в свою очередь, может способствовать остеогенным механизмам в АК [138]. Благоприятное влияние тиазолидиндионов на АК может быть обусловлено способностью этих соединений снижать экспрессию рецептора конечных продуктов гликирования, тем самым оказывая противовоспалительное действие. Однако уровень доказательности гипогликемических препаратов в настоящее время подтверждается только ретроспективными и/или доклиническими исследованиями с ожидаемыми РКИ [139, 351].

Окислительный стресс, частично связанный со снижением экспрессии и активности антиоксидантных ферментов и разобщением синтазы оксида азота,

связан с кальцификацией створок АК [143]. Помимо других последствий, снижается активация растворимой гуанилатциклазы, уменьшается продукция циклического гуанозинмонофосфата и облегчается прокальцинозная передача сигналов. Атацигуат является независимым от оксида азота активатором растворимой гуанилатциклазы с особым сродством к окисленной форме растворимой гуанилатциклазы [407].

Доклинические исследования показывают, что атацигуат уменьшает кальцификацию АК и замедляет прогрессирование дисфункции клапана. Клинические исследования ранней стадии (CAVS [A Study Evaluating the Effects of Ataciguat (HMR1766) on Aortic Valve Calcification]; NCT02481258) также предполагают, что он может замедлять прогрессирование кальцификации АК [27].

Дополнительные многообещающие результаты исследований сосредоточены на изучении пути Notch1, который является явным генетическим драйвером кальцифицирующей болезни АК у людей [302]. Хотя мутации в гене *NOTCH1* достаточно редки, были идентифицированы множественные модификаторы экспрессии белка NOTCH1, которые приводят к признакам, подобным генетической мутации. В частности, длинная некодирующая РНК, *H19* и микроРНК-34а подавляют синтез NOTCH1 на пре- и посттранскрипционных стадиях соответственно [31, 283, 370, 438].

Вероятно, существует множество других РНК, которые влияют на NOTCH1, вследствие потери экспрессии белка NOTCH1 посредством генетической мутации или модификации транскрипции, что приводит к сверхэкспрессии CDH11 интерстициальными клетками АК [31, 321, 438]. Обогащение CDH11 обнаружено у людей с АС [92], его сверхэкспрессия приводит к формированию АС у мышей [91], а генетическое или фармакологическое нацеливание на CDH11 предотвращает кальцифицирующую болезнь АК и АС у мышей с вариантами в гене *NOTCH1* [417].

Полученные данные о связи NOTCH1-CDH11 дают надежду на возможное выявление объединяющей патобиологии АС путем изучения модификаторов экспрессии NOTCH1, а также открытие новых путей потенциальной терапии. К

сожалению, дальнейшая разработка моноклонального антитела к CDH11 была остановлена после того, как не был достигнут первичный результат клинических испытаний фазы 2b для лечения ревматоидного артрита. Таким образом, необходимы новые разработки для влияния на путь NOTCH1-CDH11 или РНК, которые его модифицируют.

Кальцификация является ключевым механизмом, управляющим фазой прогрессирования заболевания, при этом отложения кальция на клапане увеличивают механические и приводят к дальнейшему повреждению клапана, воспалению и кальцификации. Данный порочный круг увеличивает жесткость клапана и формирует еще большую обструкцию отверстия АК [346]. Для того, чтобы разорвать этот порочный круг, в последние годы активно изучаются возможности использования препаратов для лечения остеопороза.

Предполагается, что они будут оказывать свое антикальцифицирующее действие на клапан, сохраняя при этом здоровье костей у пожилых пациентов с АС. Учитывая связь между остеопорозом и усилением кальцификации сердечно-сосудистой системы, была надежда, что препараты для лечения остеопороза могут замедлить прогрессирование АС. Действительно, бисфосфонаты обладают противовоспалительными и гиполипидемическими свойствами. Они также препятствуют дифференцировке миофибробластов внутри АК в остеогенный фенотип, тем самым предотвращая отложение кальция в клапане [346].

Тем не менее результаты недавнего клинического исследования SALTIRE II (Исследование влияния препаратов, используемых для лечения остеопороза, на прогрессирование кальцифицирующего стеноза аорты; NCT02132026) не смогло продемонстрировать влияние алендроната или деносумаба на прогрессирование АС и кальцификации АК. Активность кальцификации АК оценивалась при помощи позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фторидом натрия, прогрессирование кальциевой нагрузки на клапан оценивалось с помощью компьютерной томографии по степени кальцификации АК, а также анализировалась гемодинамика по результатам трансторакальной ЭХО-КГ [148].

Роль витамина K2 для усиления антикальцифицирующих эффектов матричного-Gla белка в настоящее время изучается в исследовании BASIK2 (стеноз двустворчатого аортального клапана и влияние витамина K2 на метаболизм кальция ПЭТ с 18F-фторидом натрия; NCT02917525), в котором также используются те же конечные точки визуализации [75]. К другим потенциальным препаратам, обладающим антикальцифицирующим действием, можно отнести аналоги инозитол фосфата, которые стабилизируют области микрокальцификации и ингибируют кальцификацию сосудов у грызунов и моделей *in vitro* [236].

АГ увеличивает диастолический трансклапанный градиент давления и механическую нагрузку при закрытии клапана, что может привести к повреждению створок, воспалению и дисфункции эндотелия. Соответственно, снижение АД может замедлить прогрессирование АС [220, 222]. Более высокая частота сердечных сокращений в покое также может быть связана с более быстрым прогрессированием АС, что доказывает необходимость урежения ритма как потенциальную терапевтическую мишень [383].

Многообещающими являются омиксные технологии для выявления новых терапевтических мишеней [299]. Кроме того, мета-анализы или ретроспективные исследования больших баз данных с лекарственными препаратами и ЭХО-КГ данными могут предоставить информацию, относительно существующих медицинских методов лечения, связанных с более медленным прогрессированием АС, которые будут проверены в проспективных РКИ.

### **1.13 Показания к оперативному лечению**

Сам по себе ВПС:БАК хирургической коррекции не требует. Однако в случае развития осложнений АВОА или АС существуют определенные показания к оперативному лечению.

### 1.13.1 Показания к оперативному лечению аневризмы грудного отдела аорты

Основные определяющие факторы включают размеры аневризмы, скорость расширения и сопутствующие состояния. Также необходимость хирургического лечения обсуждается при наличии симптоматики или осложнений [21, 24, 163].

В среднем диаметр ТАА увеличивается на 0,7–1,9 мм в год при нормальных размерах аорты, но рост может быть быстрее у пациентов с дилатацией аорты или сопутствующими заболеваниями [157, 306, 463].

Размер аорты является самым сильным предиктором острого аортального синдрома, поэтому пациентам без сопутствующих заболеваний существующие клинические рекомендации предлагают выполнять оперативное вмешательство, когда корень аорты, восходящая аорта или дуга аорты достигают 5,5 см. Это основано на резком повышении риска расслоения аорты, когда восходящая аорта достигает 6 см, а нисходящая аорта достигает 7 см [21, 24, 157, 163, 306, 463, 470].

К факторам, снижающим пороговое значение, относят сопутствующие состояния, более высокую скорость роста (измеряемую тем же методом и превышающую погрешность 3–5 мм/год) и необходимость симультанного хирургического вмешательства, например при протезировании аортального клапана (ПАК) [21, 24, 163].

Пациенты с БАК без значительной дилатации аорты имеют низкий риск расслоения аорты типа А [35, 229], тогда как пациенты с БАК и аневризмой корня аорты, восходящей аорты или их сочетанием имеют уже значительно повышенный риск расслоения аорты [37, 229]. Риск расслоения аорты возрастает с увеличением диаметра аорты, и существуют «критические точки», когда восходящая аорта достигает диаметра от 5,25 см до 5,75 см [207].

Несмотря на известные «критические точки», в настоящее время данных о риске расслоения аорты у пациентов с БАК и диаметром аорты от 5,0 до 5,4 см недостаточно для того, чтобы принять решение о хирургической коррекции ДВОА у пациента с БАК и диаметром аорты от 5,0 до 5,4 см [37, 384].



Также существуют дополнительные факторы риска расслоения аорты, которые могут влиять на время хирургического вмешательства на аорте у пациентов с БАК: семейный анамнез расслоения аорты [381] и быстрый рост аорты  $\geq 0,3$  см/год (при условии одинакового измерения одним и тем же методом). Ранее Oliver J.M. с соавторами (2009) продемонстрировали, что пациенты с БАК и коарктацией аорты имеют повышенный риск расслоения аорты [385]. Однако более поздние исследования не подтвердили, что коарктация является дополнительным фактором диссекции аорты у пациентов с БАК. В частности, Duijnhouwer A. с соавторами, изучив частоту осложнений у 499 пациентов с БАК, из которых 24% также имели коарктацию аорты, не смогли продемонстрировать различия в частоте диссекции аорты между пациентами с коарктацией или без нее [135]. В других исследованиях было продемонстрировано, что повышенный риск осложнений и более быстрый рост аорты наблюдается у пациентов с БАК и с дилатацией корня аорты («корневой фенотип»), доля данной группы пациентов с БАК составляет от 10% до 20% [39, 386]. Поскольку протезирование корня аорты технически более сложная процедура, чем протезирование восходящей аорты, часто используется совместное принятие решений при оценке рисков и преимуществ планового протезирования корня аорты при диаметре аорты  $\geq 5,5$  см [23, 37, 400, 420].

Кроме того, для принятия решения о сроках планового оперативного вмешательства необходимо учитывать не только дополнительные факторы и характеристики пациента, но и хирургический опыт центра [23, 37, 400, 420]. Согласно рекомендациям Американского общества кардиологов (2022), именно сочетание всех этих факторов должна учитывать мультидисциплинарная команда для того, чтобы обсудить возможность и необходимость планового оперативного лечения при размере аорты от 5 до 5,4 см у пациентов с БАК [21].

В последних рекомендациях Американского общества кардиологов 2022 г. абсолютным показанием к хирургическому плановому лечению аневризмы аорты у пациентов с БАК является диаметр аорты  $\geq 5,5$  см [21].

Masri A. с соавторами в 2017 г. опубликовали результаты наблюдения за пациентами с БАК и дилатацией аорты. При сравнении отдаленных результатов лучшие исходы и отсутствие диссекции аорты были продемонстрированы у пациентов с отношением поперечного сечения аорты (в см<sup>2</sup>) к росту (в метрах)  $\geq 10$ , которым была проведена плановая профилактическая пластика аорты, по сравнению с теми, кому плановая пластика не проводилась [35].

Результаты данного исследования, в том числе, легли в обновленные рекомендации Американского общества кардиологов 2022 г., где, кроме диаметра аорты, предлагается рассмотреть возможность использовать соотношение площади поперечного сечения аорты (в см<sup>2</sup>) к росту (в метрах), и если это соотношение  $\geq 10$ , мультидисциплинарной команде предлагается расценивать его как еще один показатель для решения вопроса о времени планового хирургического вмешательства. Сопоставление максимального диаметра корня аорты или восходящего отдела аорты с ростом предсказывает риск расслоения аорты и, следовательно, определяет дополнительные критерии для хирургического лечения, но, учитывая недостаточные данные в обновленных рекомендациях, данный показатель не является строго обязательным для принятия решения о профилактическом хирургическом лечении аневризмы аорты [21].

У пациентов с БАК и показаниями к вмешательству на АК по поводу стеноза или регургитации в отношении степени дилатации аорты, которая требует замены корня аорты, восходящей аорты или того и другого во время ПАК, данные ограничены. Пациентам с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, низким хирургическим риском или с корневым фенотипом и преобладанием аортальной регургитации (АР) может помочь сопутствующая профилактическая пластика аорты, и она должна быть рассмотрена у пациентов с БАК при симультанных операциях и диаметре аорты более 4,5 см [21]. Наоборот, для пациентов с более высоким хирургическим риском, особенно с АС и умеренной ДВОА, риск, сопутствующий пластике аорты, может быть неоправданным [21].

### 1.13.2 Показания к оперативному лечению аортального стеноза

Единственным радикальным методом лечения при формировании гемодинамически значимого тяжелого АС так же, как и у пациентов с аневризмой является хирургический. Основными критериями показаний к оперативному лечению являются гемодинамические характеристики степени тяжести АС и наличия клинических проявлений порока, его симптомности. Появление жалоб у пациентов с тяжелым АС ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом, и всем симптомным пациентам, согласно существующим рекомендациям, показано хирургическое вмешательство в короткие сроки [23, 167]. Единственным исключением являются пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, у которых результаты оценки хирургических рисков вмешательства на АК настолько высоки, что вряд ли хирургическое лечение улучшит их качество жизни или выживаемость после операции. К категории исключения также относятся пациенты, у которых имеются известные сопутствующие заболевания, ассоциированные с выживаемостью < 1 года (например, злокачественные новообразования) [23, 167].

Хирургическая коррекция АС рекомендуется бессимптомным пациентам с тяжелым АС и нарушением функции ЛЖ без других доказанных причин снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ [341]. Вопрос об оперативном лечении бессимптомного тяжелого АС является спорным, и решение о вмешательстве требует тщательной оценки преимуществ и рисков у каждого конкретного пациента. Бессимптомное течение тяжелого АС также является одним из показаний к проведению стресс-эхокардиографии, при появлении симптомов, снижении АД более чем на 20 мм рт.ст., приросте среднего градиента > 20 мм рт.ст. при нагрузке у пациента во время проведения теста обсуждается хирургическое лечение [127, 284].

Предикторами развития симптомов и неблагоприятного прогноза у асимптомных пациентов являются клинические характеристики (более пожилой возраст, факторы риска атеросклероза) и эхокардиографические параметры

(кальцификация клапанов, пиковая скорость трансортального кровотока) [307, 355], ФВ ЛЖ, скорость прогрессирования изменений гемодинамики [355], выраженная гипертрофия ЛЖ [359], индексированный ударный объем [223], объем ЛП [254], глобальная продольная деформация ЛЖ [55, 140, 201] и трехкратное повышение натрийуретического пептида [89, 303]. Раннее вмешательство может быть рассмотрено у асимптомных пациентов с тяжелым АС и одним или несколькими из этих предикторов, если периоперационные риски расценены как низкие. В других случаях бдительная выжидательная тактика является более безопасной и более подходящей. Этой категории пациентов, так же как и пациентам при умеренном и легком АС, рекомендуется регулярное клиническое и эхокардиографическое наблюдение. Исключение составляют симультанные операции на других клапанах или аорто-коронарное шунтирование (АКШ), тогда у пациентов может быть рассмотрена хирургическая коррекция бессимптомного тяжелого и даже умеренного АС [22, 167].

Более сложная задача – определение показаний к оперативному лечению у пациентов с низкоградиентным АС. В первую очередь, необходимо доказать, что у пациента истинный низкопоточковый низкоградиентный АС, и только после этого решать вопрос о необходимости и сроках оперативного вмешательства. Согласно существующим публикациям, функция ЛЖ у данной категории пациентов обычно улучшается после хирургического вмешательства, что обусловлено механизмом снижения ФВ при тяжелом АС, когда снижение ФВ в основном вызвано чрезмерной постнагрузкой [216, 338, 354]. Несмотря на то, что у пациентов без сократительного резерва регистрируется повышенная процедурная смертность, транскатетерная имплантация АК и ПАК улучшают фракцию выброса и клинические исходы и в этой группе пациентов [270, 338, 342]. При принятии решений о хирургическом лечении для таких пациентов следует учитывать сопутствующие заболевания, степень кальцификации клапана, выраженность ИБС и возможность реваскуляризации.

Однако если снижение ФВ ЛЖ обусловлено сопутствующей кардиомиопатией, миокардитом или образованием постинфарктного рубца, увеличение ФВ маловероятно.

Хирургическое вмешательство рекомендуется, когда тяжелый АС подтверждается стресс-ЭХО-КГ [167, 270], в то время как пациенты с псевдотяжелым АС должны получать стандартное лечение сердечной недостаточности [12, 115, 162, 167, 342].

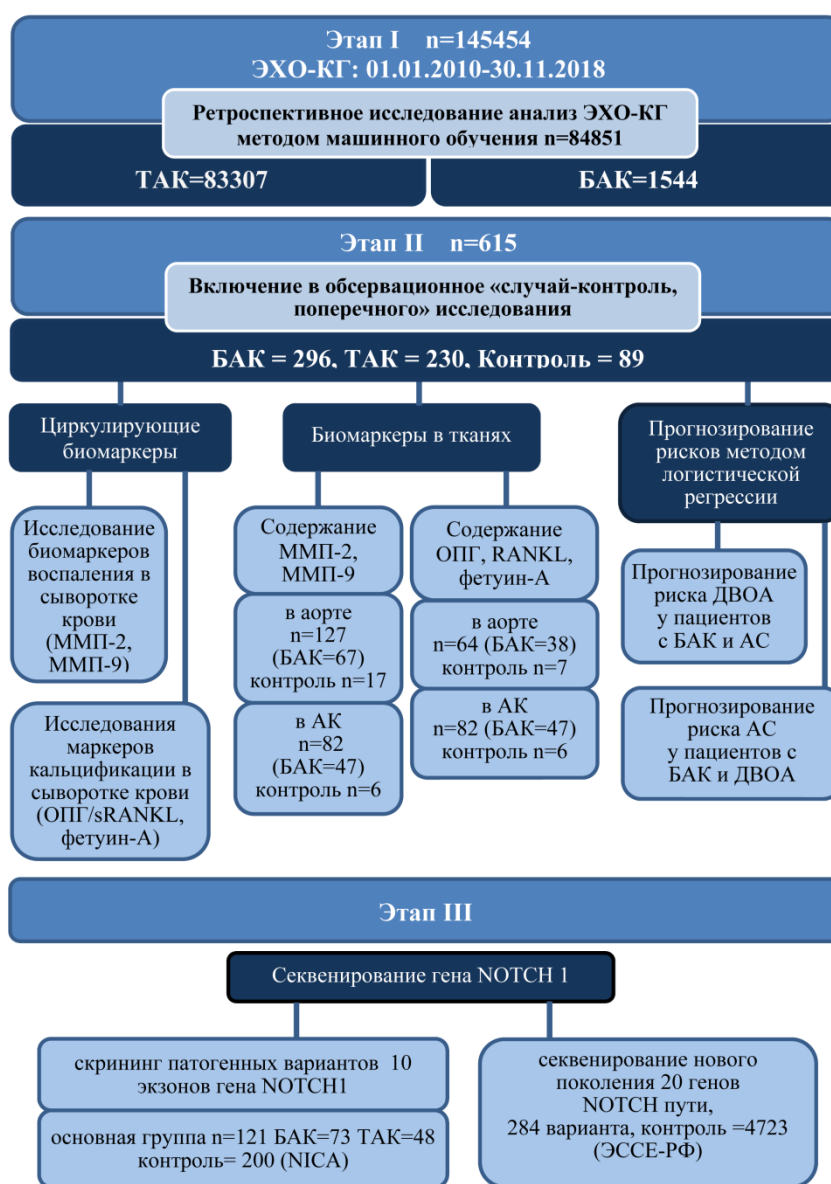
Наличие БАК у пациентов с АС не является дополнительным показанием, определяющим сроки хирургического лечения, но, учитывая анатомические особенности, может повлиять на выбор метода хирургического лечения, т.к. БАК до сих пор является относительным противопоказанием для выполнения транскатетерной имплантации АК [22, 167].

Таким образом, в связи с распространенностью заболеваний, наличием частых осложнений и высокой частоты летальных исходов без хирургического лечения, актуальность изучения течения АС и дилатации аорты не вызывает сомнений. Несмотря на существенный прогресс в инструментальных методах диагностики и хирургических методах лечения АС и ДВОА по сей день ассоциируется с высокой смертностью и заболеваемостью, в связи, с чем являются одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Согласно существующим рекомендациям, единственным биомаркером определяющим декомпенсацию пациента с тяжелым АС является натрийуретический пептид, вклад остальных биомаркеров как в прогноз пациентов с АС, так и с ДВОА находится на стадии обсуждения. Различия в течение АС и ДВОА у пациентов в зависимости от типа клапана связаны в основном с генетическими и гемодинамическими факторами. Однако факторы риска развития АС и ДВОА в существующих рекомендациях указаны для общей популяции, не зависимо от типа клапана. Кроме того, несмотря на длительное изучение АС и дилатации аорты, в том числе в зависимости от типа клапана этиопатогенетического консервативного лечения до сих пор нет, летальность от осложнений у пациентов с БАК остается высокой, диагностика остается

несвоевременной и не точной, что обуславливает негативные исходы у данной категории пациентов и требует поиска и изучения новых более ранних маркеров осложнений у пациентов с БАК и внесение изменений в диагностический поиск, для улучшения исходов. Получение новых данных об особенностях клинического течения факторов риска, генетических и молекулярных механизмах развития АС и ДВОА у пациентов с БАК помогут определить персонализированный подход в тактике ведения пациентов, что в дальнейшем может быть основной для поиска и подбора таргетных методов лечения.

## Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол №181 от 16 октября 2013 г.). Общий дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.



АК – аортальный клапан, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ММП – матриксная металлопротеиназа, ОПГ – остеопротегерин, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 2.1 – Общий дизайн исследования

## 2.1 Клиническое исследование

### 2.1.1 Общая характеристика обследованных групп и дизайн исследования

Для анализа типа АК и встречаемости БАК среди пациентов с АС и расширением восходящего отдела аорты ретроспективно проанализирована база данных ЭХО-КГ исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Эта база данных включала результаты 145454 ЭХО-КГ исследований амбулаторных и госпитализированных пациентов, которые наблюдались и проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2010 г. по ноябрь 2018 г. Обработка данных проходила с применением методов распознавания естественного языка, дата майнинга, оригинальные методы обработки были использованы для извлечения характеристик БАК и ТАК из электронных медицинских карт, включая анамнез, эпикриз и результаты инструментальных тестов.

Данные были разделены на обучающую и тестовую выборку для кросс-валидации, каждый эксперимент проводился в условиях стратифицированной 5-кратной перекрестной проверки-валидации (т.е. случайным образом 80% пациентов использовались для обучения и 20% для тестирования, соотношения целевых классов в сгибах сохранялись). Для расчета важности признака применен алгоритм случайного леса (random forest). Алгоритм реализован с использованием Python 3.6.3 и библиотеки scikit-learn 0.19.1 (<https://scikit-learn.org/stable/> (по состоянию на 12 мая 2022 г.)). В качестве дополнительной оценки производительности использовали площадь под ROC-кривой (AUC). Все измерения проводились отдельно для каждого набора данных и для каждого значения параметра модели, чтобы определить лучшие параметры для классификаторов, а также оптимальную предварительную обработку данных. Выполнена оптимизация гиперпараметров и получены результаты на основе настройки гиперпараметров. Применялась техника автобалансировки весов которая обычно применяется в выборках с разным количеством наблюдений в



классах. Эксперименты проводились с пакетами Python 3: scikit-learn [317] и Catboost [101] для реализации моделей машинного обучения, seaborn [465] и matplotlib [218] для визуализации данных, smote [406] для балансировки набора данных.

В зависимости от этапов проведенной работы использовали следующие критерии включения и невключения пациентов в исследование:

На первом этапе ретроспективного исследования определены следующие критерии включения:

А. Отметка в электронной базе данных о наличии подписанного информированного согласия на обработку персональных данных;

Б. Пациент из базы данных ЭХО-КГ, лечение началось после 1 января 2010 г. и закончилось до 30 ноября 2018 г.;

В. Диаметр аорты в области синусов и/или восходящем отделе  $\geq 40$  мм и/или скорость потока на АК  $\geq 2$  м/с по результатам ЭХО-КГ исследования;

Г. У пациентов, которым выполнялось ЭХО-КГ более одного раза в течение этого периода времени, в исследование были включены только первые результаты верифицированной дилатации аорты или АС;

Д. возраст  $\geq 18$  лет.

Критерии невключения:

А. Пациенты, лечение которых началось до 1 января 2010 г. или закончилось после 30 ноября 2018 г.;

Б. Пациенты, у которых не было полного набора данных в электронной базе.

На втором этапе поперечного исследования «случай-контроль» критериями включения служили:

А. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;

Б. Диаметр аорты в области синусов и/или восходящем отделе  $\geq 40$  мм и/или скорость потока на АК  $\geq 2$  м/с по результатам ЭХО-КГ исследования;

В. Мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет.

Критерии не включения:

- А. Онкологические заболевания;
- Б. Расслоение аорты любого типа и характера;
- В. Синдромные формы АВОА (пациенты с синдромами Марфана, Элерса-Данлоса, Тернера, Нунана);
- Г. ИЭ на момент включения;
- Д. ХРБС на момент включения;
- Е. Пациенты после хирургического лечения аорты и АК;
- Ж. Почечная и/или печеночная недостаточность;
- З. Беременность или ранний послеродовой период с сохраненной лактацией;
- И. Отказ пациента от участия в исследовании.

На первом этапе сбора данных по каждому наблюдению внесены структурированные параметры в табличную форму, морфометрические, объективные, лабораторные и инструментальные данные пациентов.

Основными данными для анализа были возраст, пол, наличие или отсутствие сопутствующей патологии (СД, АГ, ожирения, анемии, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, атеросклероза, аритмии, дислипидемии), наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем). Вышеописанные факторы фиксировали в структурированном бинарном виде (0, 1) в табличном формате. Также были внесены показатели ЭХО-КГ исследования.

В этом анализе были рассмотрены следующие схемы приема лекарств: все антигипертензивные средства, включая ИАПФ, АРА, блокатор кальциевых каналов, бета-адреноблокатор, диуретики, антиагреганты (включая аспирин, клопидогрель), нитраты, гиполипидемические средства (ингибитор HMG-CoA редуктазы [статины]) и другие препараты для лечения отдельных сопутствующих заболеваний. Для каждого препарата учитывался только факт наличия его в рекомендациях и анамнезе. Общая доза и режим приема лекарственных средств не были учтены в этом исследовании.

Набор данных содержал 50 предикторов и 2 функции со следующими значениями: 1 для пациентов с дилатацией ВОА и 0 для пациентов без дилатации ВОА; а также 1 для пациентов с АС и 0 для пациентов без АС.

В результате для ретроспективного анализа были включены 84851 клинических случаев, которые соответствовали критериям включения и исключения. Из 50 предикторов в итоге были включены 26 предикторов, вся терапия была проанализирована по двум группам: антигипертензивная и гиполипидемическая.

На втором этапе поперечного исследования у всех пациентов после подписания информированного согласия проводились анкетирование, объективный осмотр, включающий оценку антропометрических данных, ЭХО-КГ и запланированные лабораторные исследования. За время исследования 327 пациентам, согласно существующим рекомендациям [29, 163, 165, 203], выполнено ПАК либо протезирование аорты, либо их сочетание, у 180 пациентов во время проведения оперативного вмешательства проводился забор биологического материала для дальнейшего анализа содержания маркеров кальцификации и матриксных металлопротеиназ 2, 9 типов в тканях, впоследствии проанализирован 171 образец биопсийного материала пациентов и 27 доноров, из них 6 образцов клапанного материала. Для уточнения причины АС дополнительно проводился ретроспективный анализ результатов гистологического исследования 679 пациентов с АС из существующего регистра пациентов с различной степенью тяжести аортального стеноза (РАС).

### **2.1.2 Верификация сопутствующих заболеваний и состояний**

У пациентов, включенных в первую группу, все сопутствующие заболевания анализировались согласно диагнозам, указанным в электронной истории болезни. Пациентам второй подгруппы все сопутствующие заболевания кодировались на основании действующих клинических рекомендаций как Европейского, так и Российского общества кардиологов на момент включения пациентов (с

коррекцией в случае изменений в действующих клинических рекомендациях, одобренных Научно-практическим советом Минздрава России от 2020 г. к моменту заключительного анализа настоящей работы).

Диагноз АГ верифицировался на основании регистрации повышения АД, измеренного в медицинском учреждении, выше 140 и/или 90 мм рт. ст. во время двух разных визитов в медицинское учреждение, за исключением тяжелой АГ (АГ 3-й степени, особенно у пациентов высокого риска) и/или повышения АД при измерении вне медицинского учреждения (по данным СМАД и/или ДМАД) [1, 170, 171].

Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставлялся на основании клинической симптоматики/ЭХО-КГ картины, и анализировались два варианта классификации. Первый вариант по фракции выброса ЛЖ:

- ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СНнФВ)
- ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ)
- ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ)

Второй вариант по функциональному классу, согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA):

- I ФК. Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

- II ФК. Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

- III ФК. Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

- IV ФК. Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности [12, 161, 162].

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) верифицировался на основании совокупности жалоб (клиника стенокардии), данных анамнеза (факторы сердечно-сосудистого риска, перенесенного ИМ, наличия постинфарктного кардиосклероза), выявления с помощью диагностических методов обследования скрытой коронарной недостаточности (ишемии), результатов коронарографии [9, 160, 164].

Диагноз гиперлипидемии (ГЛП) выставлялся на основании повышения липопротеидов низкой плотности более 3 ммоль/л у пациентов, не получающих гиполипидемическую терапию, и у всех пациентов, получающих гиполипидемическую терапию. Оценка эффективности гиполипидемической терапии проводилась в зависимости от категории риска [168, 169].

## **2.2 Методы клинического исследования**

### **2.2.1 Инструментальные методы исследования**

#### **Трансторакальная эхокардиография**

Трансторакальное ЭХО-КГ исследование проводилось всем пациентам основной и контрольной группы второго наблюдательного этапа на одном аппарате Vivid 7 (GE, США) врачом функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России по стандартному протоколу для подтверждения наличия у них АС и/или ДВОА. У пациентов первого этапа анализировались результаты трансторакального ЭХО-КГ исследования, проводившегося различными специалистами функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России на различных аппаратах. Дилатация восходящего отдела аорты определялась как увеличение ее диаметра > 40 мм, независимо от площади поверхности тела [14, 36, 41], либо > 2,77 мм\м<sup>2</sup> для

людей низкого роста, который чаще всего ассоциируется с пациентами, у которых диагностирован БАК. Измерение диаметра аорты выполнялось в конце диастолы и от внутреннего к внутреннему краю. АС верифицировался также по данным ЭХО-КГ при увеличении скорости на АК более 2 м/с [24, 29, 77, 203, 378]. Оценка выраженности стеноза, определение максимальной скорости на АК и среднего градиента на АК проводились с помощью постоянно - волновой доплерографии. Площадь открытия АК определялась как расчетным способом по уравнению непрерывности потока, так и измерялась планиметрически. В связи с этим основными критериями включения пациентов в исследование была пиковая скорость на АК ( $V_{max}$ ) более 2,0 м/с и/или дилатации аорты более 40 мм. Всем пациентам определялись скорость на АК, средний и максимальный градиент на АК, площадь отверстия АК, диаметр аорты в области синусов и в восходящем отделе аорты, согласно существующим рекомендациям [29, 77, 163, 361, 378].

### **Мультиспиральная компьютерная томография**

Согласно существующим рекомендациям, всем включенным во II этап исследования пациентам с дилатацией аорты более 40мм для подтверждения диагноза, исключения аневризмы в других отделах аорты и исключения диссекции аорты проводилась МСКТ грудного и брюшного отделов с внутривенным контрастированием (контраст-омнипак) и ЭКГ синхронизацией на аппарате Siemens Somatom Definition flash 128 (Германия), согласно стандартному протоколу [24, 163].

### **2.2.2 Лабораторные исследования**

Лабораторные исследования с оценкой модифицируемых факторов риска развития дилатации аорты и АС проводились в условиях клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Для этих целей в сыворотке крови анализировались следующие показатели: липидный спектр, глюкоза, С-реактивный белок (СРБ), ММП 9 и 2 типов, TIMP-1, ОПГ, sRANKL, фетуин-А.

На втором этапе обсервационного исследования проводился забор периферической венозной крови утром натощак у пациентов основной и контрольной групп во время первого визита после подписания информированного согласия. Через 30 минут после взятия крови пробирки для получения сыворотки центрифугировались при 2000g в течение 10 минут, отделяемая сыворотка замораживалась и хранилась при температуре  $-70^{\circ}$ .

### **Иммуноферментный анализ**

В сыворотке крови при помощи наборов для иммуноферментного анализа определялись концентрации ММП-9 типа («Quantikine®», R&D Systems, США), ММП-2 типа (SEA100Hu ELISA «Cloud-Clone Corp», США), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) («Quantikine®», R&D Systems, США), концентрация ОПГ (BI-20403 Biomedica Osteoprotegerin), концентрация sRANKL (BI-20462 Biomedica sRANKL), концентрация фетуина-А (RD191037100 Human Fetuin-A ELISA BioVendor).

Все показатели определены методом ручного планшетного иммуноферментного анализа с детекцией на планшетном ридере «BioRad 690».

Фетуин-А – погрешность при определении внутри набора (Within-run) составляет 2,9% в сыворотке крови; при определении в разных наборах (In-between-run) — 4,7% в сыворотке крови.

ОПГ – погрешность при определении внутри набора (Within-run) составляет менее 3% в сыворотке крови; при определении в разных наборах (In-between-run) – менее 5% в сыворотке крови.

sRANKL – погрешность при определении внутри набора (Within-run) составляет менее 3% в сыворотке крови; при определении в разных наборах (In-between-run) – менее 5% в сыворотке крови.

ММП-9 – погрешность при определении внутри набора (Within-run) составляет менее 2,9% в сыворотке крови; при определении в разных наборах (In-between-run) – менее 7,9% в сыворотке крови.

ММП-2 – погрешность при определении внутри набора (Within-run) составляет менее 10% в сыворотке крови; при определении в разных наборах (In-between-run) – менее 12% в сыворотке крови.

ТИМР-1 – погрешность при определении внутри набора (Within-run) составляет менее 5% в сыворотке крови; при определении в разных наборах (In-between-run) – менее 4,9% в сыворотке крови.

Исследование липидного спектра (концентрация общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), определение уровня глюкозы, креатинина, трансаминаз в периферической крови осуществлялось с помощью стандартных наборов фирмы «Abbott Clinical Chemistry». При этом ОХС и ТГ определяли на автоматическом анализаторе энзиматическим методом, а ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП – хромогенным методом. Сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) определялся на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400+» турбидиметрическим методом.

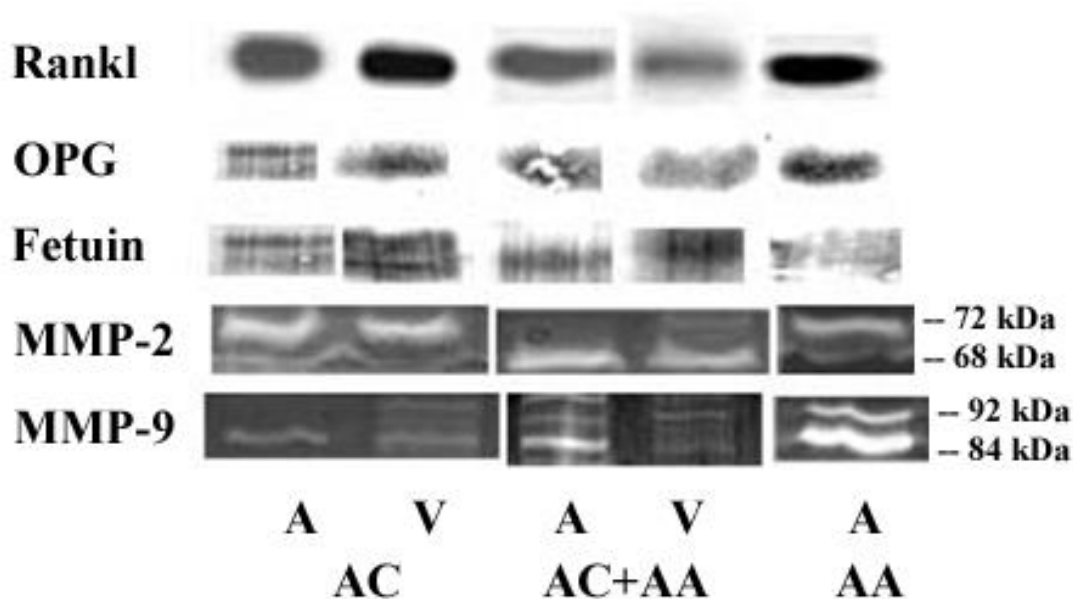
### **2.2.3 Патоморфологическое исследование**

Показания к ПАК, оперативному лечению аневризмы аорты, коронароангиографии определялись согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (ЕКО) [160, 163, 165, 167].

Гистологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России включенным в исследование прооперированным пациентам. В зависимости от основной нозологии у пациентов основной группы анализировались либо створки АК, и/либо иссеченные во время операции участки аневризмы аорты. В качестве



контрольной группы использовали ткань доноров. Проводилась микроскопия парафиновых срезов материала, окрашенных гематоксилином-эозином, и по Ван Гизону с эластикой. Для проведения определения активности и содержания ММП-2 и ММП-9, ОПГ, фетуина-А и RANKL в тканях, биопсийный материал до проведения исследования помещался в жидкий азот. В гомогенатах ткани АК и аорты содержание ОПГ, RANKL, фетуина-А, ММП-2 и -9 в биоптатах определяли методом вестерн блоттинга (Рисунок 2.2).



А – аорта, АА – пациенты с диагнозом аневризма аорты, АС – пациенты с диагнозом аортальный стеноз, АС + АА – пациенты с сочетанием аневризмы аорты и аортальным стенозом, ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, ОПГ – остеопротегерин, Rankl – лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В, V – аортальный клапан

Рисунок 2.2 – Исследование содержания матриксной металлопротеиназы-2 типа и матриксной металлопротеиназы-9 типа, остеопротегерина, фетуина-А и RANKL в стенке аорты и аортальном клапане методом иммуноблоттинга

Перед исследованием фрагменты аорты размером  $0,5 \times 1,0$  см и створок клапана размером  $0,5 \times 0,5$  см размораживали, промывали в ледяном буфере TBS ( $0,15$  М NaCl,  $0,05$  М трис-HCl, pH 7,4, содержащем  $0,01\%$  азиды натрия), гомогенизировали в  $500$  мкл этого же буфера и центрифугировали. Супернатант немедленно использовали для анализа. Содержание белка в супернатанте для стандартизации проб определяли методом Брэдфорда [87].

Активность ММП в супернатанте определяли методом зимографии на желатине [331] в собственной модификации [5]. Гель (10 % акриламида) содержал 0,5 г/мл желатина. Пробы наносили в количестве, соответствующем 10 мкг белка на дорожку. Для выявления положения зон, соответствующих ММП-2 и ММП-9, в качестве маркера использовали среду, кондиционированную фибробластами линии НТ-1080 [331]. Активность ММП-2 и ММП-9 выражалась в условных единицах (у.е.), принятых в программе QuantiScan (произведение количества окрашенных пикселей на интенсивность окраски).

Подготовку проб для вестерн-блоттинга проводили по способу Лэммли [252]. Электрофорез проводили на 10% полиакриламидном геле (ПААГ), пробы наносили в количестве, соответствующем 20 мкг белка на дорожку. Пробы готовили с 3-кратным буфером по Лэммли (проба: буфер – 3 : 1), нагревая в течение 5 минут при 100°C. В лунки геля наносили по 20 мкл пробы. Электрофорез проводили в электрофоретической системе Mini-PROTEAN TetraCell (BioRad) при переменном напряжении и постоянной силе тока 10-20 мА/гель.

После проведения электрофореза белки переносили с геля на нитроцеллюлозную мембрану (Hybond-C extra, Amersham) в системе для «мокрого переноса» Mini Trans-Blot Cell (BioRad). Перенос проводился в течение ночи при постоянном напряжении 30 В и переменном токе. После чего мембраны промывали раствором TBS (фосфатный солевой буфер, содержащий Tween-20) при комнатной температуре и инкубировали в течение 1 часа в блокирующем буфере, содержащем T-PBS и 5% обезжиренное молоко. Затем мембрану инкубировали в течение ночи с первыми антителами против исследуемого белка (разведение согласно рекомендациям производителей) при + 4°C. Далее мембрану инкубировали в блокирующем буфере со вторичными антителами к IgG, конъюгированными с щелочной фосфатазой в течение 45 минут при комнатной температуре, после чего окрашенные полосы выявляли с помощью субстрата BCIP/NBT (Sigma, Germany). После проявления окраски мембрану отмывали от вторичных антител в T-PBS и PBS, проводили детектирование связавшихся

антител с помощью субстрата BCIP/NBT. После промывки мембрану и гели сканировали и полученные изображения анализировали с помощью программы Quantiscan для проведения денситометрии окрашенных белковых пятен. Изменения в уровне исследуемых белков рассчитывалось с использованием нормализации по белку GAPDH. Концентрация анализируемых белков выражалась в условных единицах (у.е.).

В качестве первых антител использовали моноклональные антитела к остеопротегерину (98A1071, Thermo Fisher Scientific, USA) и моноклональные антитела к RANKL (sc-377079, Santa Cruz Biotechnology, Europe), антитела к фетуину-А человека, каталожный номер sc-133146, производитель Santa Cruz, антитела к ММП-2 (Millipore, MAB13407) и к ММП-9 (Millipore, MAB13416), в качестве вторых – антитела, меченные щелочной фосфатазой (Sigma, A3562 или Sigma, A3687). Применяемые антитела для нормализации: антитела к GAPDH, каталожный номер sc-47724, производитель Santa Cruz.

#### **2.2.4 Скрининг патогенных вариантов в гене *NOTCH1***

Для скрининга патогенных вариантов в гене *NOTCH1* на первом этапе генетического анализа применялась стратегия целевого скрининга, исследованы 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*, ранее выявленных у пациентов с ВПС, ДВОА и АС [302].

Геномная ДНК как для первого этапа, так и для секвенирования нового поколения была выделена из периферической крови с использованием набора реагентов FlexiGene DNA purification Kit (Qiagen, GmbH, Hilden, Germany) в соответствии с инструкцией производителя, с дополнительной обработкой РНКазой (Qiagen, США). Затем проводилась рестрикция ферментами, качество проведенной рестрикции оценивали с помощью капиллярного биоанализатора (Agilent, США) и набора для высокоточного определения количества ДНК High Sensitivity DNA assay (Agilent, США).

Амплификация экзонов 10, 11, 12, 13, 20, 23, 24, 29, 30 и 34 проводилась с использованием праймеров (Таблица 2.1), выбранных на основе ранее опубликованных статей о причастности гена *NOTCH1* к развитию ВПС, в том числе у пациентов с БАК, ДВОА и/или АС [322, 326, 327].

Скрининг мутаций в исследуемой и контрольной группах проведен путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов на капиллярном секвенаторе ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) с использованием BigDye Terminator v3.1 mix (Applied Biosystems). Полученные последовательности проанализированы и приведены в соответствие с помощью программного обеспечения BioEdit и Geneious. Для сравнительного анализа ДНК использовали эталонные последовательности *NOTCH1* из соответствующей базы данных секвенированных геномов (GeneBank Accession Количество NM\_017617.3 из NCBI). Оценка патогенности несинонимических однонуклеотидных вариантов в человеческом гене *NOTCH1* выполнена с использованием базы данных dbNSFP [128]. Для аннотации использовали параметр MetaSVM\_pred, основанный на расчетах 10 отдельных методов: SIFT, PolyPhen-2 HDIV, PolyPhen-2 HVAR, GERP++, MutationTaster, Mutation Assessor, FATHMM, LRT, SiPhy и PhyloP.

В контрольную группу для генетического анализа были включены 200 участников клинического исследования NICA, не имевших структурных внутрисердечных аномалий по данным ЭХО-КГ исследования, в том числе без ВПС:БАК, АС и /или дилатации аорты [357].

Таблица 2.1 – Перечень праймеров для амплификации экзонов гена *NOTCH1*

№ п/п	Название праймера	Какой экзон гена Notch1 (NG_007458.1) амплифицируют	Последовательность праймера (в направлении 5'-3')	Длина ампликона (п.н.)
1	Notch1 10 F	Экзон 10	AGAGCTGGAGCTGGCTGAG	347
2	Notch1 10 R		CCGCCAGTCCTAAGTCTTCC	
3	Notch1 11 F	Экзон 11 Экзон 12	CCGCCAGTCCTAAGTCTTCC	679
4	Notch1 11 R		CTCTGACCGGAGACAAGAGG	
5	Notch1 12 F	Экзон 13	GACAGGGAAATCGAGGTTGA	442
6	Notch1 12 R		TCTGACTGAGGACCCAGAGG	
7	Notch1 20 F	Экзон 23 Экзон 24	CCTTGACACCTGCCTCTCC	700
8	Notch1 20 R		AGGGTGAGGAGGAGGATGA	
9	Notch1 20(2) F	Экзон 20	TGGCAGATGTGCGTTCTGAG	618
10	Notch1 20(2) R		AGCAGGTTACCTTGTCGCTG	
11	Notch1 25 F	Экзон 29 Экзон 30	ATCCTCACCGGGAGTCTG	585
12	Notch1 25 R		AAGCTCTCACCCCAATTCT	
13	Notch1 28 F	Экзон 34	GCTTCCTCTGGTGATGGAAC	613
14	Notch1 28 R		CATCCCAGGCAGGTGGTT	
15	Notch1 29 F		ATGGCTACCTGTCAGACGTG	693
16	Notch1 29 R		GCTCTCCACTCAGGAAGCTC	
17	Notch1 30/30-1 F		ACATCCAGCAGCAGCAAAG	360
18	Notch1 30/30-1 R		ACCACTGGTCAGGGGACTC	
19	Notch1 30-1/30 F		CACAGCTACTCCTCGCCTGT	428
20	Notch1 30-1/30 R		CTGGGGCCAGATAAAACAGT	
21	Notch1 31 F		CAGAGGAGCCTTTTTAAAACACA	600
22	Notch1 31 R		TCCGAGAACACATTTTCACAA	
23	Notch1 32 F		TGCCATGTGTTTTAGATGGTTT	700
24	Notch1 32 R		CACTGGCATGACACACAACA	

Примечание: П.н. – пар нуклеотидов; F – прямой праймер; R – обратный праймер

### 2.2.5 Секвенирование нового поколения

После выделения ДНК дальнейшую амплификацию для приготовления финальных библиотек перед секвенированием проводили при помощи высокоточной полимеразы Herculase II Fusion (Agilent, США). Очистку продуктов рестрикции и амплификации проводили с использованием набора адсорбционных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, США). Концентрацию амплифицированных библиотек определяли при помощи биоанализатора 2100 (Agilent, США) и набора для высокоточного определения количества ДНК High Sensitivity DNA assay (Agilent, США). Созданные библиотеки с индивидуальными баркодами в дальнейшем объединяли в равных количествах в концентрации 8 пМ. Секвенирование (3 запуска по 250 прочтений) производили на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов версии 3. Данные, полученные в виде VCF-файлов, аннотировали с использованием программного обеспечения Annovar. В качестве референсных баз данных для определения частот редких генетических вариантов использовали базу данных GnomAD. Полный список исследуемых генов представлен в Таблице 2.2. Последовательности генов определяли в соответствии с международными базами данных RefSeq, Ensembl, CCDS, Gencode, VEGA, SNP, CytoBand. После нескольких фильтров было отобрано 284 варианта. Список генов, включенных в целевую панель для анализа генетических вариантов методом секвенирования нового поколения, представлен в Таблице 2.2.

Последовательности белков и доменная организация были получены из базы данных Uniprot [448]. Прогнозирование эффекта и функции миссенс-вариантов в генах человека оценивали на основе значений патогенности трех методов (REVEL, VEST4, ClinPred), полученных из базы данных dbNSFP [129]. Пороговое значение патогенности равнялось 0,5, выше него миссенс-вариант считался болезнетворным, а ниже – нейтральным. Каждый домен в данном белке был пронумерован в соответствии с порядком его появления в структуре белка. Поиск гомологичных последовательностей был выполнен с применением

BLASTP [67] и базы данных UniProt/SwissProt. Множественное выравнивание белковых последовательностей выполнено с помощью программы T-Coffee [324] и визуализировано в Jalview 2.8.2 [243]. Для каждой позиции был рассчитан показатель консервативности, который варьируется от 0 (неконсервативная позиция) до 10 (высококонсервативная позиция). Консервативность позиции с идентичными аминокислотными остатками среди гомологов равнялась 11.

Известные трехмерные структуры белковых доменов были взяты из банка данных белков Protein Data Bank (PDB) [434]. Если в базе данных отсутствовала трехмерная структура, мы выбирали модель структуры белка, предсказанную с помощью AlphaFold2 [211].

Таблица 2.2 – Локализация и показатели покрытия генов, включенных в генетическую панель анализа секвенирования нового поколения

Ген	Номенклатура гена	GRCh19. Локализация	GRCh38.p14 Хромосомная позиция	Размер	Покрытие гена (%)
DVL2	ENSG00000004975.7	chr17:7128660 – 7140414	chr17:7225341 – 7237095	11755	99.57
DTX2	ENSG000000091073.15	chr7:76088443 – 76135312	chr7:76459126 – 76505995	46870	93.30
MFNG	ENSG00000100060.13	chr22:37865101 – 37884989	chr22:37469063 – 37488951	19889	99.09
NUMBL	ENSG00000105245.5	chr19:41172596 – 41199427	chr19:40666691 – 40693522	26832	95.74
LFNG	ENSG00000106003.8	chr7:2549613 – 2568811	chr7:2509979 – 529177	19199	97.09
DVL1	ENSG00000107404.13	chr1:1270656 – 1287280	chr1:1335276 – 351900	16625	88.60
DTX4	ENSG00000110042.3	chr11:58936353 – 58976060	chr11:59168880 – 59208587	39708	99.86
APH1A	ENSG00000117362.8	chr1:150237804 – 150244530	chr1:150265404 – 150272127	6727	95.69
DTX1	ENSG00000135144.3	chr12:113491964 – 113535833	chr12:113054159 – 113098028	43870	98.79
APH1B	ENSG00000138613.9	chr15:63565667 – 63601325	chr15:63273468 – 63309126	35659	97.57
NOTCH1	ENSG00000148400.9	chr9:139388896 – 139442864	chr9:136494444 – 136548412	53969	98.83
ADAM17	ENSG00000151694.8	chr2:9628615 – 9698471	chr2:9488486 – 9558342	69857	94.63

Ген	Номенклатура гена	GRCh19. Локализация	GRCh38.p14 Хромосомная позиция	Размер	Покрытие гена (%)
DVL3	ENSG00000161202.13	chr3:183870626 – 183891398	chr3:184152838 – 184173610	20773	97.75
NCSTN	ENSG00000162736.11	chr1:160310512 – 160328742	chr1:160340722 – 160358952	18231	99.81
DTX3L	ENSG00000163840.5	chr3:122280535 – 122294050	chr3:122561688 – 122575203	13516	96.85
ILK	ENSG00000166333.9	chr11:6622411 – 6632102	chr11:6601181 – 6610871	6013	99.95
RFNG	ENSG00000169733.7	chr17:80005778 – 80012257	chr17:82047902 – 82054381	6480	99.94
DTX3	ENSG00000178498.11	chr12:57995855 – 58003587	chr12:57602072 – 57609804	7733	99.62
NOTCH4	ENSG00000204301.5	chr6:32162620 – 32194394	chr6:32194843 – 32226617	31775	92.53
PSENN	ENSG00000205155.3	chr19:36233465 – 36237911	chr19:35742564 – 35747010	4447	93.55

### 2.3 Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием нескольких программ. Интерпретация полученных результатов и статистический анализ проведены с использованием современных методов статистической обработки информации и анализа. С помощью машинного обучения и сверточных нейронных сетей (CNN) из медицинской информационной системы (МИС) ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России были извлечены и факторизированы необходимые медицинские данные пациентов с ДВОА и АС. Данные из МИС были преобразованы алгоритмом в парадигме MapReduce для моделей факторизации и обучения. С помощью машинного обучения методом случайного леса (random forest) были отобраны наиболее важные признаки (feature importance), ассоциирующиеся с АС и ДВОА.

Статистический анализ, включающий обработку клинической характеристики пациентов анализируемых групп, проведен с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Поскольку распределение практически всех количественных показателей



оказалось далеким от нормального, в подавляющем большинстве случаев характеристики подгрупп представлены в виде медианы  $M_e$  и квартилей (25 и 75 процентиля, Q1-Q3). Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовались непараметрические критерии U-тест по методу Манна-Уитни и H-тест по Краскелу-Уоллису, в случае нормального распределения признака дескриптивные статистики представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее и  $m$  – средняя арифметическая ошибка, в данном случае для выявления статистической значимости различий между подгруппами по количественным показателям использован t-критерий Стьюдента. Для качественных показателей использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза [232, 253].

В связи со значимыми возрастными различиями в изучаемых группах, проводился дополнительный анализ данных с использованием Python и библиотек pandas и statsmodels для коррекции анализируемых факторов по возрасту. Была применена модель регрессии методом наименьших квадратов (OLS), исключая возраст как независимую переменную.

Также в анализе проведенной работы использована программа PAST версия 4.11, в которую включены наиболее современные непараметрические методы статистического анализа и наиболее значимые методы перестановочно-рандомизационных алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло для проверки статистической значимости наблюдаемых эффектов [205]. Интерактивный калькулятор Fisher's exact test p-value calculator,  $2 \times 2$  and 2 использовали для оценки статистической неоднородности в 54 диагностических таблицах сопряженности  $2 \times 2$  по точному критерию Фишера. Для точных интервальных оценок долей использовали программу LePAC. Точные доверительные интервалы для параметров полиномиального распределения вычисляли с помощью

лицензионной копии программы StatXact-8. При проведении ROC-анализа и интерпретации результатов использовался стандарт ГОСТ Р 53022.3-2008 и рекомендации [10], а также для построения ROC-кривых для выявления наиболее информативных признаков были использованы программы EasyROC, MetaboAnalyst [468] и электронная таблица ROCanalysis.xls [466]. В качестве отправной метрики для оценки качества модели выбрана площадь под ROC-кривой (AUC). Для точечных и интервальных оценок основных показателей информативности проверяемого диагностического теста, таких как чувствительность (Se), специфичность (Sp), отношения правдоподобий для положительных (LR [+]) и отрицательных (LR [-]) результатов теста и для нахождения точек отсечения (COP – cut-off points), максимизирующих предсказательные вероятности (PPV), (PPV и NPV), использовали программу DiagStat.xls. В качестве показателя практической значимости и ценности проведенного исследования вместе со значением  $p$ , являющегося одним из результатов проверки статистических гипотез, также использовали показатель стандартизованной разности средних (размер эффекта), (SES).

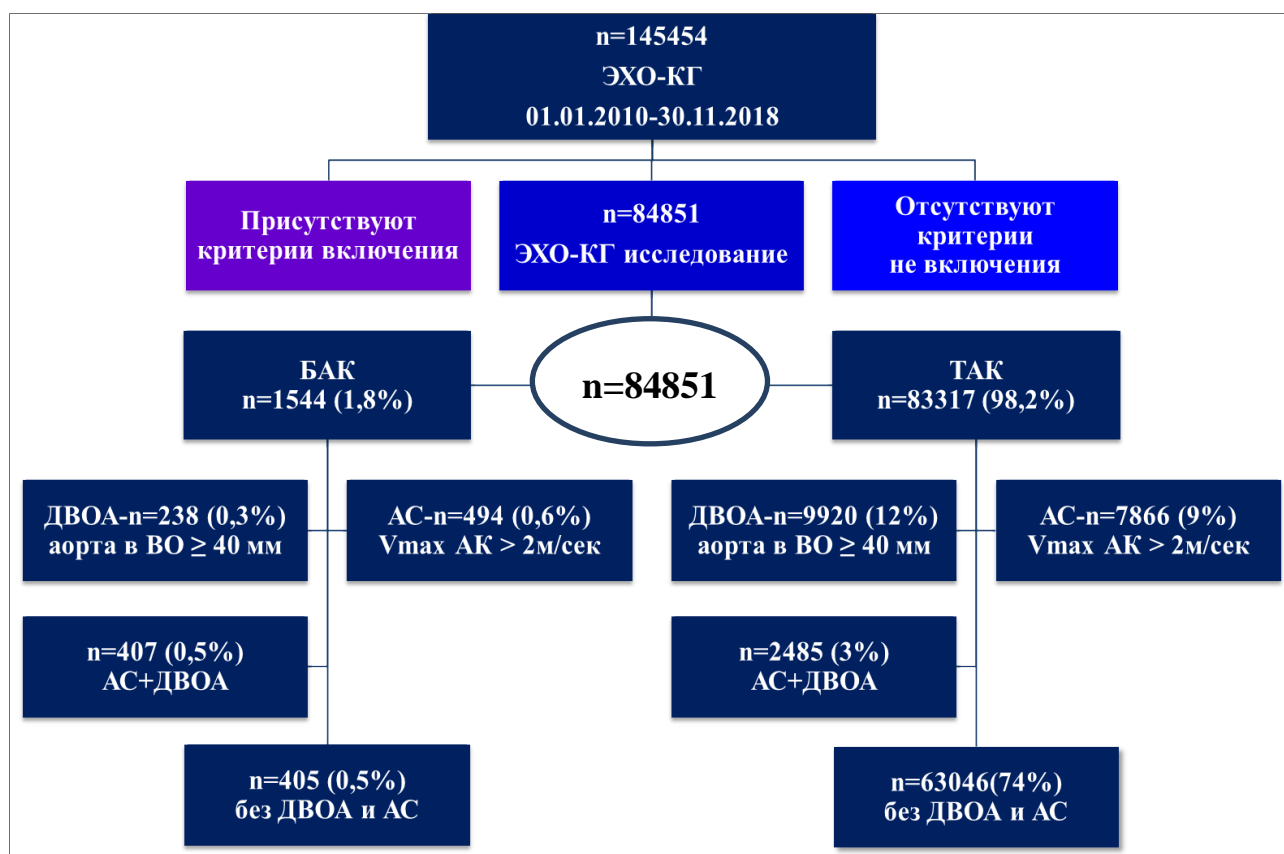
Для создания шкал прогнозирования развития аневризмы аорты у пациентов с БАК и АС, а также развития АС у пациентов с БАК и аневризмой в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)), которая была выполнена в статистическом пакете SPSS.

Для оценки размера эффекта и построения диаграмм «дождевые облака» использована программы: JASP (<https://jasp-stats.org/>) и Effect Size Calculators (<https://effect-size-calculator.herokuapp.com>).

## Глава 3 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

### 3.1 Дизайн исследования I этапа, оценка распределения пациентов в зависимости от типа аортального клапана по данным анализа медицинской информационной базы в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

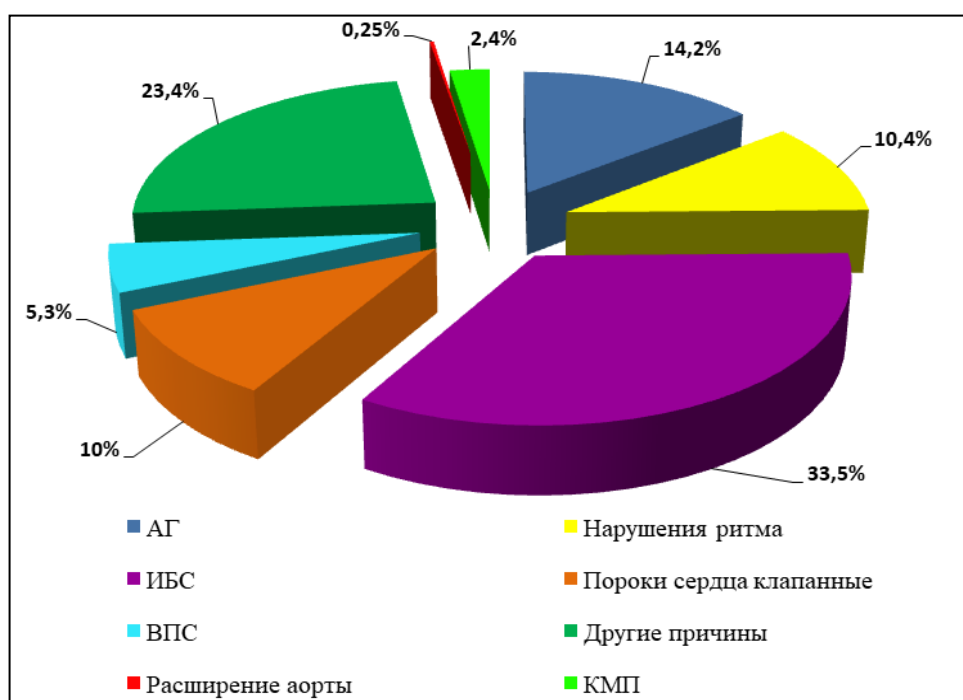
Из 145454 протоколов ЭХО-КГ исследований в дальнейший анализ были включены результаты исследования 84851 пациента, которым было выполнено ЭХО-КГ в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Дизайн исследования I этапа включения пациентов в анализ представлен на рисунке 3.1.



АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз

Рисунок 3.1 – Дизайн исследования I этапа включения пациентов в анализ

Исходно основной причиной выполнения ЭХО-КГ были: ИБС, АГ, подозрение или известные клапанные болезни сердца, различные варианты аритмии и другие причины (Рисунок 3.2). Только 212 пациентам из 13051 с верифицированной ДВОА (1,7%) выполняли ЭХО-КГ из-за известной дилатации аорты, и 1792 (15,9%) из 11252 знали о диагнозе АС различной степени тяжести.



АГ – артериальная гипертензия, ВПС – врожденный порок сердца, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КМП – кардиомиопатия

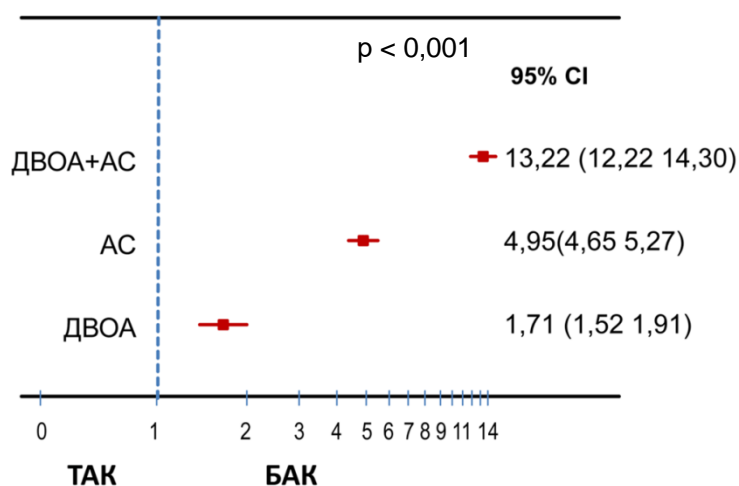
Рисунок 3.2 – Показания для выполнения эхокардиографии

У 13051 человека по результатам исследования выявлено расширение ВОА в области синусов Вальсальвы или в ВО  $\geq 40$  мм, что составило 15,4%. Из них большинство (10212 пациентов) были мужчины, что составило 78,2%. В то время как АС диагностировался у 11252 больных, что составило 13,26%.

Согласно нашему регистру, среди всех пациентов, которым выполнено ЭХО-КГ, БАК идентифицирован у 1544 (1,8%) пациентов. Из них у 635 пациентов с БАК диагностировано расширение ВОА, что составило лишь 4,8% от всех пациентов с ДВОА. У 901 пациента с БАК фигурировал АС различной степени тяжести, что составило 8% от всех пациентов с АС.

При этом у 73,8% пациентов с БАК выявлены либо расширение аорты (n=238), либо АС (n=494), либо их сочетание (n=407). В то время как у пациентов без ВПС ДВОА или АС диагностировались лишь у 12,4% обследованных.

Относительный риск развития АС, ДВОА и сочетанной патологии в зависимости от типа АК продемонстрировал высокую значимость БАК в увеличении риска формирования АС и ДВОА в 15 раз и АС в 5 раз (Рисунок 3.3).



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 3.3 – Относительный риск развития аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты и сочетанной патологии в зависимости от типа аортального клапана

Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в ретроспективный анализ, представлена в Таблице 3.1.

Медиана возраста всех включенных пациентов составила 59 (34; 68) лет. СН, ИБС, АГ, ожирение чаще встречались в когорте, чем ГЛП, бронхолегочные и клапанные заболевания. Средние ФВ ЛЖ, АД были в норме.

Таблица 3.1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, выполнивших эхокардиографию в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и включенных в ретроспективный анализ (n = 84851)

Показатели	N	Все пациенты	Min/max
Возраст, лет, Me [Q1;Q3]	84851	59 [34; 68]	18; 107
Мужчины, n (%)	84851	40698 (48)	-
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм, Me [Q1;Q3]	84738	34 [31; 37]	8; 90
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, мм, Me [Q1;Q3]	72978	33 [30; 36]	12; 98
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1;Q3]	27362	27,3 [21,4; 31,0]	12,5; 97,7
Макс. градиент на АК, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	848851	7,0 [5,0; 10,0]	0,36; 424
ФВ ЛЖ [%], Me [Q1;Q3]	76800	63,9 [56,9; 68,9]	7,0; 91,5
САД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	25286	130 [120; 142]	55; 270
ДАД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	25286	80 [80; 87]	20; 140
АР, n (%)	84757	4460 (5,26)	-
АС, n (%)	84847	11252 (13,26)	-
СД, n (%)	84851	8426 (9,93)	-
АГ, n (%)	84851	59710 (70,37)	-
ИБС, n (%)	84851	28440(33,52)	-
ХОБЛ, n (%)	84851	6818 (8,04)	-
Астма, n (%)	84851	2207 (2,60)	-
Ожирение, n (%)	27362	8420 (30,77)	-
ГЛП, n (%)	84851	21087(24,85)	-
ХСН, n (%)	84851	35194 (41,48)	-

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз, ГЛП – гиперлипидемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Согласно результатам анализа всех пациентов, которым проводили ЭХО-КГ в зависимости от типа клапана, более значимая дилатация аорты наблюдалась в группе с БАК (Таблица 3.2). Кроме того, у пациентов с БАК АС и АР верифицировались в 5 раз чаще по сравнению с пациентами без ВПС, они были моложе, и у них чаще регистрировалась СН (p <0,0001). При этом АГ, ИБС, ожирение, ГЛП, СД чаще выявлялись у пациентов с ТАК (Таблица 3.2, p < 0,0001).

Таблица 3.2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, выполнивших эхокардиографию в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и включенных в ретроспективный анализ, в зависимости от типа аортального клапана

Показатели	БАК, n=1544	ТАК, n=83317	P
Возраст, лет, Me [Q1;Q3]	40,5 [18; 104]	59 [18; 88]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм, Me [Q1;Q3]	35 [32; 39]	34 [31; 37]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, мм, Me [Q1;Q3]	36 [32; 42]	33 [30; 36]	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1;Q3]	25,5 [22,8; 28,6]	27,3 [24,2;31,1]	<0,0001
Макс. градиент на АК, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	18 [11; 34]	7 [5; 10]	<0,0001
ФВ ЛЖ [%],Me [Q1;Q3]	65,0 [59,7; 70,1]	63,9 [56,9;68,9]	<0,0001
САД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	130 [120; 140]	130 [120; 143]	0,008
ДАД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	80 [73,5; 83,5]	80 [80; 88]	0,0006
АР, n (%)	333 (21,72)	4127 (5,0)	<0,0001
АС, n (%)	901 (58,8)	10351 (12,4)	<0,0001
СД, n (%)	77 (5,0)	8349 (10,0)	<0,0001
АГ, n (%)	861 (56,1)	58850 (70,6)	<0,0001
ИБС, n (%)	249 (16,2)	28191 (33,8)	<0,0001
ХОБЛ, n (%)	101 (6,6)	6717 (8,1)	0,03
Астма, n (%)	46 (3,0)	2161 (2,6)	0,32
Ожирение, n (%)	133 (8,6)	8287 (9,9)	<0,0001
ГЛП, n (%)	305 (19,9)	20782 (24,9)	<0,0001
ХСН, n (%)	750 (48,9)	34444 (41,3)	<0,0001

Примечание: АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз, ГЛП – гиперлипидемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, СД – сахарный диабет ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

С учетом значимой разницы возраста в изучаемых группах выполнен дополнительный анализ факторов, указанных в Таблице 3.2, с коррекцией по возрасту, где возраст исключен как независимая переменная.

Выведение возраста как независимой переменной не ухудшило качество модели, значение R-квадрат модели осталось относительно низким (0,053). Пациенты с БАК, независимо от возраста, были с более низким ИМТ, с более высокой ФВ ЛЖ и с более редкой встречаемостью ИБС. В отличие от пациентов с ТАК, независимо от возраста, у них чаще формировались АС, АР и ХСН, в том числе с сохранной ФВ ЛЖ (табл 3.3), что указывает на то, что возраст объясняет только небольшую часть изменчивости пациентов с БАК и подтверждает

значимость других факторов, обозначенных ранее в Таблице 3.2, кроме ХОБЛ и ожирения.

Таблица 3.3 – Модель исключения возраста как фактора риска

	Бета-коэф.	станд, ошибка	t	P> t	[0,025	0,975]
const	0,0285	0,009	3,186	0,001	0,011	0,046
пол	0,0150	0,001	14,577	0,000	0,013	0,017
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы	-0,0014	0,000	-9,104	0,000	-0,002	-0,001
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела	0,0013	0,000	9,862	0,000	0,001	0,002
ИМТ	-0,0010	0,000	-8,368	0,000	-0,001	-0,001
Макс. градиент на АК	-5,906e-07	6,15e-07	-0,960	0,033	-1,8e-06	6,16e-07
ФВ ЛЖ	0,0005	4,66e-05	10,777	0,000	0,000	0,001
САД офис	-9,466e-05	4,29e-05	-2,207	0,027	-0,000	-1,06e-05
ДАД офис	-0,0001	8,67e-05	-1,431	0,153	-0,000	4,59e-05
АР	0,0350	0,002	17,031	0,000	0,031	0,039
АС	0,0609	0,001	44,018	0,000	0,058	0,064
СД	-0,0039	0,002	-2,480	0,013	-0,007	-0,001
ИБС	-0,0208	0,001	-17,793	0,000	-0,023	-0,018
ХОБЛ	-0,0008	0,002	-0,450	0,653	-0,004	0,003
Астма	0,0067	0,003	2,161	0,31	0,001	0,013
Ожирение	0,0020	0,002	1,200	0,230	-0,001	0,005
ГЛП	-0,0031	0,001	-2,652	0,008	-0,005	-0,001
ХСН	0,0127	0,001	11,457	0,000	0,011	0,015

Примечание: АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз, ГЛП – гиперлипидемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

При сравнении клинико-демографических характеристик пациентов в зависимости от наличия ДВОА выявлено, что все пациенты с ДВОА, независимо от типа клапана, были старше, у них чаще выявлялись ожирение, СН и ГЛП (Таблицы 3.4 и 3.5,  $p < 0,02$ ). Мужчины и женщины из группы БАК с ДВОА были старше, у них был выше ИМТ, значимо чаще регистрировались ГЛП, ХСН, ожирение, чем у пациентов без ДВОА (Таблицы 3.4 и 3.5). Кроме того, в группе мужчин с БАК и ДВОА значимо чаще регистрировали АС, ИБС, ХОБЛ по сравнению с пациентами без ДВОА (Таблица 3.4,  $p < 0,0001$ ). В группе с ТАК, но с ДВОА, независимо от пола, частота ИБС была значимо выше, чем в группе



сравнения ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, пациенты из группы ТАК с ДВОА были старше и имели более высокое офисное АД, чем пациенты без ДВОА, также независимо от пола (Таблицы 3.4 и 3.5) ( $p < 0,0001$ ). У мужчин с ДВОА чаще регистрировался СД, у женщин астма ( $p < 0,05$ ). Гипотензивная и липидснижающая терапия чаще встречались у пациентов с ДВОА ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3.4 – Клинико-демографическая характеристика пациентов мужского пола, выполнивших эхокардиографию в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России и включенных в ретроспективный анализ, в зависимости от типа аортального клапана и наличия дилатации восходящего отдела аорты

Показатели	Мужчины, БАК			Мужчины, ТАК		
	ДВОА n=495	без ДВОА, n=499	P	ДВОА, n=9717	без ДВОА, n=29987	P
Возраст, лет, Me [Q1;Q3]	50 [18; 86]	29 [18;80]	<0,0001	63 [18; 98]	56 [18; 107]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм, Me [Q1;Q3]	41 [39;43]	34 [31; 37]	<0,0001	41 [40; 43]	35 [33; 37]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, мм, Me [Q1;Q3]	42 [40; 46]	33 [30;36]	<0,0001	40 [37; 42]	33 [31; 36]	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1;Q3]	27,1 [24,6; 29,7]	24,3 [21,7; 27,4]	<0,0001	28,4 [25,5; 31,9]	27,0 [24,2; 30,2]	<0,0001
Макс. градиент на АК, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	20 [12;39]	14,5 [9;26]	<0,0001	7 [5; 11]	6 [5; 8]	<0,0001
ФВ ЛЖ [%], Me [Q1;Q3]	62,9 [56,8; 68,2]	64,9; [60,0; 70,1]	0,0003	59,4 [49,4; 66,0]	61,6 [52,5; 67,6]	<0,0001
САД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	135 [125; 142]	130 [120; 140]	0,21	130 [120; 145]	130 [120; 140]	<0,0001
ДАД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	80 [80; 85]	80 [77,5; 85]	0,72	80 [80; 90]	80 [80; 85]	<0,0001
АР, n (%)	129 (26,60)	113 (22,69)	0,16	1029 (10,61)	1035 (3,45)	<0,001
АС, n (%)	302 (62,27)	234 (46,99)	<0,0001	1661 (17,10)	2762 (9,21)	<0,001
СД, n (%)	24 (4,95)	24 (4,81)	0,92	953 (9,81)	2702 (9,01)	0,02
ИБС, n (%)	119 (24,54)	54 (10,82)	<0,0001	4454 (45,84)	11586 (38,64)	<0,001
ХОБЛ, n (%)	52 (10,72)	29 (5,81)	0,005	1045 (10,75)	3102 (10,34)	0,25
Астма, n (%)	16 (3,30)	15 (3,01)	0,79	230 (2,37)	590 (1,97)	0,2
Ожирение, n (%)	53 (10,7)	28 (5,6)	0,003	1046 (10,76)	2353 (7,85)	<0,01
ГЛП, n (%)	122 (25,15)	70 (14,03)	<0,0001	2901 (29,85)	7330 (24,44)	<0,01
ХСН, n (%)	282 (58,14)	195 (39,08)	<0,0001	4854 (49,95)	12248 (40,84)	<0,01

Примечание: АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз, ГЛП – гиперлипидемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, СД – сахарный диабет ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Таблица 3.5 – Клинико-демографическая характеристика пациентов женского пола, выполнивших эхокардиографию в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России Алмазова и включенных в ретроспективный анализ, в зависимости от типа аортального клапана и наличия дилатации восходящего отдела аорты

Показатели	Женщины, БАК			Женщины, ТАК		
	ДВОА, n=150	без ДВОА, n=400	P	ДВОА, n=2688	без ДВОА, n=40925	P
Возраст, лет, Me [Q1;Q3]	54,5 [18; 84]	35 [18; 88]	<0,0001	67 [18; 97]	59 [18; 100]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм, Me [Q1;Q3]	36 [33; 40]	31 [28; 34]	<0,0001	38 [35; 41]	32 [30; 34]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, мм, Me [Q1;Q3]	44 [41; 47]	33 [30; 35]	<0,0001	41 [40; 44]	31 [29; 34]	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1;Q3]	26,7 [24,5; 32,1]	24,5 [21,5; 27,5]	<0,0001	28,7 [25,1; 32,9]	27,2 [23,7; 31,2]	<0,0001
Макс. градиент на АК, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	22 [14; 44]	22 [12; 42,5]	0,40	10 [6; 19]	7 [6; 10]	<0,0001
ФВ ЛЖ [%],Me [Q1;Q3]	66,2 [60,8; 70,7]	66,9 [61,5; 71,3]	0,31	64,2 [58,5; 68,9]	65,8 [60,7; 70,0]	<0,0001
САД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	122,5 [120; 131]	120 [110; 140]	0,57	135 [125; 150]	130 [120; 145]	<0,0001
ДАД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	80 [70; 80]	80 [70; 80]	0,60	80 [80; 90]	80 [75; 85]	<0,0001
АР, n (%)	24 (16,0)	67 (16,75)	0,83	372 (13,87)	1691 (4,14)	<0,0001
АС, n (%)	105 (70,0)	260 (65,0)	0,27	824 (30,65)	5104 (12,47)	<0,0001
СД, n (%)	8 (5,33)	21 (5,25)	0,97	305 (11,35)	4389 (10,72)	0,31
ИБС, n (%)	25 (16,67)	51 (12,75)	0,24	1041 (38,73)	11110 (27,15)	<0,0001
ХОБЛ, n (%)	5 (3,33)	15 (3,75)	0,82	205 (7,63)	2365 (5,78)	<0,0001
Астма, n (%)	5 (3,33)	10 (2,50)	0,59	122 (4,54)	1219 (2,98)	<0,0001
Ожирение, n (%)	24 (16)	28 (7)	0,001	392 (14,58)	4496 (10,99)	<0,0001
ГЛП, n (%)	51 (34,0)	62 (15,50)	<0,0001	856 (31,85)	9695 (23,69)	<0,0001
ХСН, n (%)	94 (62,67)	179 (44,75)	0,0002	1451 (53,98)	15891 (38,83)	<0,0001

Примечание: АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз, ГЛП – гиперлипидемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, СД – сахарный диабет ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

По результатам анализа клинико-демографической характеристики пациенты мужского пола с АС были значимо старше, у них чаще регистрировалась ХСН различного ФК, пациенты изучаемой группы были с наибольшим диаметром ВОА и скоростью на АК, независимо от типа АК ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, в подгруппе пациентов с БАК и АС чаще регистрировались избыточная масса тела, ожирение, ХОБЛ, ГЛП и ИБС. У пациентов без ВПС, но с формированием АС в диагнозах чаще фигурировали АР и более высокие цифры САД (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Клинико-демографическая характеристика пациентов мужского пола, выполнивших эхокардиографию в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и включенных в ретроспективный анализ, в зависимости от типа аортального клапана и наличия аортального стеноза

Показатели	Мужчины, БАК			Мужчины, ТАК		
	АС n=536	Без АС, n=447	p	АС, n=4423	Без АС, n=35280	p
Возраст, лет Me [Q1;Q3]	50 [34; 60]	29 [21;46]	<0,0001	66 [57; 74]	57 [46; 65]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы мм, Me [Q1;Q3]	37 [34;41]	37 [33; 41]	<0,05	36 [34; 39]	36 [33; 39]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, мм, Me [Q1;Q3]	39 [35; 44]	24,8; [21,8;27,8]	<0,0001	37 [34; 40]	34 [31; 37]	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1;Q3]	26,3 [23,9; 30]	24,8 [21,8;27,8]	<0,0001	27,3 [24,5; 30,3]	27,4 [24,5; 30,6]	0,48
Макс. градиент на АК, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	29 [20; 50]	10; [7; 12]	<0,0001	30 [20; 53]	6 [5; 8]	<0,0001
ФВ ЛЖ [%],Me [Q1;Q3]	63,8 [57,4; 69]	64,2 [59,5;69,7]	0,04	62,4 [53,4; 68]	60,9 [51,5; 67]	<0,0001
САД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	135 [124; 142]	130[120; 140]	0,12	140 [129;150]	130 [120;140]	<0,0001
ДАД офис, мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	80 [75; 85]	80 [80; 85]	0,86	80 [80; 88]	80 [80; 87]	0,46
АР, n (%)	123 (22,95)	118 (26,4)	0,20	778 (17,59)	1286 (3,65)	<0,0001
АГ, n (%)	316 (58,95)	268 (59,96)	0,5	2803 (63,37)	25532 (72,37)	<0,001
СД, n (%)	31 (5,78)	17 (3,80)	0,15	451 (10,20)	3204 (9,08)	0,2
ИБС, n (%)	127 (23,69)	46 (10,29)	<0,001	1818 (41,10)	14222 (40,31)	0,31

Показатели	Мужчины, БАК			Мужчины, ТАК		
	АС n=536	Без АС, n=447	p	АС, n=4423	Без АС, n=35280	p
ХОБЛ, n (%)	58 (10,82)	23 (5,15)	<0.001	460 (10,40)	3687 (10,45)	0,92
Астма, n (%)	22 (4,10)	9 (2,01)	0,06	88 (1,99)	732 (2,07)	0,71
Ожирение, n (%)	61 (11,3)	19 (4,25)	<0,0001	394 (8,9)	3005 (8,52)	0,15
ГЛП, n (%)	135 (25,19)	56 (12,53)	<0,001	1170 (26,45)	9061 (25,68)	0,27
ХСН, n (%)	320 (59,7)	156 (34,90)	<0,001	2332 (52,72)	14770 (41,87)	<0,001

Примечание: АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз, ГЛП – гиперлипидемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, СД – сахарный диабет ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

По результатам анализа клинико-демографической характеристики пациенты женского пола с АС были так же, как и мужчины, старше, у них так же, как у мужчин, чаще регистрировалась ХСН различного ФК, пациентки изучаемой группы так же, как мужчины, были с наибольшим диаметром ВОА и скоростью на АК, независимо от типа АК ( $p < 0,0001$ ). В отличие от мужчин, у женщин с АС (как с ВПС:БАК, так и без) чаще регистрировались повышенная масса тела, ожирение и ГЛП ( $p < 0,01$ ). Более высокие цифры именно САД и ДАД также чаще регистрировались у пациентов с АС без ВПС:БАК ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, у пациентов без ВПС:БАК, но с формированием АС в диагнозах чаще фигурировали АР и ИБС (Таблица 3.7,  $p < 0,0001$ ).

Таблица 3.7 – Клинико-демографическая характеристика пациентов женского пола, выполнивших эхокардиографию в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России и включенных в ретроспективный анализ, в зависимости от типа аортального клапана и наличия аортального стеноза

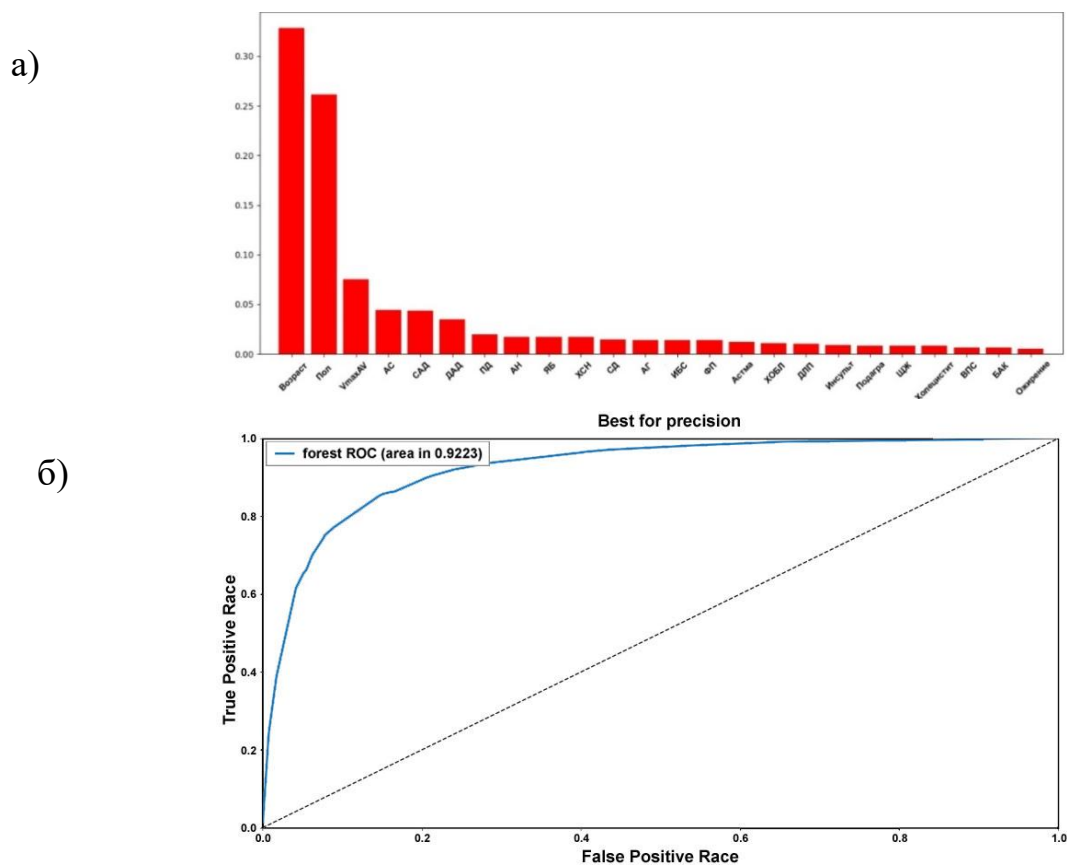
Показатели	Женщины, БАК			Женщины, ТАК		
	АС, n=365	Без АС, n=185	p	АС, n=5928	Без АС, n=40925	p
Возраст, лет, Me [Q1;Q3]	49 [31; 61]	31 [26; 49]	<0,0001	71 [62; 77]	58 [41; 68]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм, Me [Q1;Q3]	32 [30; 35]	32 [29; 36]	0.89	32 [30; 35]	32 [30; 34]	<0,0001
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, мм, Me [Q1;Q3]	36 [32; 40]	33 [29; 39]	<0,0001	34 [31; 37]	31 [28; 34]	<0,0001

Показатели	Женщины, БАК			Женщины, ТАК		
	АС, n=365	Без АС, n=185	p	АС, n=5928	Без АС, n=40925	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q1;Q3]	25,6 [22,6;29,9]	24,6 [21,7;26,9]	0,01	28,8 [25,2;32,6]	27,1 [23,5;31,2]	<0,0001
Макс. градиент на АК, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	32 [22; 56]	10 [8; 13]	<0,0001	31 [20; 60]	7 [5; 9]	<0,0001
ФВ ЛЖ [%], Ме [Q1;Q3]	66,9 [61,8;71,4]	66 [61; 70]	0,15	65,9 [60,7; 70]	65,7 [60,6; 70]	0,34
САД офис, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	120 [120;140]	120 [110;127,5]	0,13	140 [130; 150]	130 [120;140]	<0,0001
ДАД офис, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	80 [70; 80]	80 [70; 80]	0,61	80 [80; 90]	80 [75; 85]	<0,0001
АР, n (%)	64 (17,53)	27 (14,59)	0,38	814 (13,74)	1284 (3,14)	<0,0001
АС, n (%)	177 (48,5)	99 (53,5)	0,1	3589 (60,5)	26923(65,78)	0,3
СД, n (%)	20 (5,48)	9 (4,86)	0,76	824 (13,90)	3870 (9,45)	0,1
АГ, n (%)	58 (15,89)	18 (9,73)	0,05	2183 (36,83)	9968 (24,35)	<0,001
ИБС, n (%)	15 (4,11)	5 (2,70)	0,4	426 (7,19)	2144 (5,23)	0,5
ХОБЛ, n (%)	10 (2,74)	5 (2,70)	0,98	208 (3,51)	1133 (3,01)	0,8
Астма, n (%)	47 (12,8)	5 (2,70)	0,002	862 (14,54)	4026 (9,83)	<0,01
Ожирение, n (%)	94 (25,75)	19 (10,27)	<0,001	1661 (28,02)	8888 (21,71)	<0,01
ГЛП, n (%)	213(58,36)	60 (32,43)	<0,001	3221 (54,34)	14120(34,5)	<0,001

Примечание: АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, АС – аортальный стеноз, ГЛП – гиперлипидемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, СД – сахарный диабет ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

### 3.2 Выявление основных факторов риска развития аортального стеноза и дилатации аорты с помощью алгоритма машинного обучения

С помощью машинного обучения методом случайного леса (random forest) определены пять наиболее важных признаков (feature importance) и заболеваний, ассоциированных с ДВОА, и шесть менее значимых (Рисунок 3.4). Более значимые: возраст, мужской пол, скорость на АК, АС, АД. Менее значимые: наличие АН, ХСН, СД, АГ, ИБС и фибрилляции предсердий (ФП). Также БАК, наравне с ГЛП, заболеваниями щитовидной железы, астмой, обструктивными заболеваниями легких, ожирением, был определен как важный признак, однако все они менее значимые, чем предыдущие шесть заболеваний.

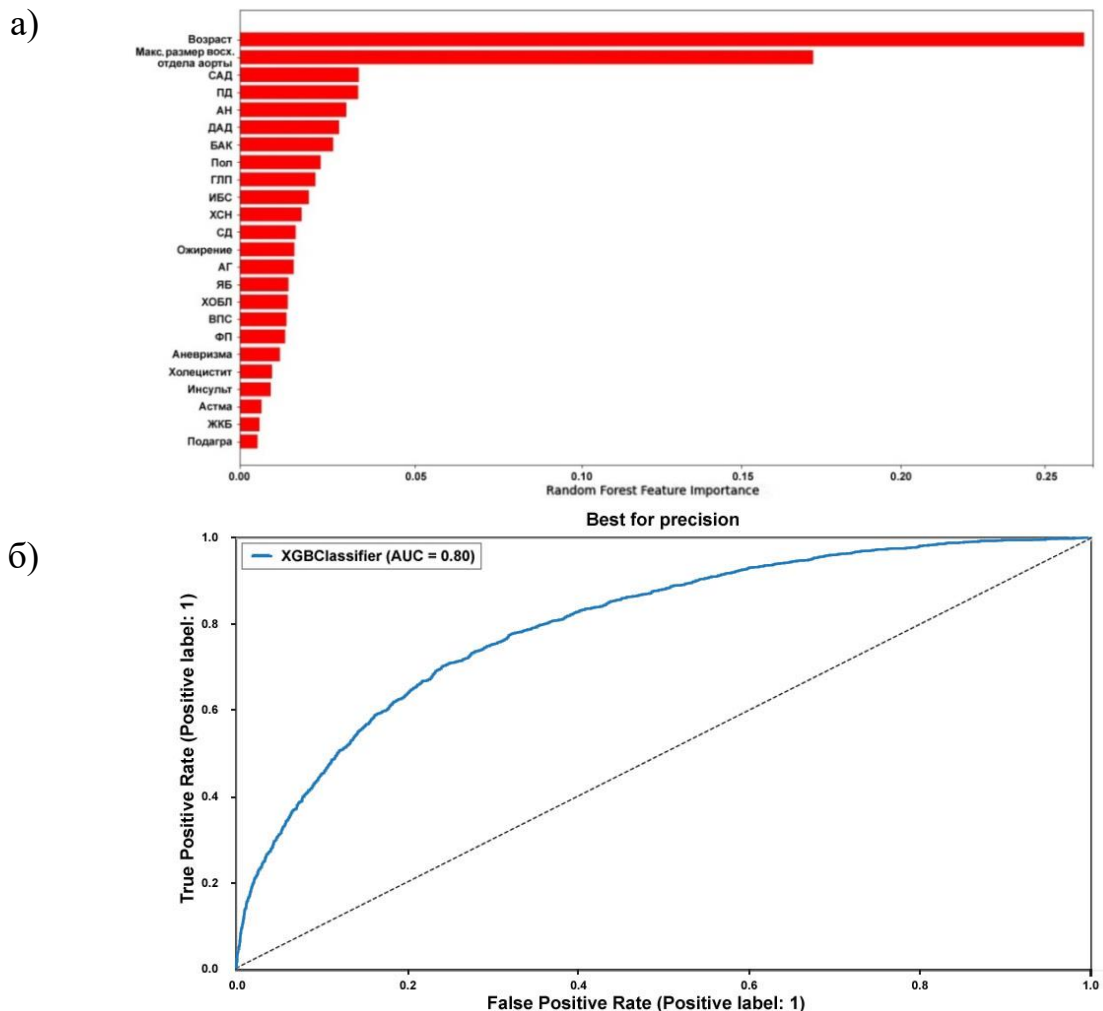


АН – аортальная недостаточность, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДЛП – дислипидемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПД – пульсовое давление, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЩЖ – заболевания щитовидной железы, ЯБ – язвенная болезнь,  $V_{\max}AV$  – скорость на аортальном клапане

Рисунок 3.4 – Результаты анализа признаков и заболеваний (feature importance), ассоциированных с дилатацией восходящего отдела аорты с ROC-кривой, а) анализ признаков; б) оценка качества модели методом ROC-анализа

Определены пять наиболее важных признаков и заболеваний (feature importance), ассоциированных с АС. Так же, как у пациентов с ДВОА, этими признаками были: пожилой возраст, повышение АД (Рисунок 3.5.а и 3.5.б). Кроме того, в отличие от пациентов с ДВОА, важными признаками формирования АС были ДВОА и АН. Наличие БАК и ГЛП у пациентов с АС были более значимыми факторами, чем у пациентов с ДВОА. Напротив, мужской пол был менее значим. Вклад таких факторов, как ИБС и ХСН, был сопоставим как у пациентов с АС, так и ДВОА. Наименее значимыми факторами у пациентов с АС были диабет и ожирение. Диагнозы АГ, ЯБ, ХОБЛ, холецистит, ФП, заболевания щитовидной

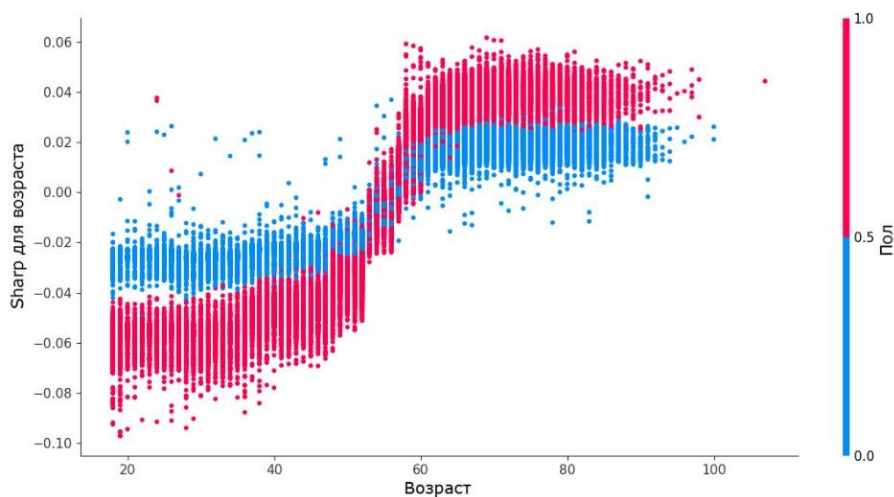
железы, астма, обструктивные заболевания легких, ожирение также были определены как важные ассоциированные состояния. Однако их значимость была существенно ниже предыдущих шести нозологий (Рисунок 3.5а).



АН – аортальная недостаточность, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ГЛП – гиперлипидемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖКБ – желчекаменная болезнь, АД – пульсовое давление, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЯБ – язвенная болезнь

Рисунок 3.5 – Результаты анализа признаков и заболеваний (feature importance) ассоциированных с аортальным стенозом с ROC-кривой, а) анализ признаков; б) оценка качества модели методом ROC-анализа

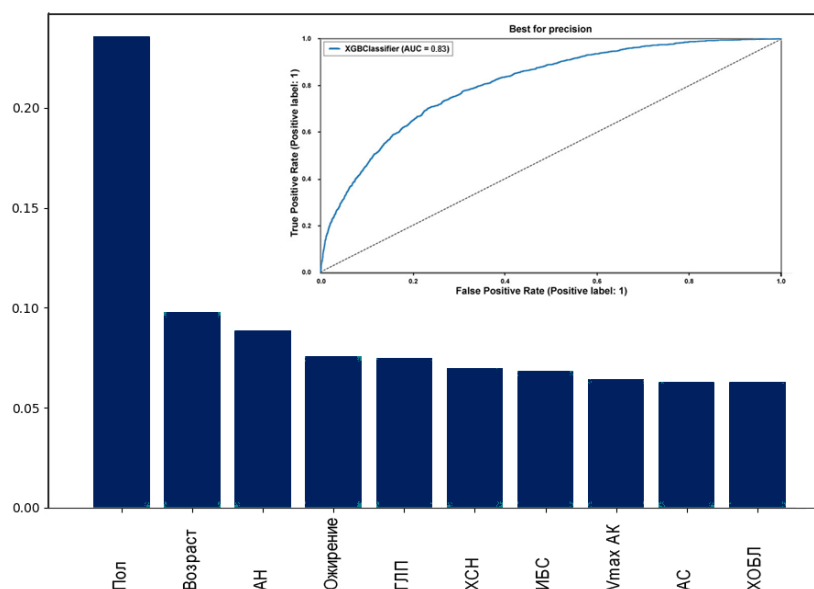
При этом у пациентов без ВПС:БАК влияние возраста на формирование АС отличалось у мужчин и женщин: у женщин АС формировался в более молодом возрасте, а пожилой возраст был значим именно у мужчин, точка пересечения находилась на границе 60 лет (Рисунок 3.6).



0-женщины, 1 –мужчины

Рисунок 3.6 – Результаты анализа влияния возраста на риск формирования аортального стеноза в зависимости от пола

С помощью машинного обучения методом случайного леса (random forest) определены наиболее важные признаки и заболевания (feature importance), ассоциированные с ДВОА у пациентов с БАК (Рисунок 3.7). Пол, возраст также оказались наиболее значимыми факторами, ассоциированными с ДВОА, но наравне с ними и более значимой оказалась АН и менее значимой скорость на АК.

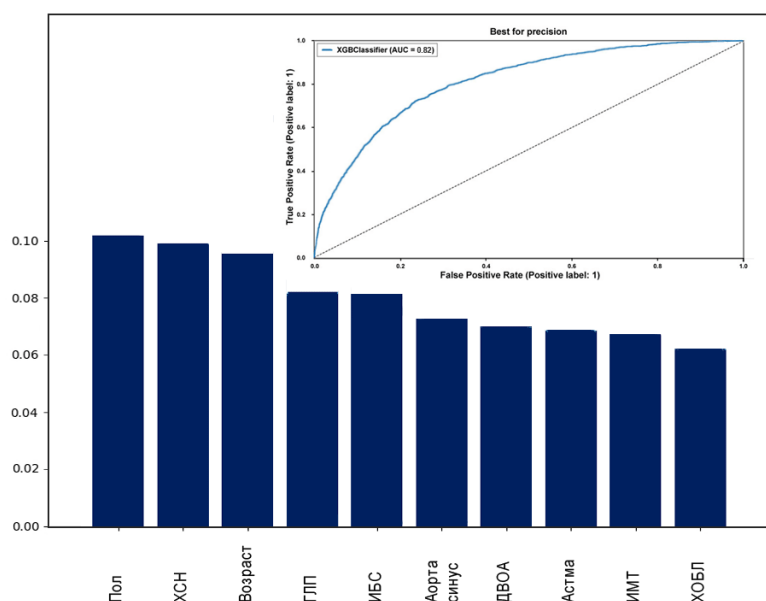


АС – аортальный стеноз, АН – аортальная недостаточность, ГЛП – гиперлипидемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность,  $V_{\max}AV$  – скорость на аортальном клапане

Рисунок 3.7 – Результаты анализа признаков и заболеваний (feature importance), ассоциированных с дилатацией восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, с ROC-кривой



При определении наиболее важных признаков и заболеваний (feature importance), ассоциированных с АС у пациентов с БАК (Рисунок 3.8), также отмечалась связь с полом, ХСН, возрастом и ГЛП. При этом АД, СД не являлись значимыми факторами, ассоциированными как с АС, так и с ДВОА у пациентов с БАК.

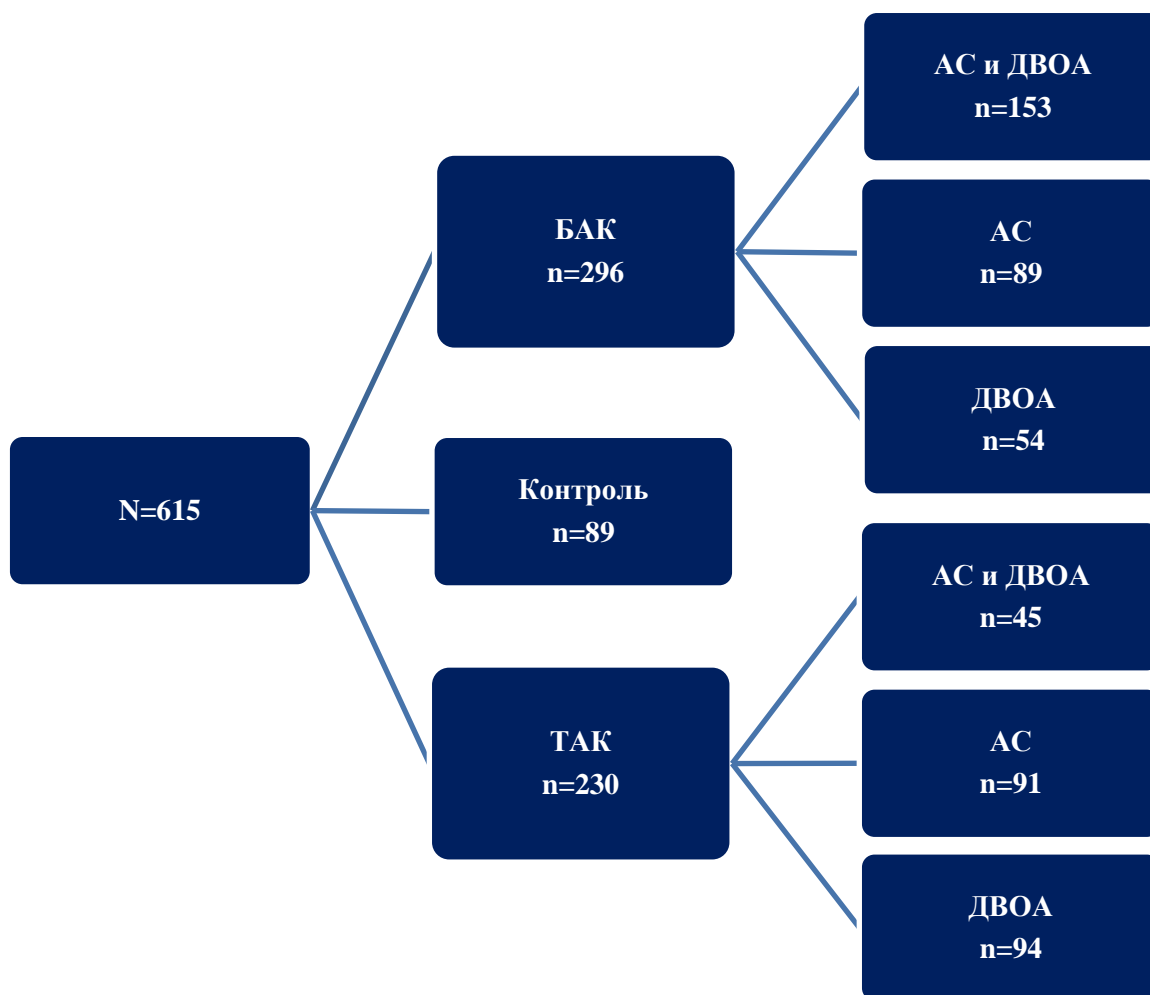


ГЛП – гиперлипидемия, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Рисунок 3.8 – Результаты анализа признаков и заболеваний (feature importance), ассоциированных с аортальным стенозом у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, с ROC-кривой

### 3.3 Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных во второй этап поперечного исследования

На втором этапе поперечного исследования «случай-контроль», в которое были включены 526 пациентов основной группы, в контрольную группу включены 62 пациента и 27 доноров для проведения сравнительного анализа содержания белков в тканях (Рисунок 3.9), в процессе проспективного наблюдения данной группы были прооперированы 327 пациентов, диагноз БАК был подтвержден интраоперационно и по результатам гистологического анализа.



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 3.9 – Количественное и нозологическое распределение пациентов для поперечного исследования

Впервые в послеоперационном периоде диагноз БАК стал фигурировать у 64 пациентов с сопутствующим АС и 16 пациентов с ДВОА. У 7 пациентов, напротив, диагноз БАК был снят в послеоперационном периоде. В группу пациентов с изолированным ДВОА вошло 148 пациентов, с изолированным АС – 180 пациентов, пациенты с сочетанием АС и ДВОА составили наиболее многочисленную группу – 198 пациентов.

Соотношение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия БАК было практически равным, с незначительным превалированием пациентов с БАК, составивших 56% от общего числа обследованных. По результатам анализа клинико-демографической характеристики, пациенты с ТАК были старше, с более

высокой массой тела и у них чаще регистрировался СД ( $p < 0,02$ ). В анамнезе у 89% больных с ТАК присутствовала АГ, в то время как в подгруппе БАК анамнестические указания на АГ фигурировали у 75% больных. В контрольной группе также в 46% случаев верифицирована АГ. Максимальные цифры АД, а также цифры офисного АД были значительно выше у пациентов с ТАК, в сравнении с пациентами с БАК и контрольной группой (Таблица 3.8).

Несмотря на то, что в изучаемых группах ГЛП регистрировалась одинаково часто по сравнению с контрольной группой, атеросклеротическое поражение коронарных артерий и, как следствие, ИБС, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) регистрировались чаще в группе пациентов с ТАК, и, соответственно, им чаще выполнялось АКШ ( $p < 0,02$ ). В то время как у пациентов с БАК отмечалось более значимое увеличение аорты в восходящем отделе и более выраженный АС ( $p < 0,02$ ). Подавляющее количество пациентов в изучаемых подгруппах получали различную кардиотропную терапию, в том числе липидснижающую и антигипертензивную (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Клиническая характеристики пациентов, включенных в поперечную часть исследования, в зависимости от наличия бикуспидального аортального клапана

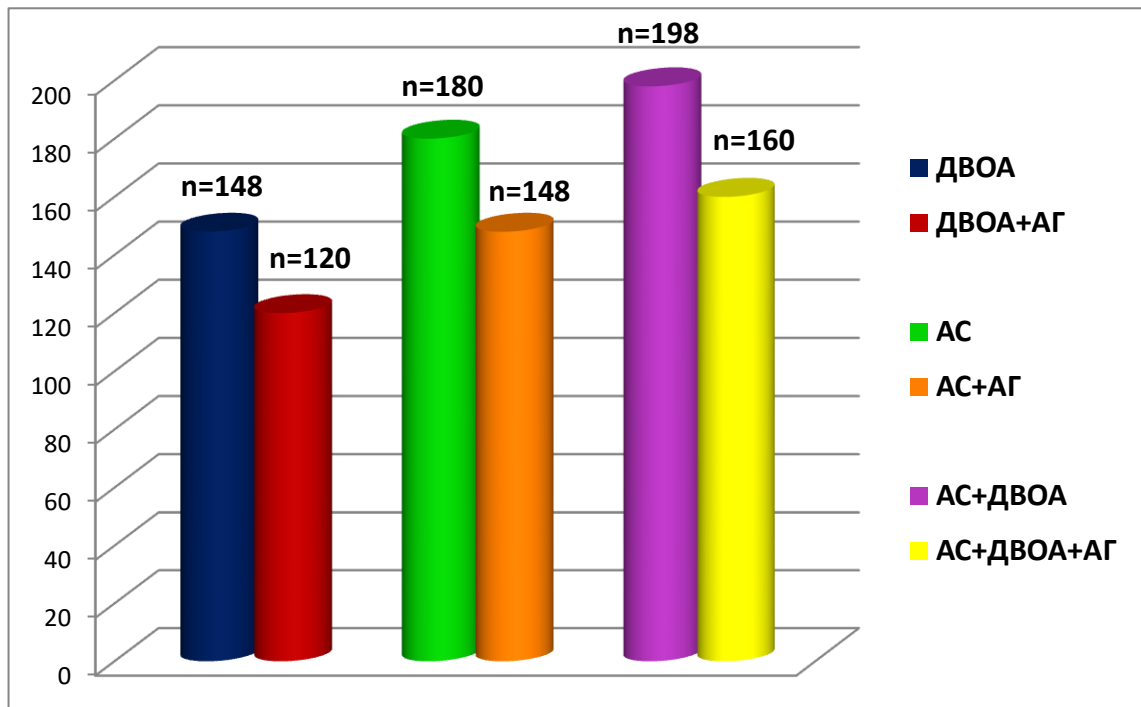
Показатель	БАК (0)	ТАК (1)	Контроль (2)	p012	p01	p12	p02
Пол, м, п (%)	185 (62,5)	144 (62,6)	29 (46,7)	0,101	0,980	0,045	0,041
Возраст, лет, Me [Q1;Q3]	57,5 [52; 62]	61 [56; 65]	55 [53; 58]	0,000	0,000	0,000	0,100
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1;Q3]	27,774 [25; 31,2]	29,055 [26,04;32,74]	26,634 [24,6;29,76]	0,000	0,001	0,000	0,087
САД <sub>max</sub> мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	160 [140; 185]	180 [160; 200]	137,5 [120; 150]	0,000	0,000	0,000	0,000
ДАД <sub>max</sub> , мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	90 [80; 100]	100 [90; 110]	85 [80; 90]	0,000	0,000	0,000	0,000
САД <sub>оф</sub> , мм рт.ст., Me [Q1;Q3]	130 [120; 140]	130 [120; 145]	124 [120; 130]	0,000	0,000	0,003	0,317
ДАД <sub>оф</sub> , мм рт. ст. , Me [Q1;Q3]	80 [70; 81]	80 [70; 85]	80 [77; 90]	0,180	0,175	0,372	0,135
Аорта синус, мм, Me [Q1;Q3]	37 [34; 42]	38 [34; 44]	32,5 [31;35,5]	0,000	0,569	0,000	0,000
Аорта восх., мм, Me [Q1;Q3]	44 [38; 49]	40 [35; 48]	33 [30; 36,5]	0,000	0,004	0,000	0,000

Показатель	БАК (0)	ТАК (1)	Контроль (2)	p012	p01	p12	p02
Аорта макс., мм, Ме [Q1;Q3]	45 [39; 50]	43 [36; 49]	34,5 [31; 36]	0,000	0,089	0,000	0,000
Средний градиент на АК, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	43 [22; 57]	40 [20; 54]	-	-	0,345	-	-
Максимальная скорость на АК, м/сек., Ме [Q1;Q3]	3,9 [2,4; 4,7]	2,6 [1,45; 4,3]	1,26 [1,13; 1,4]	0,000	0,000	0,000	0,000
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q1;Q3]	64 [59; 68]	64 [58; 68]	65 [61; 68]	0,096	0,720	0,033	0,07
ИММ Ме [Q1;Q3]	158 [123;197,3]	149,7 [120; 179,2]	86,5 [75;104]	0,000	0,153	0,000	0,000
КДР, мм, Ме [Q1;Q3]	51 [47; 56]	52 [47; 56]	47[45; 50]	0,000	0,891	0,000	0,000
КСР, мм, Ме [Q1;Q3]	33 [29; 37]	32 [28; 37]	32 [27; 31,5]	0,000	0,691	0,000	0,000
Курение, n (%)	106 (35,8)	79 (34,3)	4 (6,5)	0,081	0,860	0,002	0,005
АГ, n (%)	223 (75,3)	204 (88,7)	13 (20,9)	0,000	0,000	0,000	0,000
ХСН, n (%)	140 (47,3)	119 (51,7)	-	-	0,200	-	-
ХСНнФВ, n (%)	11 (3,7)	7 (3)	-	-	0,911	-	-
ХСНунФВ, n (%)	16 (5,4)	14 (6,1)	-	-	0,886	-	-
ХСНсФВ, n (%)	113 (38,2)	98 (42,6)	-	-	0,384	-	-
ОНМК, n (%)	6 (2,02)	9 (3,9)	-	-	0,228	-	-
ИБС, n (%)	101 (34,1)	118 (51,3)	-	-	0,000	-	-
ПИКС, n (%)	23 (8,21)	36 (16,5)	-	-	0,004	-	-
АЗ КА, n (%)	54 (18,2)	69 (30)	-	-	0,000	-	-
Стентирование, n (%)	17 (5,88)	18 (8,22)	-	-	0,303	-	-
АКШ, n (%)	40 (13,5)	50 (21,7)	-	-	0,011	-	-
ХОБЛ, n (%)	38 (12,8)	29 (12,6)	-	-	0,992	-	-
ГЛП, n (%)	183 (61,8)	144 (62,6)	15 (16,9)	0,022	0,854	0,007	0,008
ФП, n (%)	43 (14,5)	49 (22,7)	-	-	0,041	-	-
СД, n (%)	41 (13,9)	57 (24,7)	3 (3,37)	0,000	0,001	0,001	0,006

Примечание: АГ – Артериальная гипертензия, АЗ КА – Атеросклеротическое поражение коронарных артерий, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ГЛП – дислипидемия, ДАДтах – максимальное диастолическое АД, ДАДоф – офисное диастолического АД, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, САДтах – максимальное систолическое АД, САДоф – офисное систолического АД, СД – сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ – ХСН с низкой ФВ (менее 40%), СНпФВ – ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%), СНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ (50% и более)

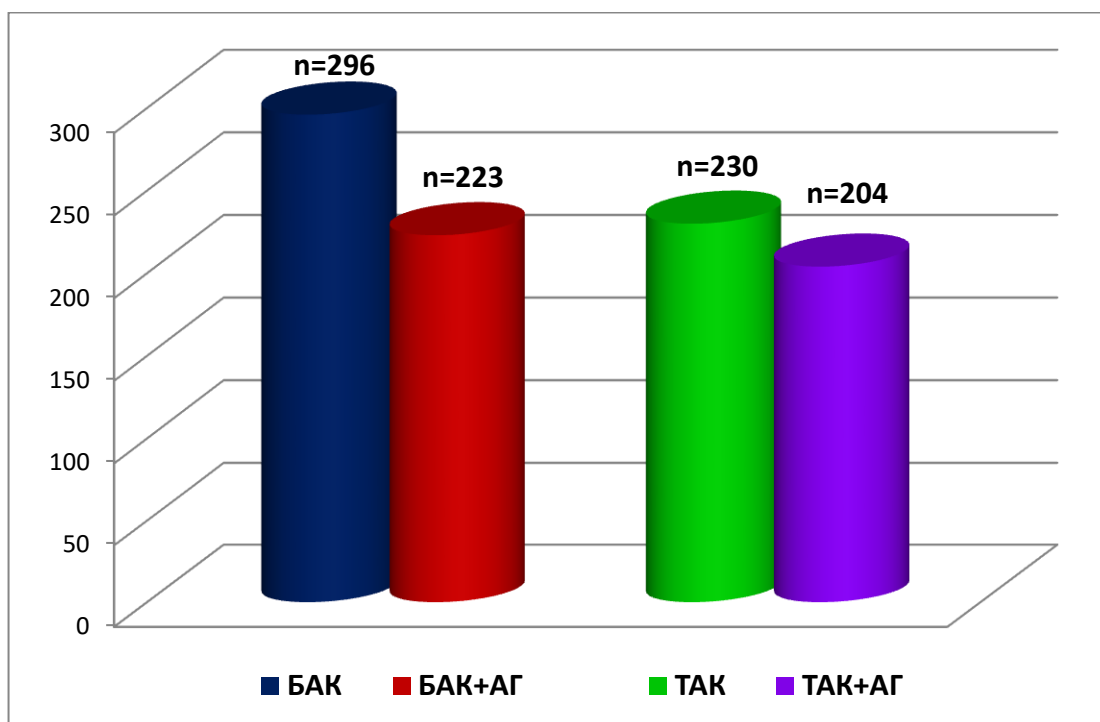
### 3.4 Клиническая характеристика пациентов в зависимости от типа аортального клапана и наличия аортального стеноза и/или расширения аорты

При анализе сопутствующей патологии в изучаемых подгруппах АГ, как один из наиболее важных факторов риска развития ДВОА и АС выявлена у подавляющего большинства пациентов – в 428 случаях из 526 включенных пациентов с ДВОА и АС, во всех группах – в более 80% случаев (Таблица 3.9 а и б., Рисунок 3.10). Не стали исключением пациенты с БАК, где АГ встречалась у 75,3% (Рисунок 3.11).



АС – аортальный стеноз, АГ – артериальная гипертензия, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты

Рисунок 3.10 – Численность пациентов с артериальной гипертензией в изучаемых группах в зависимости от основной патологии



АГ – артериальная гипертензия, БАК – бicuspidальный аортальный клапан,  
ТАК – триcuspidальный аортальный клапан

Рисунок 3.11 – Количество пациентов с артериальной гипертензией в группах в зависимости от наличия бicuspidального аортального клапана

Кроме того, с достаточно высокой частотой фигурировала ХСН, в большей степени у пациентов с ТАК. ИБС также чаще регистрировалась у пациентов с ТАК, в этой подгруппе у пациентов с ДВОА и АС ИБС регистрировалась у каждого второго пациента, в то время как у пациентов более молодого возраста с БАК ИБС в диагнозе фигурировала только у каждого третьего пациента. При этом атеросклеротическое поражение коронарных артерий, потребовавшее реваскуляризации зарегистрировано менее чем у 20%, исключение составила подгруппа пациентов с ТАК и АС, где реваскуляризация была выполнена у 45% пациентов, в подавляющем числе случаев в варианте АКШ. Больше всего пациентов с СД было в подгруппе пациентов с ТАК и АС (Таблица 3.9, Таблица 3.10).

Таблица 3.9 – Клиническая характеристика пациентов с дилатацией восходящего отдела аорты по сопутствующей патологии

Показатель	БАК		ТАК		Контроль (7)	Р, тест общий	p<0,001 между группами
	ДВОА (1)	ДВОА+АС (3)	ДВОА (4)	ДВОА+АС (6)			
АГ, n (%)	38 (70,37)	120 (78,43)	82 (87,23)	39 (86,67)	13 (20,9)	p=,00000	p37<0,0001; p47<0,0001; p67<0,0001;
ФВ ЛЖ, % Ме [Q1;Q3]	65 [62;69]	62 [56 ;68]	62 [30; 82]	61 [58 ;65]	65 [61; 68]	p =,0023	-
ХСН, n (%)	23 (42,6)	74 (48,3)	54 (57,4)	24 (53,3)	0	p=,57562	-
ОНМК, n (%)	0	2 (1,79)	6 (6,38)	0	0	p=,16104	-
ИБС, n (%)	21 (38,89)	49 (32,03)	48 (51,06)	20 (44,44)	0	p=,00000	-
ПИКС, n (%)	5 (9,26)	11 (7,75)	14 (14,89)	6 (13,33)	0	p=,02874	-
АЗ КА, n (%)	8 (14,8)	27 (17,6)	19 (20,2)	10 (22,22)	0	p=,00003	-
Стент, n (%)	5 (9,26)	6 (4,03)	5 (5,32)	1 (2,22)	0	p=,02583	-
АКШ, n (%)	4 (6,89)	21 (14,29)	14 (14,89)	8 (17,78)	0	p=,01040	-
ХОБЛ, n (%)	4 (6,89)	17 (11,49)	8 (8,51)	6 (13,33)	0	p=,01441	-
ГЛП, n (%)	29 (53,70)	91 (59,48)	63 (67,02)	22 (48,89)	15 (16,9)	p=,00920	-
ФП, n (%)	1 (1,85)	32 (22,07)	19 (20,2)	11 (24,44)	0	p=,00048	-
СД, n (%)	8 (14,8)	19 (12,93)	15 (15,95)	9 (20)	3 (3,37)	p=,00002	p17<0,0001; p37<0,0001; p47<0,0001; p67<0,0001;

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АЗ КА – атеросклеротическое поражение коронарных артерий, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ГЛП – гиперлипидемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Таблица 3.10 – Клиническая характеристика пациентов с аортальным стенозом по сопутствующей патологии

Показатель	БАК		ТАК		Контроль (7)	p, тест общий	p<0,001 между группами
	АС (2)	ДВОА+ АС (3)	АС (5)	ДВОА+А С (6)			
АГ, n (%)	65 (73,03)	120 (78,43)	83 (91,21)	39 (86,67)	13 (20,9)	p=,00000	p27=0,0007; p37<0,0001; p57<0,0001; p67<0,0001;
ФВ ЛЖ, % Ме [Q1;Q3]	64 [60; 69]	62 [56 ;68]	65 [60; 68]	61 [58 ;65]	65 [61; 68]	p =,0023	-
ХСН, n (%)	43 (48,3)	74 (48,3)	41 (45,1)	24 (53,3)	0	p=,57562	-
ОНМК, n (%)	4 (4,8)	2 (1,79)	3 (3,29)	0	0	p=,16104	-
ИБС, n (%)	31 (34,83)	49 (32,03)	50 (54,95)	20 (44,44)	0	p=,00000	-
ПИКС, n (%)	7 (7,87)	11 (7,75)	16 (17,58)	6 (13,33)	0	p=,02874	-
АЗ КА, n (%)	19 (22,89)	27 (17,6)	40 ( 43,95)	10 (22,22)	0	p=,00003	-
Стент, n (%)	6 (7,22)	6 (4,03)	12 (13,18)	1 (2,22)	0	p=,02583	-
АКШ, n (%)	15 (18,1)	21 (14,29)	28 (30,76)	8 (17,78)	0	p=,01040	-
ХОБЛ, n (%)	17 (20,5)	17 (11,49)	15 (16,48)	6 (13,33)	0	p=,01441	-
ГЛП, n (%)	63 (75,9)	91 (59,48)	59 (64,84)	22 (48,89)	15 (16,9)	p=,00920	-
ФП, n (%)	10 (12,1)	32 (22,07)	19 (20,87)	11 (24,44)	0	p=,00048	-
СД, n (%)	14 (16,9)	19 (12,93)	33 (36,26)	9 (20)	3 (3,37 )	p=,00002	p35=0,0001; p57=0,0001;

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АЗ КА – атеросклеротическое поражение коронарных артерий, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ГЛП – гиперлипидемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность



Подавляющее число пациентов получали ту или иную терапию, в отличие от контрольной группы. Наиболее часто принимаемой группой лекарственных препаратов у пациентов с АС, ДВОА, независимо от наличия или отсутствия БАК, были бета-адреноблокаторы, на втором месте по частоте приема лекарственных препаратов встречались ИАПФ или АРА.

Более 60% пациентов с БАК как с АС, так с ДВОА и их комбинацией получали бета-адреноблокаторы, в то время как в группе пациентов с ТАК данную терапию принимали более 70%.

Терапию диуретиками в большей степени получали пациенты из группы в сочетании с АС и ДВОА без ВПС:БАК (Таблица 3.11, Таблица 3.12), и именно в этой группе чаще регистрировалась ХСН различных ФК (NYHA), при этом значимых отличий по ФВ ЛЖ в изучаемых группах получено не было, в подавляющем большинстве случаев пациенты были с сохранной ФВ ЛЖ (Таблица 3.9, Таблица 3.10).

У более чем 20% пациентов во всех подгруппах, кроме пациентов с БАК и изолированными АС или ДВОА фигурировали различные формы ФП, при этом антикоагулянтную терапию получали менее 15%, а в подгруппе пациентов с БАК и АС лишь один из 10 пациентов получал антикоагулянтную терапию с учетом низких баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Терапию статинами в меньшей степени получали пациенты с ТАК и сочетанной патологией АС и ДВОА – 35%, пациенты с БАК принимали статины чуть чаще в 40% случаев, в то время как пациенты с ТАК и изолированной патологией АС или ДВОА принимали липидснижающую терапию в более чем 60% случаев (Таблица 3.11, Таблица 3.12).

В связи с тем, что большая часть пациентов с ГЛП получала липидснижающую терапию, различия по концентрации ОХС, ХС-ЛПНП были ожидаемы. В группах пациентов, получающих липидснижающую терапию, данные показатели были существенно ниже, при этом значимых различий в концентрации ЛПВП в зависимости от факта приема липидснижающей терапии не отмечалось, что объясняется отсутствием влияния липидснижающей терапии

на концентрацию ХС-ЛПВП (Рисунок 3.12, Таблица 3.11, Таблица 3.12). Обращает на себя внимание не достижение целевых значений ХС-ЛПНП: у 65% пациентов, получающих липидснижающую терапию, ХС-ЛПНП был более 3ммоль/л (Таблица 3.13).

Таблица 3.11 – Анализ сопутствующей терапии, принимаемой пациентами с дилатацией восходящего отдела аорты

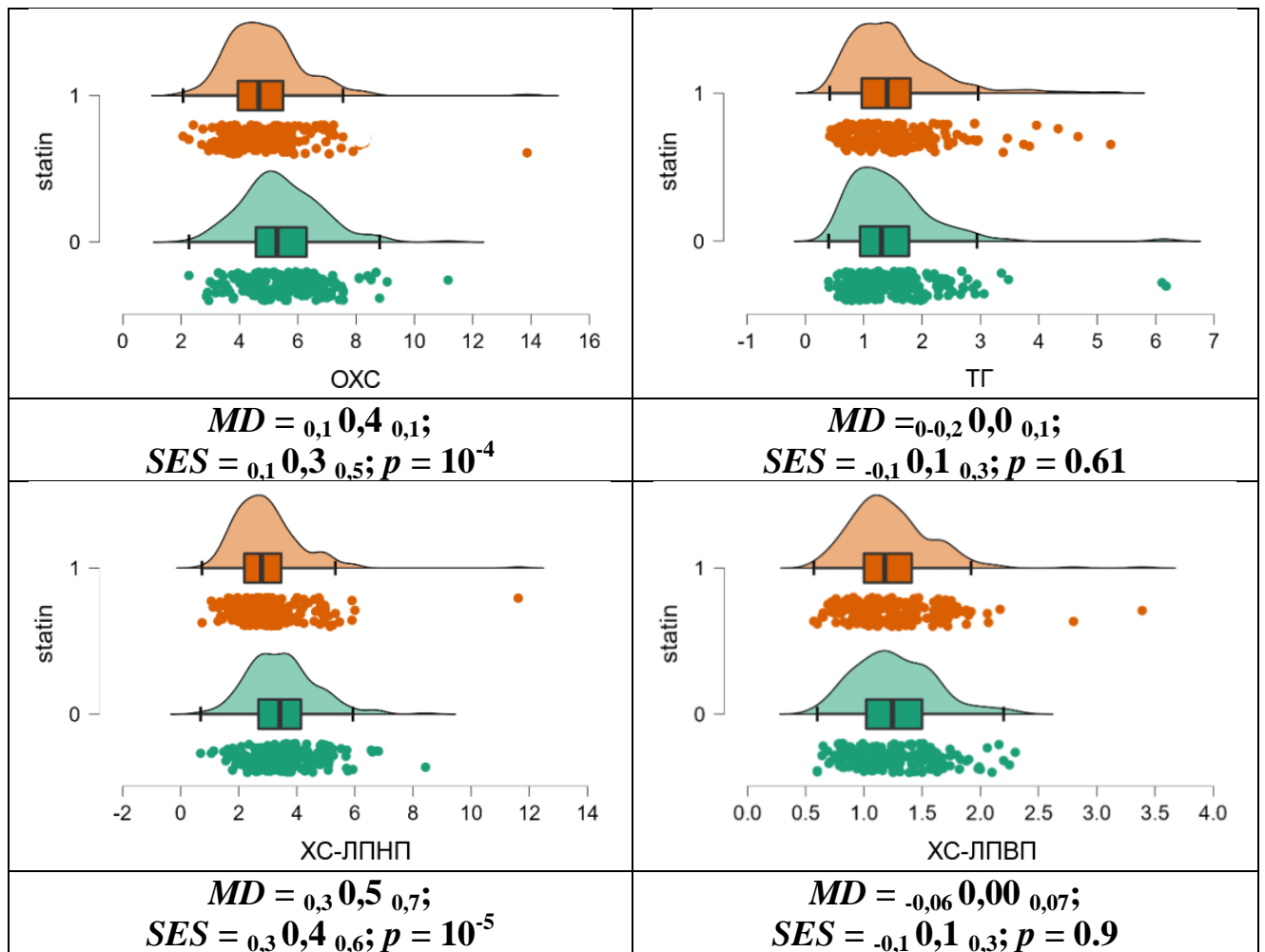
Показатель	БАК		ТАК		Контроль (7)	р, тест общий	р<0,001 между группами
	ДВОА (1)	ДВОА+ АС (3)	ДВОА (4)	ДВОА+ АС (6)			
Кардиотропная терапия, n (%)	37 (68,5)	135 (88,2)	82 (87,2)	37 (82,2)	10 (6,1)	р=,00000	р17<0,0001; р37<0,0001; р47<0,0001; р67<0,0001;
ИАПФ/АРА, n (%)	26 (48,1)	88 (57,5)	72 (76,6)	20 (44,5)	10 (6,1)	р=,00000	р37=0,0001; р47<0,0001; р57=0,0004;
бета-адреноблокаторы, n (%)и	31 (57,4)	103 (67,3)	68 (72,3)	33 (73,3)	0	р=0,0000	-
антаг са, n (%)	8 (14,8)	20 (13,1)	28 (29,8)	11 (24,4)	0	р=,00001	-
статины, n (%)	23 (42,6)	68 (44,5)	58 (61,7)	16 (35,6)	0	р=,00000	-
диуретики, n (%)	14 (25,9)	50 (32,7)	32 (34,0)	25 (55,6)	0	р=,00000	-
антикоагулянты, n (%)	3 (5,6)	13 (8,5)	14 (14,9)	5 (11,1)	0	р=,00089	-
дезагреганты, n (%)	18 (33,3)	76 (49,7)	51 (54,3)	19 (42,2)	0	р=0,0000	-

Примечание: антаг са – блокаторы кальциевых каналов, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ИАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину, ТАК – триcuspidальный аортальный клапан

Таблица 3.12 – Анализ сопутствующей терапии, принимаемой пациентами с аортальным стенозом

Показатель	БАК		ТАК		Контроль (7)	р, тест общий	р<0,001 между группами
	АС (2)	ДВОА+ АС (3)	АС (5)	ДВОА+ АС (6)			
Кардиотропная терапия, n (%)	73 (82,02)	135 (88,2)	87 (95,6)	37 (82,2)	10 (6,1)	р=,00000	р27<0,0001; р37<0,0001; р57<0,0001; р67<0,0001;
ИАПФ/АР А, n (%)	41 (46,1)	88 (57,5)	53 (58,2)	20 (44,5)	10 (6,1)	р=,00000	р37=0,0001; р57=0,0004;
бета-адреноблокаторы, n (%)и	58 (65,2)	103 (67,3)	70 (76,9)	33 (73,3)	0	р=0,0000	-
антаг са, n (%)	10 (11,2)	20 (13,1)	24 (26,4)	11 (24,4)	0	р=,00001	-
статины, n (%)	41 (46,1)	68 (44,5)	61 (67,0)	16 (35,6)	0	р=,00000	-
диуретики, n (%)	24 (26,97)	50 (32,7)	31 (34,1)	25 (55,6)	0	р=,00000	-
антикоагулянты, n (%)	1 (1,12)	13 (8,5)	2 (2,2)	5 (11,1)	0	р=,00089	-
дезагреганты, n (%)	51 (57,3)	76 (49,7)	74 (81,3)	19 (42,2)	0	р=0,0000	р35<0,0001; р56=0,0001;

Примечание: антаг са – блокаторы кальциевых каналов, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ИАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан



ОХС – общий холестерол, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, MD – разность средних, SES – стандартизованная разность средних (размер эффекта), указанный с 95% доверительными интервалами, Statin: 0 – пациенты не принимающие липидснижающую терапию, 1 – пациенты получающие липидснижающую терапию

Рисунок 3.12 – Сравнение показателей липидограммы в исследуемых группах в зависимости от приема липидснижающей терапии

Таблица 3.13 – Значение показателей липидограммы в исследуемых группах в зависимости от приема липидснижающей терапии

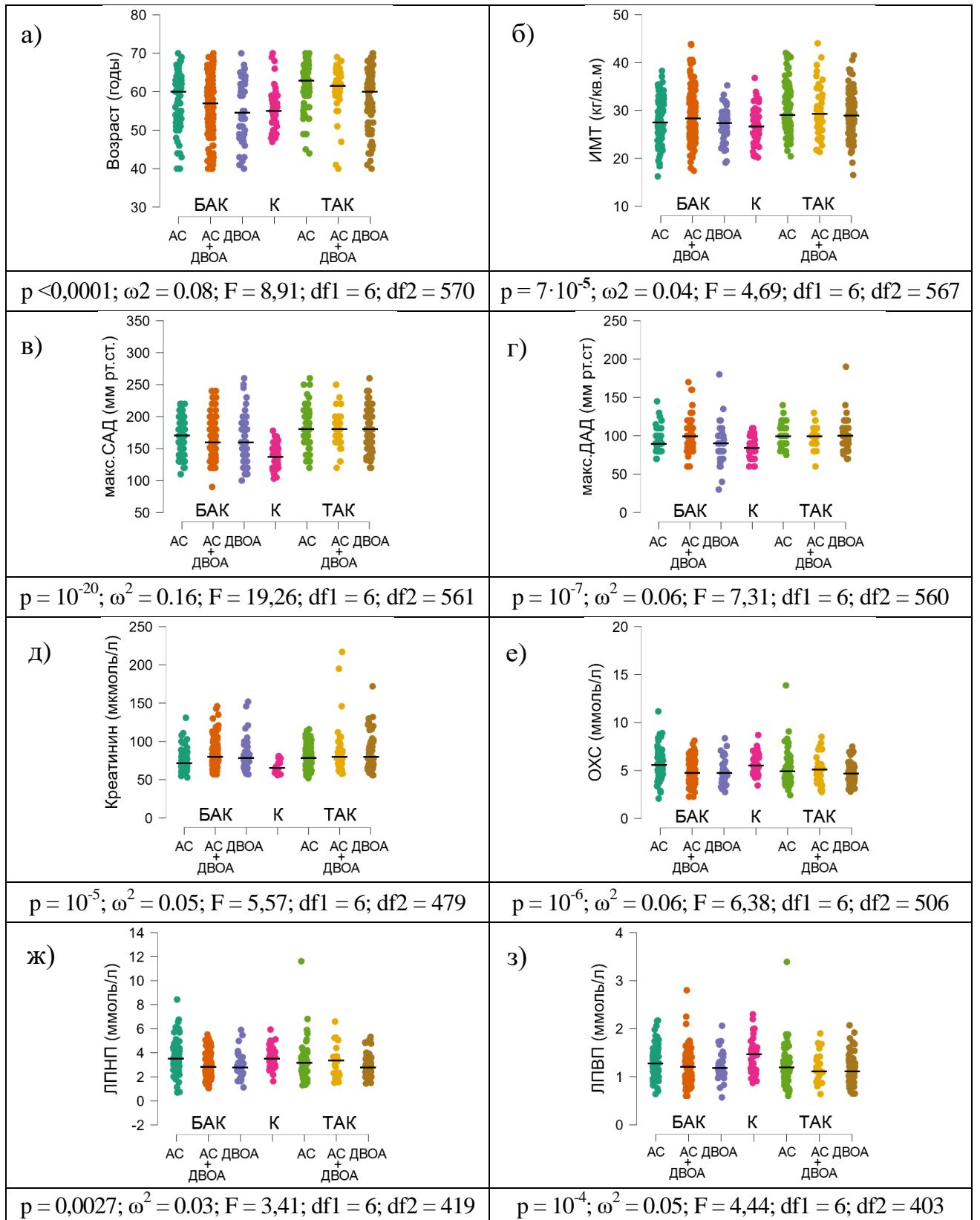
Маркер	Статины	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
ОХС	0	240	5,1 5,3 5,4	0,1 0,4 0,1	0,1 0,3 0,5	10 <sup>-4</sup>
	1	248	4,7 4,9 5,0			
ТГ	0	184	1,3 1,5 1,6	-0,2 0,0 0,1	-0,1 0,1 0,3	0,61
	1	210	1,4 1,5 1,6			
ХС-ЛПНП	0	189	3,3 3,5 3,6	0,3 0,5 0,7	0,3 0,4 0,6	10 <sup>-5</sup>
	1	213	2,8 3,0 3,1			
ХС-ЛПВП	0	177	1,19 1,24 1,29	-0,06 0,00 0,07	-0,1 0,1 0,3	0,91
	1	209	1,19 1,24 1,28			

Примечание: ОХС – общий холестерол, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ХС – ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, MD – разность средних, SES – стандартизованная разность средних (размер эффекта), указанный с 95% доверительными интервалами, Statin: 0 – пациенты не принимающие липидснижающую терапию, 1 – пациенты получающие липидснижающую терапию

### 3.5 Анализ модифицируемых факторов риска

При анализе немодифицируемых факторов риска развития АС и ДВОА несомненным фактором риска являлся возраст (Рисунок 3.13.а,  $p < 0,0001$ ), несмотря на соблюдение критериев включения в исследование, с ограниченным возрастным диапазоном от 40 до 70 лет.

При анализе модифицируемых факторов риска АД (как САД, так и ДАД) значимо отличалось в сравниваемых подгруппах и было клинически значимым для развития ДВОА и АС (Рисунок 3.13 в, г:  $p = 10^{-20}$  и  $p = 10^{-7}$ ). То же самое касалось ИМТ (Рисунок 3.13 б:  $p = 7 \cdot 10^{-5}$ ), показателей липидограммы: ОХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП (Рисунок 3.13 е, ж, з:  $p = 10^{-6}$ ;  $p = 0,0027$ ;  $p = 10^{-4}$ ; соответственно) и креатинина (Рисунок 3.13 д,  $p = 10^{-5}$ ).



АД – артериальное давление, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ДАД – максимальное диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, макс., К – контроль, ОХС – общий холестерин, макс., САД – максимальное систолическое артериальное давление, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 3.13 а, б, в, г, д, е, ж, з – Анализ модифицируемых факторов риска, влияющих на развитие аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным и трикуспидальным аортальным клапаном

Для оценки клинической информативности модифицируемых факторов риска был проведен ROC-анализ (Рисунок 3.14, Рисунок 3.15).

Численное значение клинической информативности AUC для САД было практически одинаковым как для пациентов с АС, ДВОА, так и для пациентов с сочетанием АС и ДВОА, составило 0,86 для пациентов с АС, 0,83 для пациентов с ДВОА и 0,81 для пациентов с АС и ДВОА ( $p=10^{-50}$ ,  $p=10^{-33}$  и  $p=10^{-28}$  соответственно). Полученный показатель AUC позволяет говорить об очень хорошей информативности САД во всех изучаемых подгруппах (Рисунок 3.14 а, б и Рисунок 3.15 а, б). Клиническая информативность для ДАД была ниже, но полученный показатель AUC позволяет говорить о хорошей информативности, он также был практически одинаковым как для пациентов с АС, ДВОА, так и для пациентов с сочетанием АС и ДВОА, составил 0,73 для пациентов с АС, 0,70 для пациентов с ДВОА и 0,70 для пациентов с АС и ДВОА ( $p=10^{-9}$ ,  $p=10^{-7}$  и  $p=10^{-7}$  соответственно, Рисунок 3.14 а, б и Рисунок 3.15 а).

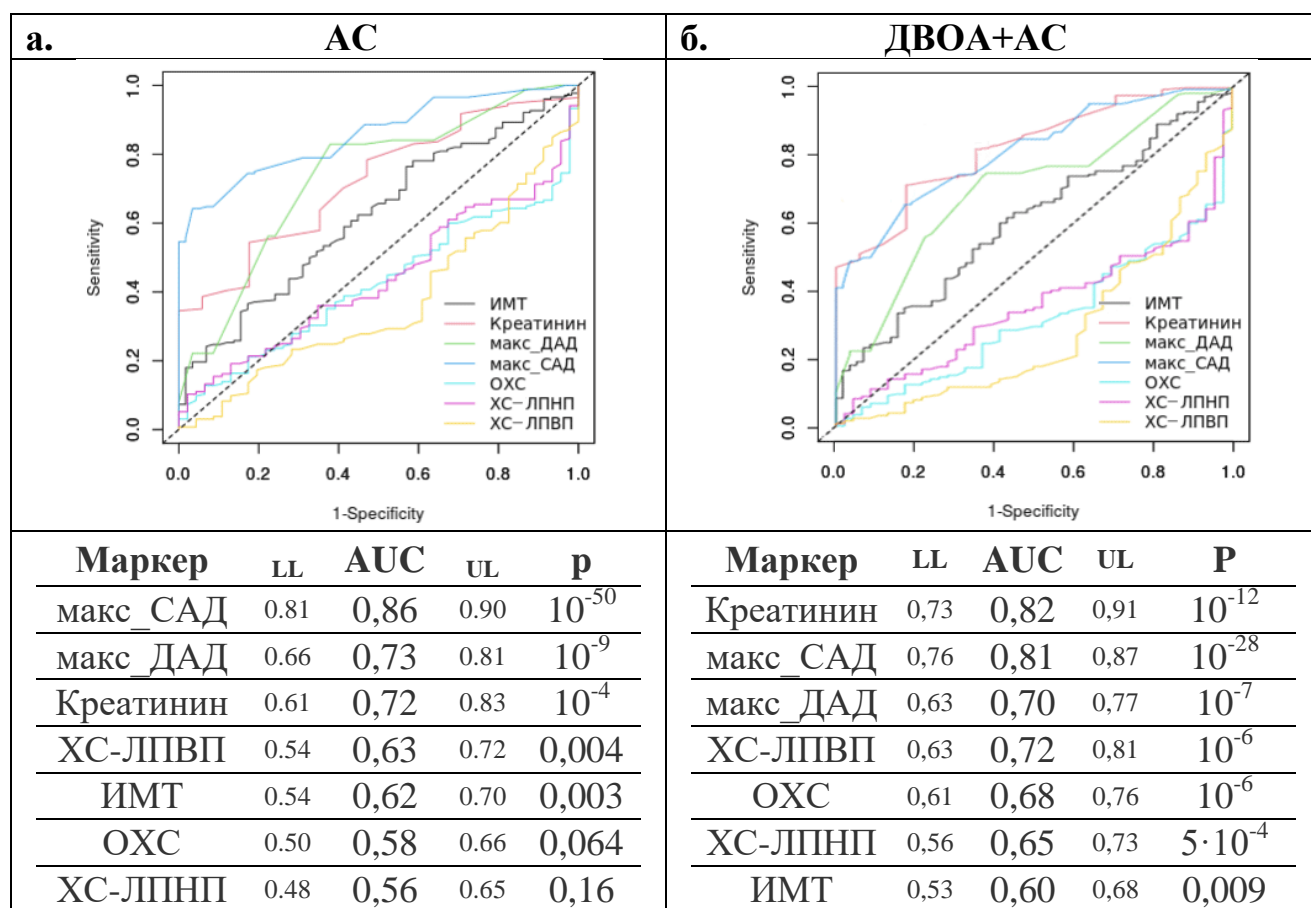
Клиническая информативность для креатинина была практически такой же хорошей, как для ДАД. Креатинин также был почти одинаковым как для пациентов с АС, так и для пациентов с ДВОА, и очень хорошая информативность определения креатинина была продемонстрирована для пациентов с сочетанием АС и ДВОА. Показатель AUC составил 0,72 для пациентов с АС, 0,79 для пациентов с ДВОА и 0,82 для пациентов с АС и ДВОА ( $p=10^{-9}$ ,  $p=10^{-7}$  и  $p=10^{-7}$  соответственно, Рисунок 3.14 а, б и Рисунок 3.15 а).

Клиническая информативность концентрации ОХС в сыворотке крови была неудовлетворительной для пациентов с АС, средней информативности для пациентов с сочетанием АС и ДВОА, и только у пациентов с ДВОА можно говорить о хорошей информативности ОХС. Показатель AUC составил 0,58 для пациентов с АС, 0,72 для пациентов с ДВОА и 0,68 для пациентов с АС и ДВОА ( $p=0,064$ ,  $p=10^{-8}$  и  $p=10^{-6}$  соответственно, Рисунок 3.14).

Клиническая информативность концентрации ХС-ЛПНП в сыворотке крови, так же как и ОХС, была неудовлетворительной у пациентов с АС, и показатель AUC составил 0,56, более того он был незначим ( $p=0,16$ ). При этом

ЛПНП был средней информативности и значимым для пациентов с сочетанием АС и ДВОА, и только у пациентов с ДВОА также можно было говорить о хорошей информативности концентрации ХС-ЛПНП. Показатель AUC составил 0,70 для пациентов с ДВОА и 0,65 для пациентов с АС и ДВОА ( $p=10^{-6}$  и  $p=5 \cdot 10^{-4}$  соответственно, Рисунок 3.15 а, б).

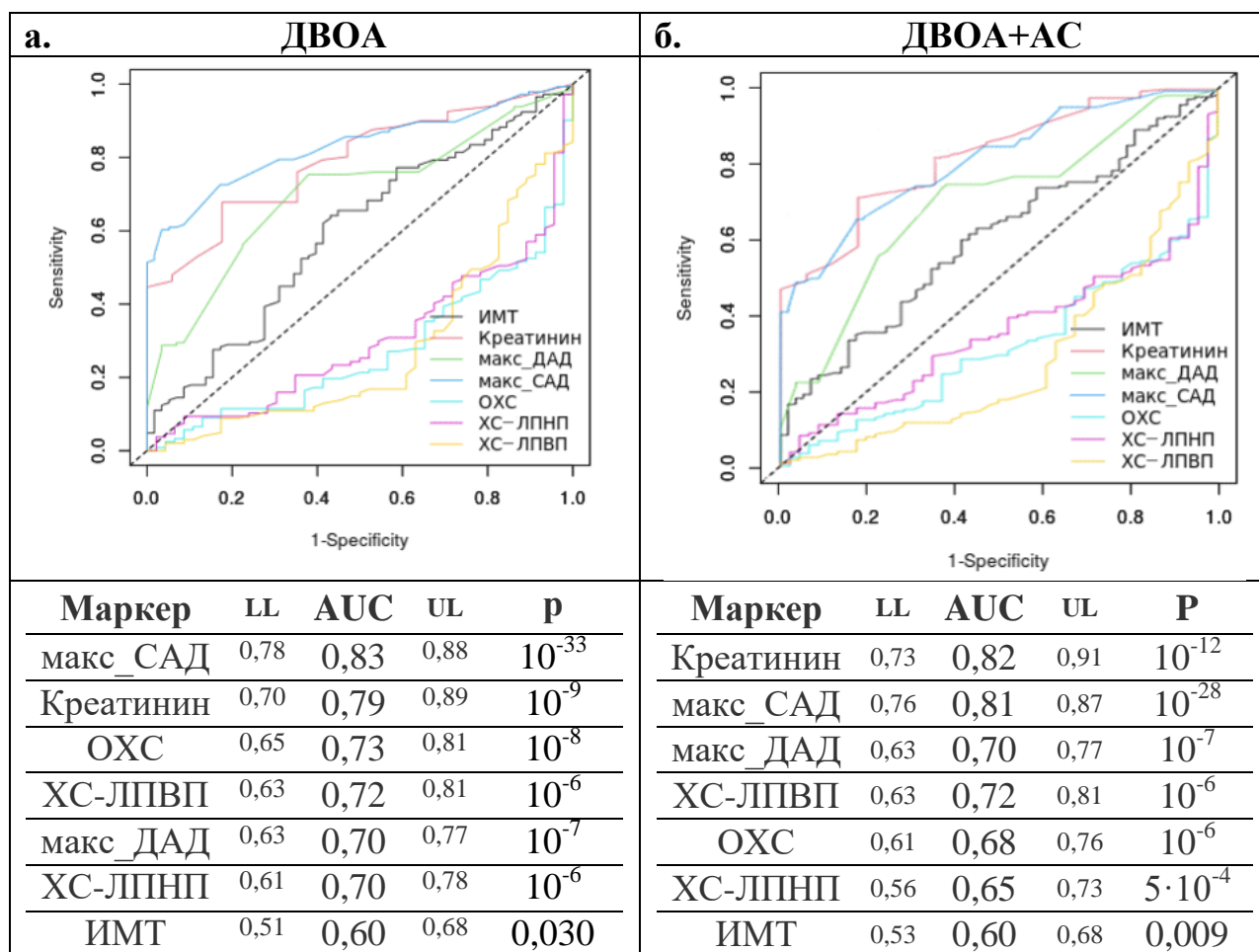
Клиническая информативность концентрации ЛПВП в сыворотке крови были средней информативности для пациентов с АС, и показатель AUC составил 0,56 ( $p=0,004$ ). При этом концентрация ЛПВП в сыворотке крови обладала хорошей информативностью у пациентов с ДВОА и сочетанием АС и ДВОА. Показатель AUC составил 0,72 для обеих групп пациентов ( $p=10^{-6}$ , Рисунок 3.15 а, б).



ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, LL и UL – нижняя и верхняя границы доверительных интервалов

Рисунок 3.14 – ROC-анализ клинической информативности модифицируемых факторов риска для пациентов (а) с аортальным стенозом, (б) с дилатацией восходящего отдела аорты.



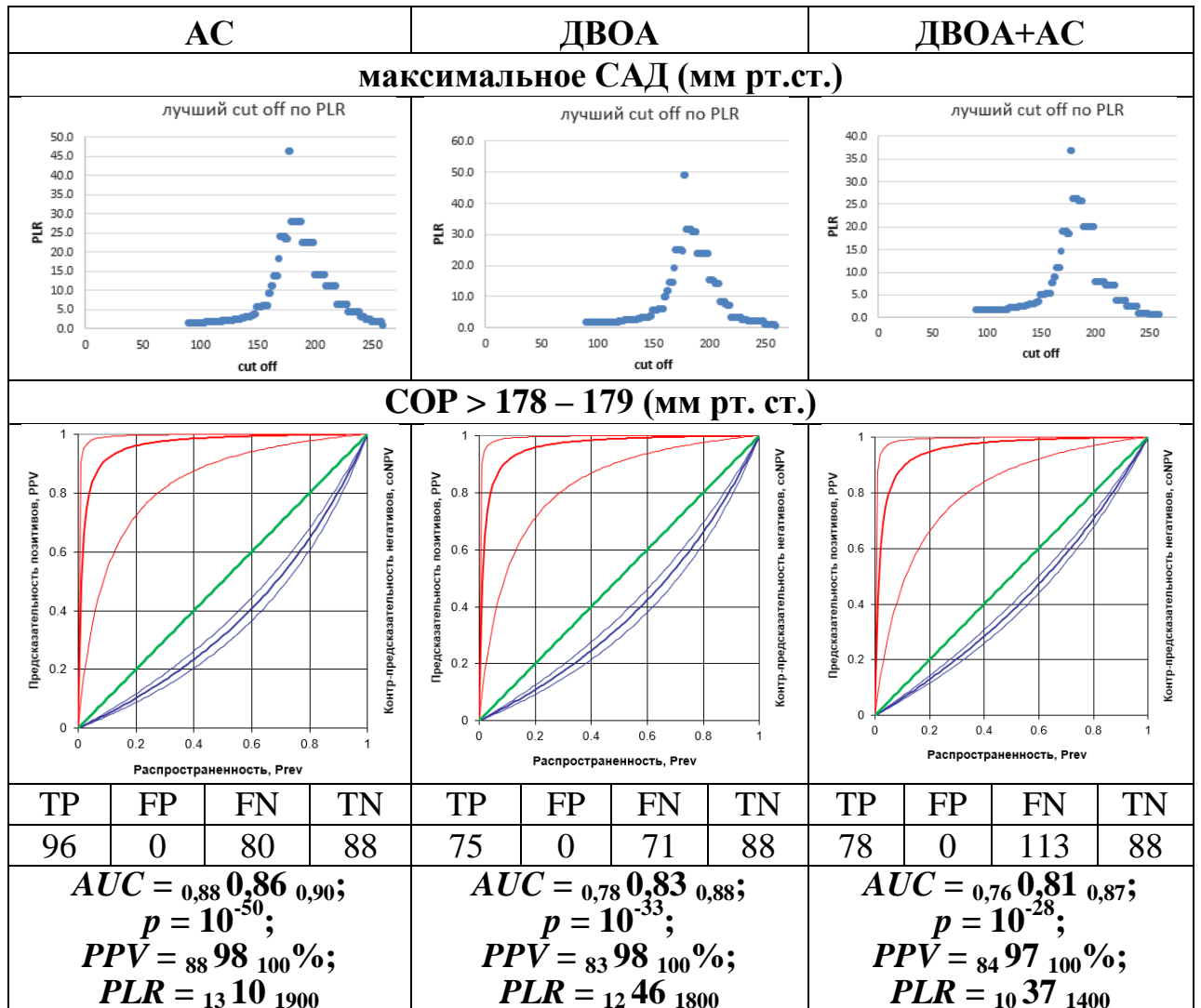


ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, LL и UL – нижняя и верхняя границы достоверных интервалов

Рисунок 3.15 – ROC-анализ клинической информативности модифицируемых факторов риска для пациентов (а) с аортальным стенозом, (б) с дилатацией восходящего отдела аорты.

В дальнейшем у данных факторов риска были определены их пороговые диагностические значения с оценкой предсказательной ценности увеличения риска развития заболеваний. Из перечисленных выше факторов риска только у ИМТ не было выявлено пороговых значений.

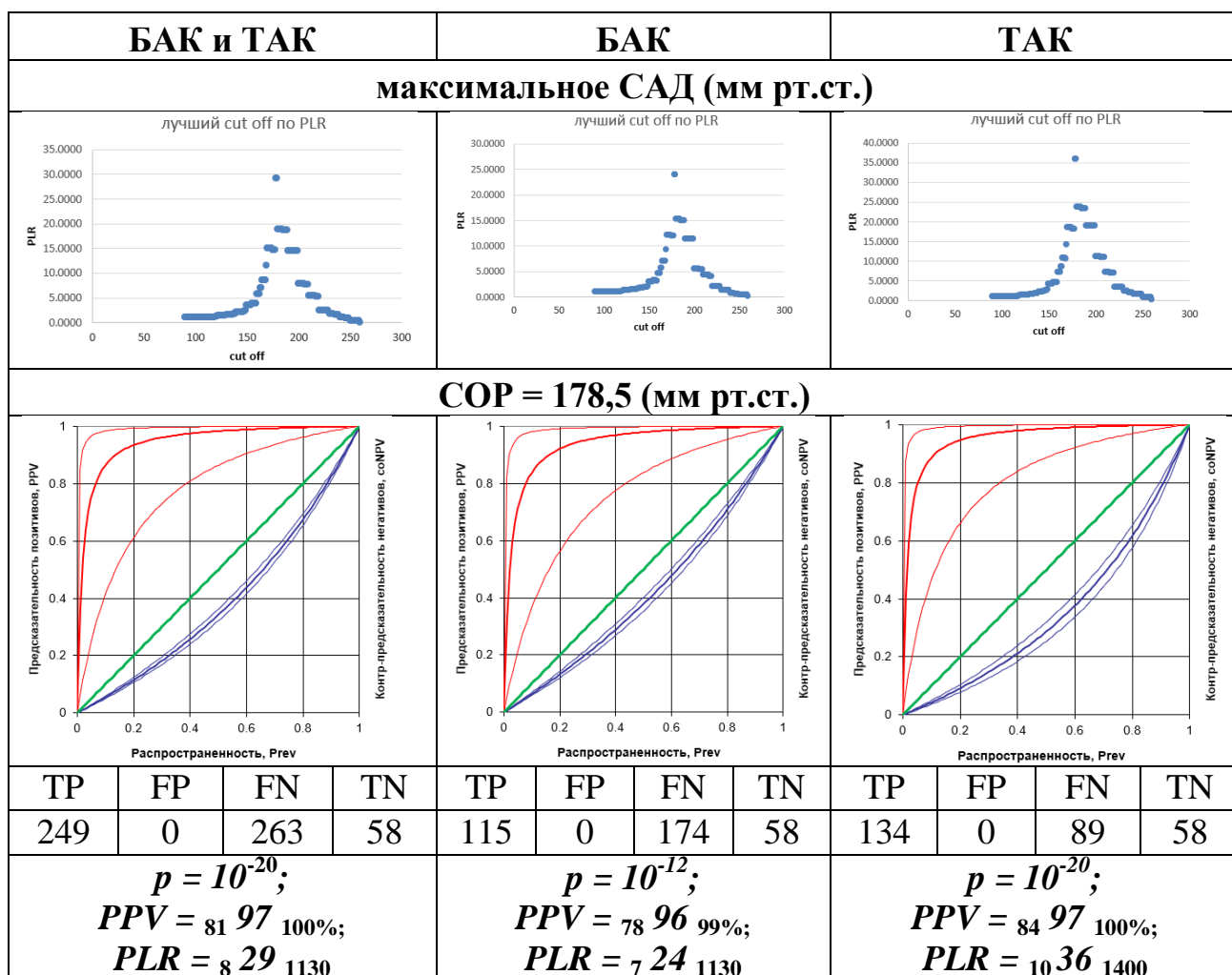
Для всех изучаемых подгрупп пациентов диагностическое пороговое значение уровня САД составило  $> 178-179$  мм рт.ст., с высокой предсказательной ценностью развития АС и ДВОА 98% и их сочетания 97%, с высоким положительным коэффициентом правдоподобия, 10, 46 и 37 соответственно (Рисунок 3.16).



АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, САД – систолическое артериальное давление, AUC – площадь под кривой, SOP – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 3.16 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость систолического артериального давления в изучаемых подгруппах в качестве фактора риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты

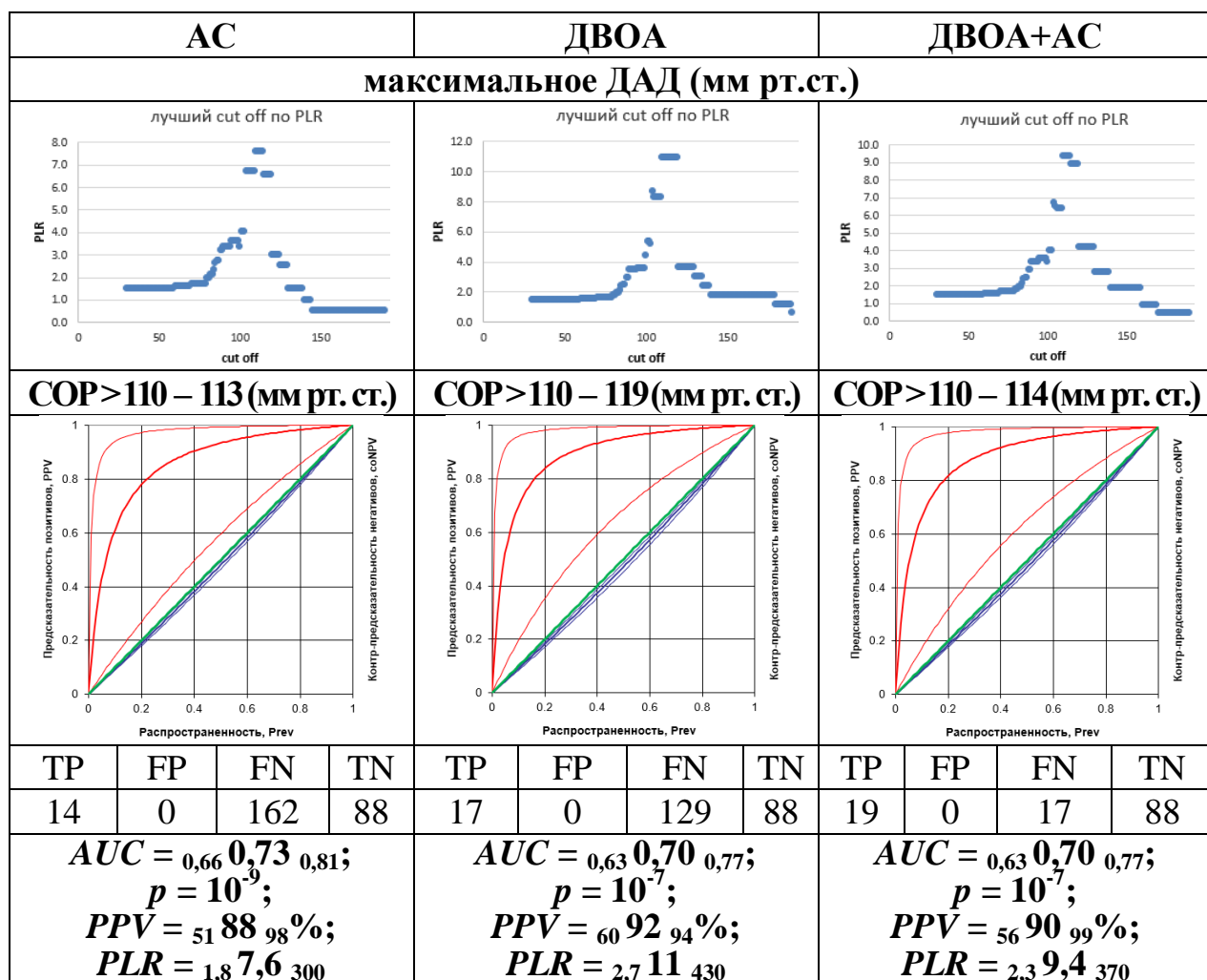
При этом диагностическое пороговое значение для САД не отличалось в зависимости от наличия или отсутствия ВПС и составило как у пациентов с БАК, так и ТАК 178,5 мм рт.ст., с высокой предсказательной ценностью 97% для пациентов без ВПС и 96% для пациентов с БАК, с положительным коэффициентом правдоподобия 36 и 24 соответственно (Рисунок 3.17).



БАК – бicuspidальный аортальный клапан, САД – систолическое артериальное давление, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, COR – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 3.17 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость систолического артериального давления в изучаемых подгруппах в качестве фактора риска в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана

Диагностическое пороговое значение уровня ДАД у пациентов АС составило > 110–113 мм рт.ст., для пациентов с АО диагностическое пороговое значение уровня ДАД было чуть выше 110–119 мм рт.ст., для пациентов с сочетанием АС и ДВОА диагностическое пороговое значением уровня ДАД составило > 110–114, с высокой предсказательной ценностью риска развития заболеваний 88% для АС, 92% для АО и 90% для их сочетания, с положительным коэффициентом правдоподобия 7,6, 11 и 9,4 соответственно (Рисунок 3.18).



АС – аортальный стеноз, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, AUC – площадь под кривой, COP – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 3.18 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость диастолического артериального давления в изучаемых подгруппах в качестве фактора риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты

Диагностическое пороговое значение концентрации креатинина у пациентов АС составило > 81 мкмоль/л, для пациентов с ДВОА диагностическое пороговое значение концентрации креатинина было чуть выше > 83 мкмоль/л, для пациентов с сочетанием АС и ДВОА диагностическое пороговое значение концентрации креатинина составило > 82 мкмоль/л, с высокой предсказательной ценностью риска развития заболеваний 95% для АС, 96% для ДВА и сочетания ДВОА и АС, с положительным коэффициентом правдоподобия 18, 22 и 24 соответственно (Рисунок 3.19).

АС				ДВОА				ДВОА+АС		
Креатинин (мкмоль/л)										
лучший cut off по PLR				лучший cut off по PLR				лучший cut off по PLR		
COP > 81 (мкмоль/л)				COP > 83 (мкмоль/л)				COP > 82 (мкмоль/л)		
TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN
59	0	112	51	50	0	71	51	81	0	96
$AUC = 0,61$ <b>0,72</b> $0,83$ ; $p = 10^{-4}$ ; $PPV = 73$ <b>95</b> $99\%$ ; $PLR = 5$ <b>18</b> $710$				$AUC = 0,70$ <b>0,79</b> $0,99$ ; $p = 10^{-9}$ ; $PPV = 76$ <b>96</b> $94\%$ ; $PLR = 6$ <b>22</b> $850$				$AUC = 0,73$ <b>0,82</b> $0,92$ ; $p = 10^{-12}$ ; $PPV = 78$ <b>96</b> $99\%$ ; $PLR = 7$ <b>24</b> $940$		

АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, AUC – площадь под кривой, COP – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 3.19 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость креатинина в изучаемых подгруппах в качестве фактора риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты

Диагностическое пороговое значение концентрации ОХС для пациентов с АС составило > 7,72 ммоль/л, для пациентов с АО и сочетанием ДВОА и АС диагностическое пороговое значение оказалось идентичным и составило > 5,52 ммоль/л, с хорошей предсказательной ценностью риска развития заболеваний 75% для АС и низкой предсказательной ценностью 52% для ДВОА и 50% для сочетания ДВОА и АС, с положительным коэффициентом правдоподобия 1,3, 1,1 и 1 соответственно (Рисунок 3.20).

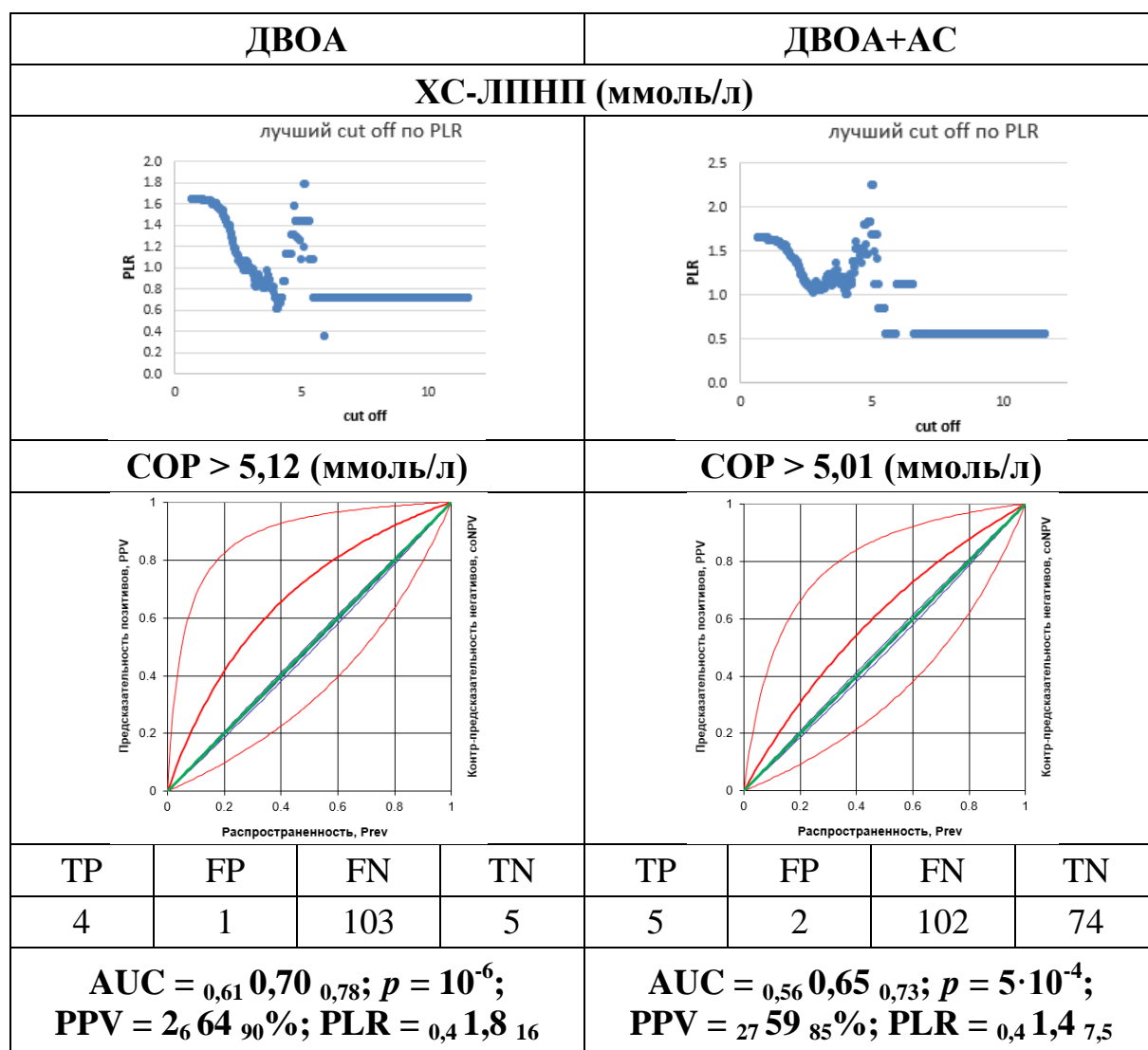
АС				ДВОА				ДВОА+АС					
ОХС (ммоль/л)													
лучший cut off по PLR				лучший cut off по PLR				лучший cut off по PLR					
COP > 7,72				COP > 5,52 (ммоль/л)									
TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN			
12	1	153	75	97	54	25	22	128	54	57			
$AUC = 0,50$ <b>0,58</b> $0,66$ ; $p = 0,064$ ; $PPV = 41$ <b>75</b> $61$ %; $PLR = 1,1$ <b>1,3</b> $25$				$AUC = 0,63$ <b>0,72</b> $0,81$ ; $p = 10^{-8}$ ; $PPV = 49$ <b>53</b> $57$ %; $PLR = 1,0$ <b>1,1</b> $1,3$							$AUC = 0,61$ <b>0,68</b> $0,71$ ; $p = 10^{-6}$ ; $PPV = 46$ <b>50</b> $54$ %; $PLR = 0,9$ <b>1,0</b> $1,2$		

АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ОХС – общий холестерин, AUC – площадь под кривой, COP – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 3.20 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость общего холестерина в изучаемых подгруппах в качестве фактора риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты

При анализе диагностических пороговых значений ХС-ЛПНП у пациентов с АС COP не определился, что ставит под сомнение значимость концентрации ХС-ЛПНП в развитии АС. Однако у пациентов с АС в сочетании с ДВОА, а также изолированным ДВОА были продемонстрированы диагностические концентрации ХС-ЛПНП > 5,12 ммоль/л и >5,01 ммоль/л соответственно, со средней информативной ценностью 70% для ДВОА и 65% для сочетания ДВОА с

АС, с положительным коэффициентом правдоподобия 1,8 и 1,4 соответственно (Рисунок 3.21).



АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, AUC – площадь под кривой, COP – пороговое значение, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 3.21 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость холестерина липопротеидов низкой плотности в изучаемых подгруппах в качестве фактора риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты

При этом выяснилось, что ХС-ЛПВП более 1,42 ммоль/л является протективным для развития всех трех патологических состояний: АС, ДВОА, и их сочетаний, но с очень низкой предсказательной ценностью от 52% у пациентов с АС до 57% у пациентов с ДВОА (Рисунок 3.22).



АС				ДВОА				ДВОА+АС			
<b>ХС-ЛПВП (ммоль/л)</b>											
лучший cut off по PLR				лучший cut off по PLR				лучший cut off по PLR			
<b>COP &lt; 1,42 (ммоль/л)</b>											
TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN
91	48	42	28	84	48	17	28	103	48	27	28
$AUC = 0,54$ <b>0,63</b> $0,72$ ; $p = 0,004$ ; $PPV = 47$ <b>52</b> $57\%$ ; $PLR = 0,9$ <b>1,1</b> $1,3$				$AUC = 0,63$ <b>0,72</b> $0,81$ ; $p = 10^{-6}$ ; $PPV = 52$ <b>57</b> $61\%$ ; $PLR = 1,1$ <b>1,3</b> $1,6$				$AUC = 0,63$ <b>0,72</b> $0,81$ ; $p = 10^{-6}$ ; $PPV = 51$ <b>56</b> $60\%$ ; $PLR = 1,1$ <b>1,3</b> $1,5$			

АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов низкой плотности, AUC – площадь под кривой, COP – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 3.22 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость холестерина липопротеидов высокой плотности в изучаемых подгруппах в качестве фактора риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты

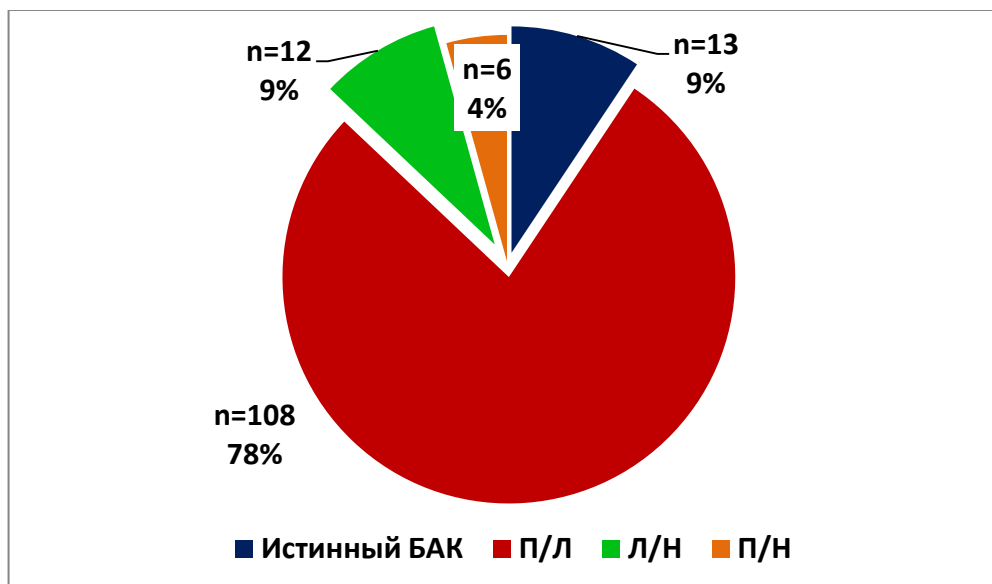
Таким образом, у пациентов с легкой степенью АГ риск развития ДВОА и АС значительно ниже, чем у пациентов с умеренной и тяжелой степенью АГ. Повышение САД выше 178-179 мм рт.ст., ДАД выше 110-113 мм рт.ст. и креатинина выше 81 мкмоль/л являются предикторами развития АС. Повышение САД выше 178-179 мм рт.ст., ДАД выше 110-119 мм рт.ст. и креатинина выше 83



мкмоль/л являются предикторами развития ДВОА. Коррекция ОХС, ХС-ЛПНП не предотвратит развитие АС, но нормализация липидограммы в некоторых случаях позволит предотвратить развитие ДВОА. Повышение ХС-ЛПНП более 5,12 ммоль/л, ОХС более 5,52 ммоль/л и снижение ХС-ЛПВП ниже 1,42 ммоль/л являются предикторами развития ДВОА, но обладают низкой прогностической ценностью.

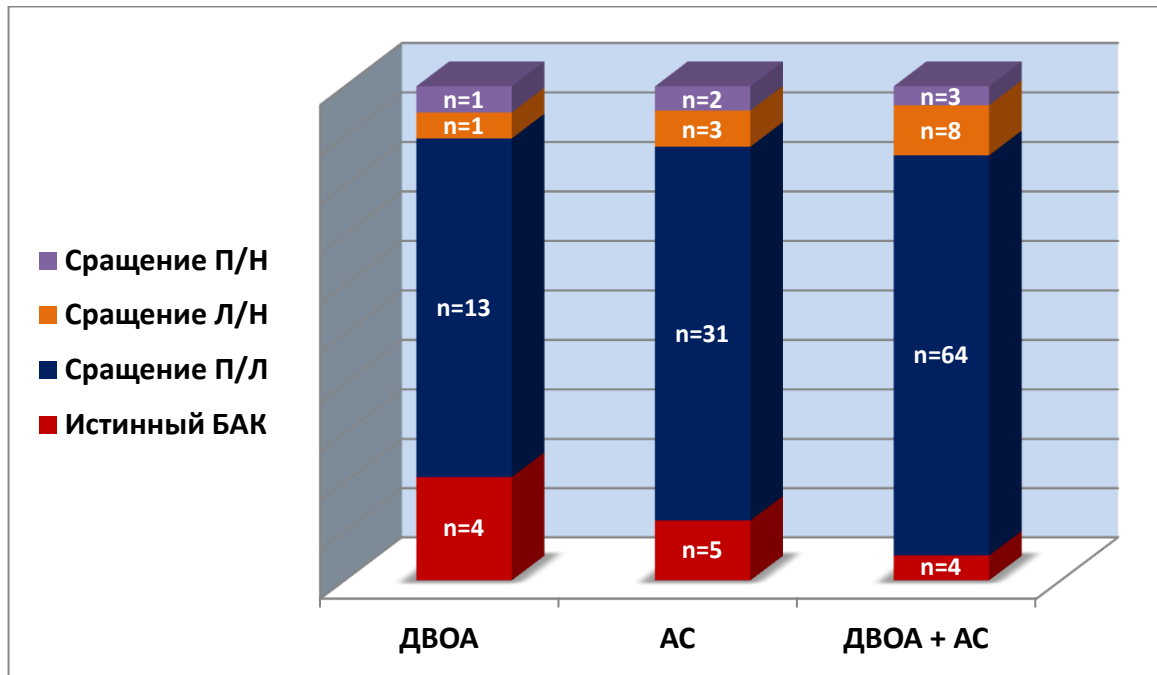
### 3.6 Характеристика бicuspidального аортального клапана по данным патоморфологического исследования

Тип сращения БАК анализировался по данным операционных протоколов. В зависимости от типа БАК преобладал 1 тип со сращением правой и левой коронарных створок – 78% (Рисунок 3.23), этот вариант БАК чаще регистрировался у всех пациентов независимо от типа патологии (Рисунок 3.24), тогда как «истинный» БАК встречался только у 9% пациентов (Рисунок 3.23 и 3.24).



БАК – бicuspidальный аортальный клапан, Л/Н – сращение левой коронарной и некоронарной створок аортального клапана, П/Л – сращение правой и левой коронарных створок аортального клапана, П/Н – сращение правой коронарной и некоронарной створок аортального клапана

Рисунок 3.23 – Типы сращения створок у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, Л/Н – сращение левой коронарной и некоронарной створок аортального клапана, П/Л – сращение правой и левой коронарных створок АК, П/Н – сращение правой коронарной и некоронарной створок аортального клапана

Рисунок 3.24 – Типы сращения створок у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном в зависимости от сопутствующей патологии аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты или их сочетания

### 3.7 Причина формирования аортального стеноза в исследуемой группе

Наиболее частыми вариантами морфологических заключений у пациентов с АС были изолированный кальциноз (Рисунок 3.25), кальциноз в сочетании с фиброзом (Рисунок 3.26) и костная метаплазия (Рисунок 3.27). По результатам гистологического анализа АК значимых различий между проявлениями выявлено не было, превалировал кальциноз в обеих группах независимо от типа АК (Таблица 3.11). Реже, но практически у каждого второго пациента, регистрировался различной степени тяжести фиброз со стиранием слоистой гистоархитектоники АК. У пациентов без ВПС чаще, чем в группе БАК, диагностировался гиалиноз АК (8% vs 2,7%, соответственно), чаще верифицировались ксантоматозные клетки (8% vs 5,4%, соответственно) и

миксоматоз (13,6% vs 9,1%, соответственно), однако все эти различия были статистически незначимые (Таблица 3.14).

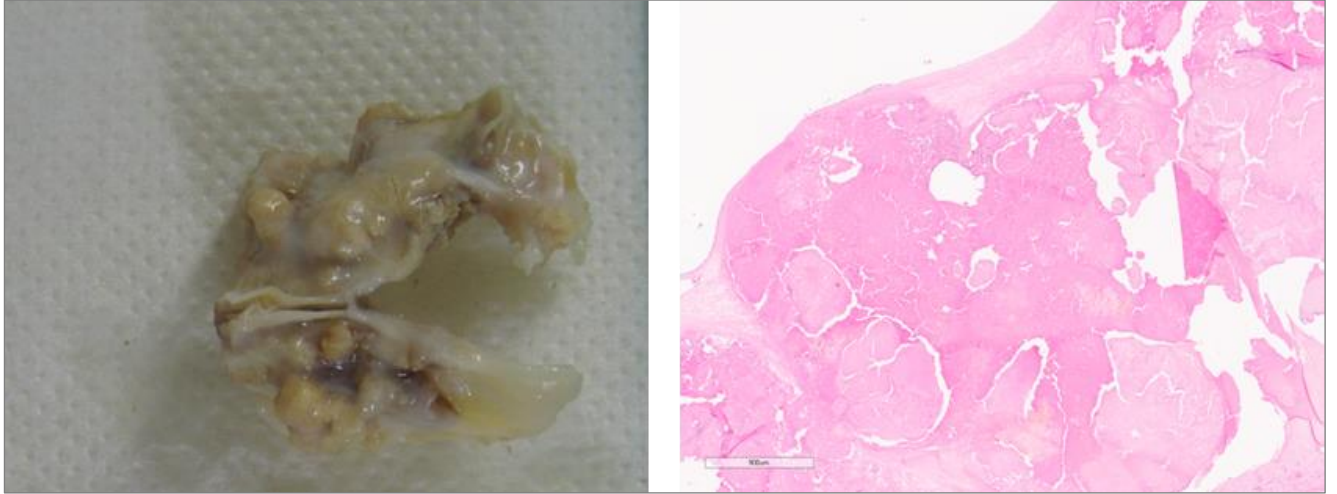


Рисунок 3.25 – Кальциноз аортального клапана, макро и микро

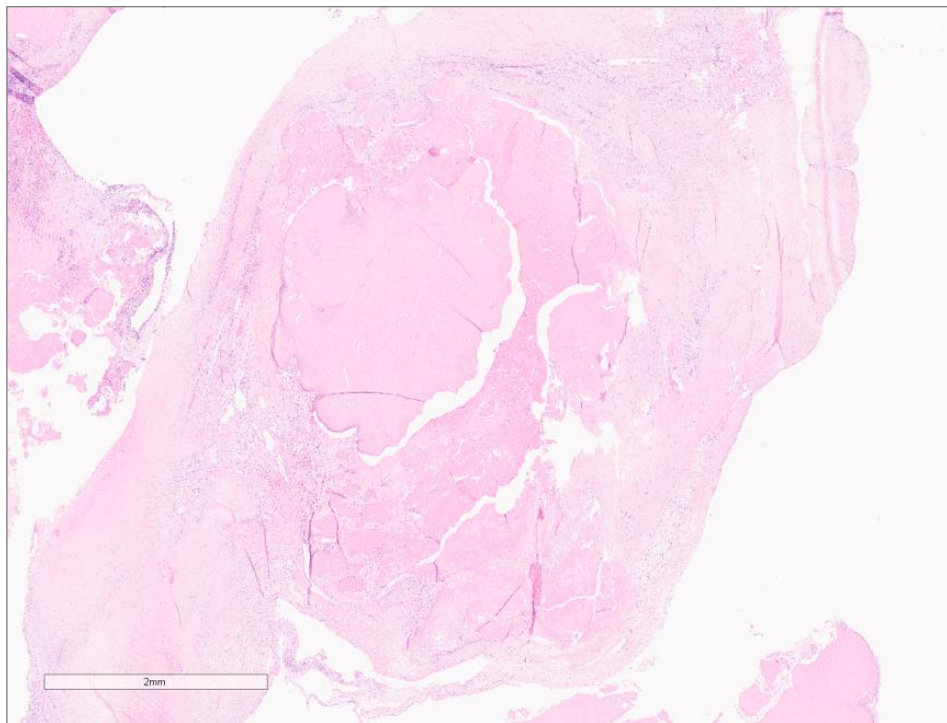


Рисунок 3.26 – Кальциноз аортального клапана, фиброз

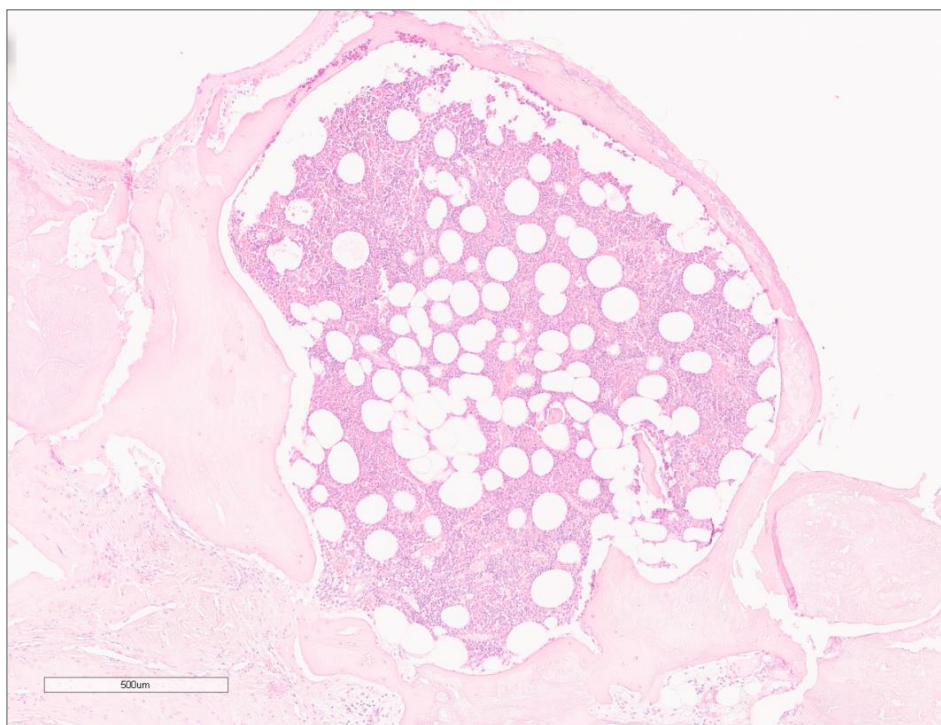


Рисунок 3.27 – Костная метаплазия аортального клапана, костный мозг

Таблица 3.14 – Результаты патоморфологического исследования створок аортального клапана

Показатель	Результаты гистологии АК		
	БАК n=186	ТАК n=88	P
Лямблевский вырост, n (%)	3 (1,6)	0 (0)	0,554
Гиалиноз, n (%)	5 (2,7)	7 (8)	0,061
Фиброз, n (%)	74 (39,8)	42 (47,7)	0,112
Ксантоматозные клетки, n (%)	10 (5,4)	7 (8)	0,431
Кальциноз, n (%)	167 (89,8)	77 (87,5)	0,87
Костная метаплазия, n (%)	8 (4,3)	2 (2,3)	0,508
Миксоматоз, n (%)	17 (9,1)	12 (13,6)	0,297

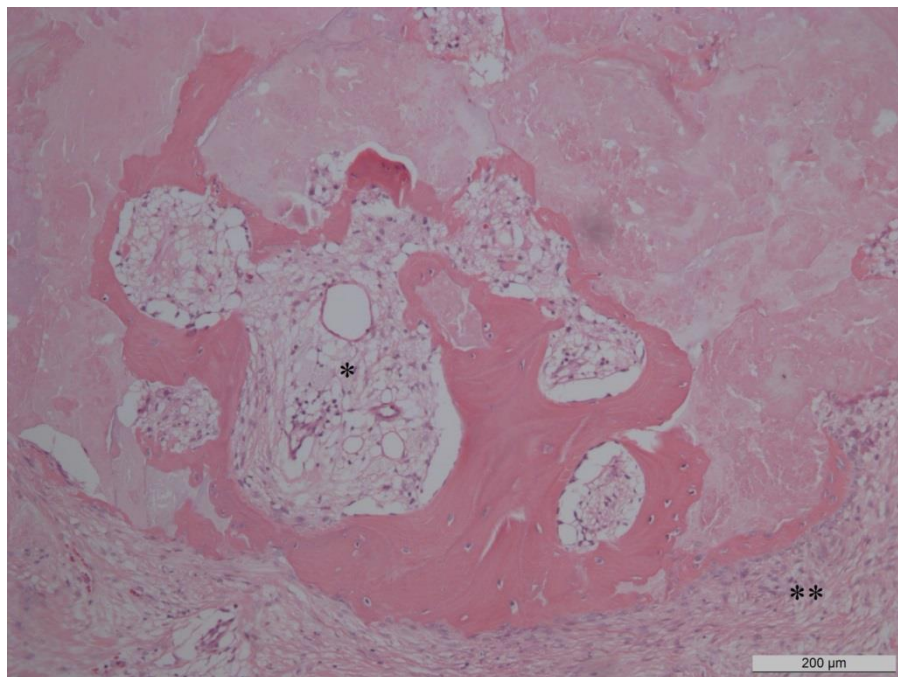
Примечание: АК – аортальный клапан, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Учитывая критерии исключения, исходно не включались пациенты с ИЭ и ХРБС, однако по результатам патоморфологического исследования гистологического материала в послеоперационном периоде диагноз ИЭ различной степени активности был впервые верифицирован у 54 пациентов. Обращало на

себя внимание, что 43 из них были с БАК, только 5 человек были с изолированным ДВОА, у 49 пациентов фигурировал АС изолированный или сочетанный с ДВОА. Полученные результаты недооценки ИЭ и БАК на дооперационном этапе, у пациентов с АС послужили причиной дополнительного ретроспективного анализа этиологического фактора на большем количестве пациентов именно с АС по результатам существующего регистра (РАС). Проанализированы результаты гистологического исследования 679 пациентов с АС. По результатам анализа в дооперационном периоде только у 3,7% анализируемых в диагнозе фигурировал ИЭ, при этом в послеоперационном периоде результаты патоморфологического исследования выявили признаки ИЭ у 19,3% (n=131) пациентов с АС. В подавляющем большинстве случаев (28% пациентов с АС) верифицирован ИЭ неактивной стадии, проявляющийся наличием костной метаплазии, фиброза ткани и васкуляризации с фиброзом стенок сосудов (Рисунок 3.28), у 1/4 пациентов (26,5%), напротив, диагностировалась 3 стадия активности с колониями микробов (Рисунок 3.29), требующая активной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде согласно стандартам лечения ИЭ. Обращало на себя внимание, что так же, как и в проспективной группе наблюдения, ИЭ диагностировался в большинстве случаев у пациентов с БАК – 66,2%. В 58,8% (n=77) случаев ИЭ был выявлен впервые при патоморфологическом исследовании, без упоминания в анамнезе и диагнозе пациентов о перенесенном ИЭ, в связи с чем впервые введен термин «латентного инфекционного эндокардита». На Рисунках 3.30 и 3.31 представлены результаты перераспределения причины АС в дооперационном периоде и изменения в послеоперационном периоде в связи с полученными результатами патоморфологического исследования. Подавляющей причиной АС по клиническим, анамнестическим и ЭХО-КГ данным перед операцией был дегенеративный генез (66,3%), второй по частоте причиной АС явился БАК – 18% пациентов, в 13% случаев была верифицирована ХРБС и лишь у 3,7% в диагнозе перед операцией фигурировал ИЭ. В послеоперационном периоде основной причиной АС сохранил свои лидирующие позиции дегенеративный генез – 70,7%. Однако доля пациентов с БАК по результатам интраоперационного

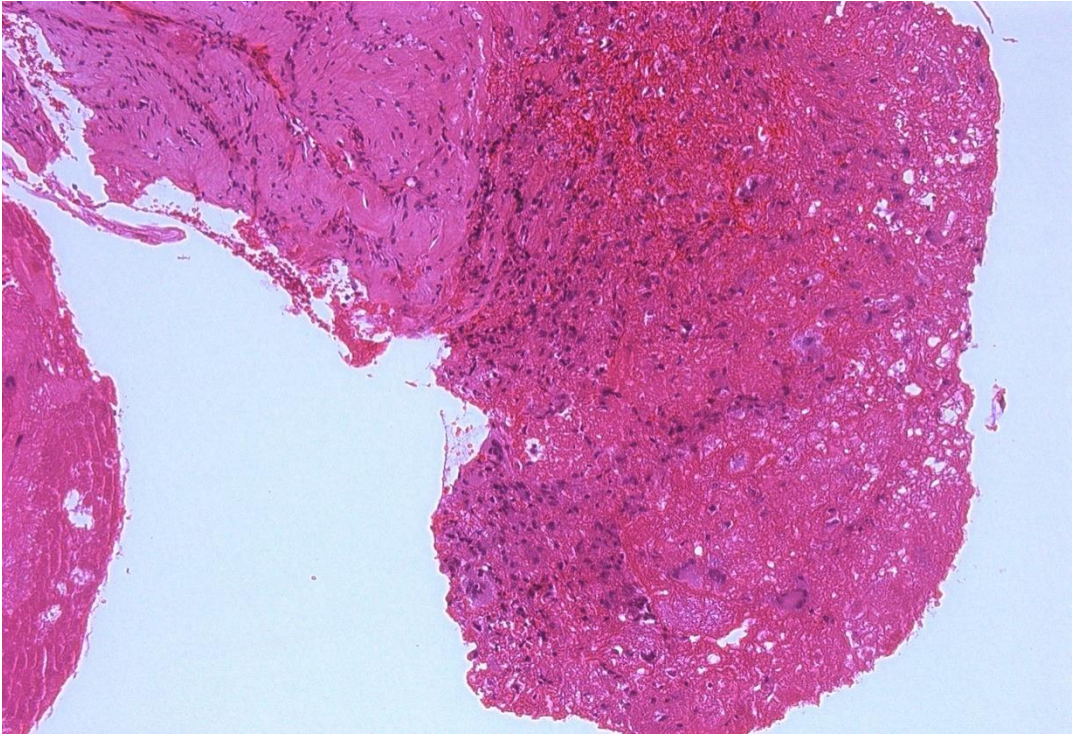


макроскопического и патоморфологического исследования увеличилась в 2 раза, в то время как доля пациентов с ИЭ составила 19,3%. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от времени верификации ИЭ и наличия БАК представлена в Таблице 3.15. Пациенты с ТАК были ожидаемо старше больных с БАК, при пороговой значимости  $p = 0,01$  подгруппы значимо не отличались по всем показателям, в том числе и по возрасту. В подгруппах, разделенных в зависимости от времени верификации ИЭ, у пациентов с впервые верифицированным ИЭ диагностирован более тяжелый АС, других значимых различий в подгруппах выявлено не было. При сборе катмнеза у 102 пациентов с ИЭ, восьмилетняя летальность составила 9,8%, у трех пациентов в раннем послеоперационном периоде, из 9 умерших только у 5 пациентов диагноз ИЭ был известен до оперативного лечения.



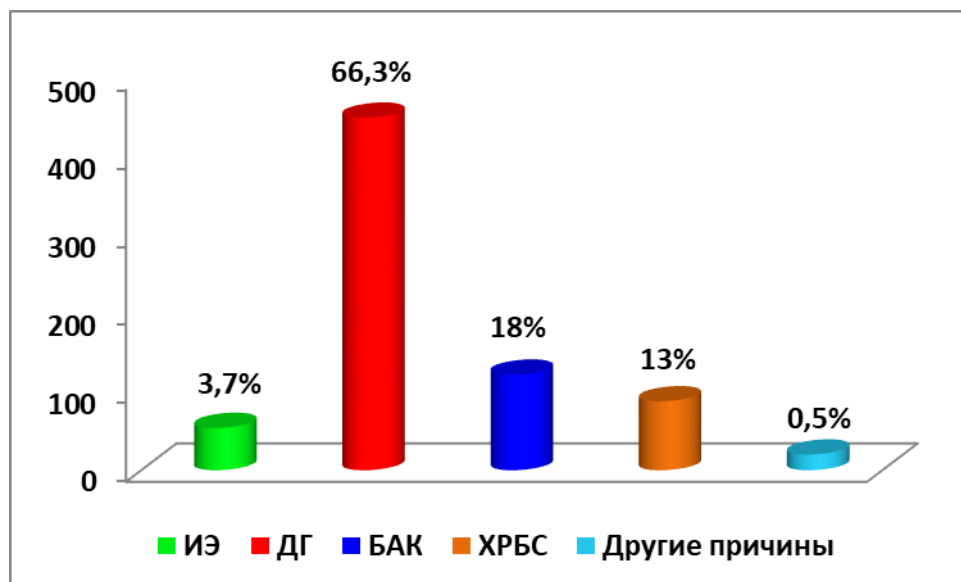
\* – костная метаплазия со структурами кровеносной ткани, \*\* – фиброзная ткань

Рисунок 3.28 – Гистологическая картина неактивной фазы инфекционного эндокардита



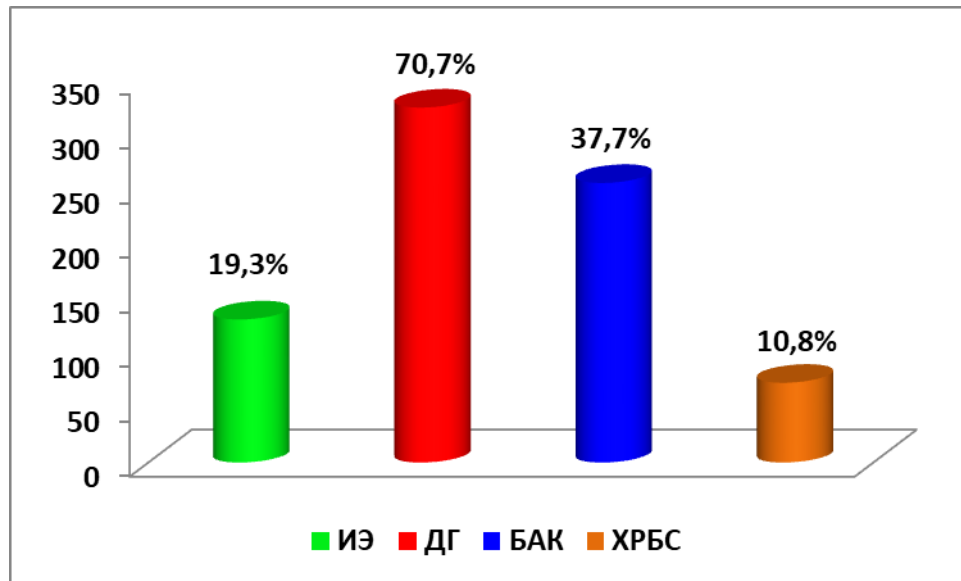
Полипозная вегетация из фибрина, лейкоцитов и макрофагов

Рисунок 3.29 – Гистологическая картина инфекционного эндокардита, характеризующая 3 стадию, согласно гистологической классификации активности инфекционного эндокардита



БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ИЭ – инфекционный эндокардит, ДГ – дегенеративные изменения АК, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

Рисунок 3.30 – Причина аортального стеноза перед оперативным лечением



БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ИЭ – инфекционный эндокардит, ДГ – дегенеративные изменения АК, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

Рисунок 3.31 –Причина АС после оперативного лечения

Таблица 3.15 – Клиническая характеристика пациентов с инфекционным эндокардитом

	ИЭ диагности- рован до операции N=54	ИЭ диагности- рован после операции N=77	p	БАК N=71	ТАК N=60	p
Возраст, лет	60 (44; 72)	60 (53; 64)	0,93	60 (50;63)	62 (51; 72)	0,03
Пол, муж n (%)	31 (57,4)	50 (64,9)	0,2	43 (61,6)	38 (63,3)	0,44
АГ, n (%)	40 (74,1)	59 (76,6)	0,45	53 (74,7)	46 (76,7)	0,55
САД, макс., мм рт.ст.	180 (143; 200)	165 (140; 180)	0,15	160 (140; 180)	180 (150; 190)	0,08
ДАД, макс., мм рт.ст.	100 (80; 100)	100 (80; 100)	0,66	90 (80; 100)	100 (90; 100)	0,34
Аорта, синус, мм	36 (34; 39)	35 (33; 41)	0,75	37(33; 41)	35 (34; 39)	0,19
Аорта, восходящего отдела аорты, мм	37 (34; 40)	39 (35; 44)	0,05	39(36; 44)	37 (33; 41)	0,04
Максимальная скорость на АК, м/с	3,9 (2,77; 4,50)	4,44 (4,10; 4,90)	0,0004	4,39 (3,78; 4,87)	4,19 (3,0; 4,60)	0,09
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	41,5 (24,0; 54,0)	49,6 (41,4; 61,5)	0,006	48,0 (39,0; 63,0)	43,0 (24,0;56,0)	0,04
AVA, см <sup>2</sup>	0,50 (0,40; 1,00)	0,80 (0,70; 0,96)	0,17	0,85 (0,70; 1,00)	0,70 (0,70; 0,90)	0,32
ФВ ЛЖ, %	62 (57; 66)	65 (59; 69)	0,09	64(58; 68)	64 (59; 68)	0,91



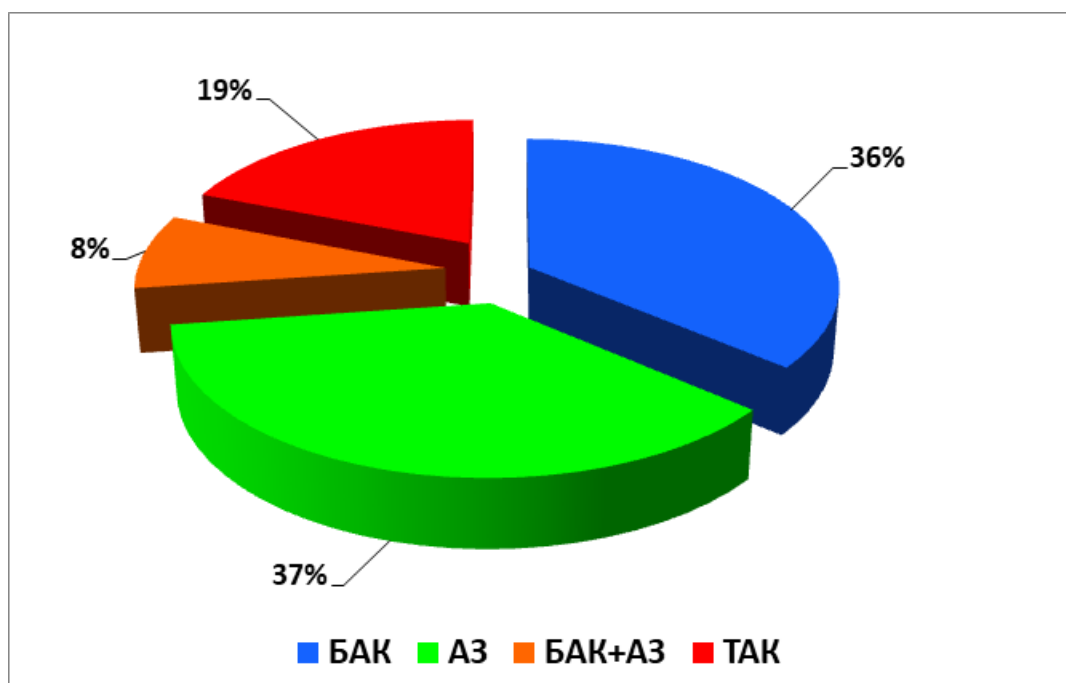
	ИЭ диагности- рован до операции N=54	ИЭ диагности- рован после операции N=77	p	БАК N=71	ТАК N=60	p
ХСН, n (%)	47 (90,4)	64 (83,1)	0,18	58 (81,7)	53 (91,4)	0,09
Атеросклероти- ческое поражение коронарных артерий, n (%)	17 (36,2)	21 (29,2)	0,27	17 (25,4)	21 (40,4)	0,06
СД, n (%)	8 (14,8)	12 (15,6)	0,55	8 (11,3)	12 (20,0)	0,13
ХОБЛ, n (%)	5 (9,8)	17 (22,4)	0,05	13 (18,6)	9 (15,8)	0,43
Курение, n (%)	18 (33,3)	38 (49,4)	0,05	31 (44,3)	25 (41,7)	0,48
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,7 (23,6; 30,1)	27,7 (24,8; 31,6)	0,02	26,6 (24,2; 30,7)	27,8 (24,1; 30,7)	0,71

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, СД-сахарный диабет, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, ФВ – фракция выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АВА – площадь отверстия аортального клапана

Таким образом, продемонстрирована низкая выявляемость инфекционного эндокардита и БАК у пациентов с АС на дооперационном этапе.

### 3.8 Причина формирования дилатации аорты в исследуемой группе

При анализе причины расширения аорты по данным второго этапа все 343 пациента с изолированным расширением аорты или сочетанным с АС были разделены на 4 подгруппы (Рисунок 3.32): подгруппа пациентов с атеросклеротической этиологией расширения аорты (n = 126), подгруппа с БАК (n = 152), подгруппа с сочетанием БАК и атеросклероз (n = 28) и подгруппа пациентов с патологией ТАК (n=65), у которых причина не была определена на дооперационном периоде, из них 2 пациента были с сочетанным АС легкой степени тяжести и достаточно значимой аневризмой аорты 58 мм и 70 мм, что не позволяло расценивать данные варианты аневризмы, как гемодинамические.



А3 – атеросклероз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 3.32 – Причина дилатации восходящего отдела аорты перед оперативным лечением

Из 343 пациентов за время проведения исследования было прооперировано 39%. Всего проанализировано 135 результатов гистологических исследований. Наиболее частыми изменениями в стенке аорты по результатам гистологического анализа были кистозный медианекроз (Рисунок 3.33), атеросклероз (Рисунок 3.34), сочетание кистозный медианекроз и атеросклероз (Рисунок 3.35) и гемодинамическая аневризма, которая обозначалась в случае отсутствия гистологических изменений, но при наличии указаний на сопутствующий АС (Рисунок 3.36). По результатам интраоперационного и гистологического анализа, доступного у 21 пациента с неизвестной причиной дилатации аорты, у всех пациентов была верифицирована причина: у 6 пациентов был выявлен БАК (у 3 из них в сочетании с кистозным медианекрозом – у 1 ВПС с кистозным медианекрозом и атеросклерозом, у 2 ВПС с атеросклерозом), у 12 пациентов с неизвестной до гистологического исследования причиной был диагностирован кистозный медианекроз (из них у 4 в сочетании с атеросклерозом, у 1 пациента с липоидозом и 1 с фиброзом), изолированный атеросклероз у 3 пациентов. У

одного пациента с не верифицированной на дооперационном периоде причиной ДВОА и наличием легкого АС по результатам гистологического исследования подтверждены: БАК, атеросклеротическое поражение аорты и гемодинамическая аневризма. У 41 диагностирован атеросклероз: у 3 из них в сочетании с фиброзом, у 8 пациентов с липоидозом, у 17 в сочетании с кистозным медианекрозом, изолированный атеросклероз лишь у 6 пациентов. У 52 пациентов был верифицирован кистозный медианекроз, изолированный у 12 пациентов, в сочетании с фиброзом у 5 пациентов, другие сочетания с атеросклерозом и ВПС описаны выше.

Всего у 207 пациентов с расширением аорты выявлен БАК, из них подтвержденный по гистологии и интраоперационно у 93 пациентов, из них сочетание с атеросклерозом – 17 пациентов (из них с фиброзом – 6, с липоидозом – 8), с кистозным медианекрозом – 29 пациентов. У 11 пациентов – липоидоз, изолированно только в сочетании с БАК у 3 пациентов. Фиброз у 11 пациентов, из них изолированно с БАК у 5 пациентов.

По результатам гистологического анализа стенки аорты гемодинамическая аневризма (Таблица 3.16, Рисунок 3.36) стенки аорты, обозначимая при наличии в диагнозе АС, у пациентов с БАК встречалась значительно чаще, чем у пациентов с ТАК (Таблица 3.16,  $p = 0,0027$ ).

При определении причины аневризмы аорты по данным патоморфологического исследования с учетом того, что фиброз и липоидоз являются стадиями атеросклероза, они были все объединены в группу атеросклероза. В подавляющем большинстве случаев причиной ДВОА является БАК.

У 40 пациентов с дилатацией аорты (17,1%) не выявлено патоморфологических изменений в стенке аорты. Несмотря на то, что у них не отмечены гемодинамические изменения в стенке аорты, у 39 из них был сопутствующий АС, кроме того, у 32 пациентов подтвержден БАК.

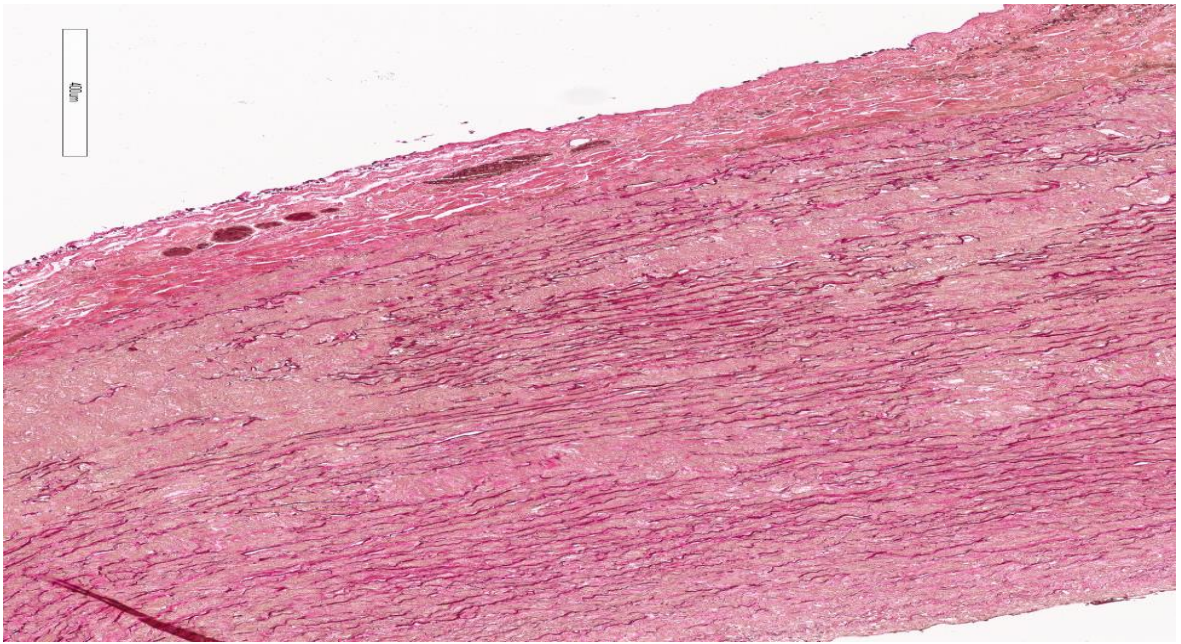


Рисунок 3.33 – Изолированный кистозный медианекроз

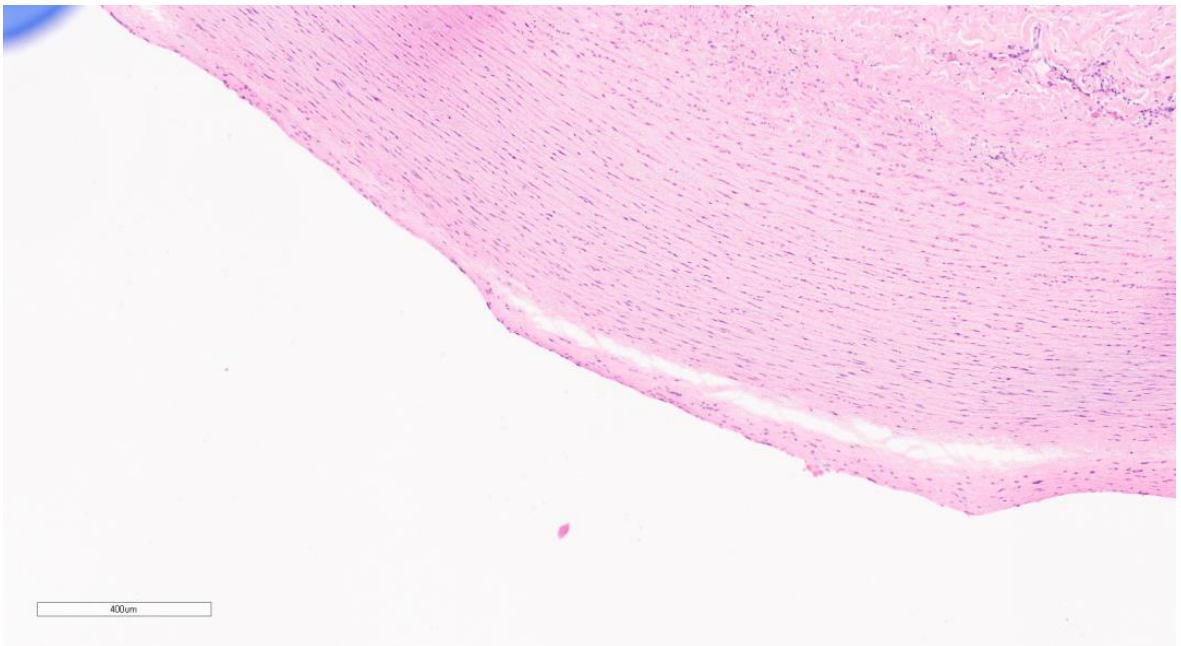


Рисунок 3.34 – Изолированный атеросклероз, липидное пятно

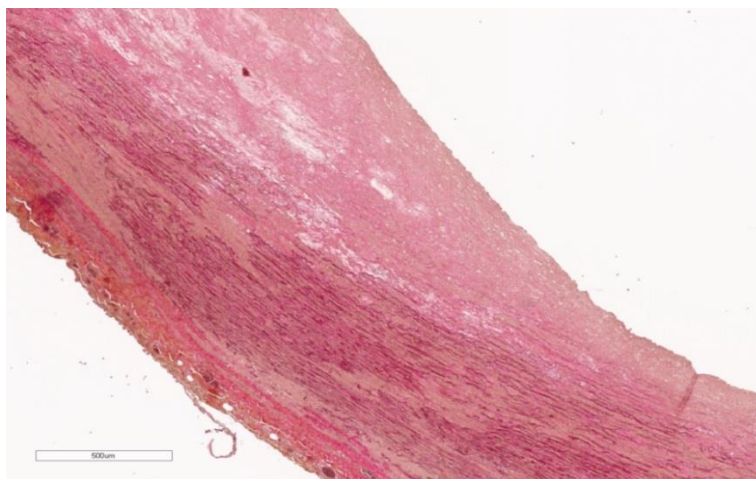


Рисунок 3.35 – Сочетание кистозный медианекроз и атеросклероз



Рисунок 3.36 – Гемодинамическая аневризма у пациента с бicuspidальным аортальным клапаном

Таблица 3.16 – Результаты патоморфологического исследования стенки аорты

Показатель =135	БАК n=93	ТАК n=42	р
Норма	32	8	0,682
I стадия атеросклероза (Липоидоз)	8	3	0,750
II стадия атеросклероза (Фиброз)	6	5	0,521
III-IV стадии атеросклероза	23	18	0,200
Кистозный медионекроз	27	25	0,442
Гемодинамическая аневризма	25	3	0,0027

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – триcuspidальный аортальный клапан

Таким образом, причина расширения аорты была верифицирована у всех пациентов, но по результатам патоморфологического исследования у части пациентов с БАК или сопутствующим АС, на фоне которого, как известно, формируется постстенотическая-гемодинамическая аневризма, изменения в стенке аорты по результатам гистологии выявлены не были.

## **ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ И ДИЛАТАЦИИ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

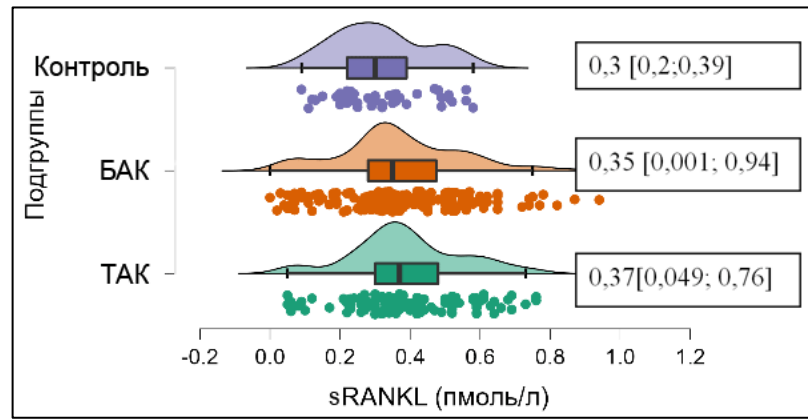
### **4.1 Изменения концентрации сывороточных маркеров и содержание белков кальцификации у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и у пациентов без врожденного порока сердца**

#### **4.1.1 Анализ изменений концентрации в сыворотке крови остеопротегерина, sRANKL в формировании аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты или их сочетания в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана**

Для оценки изменений в системе ОПГ/RANKL/RANK проанализированы результаты в подгруппах пациентов с АС, ДВОА и их сочетанием в зависимости от типа АК, а также в контрольной группе пациентов без патологии аорты и АК.

У пациентов изучаемых подгрупп отмечалось значимое увеличение концентрации RANKL по сравнению с контрольной группой, независимо от наличия или отсутствия БАК (Рисунок 4.1,  $p = 0,036$ ). Однако при анализе концентрации RANKL, в зависимости от наличия сопутствующей патологии, наименьшие значения RANKL в сыворотке крови выявлены у пациентов с ДВОА (независимо от типа АК), более того, полученные значения у пациентов с ДВОА оказались существенно ниже, чем в контрольной группе. Наибольшие значения sRANKL регистрировались в подгруппах пациентов с АС, тоже независимо от типа АК (Рисунок 4.2). Таким образом, повышение sRANKL является значимым у пациентов как с изолированным АС, так и при сочетании АС и ДВОА, независимо от наличия БАК, по сравнению с контрольной группой и пациентами без АС (Рисунок 4.3,  $p = 10^{-7}$ ).

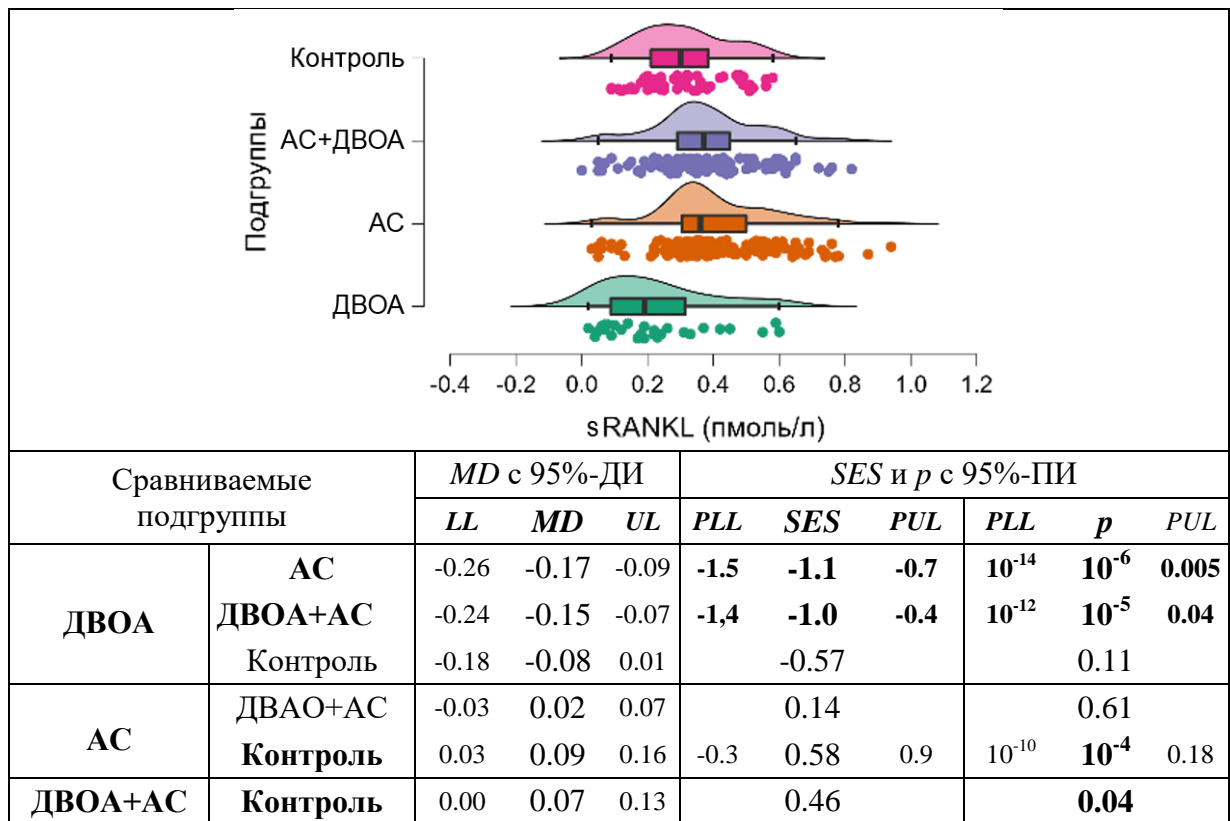




ТАК vs БАК  $p = 0,169$ , ТАК vs контроль  $p = 0,001$ , БАК vs контроль  $p = 0,015$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, sRANKL - растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В

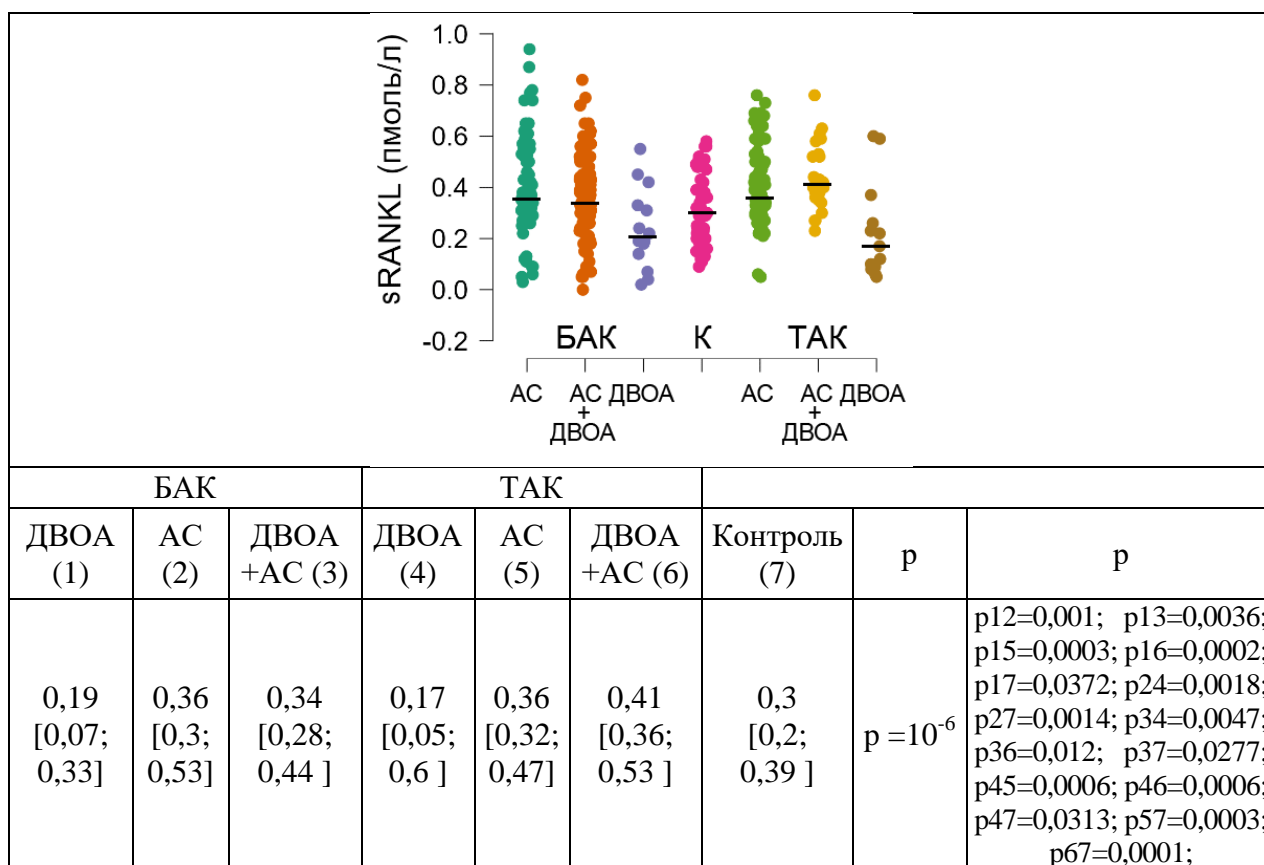
Рисунок 4.1 – Концентрация sRANKL в сыворотке крови у пациентов зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ДИ – доверительный интервал, MD – разность средних, ПИ – предсказательный, SES – стандартизованная разность средних (размер эффекта), LL и UL – нижняя и верхняя границы доверительных интервалов, интервал, PLL и PUL – нижняя и верхняя границы предсказательных интервалов, sRANKL - растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В

Рисунок 4.2 – Концентрация sRANKL в сыворотке крови у пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии: аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты или их сочетания и в контрольной группе



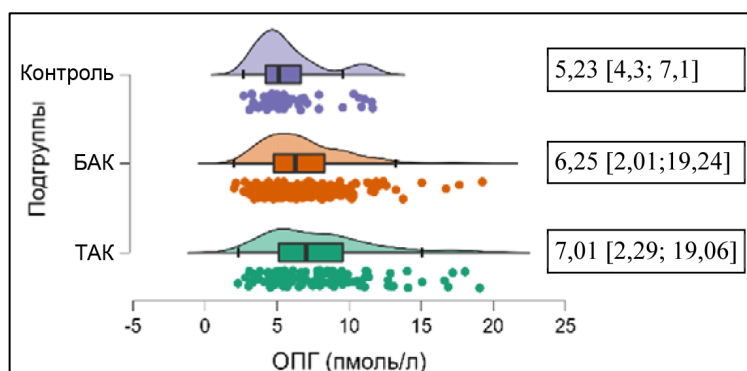


АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К – контроль, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, sRANKL - растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В

Рисунок 4.3 – Оценка концентрации sRANKL у пациентов с бicuspidальным или трикуспидальным аортальным клапаном и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

Ингибитор sRANKL – ОПГ – также был повышен в исследуемых группах пациентов по сравнению с контрольной группой, но более значительно у пациентов с ТАК (p=0,002, Рисунок 4.4). Однако при анализе концентрации ОПГ, в зависимости от наличия АС, ДВОА или их сочетания, наибольшие значения ОПГ в сыворотке крови выявлены у пациентов с АС. При этом в группе пациентов с АС без БАК отмечались наиболее высокие значения ОПГ, но полученные результаты были статистически незначимы. Независимо от типа АК, концентрация ОПГ была значительно выше у пациентов с АС, чем в контрольной группе (Рисунок 4.5). Таким образом, повышение ОПГ является значимым у

пациентов с изолированным АС, независимо от наличия БАК, по сравнению с контрольной группой (Рисунок 4.5,  $p = 10^{-7}$ ).

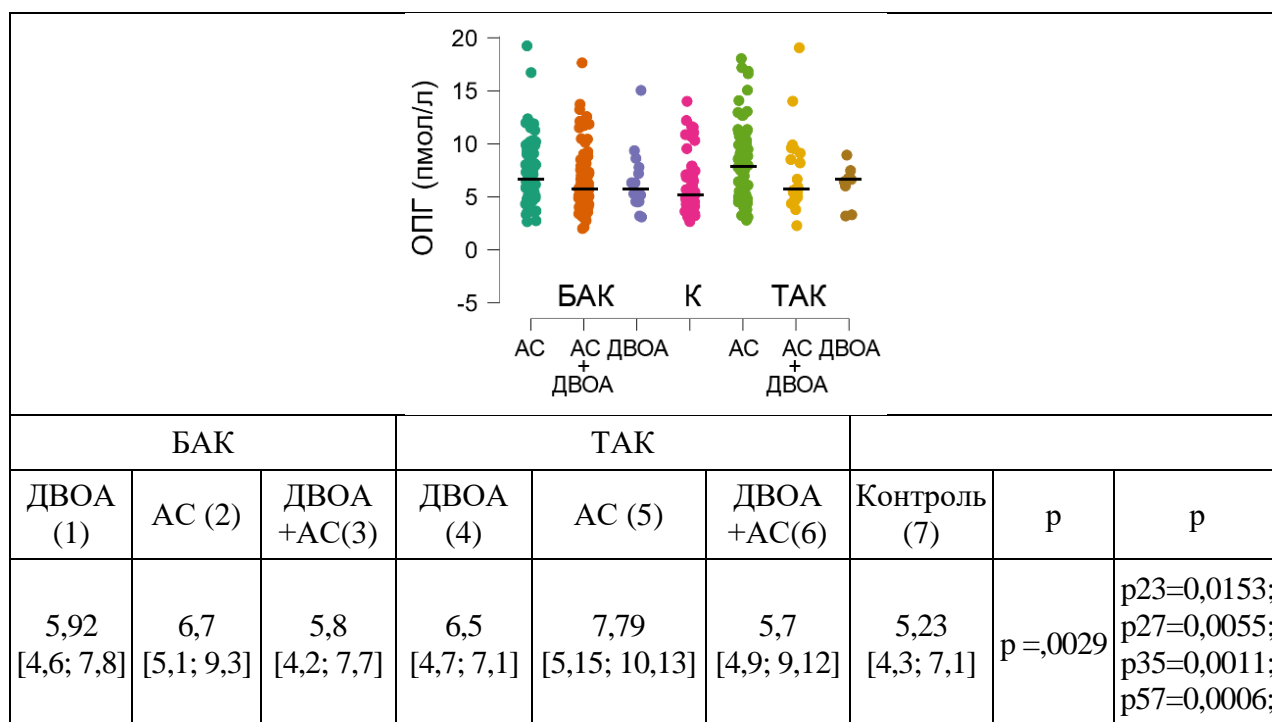


ТАК vs БАК  $p=0,028$ , ТАК vs контроль  $p=0,002$ , БАК vs контроль  $p=0,057$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ОПГ – остеопротегерин,

ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

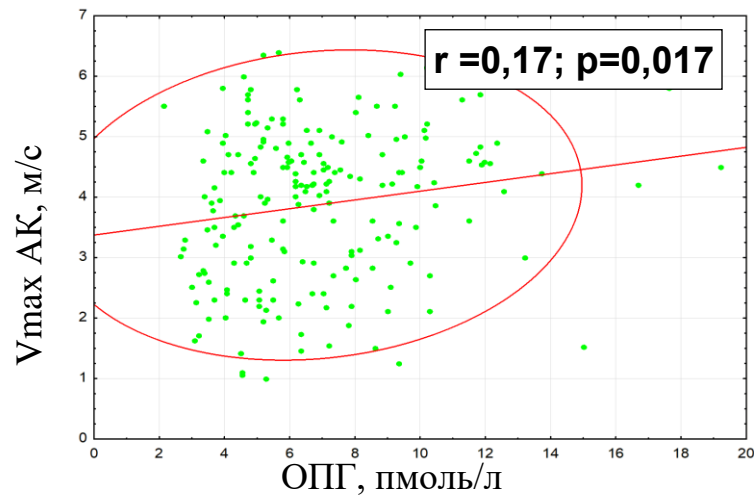
Рисунок 4.4 – Концентрация остеопротегерина в сыворотке крови у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



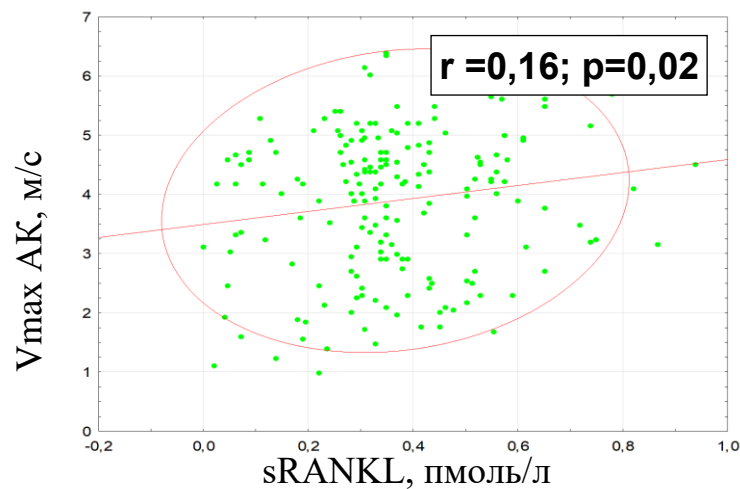
АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К – контроль, ОПГ – остеопротегерин, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.5 – Оценка концентрации маркера кальцификации остеопротегерина у пациентов с бicuspidальным или трикуспидальным аортальным клапаном и у пациентов сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

Полученные результаты, указывающие на высокие концентрации в сыворотке крови как sRANKL, так и ОПГ, являющегося природным антагонистом (рецептором, связывающим sRANKL), послужили причиной дальнейшего анализа и выявления ассоциативных связей. В результате анализа у пациентов с БАК, независимо от патологии, отмечалась значимая слабая ассоциативная связь между повышением ОПГ и скоростью на АК (Рисунок 4.6,  $r = 0,17$ ;  $p = 0,017$ ), однако вместо снижения sRANKL в ответ отмечалось дальнейшее ассоциативное увеличение значимой, но слабой силы концентрации sRANKL в сыворотке крови относительно увеличения скорости на АК (Рисунок 4.7,  $r = 0,16$ ;  $p = 0,02$ ).



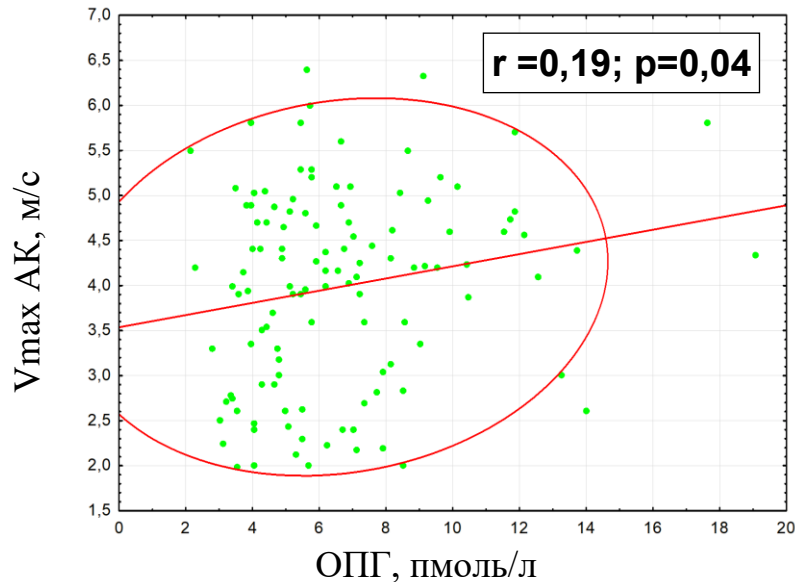
ОПГ – остеопротегерин,  $V_{\max}$  АК – максимальная скорость на аортальном клапане  
Рисунок 4.6 – Ассоциация между концентрацией остеопротегерина и скоростью на аортальном клапане в группе пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном



$V_{\max}$  АК – максимальная скорость на аортальном клапане, sRANKL - растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В

Рисунок 4.7 – Ассоциация между концентрацией sRANKL и скоростью на аортальном клапане в группе пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном

В группе пациентов с АС и ДВОА была выявлена значимая слабая ассоциативная связь повышения ОПГ при увеличении скорости на АК (Рисунок 4.8,  $r = 0,1876$ ;  $p = 0,04$ ), однако у данной категории пациентов также не отмечалось значимого снижения sRANKL ( $r = 0,06$ ;  $p = 0,48$ ).



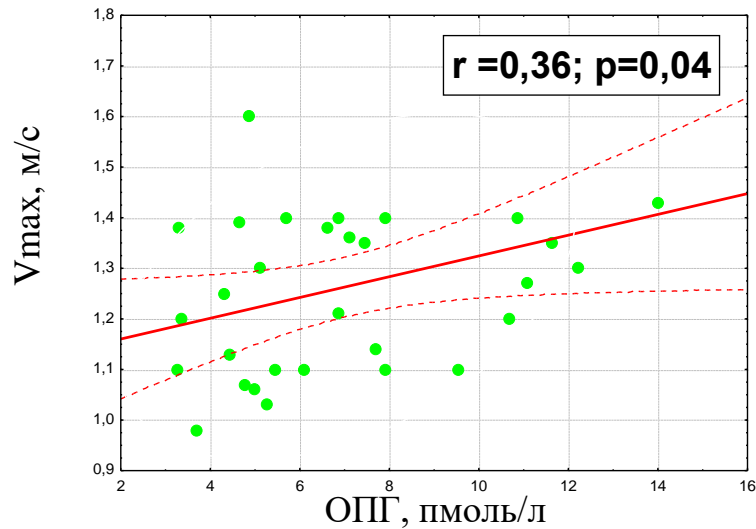
ОПГ – остеопротегерин, Vmax АК – максимальная скорость на аортальном клапане

Рисунок 4.8 – Ассоциация между концентрацией остеопротегерина и скоростью на аортальном клапане в группе пациентов с аортальным стенозом и дилатацией восходящего отдела аорты

В группе пациентов с изолированной ДВОА значимых ассоциаций между ОПГ, sRANKL и скоростью на АК не выявлено (для ОПГ  $r = -0,05$ ;  $p = 0,82$ , для sRANKL  $r = -0,11$ ;  $p = 0,56$ ), также не отмечалось снижения sRANKL в ответ на увеличение ОПГ, скорее отмечалась противоположная тенденция к увеличению sRANKL, однако значимость этих ассоциативных связей не продемонстрирована ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,51$ ).

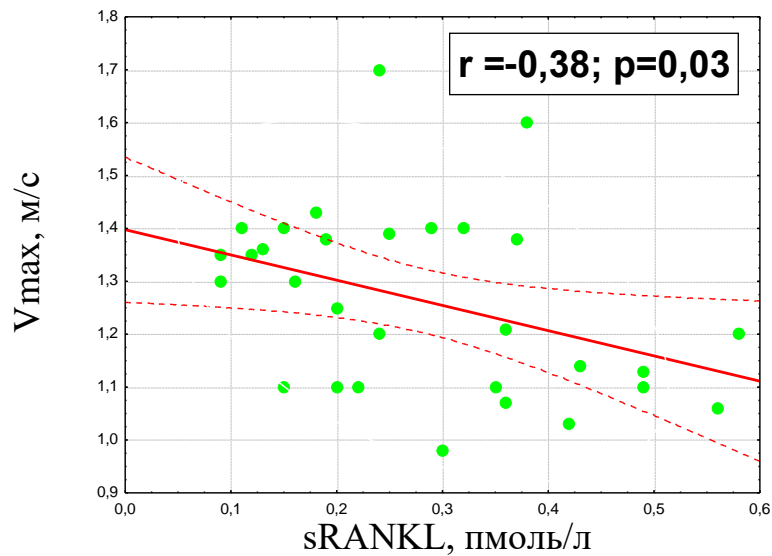
Обращает на себя внимание, что только у пациентов контрольной группы, не имеющих БАК, АС или ДВОА, продемонстрированы характерные для физиологического процесса изменения соотношения ОПГ/sRANKL: концентрация ОПГ увеличивается при увеличении скорости на АК ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,04$ , Рисунок 4.9), блокируя взаимодействие RANKL с собственным рецептором, в связи с чем снижается концентрация sRANKL ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,03$ , Рисунок 4.10). В отличие от пациентов с АС, в контрольной группе прослеживается

отрицательная корреляционная зависимость между концентрацией ОПГ и sRANKL ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,0009$ ; Рисунок 4.11).



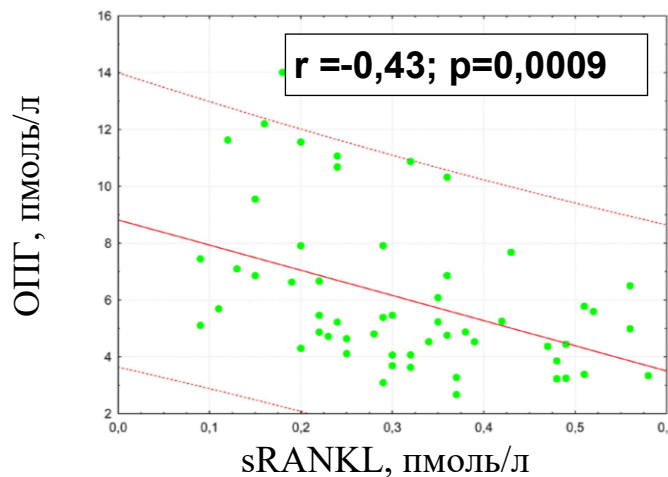
ОПГ – остеопротегерин,  $V_{max}$  АК – максимальная скорость на аортальном клапане

Рисунок 4.9 – Ассоциация между концентрацией остеопротегерина и скоростью на аортальном клапане в контрольной группе



sRANKL – растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В,  $V_{max}$  АК – максимальная скорость на аортальном клапане

Рисунок 4.10 – Ассоциация между концентрацией sRANKL и скоростью на аортальном клапане в контрольной группе



ОПГ – остеопротегерин, sRANKL – растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В

Рисунок 4.11 – Ассоциация между концентрацией остеопротегерина и концентрацией sRANKL в контрольной группе

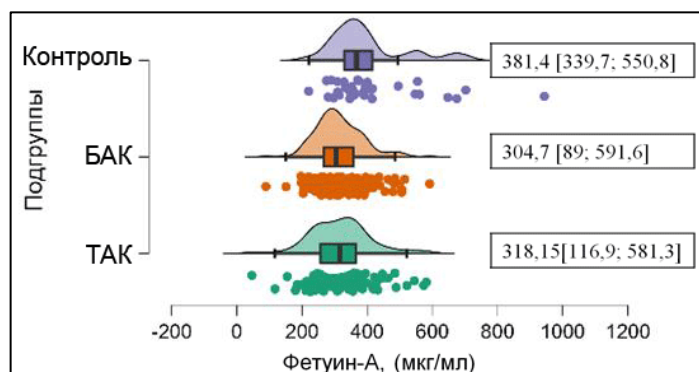
Таким образом, полученные результаты увеличения sRANKL, независимо от наличия или отсутствия БАК у пациентов с АС или АС и ДВОА, несмотря на значимое увеличение ОПГ в группах с изолированным АС, могут говорить о снижении чувствительности sRANKL к ОПГ у пациентов с АС и могут указывать на роль дисбаланса системы ОПГ/RANKL/sRANKL именно при формировании АС.

#### **4.1.2 Роль изменений концентрации в сыворотке крови фетуина-А в формировании аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты или их сочетания в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана**

Наибольшая концентрация фетуина-А регистрировалась в контрольной группе, независимо от наличия или отсутствия БАК (Рисунок 4.12). Наименьшая концентрация фетуина-А регистрировалась у пациентов с сочетанием АС и ДВОА (Рисунок 4.13,  $p = 10^{-8}$ ).

При анализе концентрации фетуина-А в зависимости от наличия БАК и имеющихся осложнений: АС, ДВОА или их сочетания наименьшие значения фетуина-А в сыворотке крови были выявлены также у всех пациентов по сравнению с контрольной группой. Исключение составила группа пациентов без БАК с изолированной ДВОА, значимость снижения фетуина-А в этой группе

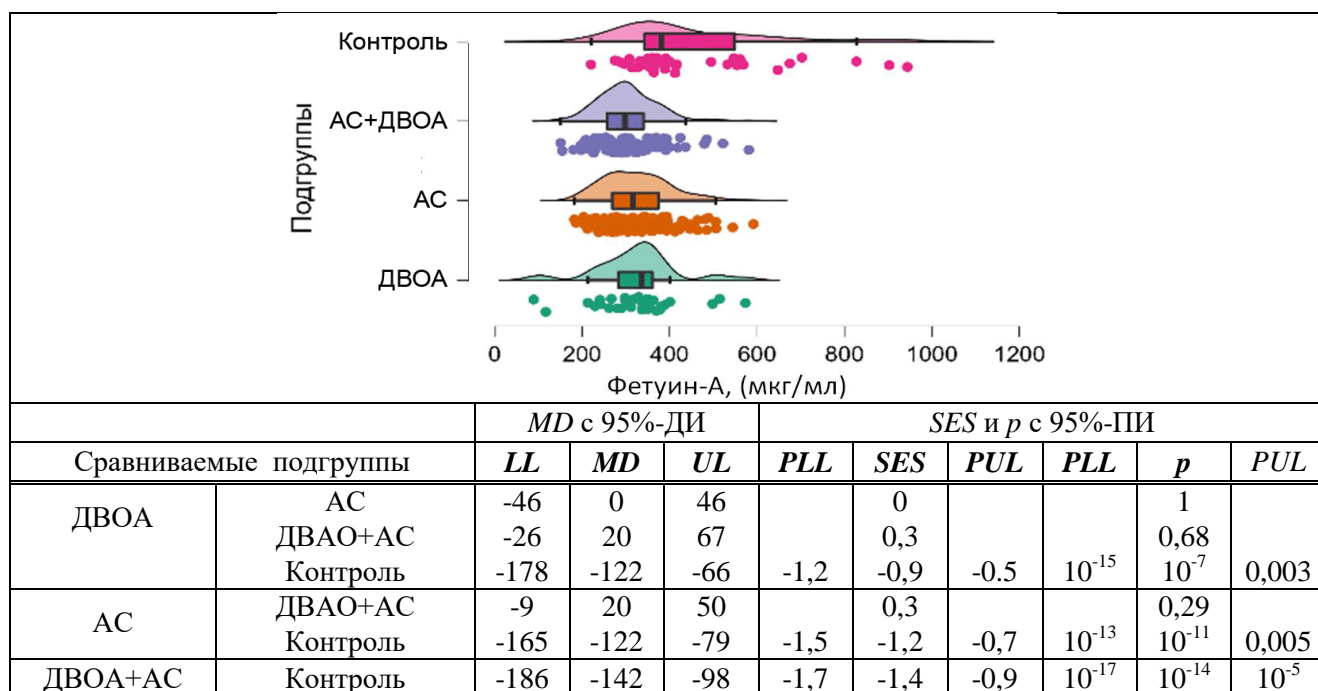
была пограничной (Рисунок 4.14). Таким образом, снижение концентрации фетуина-А в сыворотке крови продемонстрировало его клиническую значимость для формирования как аневризмы, так и АС у подавляющего большинства пациентов, независимо от наличия БАК ( $p = 10^{-8}$ ).



ТАК vs БАК  $p = 0,554$ , ТАК vs контроль  $p < 0,0001$  БАК vs контроль  $p < 0,0001$

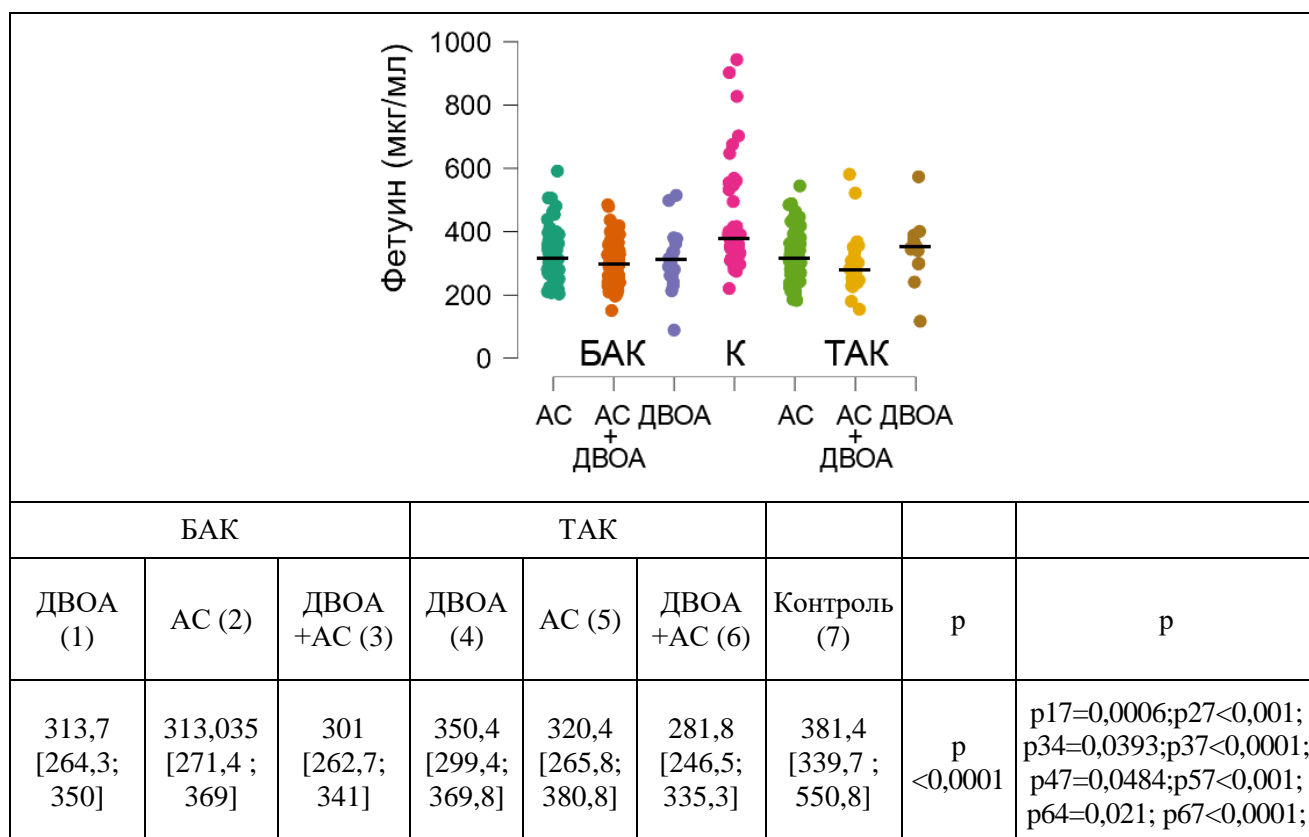
БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.12 – Концентрация фетуина-А в сыворотке крови у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ДИ – доверительный интервал, ПИ – предсказательный интервал, MD – разность средних, LL и UL – нижняя и верхняя границы доверительных интервалов, PLL и PUL – нижняя и верхняя границы предсказательных интервалов, SES – стандартизованная разность средних (размер эффекта)

Рисунок 4.13 – Концентрация фетуина-А в сыворотке крови у пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии: аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты или их сочетания и у пациентов контрольной группы



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К – контроль, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.14 – Оценка концентрации маркера кальцификации фетуина-А у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

С учетом полученных результатов, указывающих на низкие концентрации в сыворотке крови ингибитора кальцификации фетуина-А, и неопределенности роли фетуина-А в кальцификации у пациентов с АС и прогрессированием дилатации аорты атеросклеротического генеза, был проведен дополнительный анализ для выявления ассоциативных связей между фетуином-А, АС и ДВОА. В результате анализа отмечалась ассоциация легкой силы у пациентов между снижением концентрации фетуина-А в сыворотке крови и увеличением скорости на АК (Рисунок 4.15).



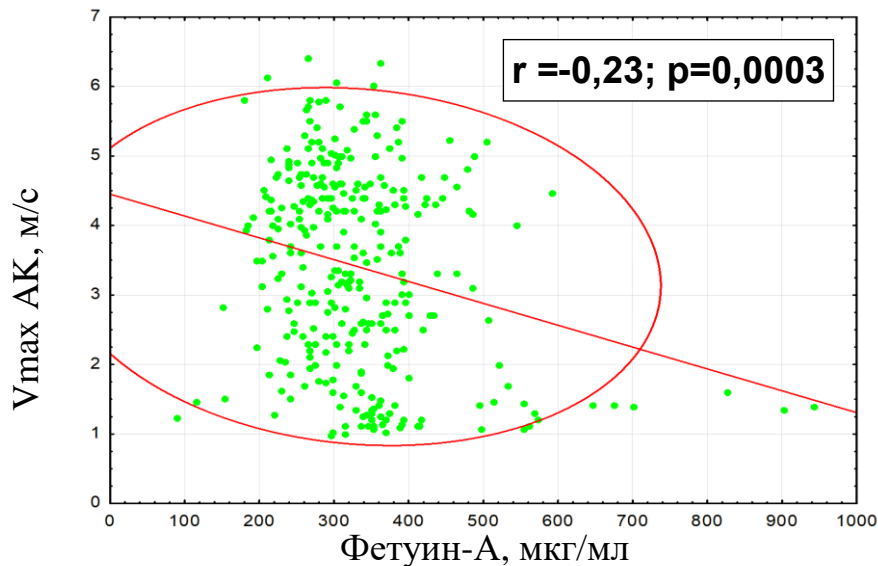


Рисунок 4.15 – Ассоциация между концентрацией фетуина-А и скоростью на аортальном клапане в группе пациентов с аортальным стенозом

Такая же ассоциативная связь легкой силы отмечалась у пациентов между снижением концентрации фетуина-А в сыворотке крови и увеличением диаметра ВОА (Рисунок 4.16).

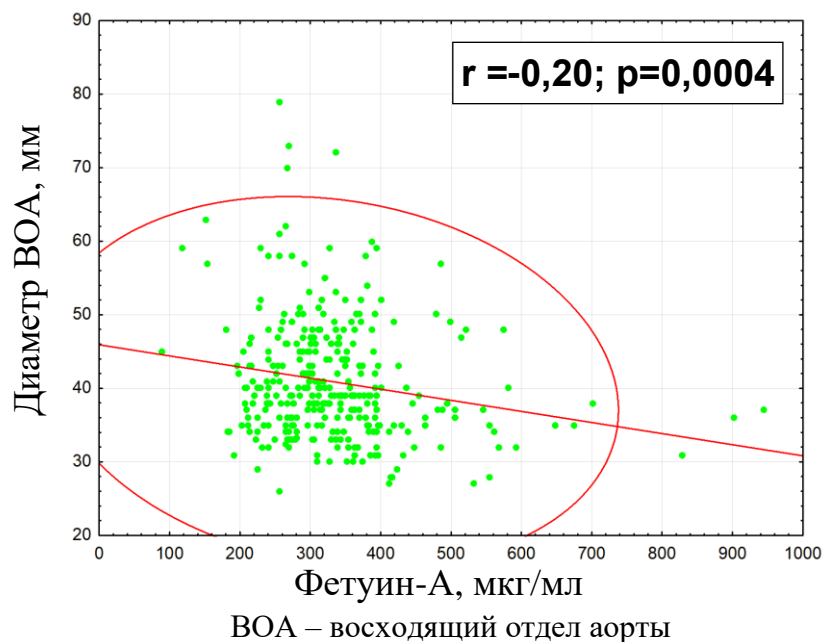


Рисунок 4.16 – Ассоциация между концентрацией фетуина-А и диаметром восходящего отдела аорты в группе пациентов с дилатацией восходящего отдела аорты

Только в контрольной группе была продемонстрирована ассоциация средней силы между повышением концентрации фетуина-А в сыворотке крови и увеличением скорости на АК, в связи с чем мы можем говорить об ингибции кальцификации за счет связывания катионов кальция фетуином-А в ответ на увеличение скорости на АК, что в конечном счете не приводило к формированию АС ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,006$ , Рисунок 4.17).

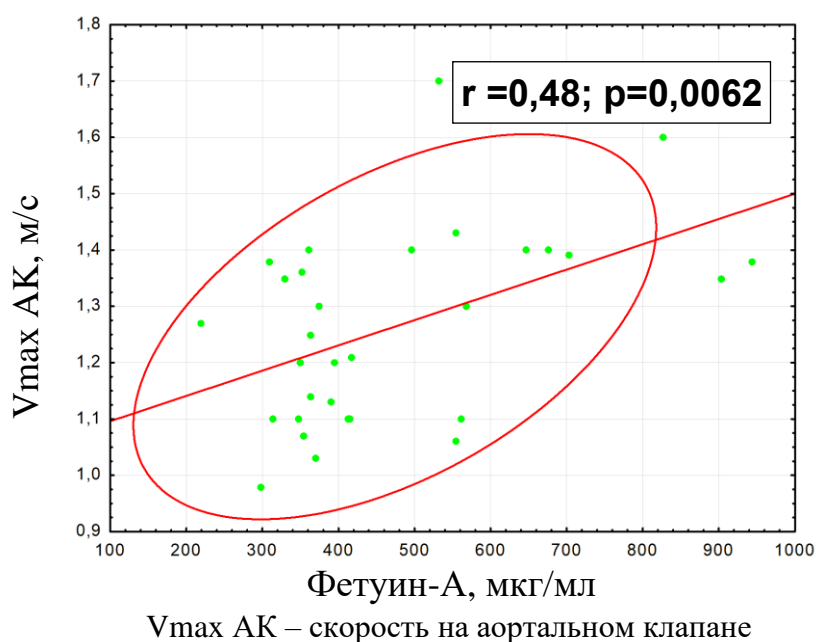
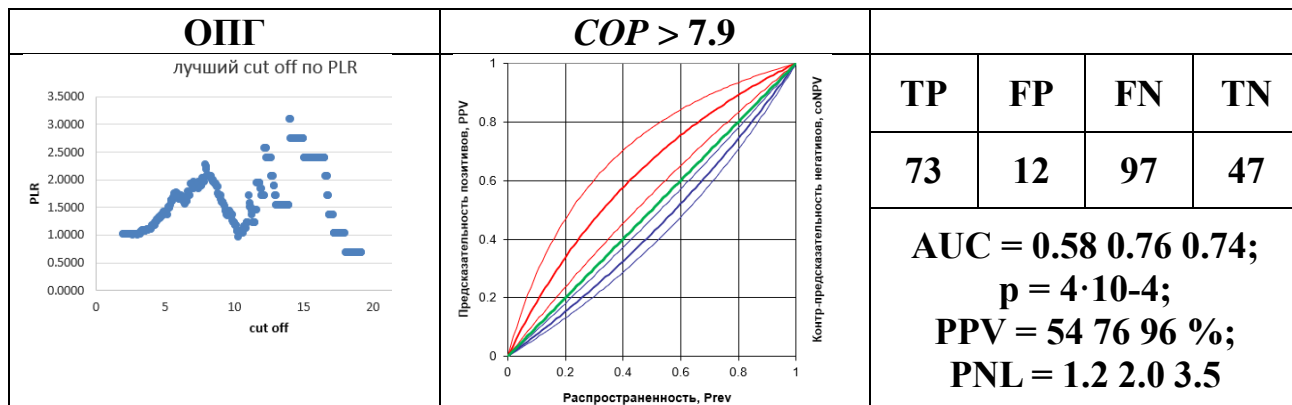


Рисунок 4.17 – Ассоциация между концентрацией фетуина-А и скоростью на аортальном клапане в группе контроля

#### 4.1.3 Клиническая информативность маркеров кальцификации в сыворотке крови

Для оценки клинической информативности маркеров кальцификации был проведен ROC-анализ: клиническое значение численной информативности AUC для ОПГ в сыворотке крови продемонстрировало очень хорошую информативность только в группе пациентов с АС, при этом концентрация ОПГ > 7,9 пмоль/л является статистически значимой. Показатель AUC составил 0,76 ( $p = 4 \cdot 10^{-4}$ ) с хорошей предсказательной ценностью развития АС – 76%, с положительным коэффициентом правдоподобия 2,0 (Рисунок 4.18).

Таким образом, оценка концентрации ОПГ может быть использована в рутинной практике как диагностический тест хорошей информативности и значение ОПГ выше 7,9 пмоль/л является предиктором развития АС.

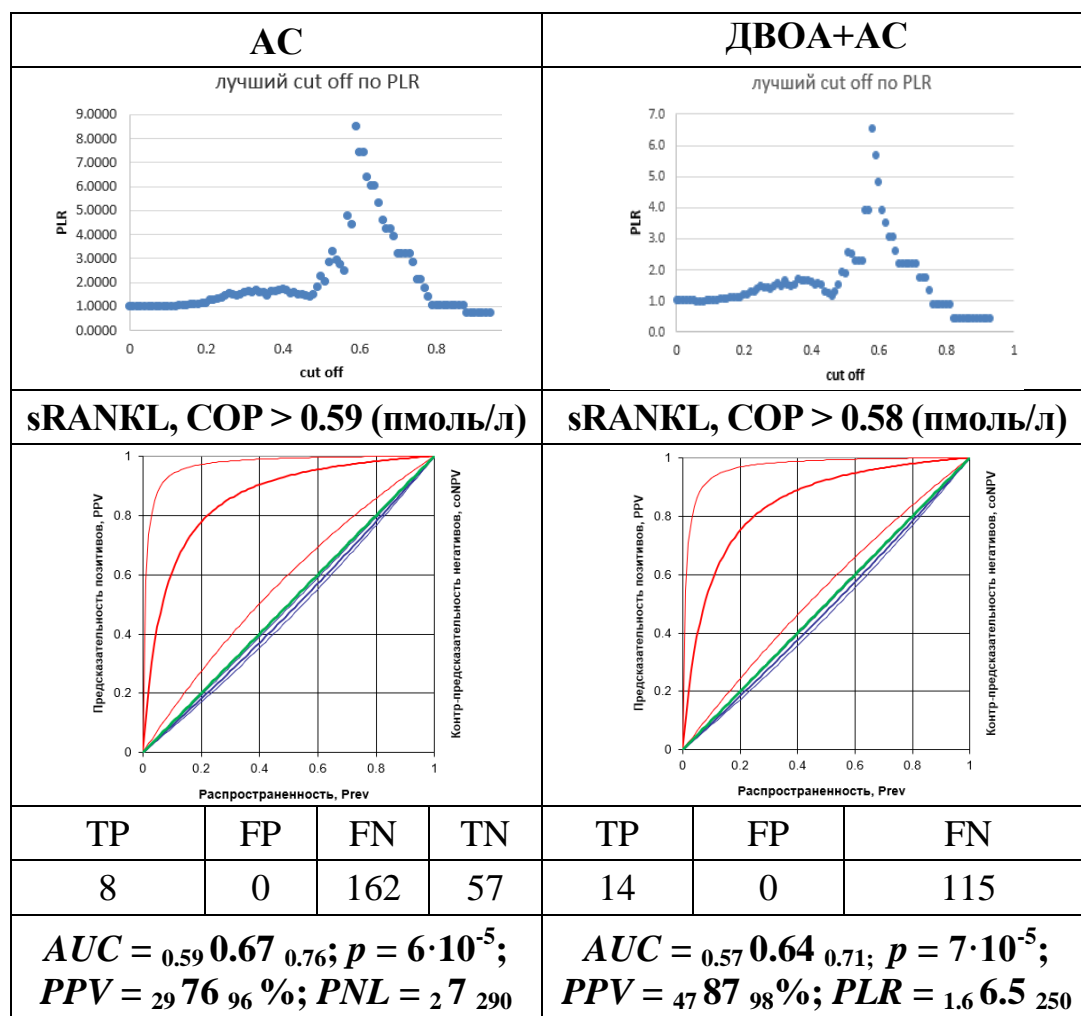


ОПГ – остеопротегерин, AUC – площадь под кривой, COP – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 4.18 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость остеопротегерина в изучаемых подгруппах для риска развития аортального стеноза

Численное значение клинической информативности AUC для sRANKL в сыворотке крови было практически одинаковым как для пациентов с АС, так и для пациентов с сочетанием АС и ДВОА и составило 0,67 для пациентов с АС и 0,64 для пациентов с АС и ДВОА ( $p = 6 \cdot 10^{-5}$  и  $p = 7 \cdot 10^{-5}$  соответственно). У пациентов с АС пороговым значением для sRANKL было  $> 0,59$  пмоль/л с хорошей предсказательной ценностью для развития АС – 76%, с положительным коэффициентом правдоподобия 7,0. У пациентов с АС и ДВОА пороговым значением для sRANKL было  $> 0,58$  пмоль/л с высокой предсказательной ценностью – 87%, с положительным коэффициентом правдоподобия 6,5 (Рисунок 4.19).

Таким образом, оценка концентрации sRANKL может быть использована в рутинной практике как диагностический тест с высокой информативностью и значение sRANKL выше 0,59 пмоль/л может являться предиктором риска развития АС.

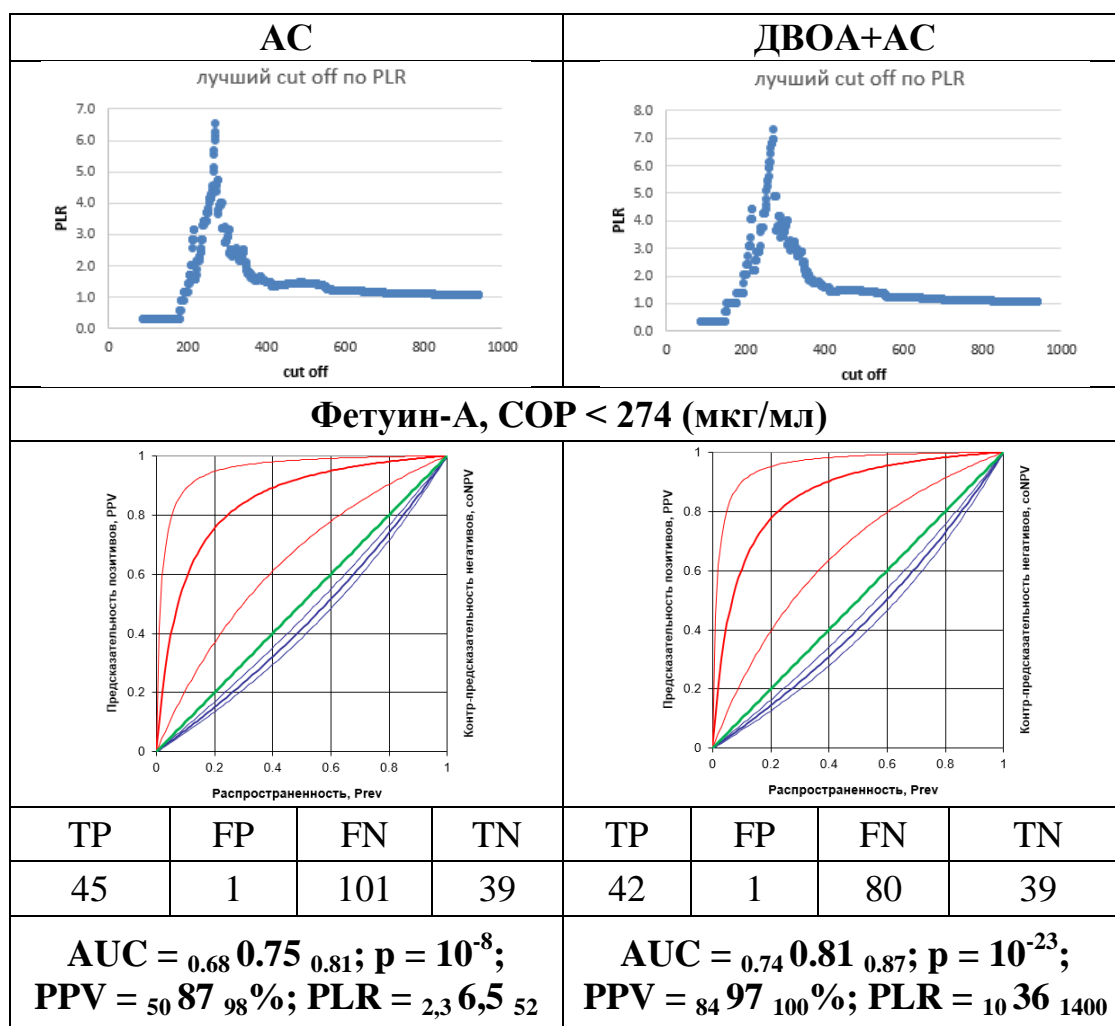


АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, AUC – площадь под кривой, COP – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания), sRANKL – растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В

Рисунок 4.19 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость sRANKL в изучаемых подгруппах для прогнозирования риска развития аортального стеноза и сочетания аортального стеноза с дилатацией восходящего отдела аорты

Особый интерес по результатам проведенного анализа представляет фетуин-А в сыворотке крови, который продемонстрировал хорошую информативность для пациентов с АС и очень хорошую информативность для пациентов с АС и ДВОА, AUC для фетуина-А 0,75 и 0,81 соответственно ( $p = 10^{-8}$  и  $p = 10^{-23}$ ). У пациентов с изолированным АС и сочетанием АС с ДВОА пороговым значением для фетуина-А было < 274 мкг/мл с высокой предсказательной ценностью для развития АС – 87%, с положительным коэффициентом правдоподобия 6,5; у пациентов с АС и ДВОА также с высокой

предсказательной ценностью – 97%, с положительным коэффициентом правдоподобия 36 (Рисунок 4.20).



АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, AUC – площадь под кривой, СОР – пороговое значение, PLR – коэффициент положительного правдоподобия, PPV – предсказательная ценность положительного результата (вероятность заболевания)

Рисунок 4.20 – Клиническая информативность, прогностическая ценность и значимость фетуина-А в изучаемых подгруппах для прогнозирования риска развития аортального стеноза и сочетания аортального стеноза с дилатацией восходящего отдела аорты

Таким образом, оценка концентрации фетуина-А может быть использована в рутинной практике как диагностический тест высокой информативности и снижение фетуина-А ниже 274 мкг/мл является предиктором развития АС так же, как и повышение sRANKL выше 0,59 пмоль/л и ОПГ выше 7,9 пмоль/л.

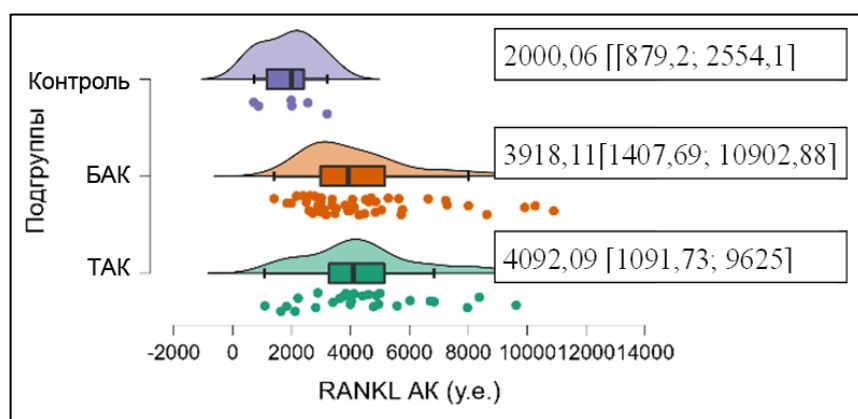
Подтверждены независимая роль фетуина-А и опосредованное через ингибицию sRANKL значение ОПГ в качестве маркеров, подавляющих процесс

кальцификации. Следовательно, формирование АС связано с нарушением этих компенсаторных механизмов.

#### 4.1.4 Исследование содержания остеопротегерина, RANKL и фетуина-А в тканях аортального клапана и аорты

У пациентов с АС и АС с ДВОА проводился анализ содержания белков кальцификации как в тканях, так и в аорте. У пациентов с изолированной ДВОА технической возможности определения содержания белков на здоровом клапане не было, поэтому в этой подгруппе проводился анализ содержания белков кальцификации только в тканях аорты.

Содержание RANKL в тканях АК было ниже в контрольной группе доноров как в сравнении с общей группой АС, так и с подгруппами пациентов с ТАК или БАК ( $p = 0,003$  и  $p = 0,002$  соответственно, Рисунок 4.21).

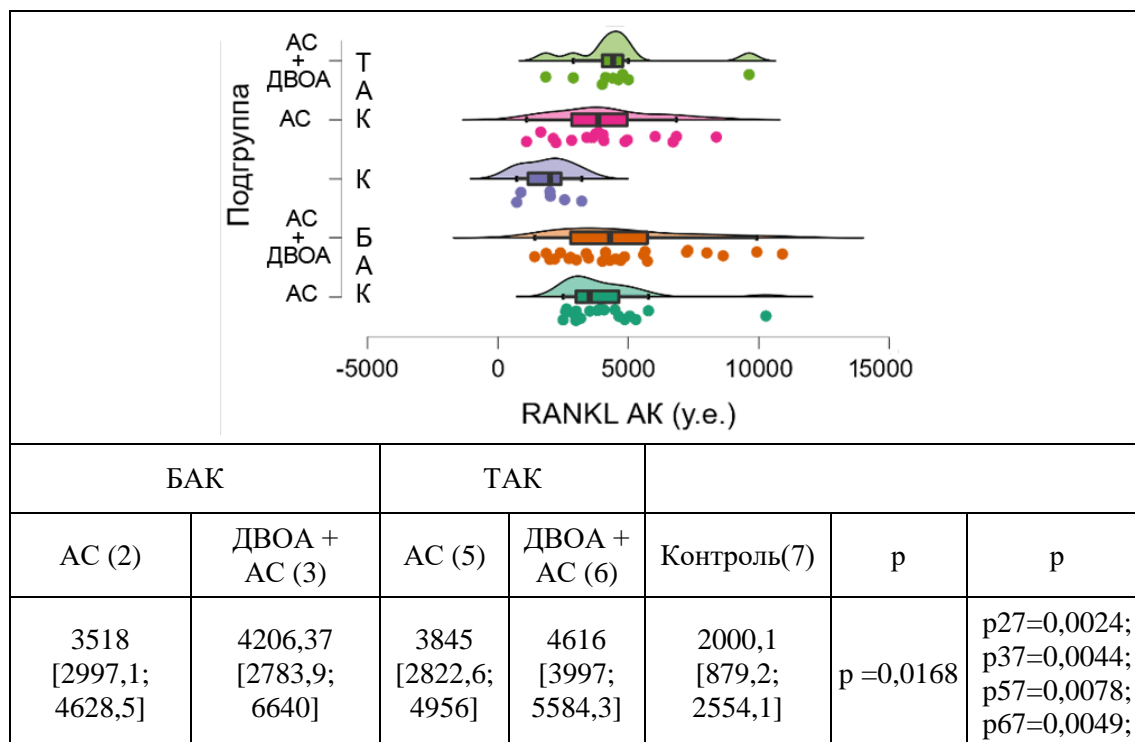


ТАК vs БАК  $p = 0,693$ , ТАК vs контроль  $p = 0,003$ , БАК vs контроль  $p = 0,002$   
 АК – аортальный клапан, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – трикуспиальный аортальный клапан, RANKL - лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В

Рисунок 4.21 – Содержание RANKL в аортальном клапане у пациентов с аортальным стенозом в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе

При анализе содержания RANKL в зависимости от наличия анализируемой сопутствующей патологии выяснилось, что оно было существенно выше во всех группах пациентов независимо от типа АК. В сравнении с контрольной группой

наибольшие значения были выявлены у пациентов с сочетанной патологией АС и ДВОА, однако данные тенденции не показали своей статистической значимости (Рисунок 4.22).

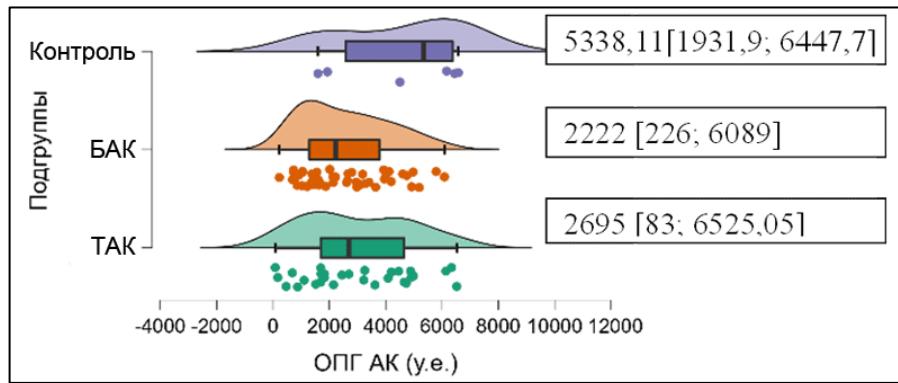


АК – аортальный клапан, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, RANKL - лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В

Рисунок 4.22 – Оценка содержания в аортальном клапане RANKL у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

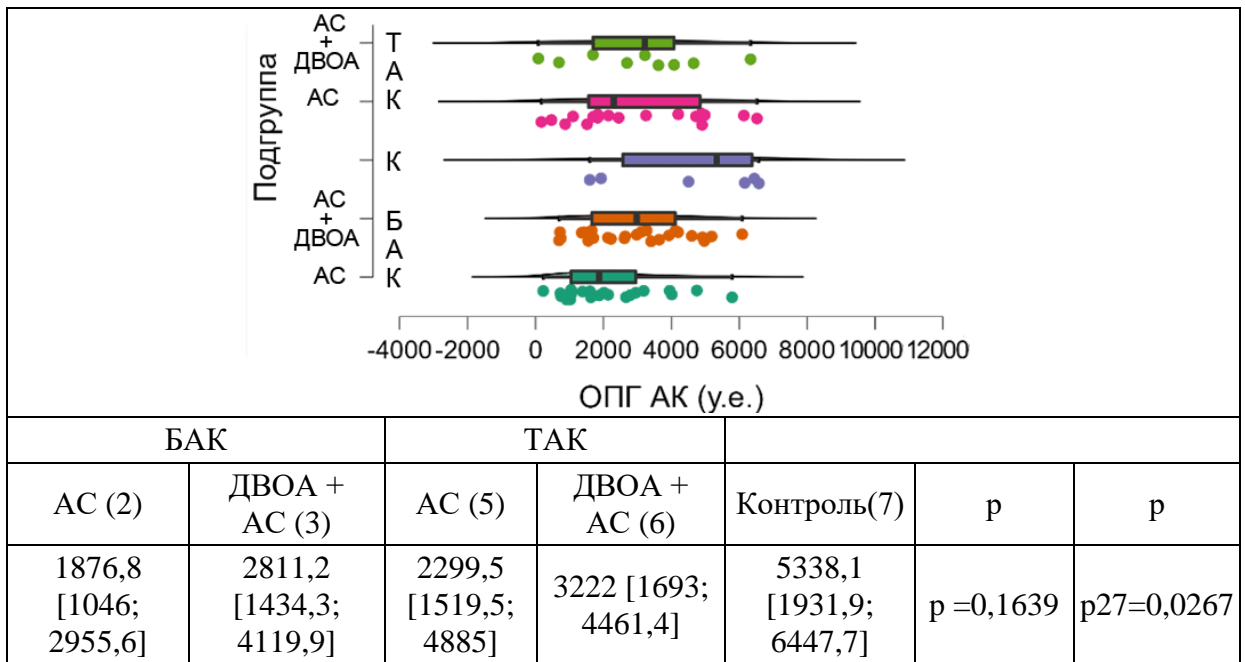
Содержание ОПГ в тканях АК было выше в контрольной группе доноров, при этом значимо только в сравнении с подгруппой БАК ( $p=0,017$ , Рисунок 4.23).

При анализе содержания ОПГ в зависимости от наличия изолированного АС или его сочетания с ДВОА наименьшее содержание ОПГ отмечалось у пациентов с БАК и изолированным АС (Рисунок 4.24).



ТАК vs БАК  $p=0,339$ , ТАК vs контроль  $p=0,105$ , БАК vs контроль  $p=0,017$   
 АК – аортальный клапан, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ОПГ – остеопротегерин,  
 ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.23 – Содержание остеопротегерина в аортальном клапане у пациентов с аортальным стенозом в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана и в контрольной группе

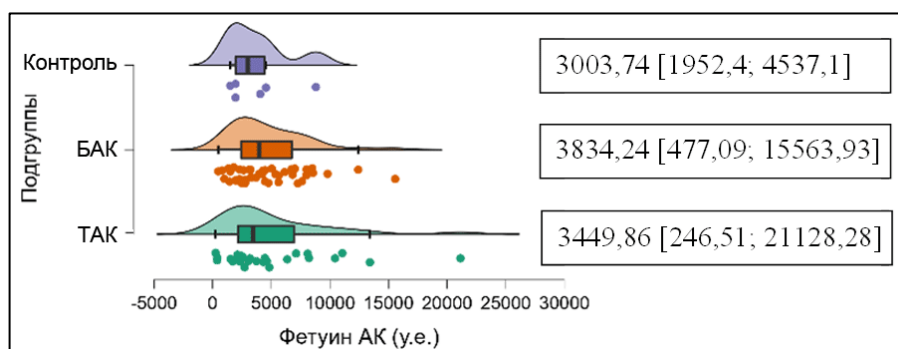


АК – аортальный клапан, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К – контроль, ОПГ – остеопротегерин, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.24 – Оценка содержания в аортальном клапане остеопротегерина у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

Содержание фетуина-А в тканях аортального клапана в изучаемых группах не отличалось (Рисунок 4.25).





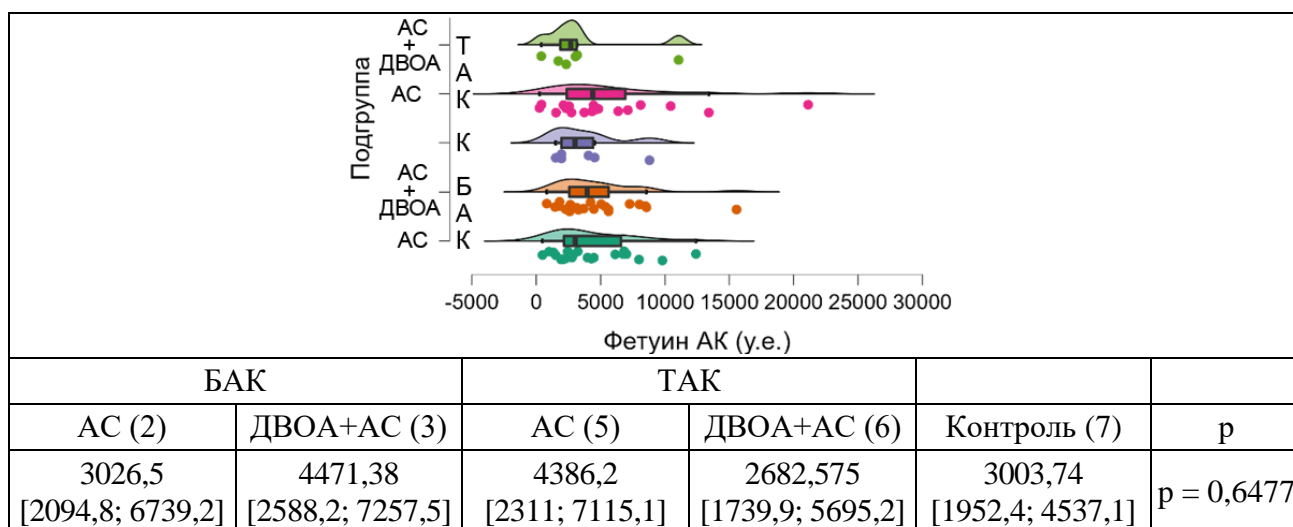
ТАК vs БАК  $p=0,842$  ТАК vs контроль  $p=0,595$ , БАК vs контроль  $p=0,529$

АК – аортальный клапан, БАК – бicuspidальный аортальный клапан,

ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.25 – Содержание фетуина-А в аортальном клапане у пациентов с аортальным стенозом в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе

При анализе содержания фетуина-А в зависимости от наличия изолированного АС или его сочетания с ДВОА значимых отличий выявлено также не было (Рисунок 4.26).

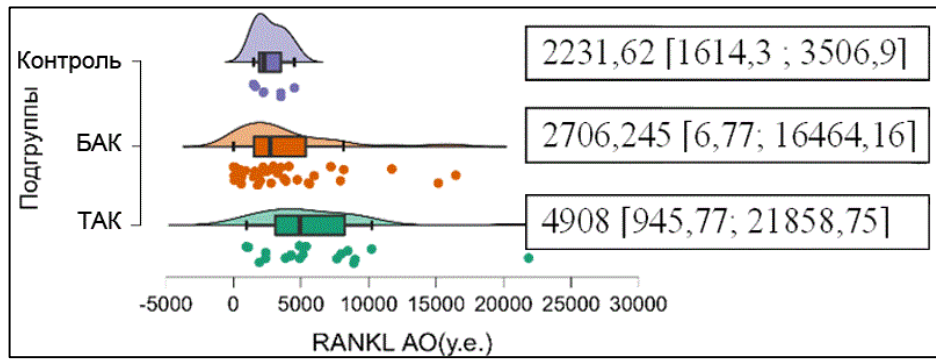


БАК		ТАК			
АС (2)	ДВОА+АС (3)	АС (5)	ДВОА+АС (6)	Контроль (7)	p
3026,5 [2094,8; 6739,2]	4471,38 [2588,2; 7257,5]	4386,2 [2311; 7115,1]	2682,575 [1739,9; 5695,2]	3003,74 [1952,4; 4537,1]	$p = 0,6477$

АК – аортальный клапан, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К – контроль, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.26 – Оценка содержания в аортальном клапане фетуина-А у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

Содержание RANKL в тканях аорты было выше у пациентов без БАК в сравнении как с контрольной группой доноров, так и с группой пациентов с наличием БАК ( $p=0,026$  и  $p=0,018$ , соответственно, Рисунок 4.27).

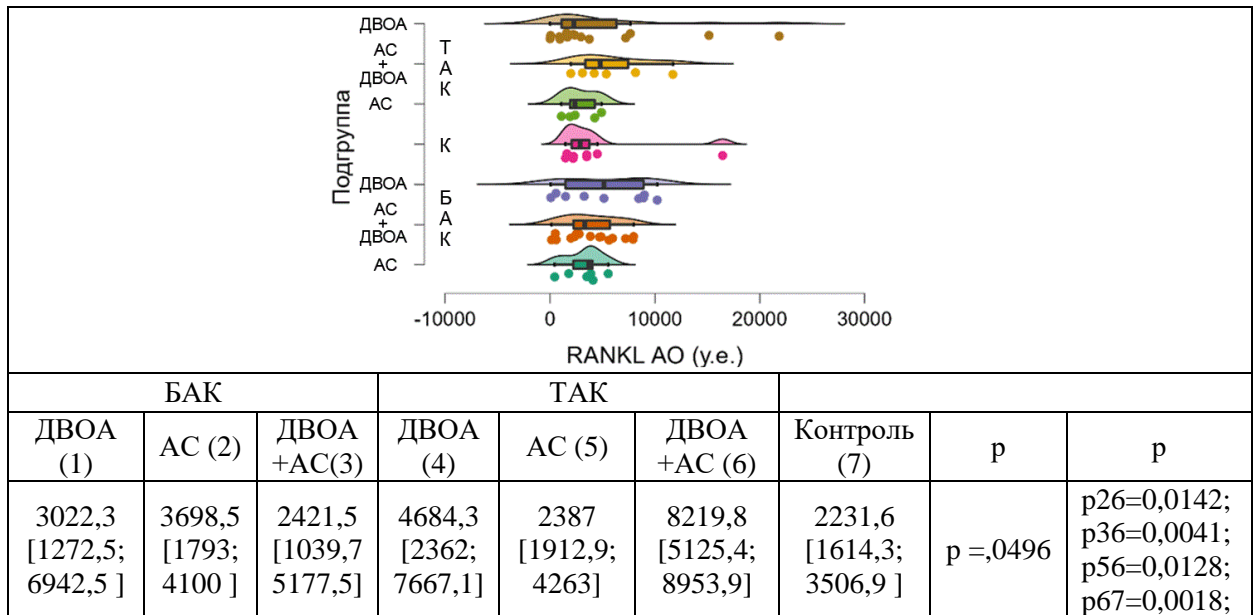


ТАК vs БАК  $p = 0,018$ , ТАК vs контроль  $p = 0,026$ , БАК vs контроль  $p = 0,802$

АО – аорта, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, RANKL - лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В

Рисунок 4.27 – Содержание RANKL в стенке аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе

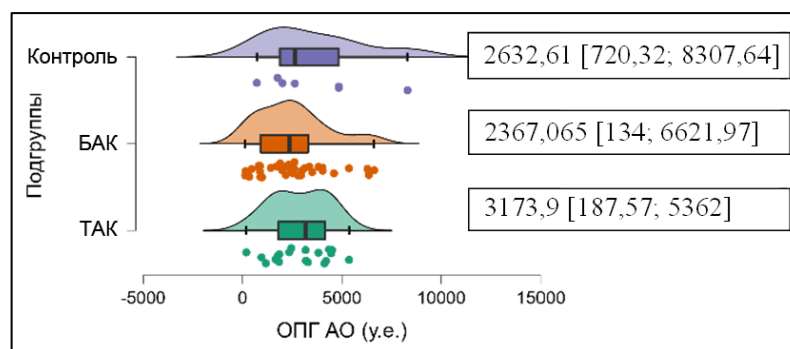
При распределении по группам содержание RANKL в тканях аорты было выше у пациентов без ВПС: БАК в подгруппе с сочетанной дилатацией аорты и АС в сравнении как с контрольной группой доноров, так и с группой пациентов с наличием БАК ( $p = 0,0018$  и  $p < 0,01$  соответственно, Рисунок 4.28).



АО-аорта, АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К – контроль, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, RANKL - лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В

Рисунок 4.28 – Оценка содержания в стенке аорты RANKL у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

Наибольшее содержание ОПГ было у пациентов без БАК, возможно, это обусловлено тем, что именно в этой группе было наибольшее количество пациентов с сопутствующим атеросклерозом, однако полученные значения содержания ОПГ в тканях аорты значимо не отличались в изучаемых группах (Рисунок 4.29).



ТАК vs БАК  $p=0,271$ , ТАК vs контроль  $p=0,583$ , БАК vs контроль  $p=0,348$

АО – аорта, БАК – бicuspidальный аортальный клапан,

ОПГ – остеопротегерин, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.29 – Содержание остеопротегерина в стенке аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе

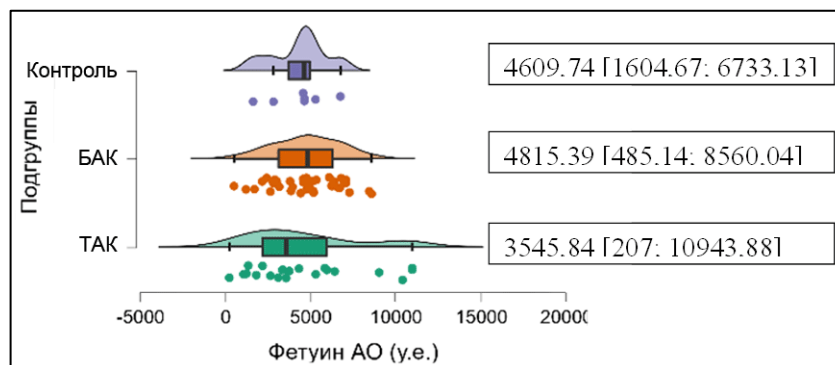
При распределении по группам содержание ОПГ в тканях аорты было значимо выше у пациентов с ТАК в подгруппе с АС и сочетанной дилатацией аорты и АС в сравнении с пациентами с БАК, однако отличий с контрольной группой доноров получено не было (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Оценка содержания в стенке аорты остеопротегерина у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

БАК			ТАК			Контроль (7)	p	p
ДВОА (1)	АС (2)	ДВОА +АС(3)	ДВОА (4)	АС (5)	ДВОА +АС (6)			
2565,84 [2153,8; 3218,0]	1580,5 [288; 2955,6]	2309,95 [879,4; 3761,5]	1472 [953,8; 1835,7]	4205,2 [3289; 4358]	3503,9 [2816,6; 4289,2]	2632,61 [1756,5; 4844,9]	$p=0,033$	$p_{14}=0,0067$ ; $p_{25}=0,0285$ ; $p_{26}=0,0282$ ; $p_{45}=0,0062$ ; $p_{46}=0,0067$ ;

Примечание: АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Наименьшее содержание фетуина-А было у пациентов без ВПС, наибольшее – у пациентов с БАК, однако так же, как и содержание ОПГ в тканях аорты, в изучаемых группах значимо не отличалось (Рисунок 4.30).



ТАК vs БАК  $p=0,339$ , ТАК vs контроль  $p=0,730$ , БАК vs контроль  $p=0,530$

АО – аорта, БАК – бicuspidальный аортальный клапан,

ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.30 – Содержание фетуина-А в стенке аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе

При распределении по группам содержание фетуина-А в тканях аорты было значимо ниже у пациентов с ТАК в подгруппе с АС в сравнении с пациентами с БАК и донорами контрольной группы (Таблица 4.2).

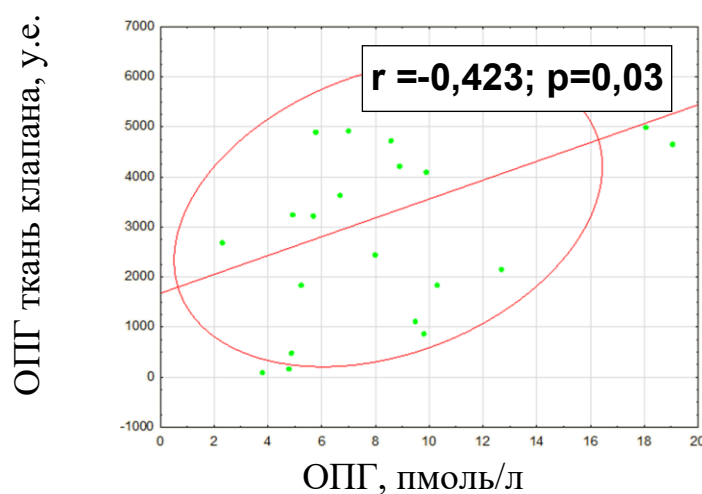
Таблица 4.2 – Оценка содержания в стенке аорты фетуина-А у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

БАК			ТАК			Контроль (7)	p	p
ДВОА (1)	АС (2)	ДВОА +АС (3)	ДВОА (4)	АС (5)	ДВОА +АС (6)			
5923,67 [3940,1; 6988,9 ]	4738,07 [4554,7; 4967,2]	4617,95 [2884,6; 6228,97]	3334,4 [2626,9; 5281,3]	2203,3 [1038,6; 3545,8 ]	6394,2 [4299,4; 10378,5]	4609,7 [ 2802,6 ; 5267,4 ]	$p=0,0397$	$p_{15}=0,0201$ ; $p_{25}=0,0285$ ; $p_{35}=0,0103$ ; $p_{56}=0,0132$ ; $p_{57}=0,0319$ ;

Примечание: АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

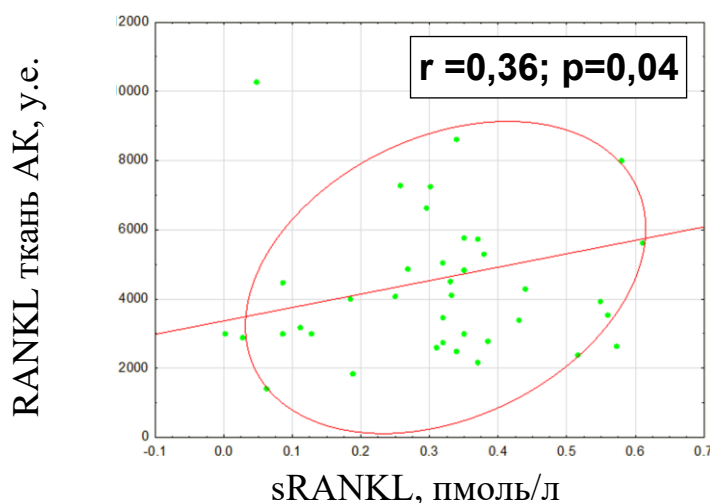
При этом не отмечалось значимой корреляции как между содержанием ОПГ в тканях и в сыворотке крови ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,34$ ), так и между содержанием RANKL в тканях и в сыворотке крови, ( $r = -0,07$ ;  $p = 0,69$ ). Однако при разделении пациентов на группы в зависимости от наличия или отсутствия БАК

была выявлена положительная корреляция средней силы между концентрацией ОПГ в сыворотке крови и содержанием ОПГ в ткани АК у пациентов подгруппы ТАК ( $r = 0,4233$ ;  $p = 0,0312$ , Рисунок 4.31). Кроме того, выявлена положительная корреляция средней силы между концентрацией sRANKL в сыворотке крови и содержанием RANKL в ткани АК у пациентов подгруппы БАК ( $r = 0,3566$ ;  $p = 0,04$ , Рисунок 4.32). Полученные данные в очередной раз демонстрируют различные звенья патогенеза формирования АС у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия БАК.



ОПГ – остеопротегерин

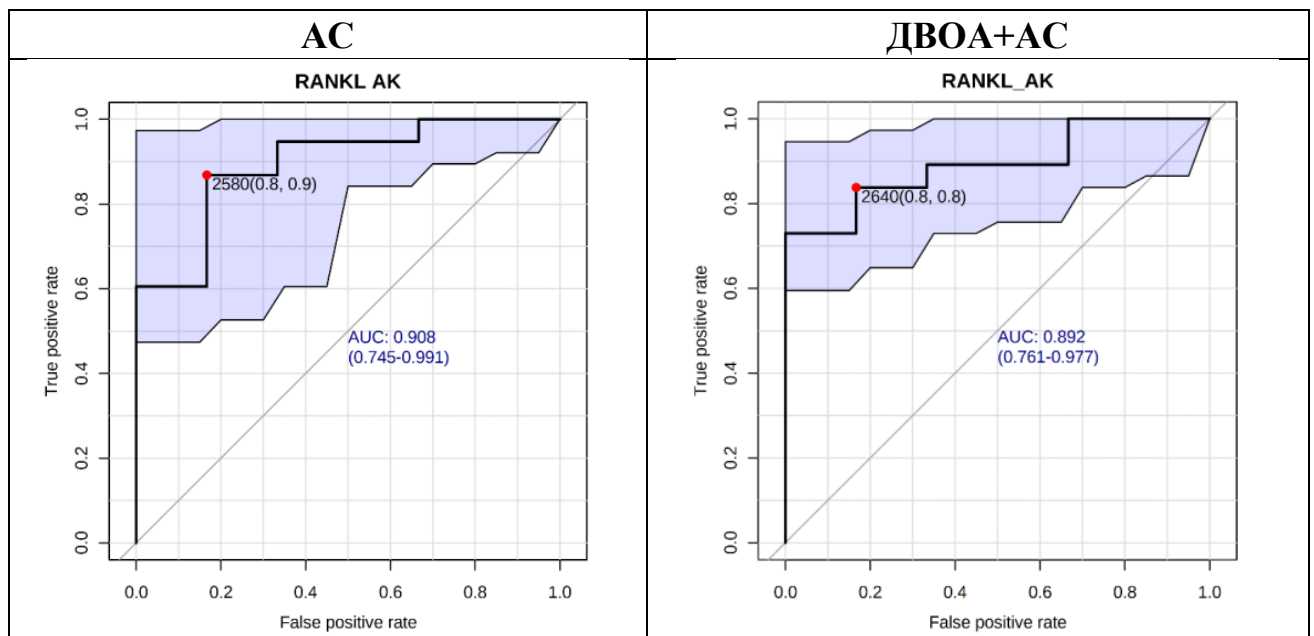
Рисунок 4.31 – Ассоциация между остеопротегерином в сыворотке крови и в тканях аортального клапана у пациентов с трикуспидальным аортальным клапаном



АК – аортальный клапан, RANKL – лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В

Рисунок 4.32 – Ассоциация между RANKL в сыворотке крови и в тканях аортального клапана у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном

Для оценки клинической информативности содержания белков кальцификации в тканях также был проведен ROC-анализ. Клиническая информативность AUC для RANKL в клапанах была очень хорошей, практически одинаковой в группах АС и сочетания АС с ДВОА: у пациентов с АС численное значение AUC составило 0,908, в группе пациентов с АС и ДВОА показатель AUC составил 0,89 (для пациентов с АС  $p = 10^{-9}$ , для пациентов с АС и ДВОА  $p = 10^{-16}$ , Рисунок 4.33). Несмотря на очень высокую клиническую информативность, оценка содержания RANKL не может быть использована в рутинной клинической практике как диагностический тест, но подтверждает значимость повышенного содержания данного белка для формирования тяжелого АС.



АК – аортальный клапан, АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, AUC – площадь под кривой, RANKL - лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В

Рисунок 4.33 – ROC-анализ клинической информативности содержания RANKL в тканях аортального клапана

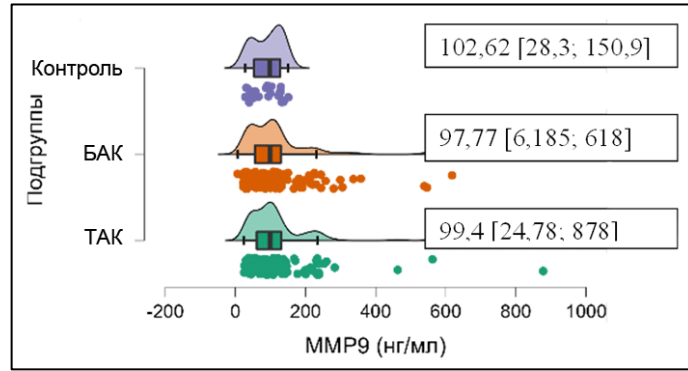
Обращает на себя внимание отсутствие значимой корреляции между содержанием фетуина-А в сыворотке крови и его содержанием как в тканях АК, так и в тканях аорты, несмотря на то, что ранее была продемонстрирована очень хорошая клиническая информативность содержания фетуина-А в сыворотке крови для диагностики АС и ДВОА.

Таким образом, различные патогенетические механизмы кальцификации АК сопровождаются повышением различных маркеров системы ОПГ/RANKL/RANK, у пациентов с ТАК маркером кальцификации АК является повышение ОПГ, у пациентов с БАК маркером кальцификации АК в большей степени является повышение sRANKL. Определение фетуина-А является клинически значимым для прогнозирования развития АС и ДВОА, однако его определение в сыворотке крови не является значимым при формировании тяжелых вариантов заболеваний.

#### **4.2 Изменения концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов в сыворотке крови и особенности их содержания в тканях пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и у пациентов без врожденного порока сердца**

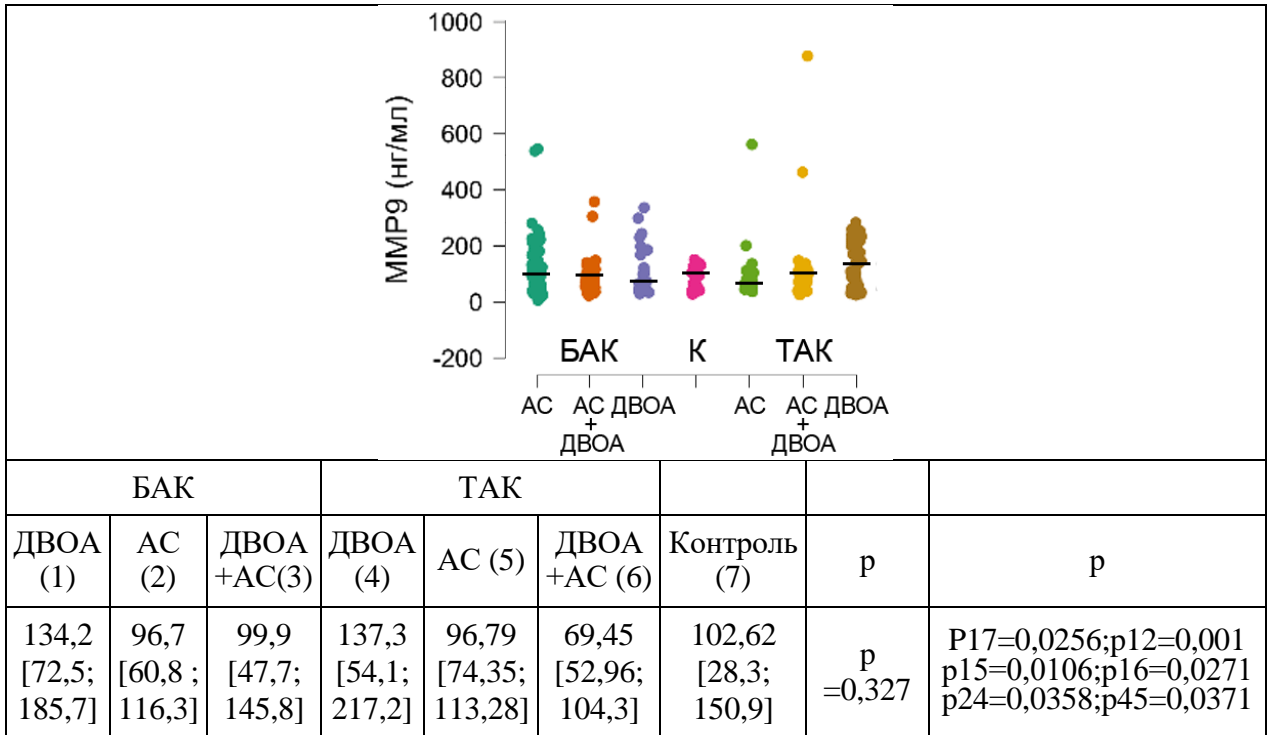
##### **4.2.1 Исследование концентрации в сыворотке крови металлопротеиназы 2 типа, металлопротеиназы 9 типа, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана**

Содержание ММП-9 в сыворотке крови у всех анализируемых групп пациентов, в том числе в зависимости от наличия или отсутствия БАК, существенно не отличалось от значений данного показателя в группе сравнения (Рисунок 4.34). Однако при анализе концентрации ММП-9 в зависимости от патологии выявлено повышение ММП-9 в группе пациентов с дилатацией аорты, более значимо в группе пациентов с БАК (134,2(72,5;185,7) нг/мл и 102,6 (56,6;129,5) нг/мл соответственно,  $p=0,0256$ , Рисунок 4.35), при этом наиболее низкие значения ММП-9 регистрировались у пациентов с изолированным АС, независимо от типа клапана. Кроме того, повышение ММП-9 у пациентов с БАК тесно коррелировало с диаметром синусов Вальсальвы ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,02$ ).



ТАК vs БАК  $p=0,424$ , ТАК vs контроль  $p=0,858$ , БАК vs контроль  $p=0,810$   
 БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа,  
 ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.34 – Концентрация матриксной металлопротеиназы 9 типа в сыворотке крови у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



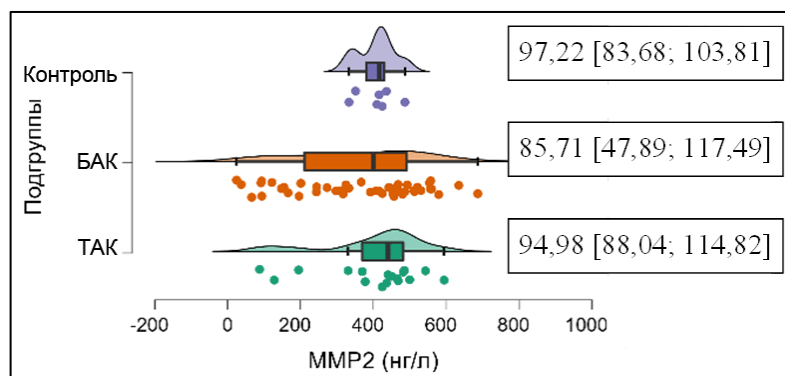
АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.35 – Оценка концентрации матриксной металлопротеиназы 9 типа у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

Содержание ММП-2 в сыворотке крови у всех анализируемых групп пациентов, в том числе в зависимости от типа АК, существенно не отличалось от значений данного показателя в группе сравнения (Рисунок 4.36). После разбивки пациентов на подгруппы в зависимости от патологии анализ концентрации ММП-2

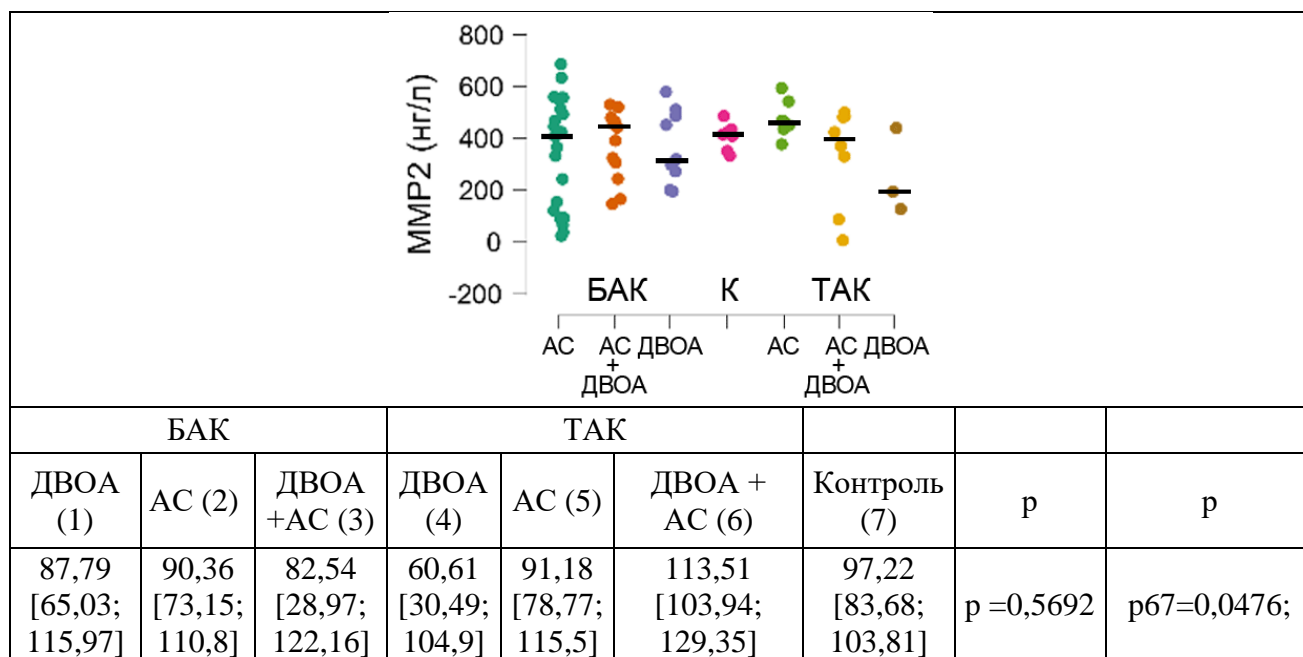


не выявил значимых отличий с группой сравнения (Рисунок 4.37). Обращали на себя внимание, напротив, более низкие значения у пациентов с расширением аорты, независимо от типа клапана, особенно у пациентов с изолированной дилатацией аорты с ТАК, однако данные тенденции не были статистически значимыми.



ТАК vs БАК  $p=0,509$ , ТАК vs контроль  $p=0,465$ , БАК vs контроль  $p=0,787$   
 БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2 типа,  
 ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

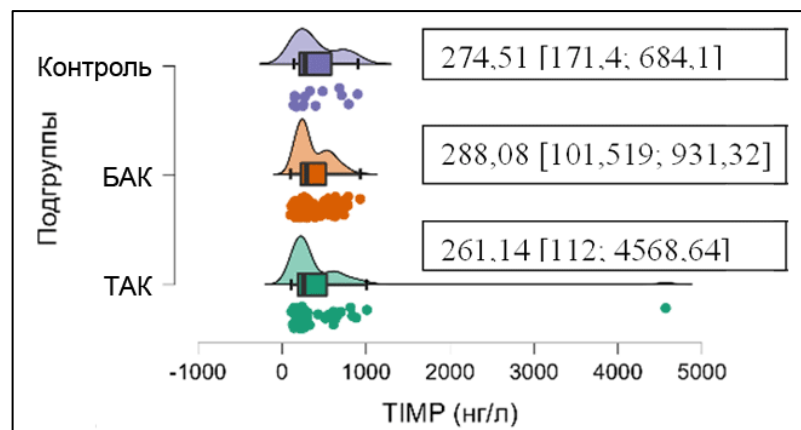
Рисунок 4.36 – Концентрация матриксной металлопротеиназы 2 типа в сыворотке крови у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К – контроль, ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2 типа, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.37 – Оценка концентрации матриксной металлопротеиназы 2 типа у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

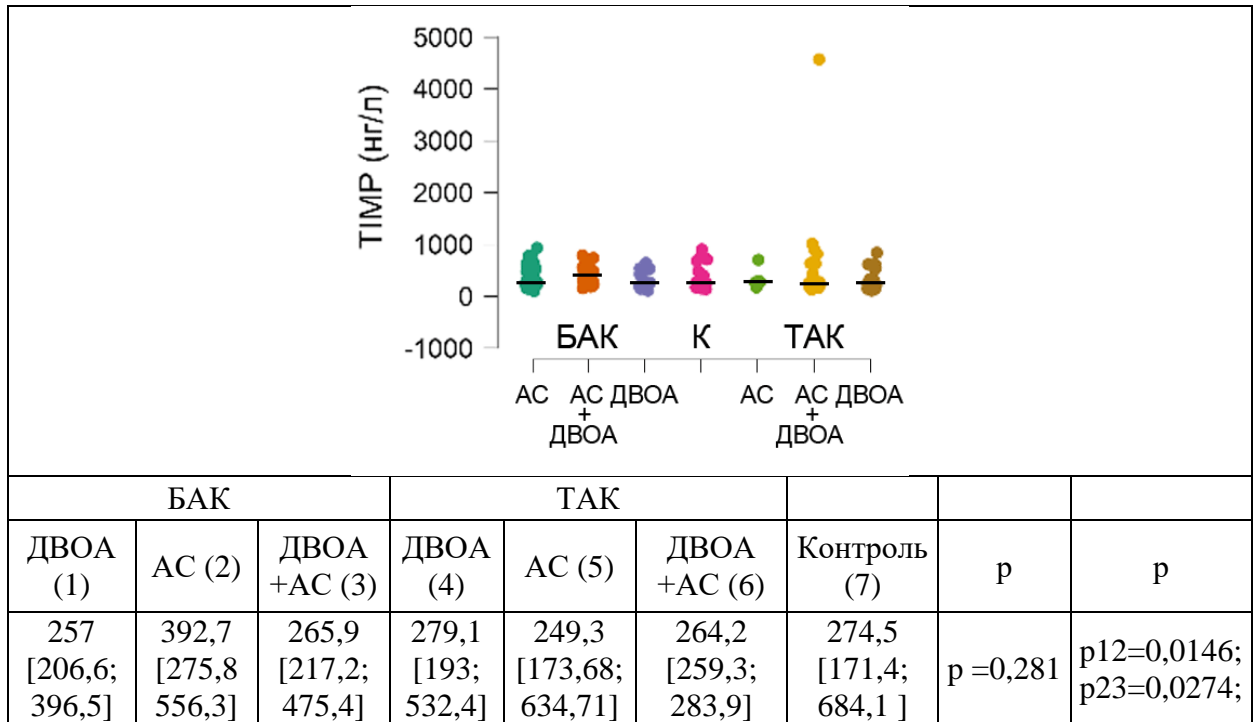
Концентрация TIMP-1 в сыворотке крови у всех анализируемых пациентов, в том числе в зависимости от наличия или отсутствия БАК, существенно не отличалась от значений данного показателя в группе сравнения (Рисунок 4.38). После разбивки пациентов на подгруппы в зависимости от патологии анализ концентрации TIMP-1 не выявил значимых отличий от группы сравнения, но наиболее высокие значения TIMP-1 оказались в группе пациентов с наименее низкими MMP-9, в группе пациентов с БАК и изолированным АС. В данной группе значения TIMP-1 были существенно ниже, чем в группе с БАК и изолированной дилатацией аорты ( $p=0,0146$ , Рисунок 4.39), что подтверждает роль TIMP именно у пациентов с БАК в формировании сопутствующей дилатации аорты за счет повышенной выработки MMP-9.



ТАК vs БАК  $p=0,437$ , ТАК vs контроль  $p=0,619$ , БАК vs контроль  $p=0,877$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – триcuspidальный аортальный клапан, TIMP – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа

Рисунок 4.38 – Концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в сыворотке крови у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



АК – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К – контроль, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, TIMP – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа

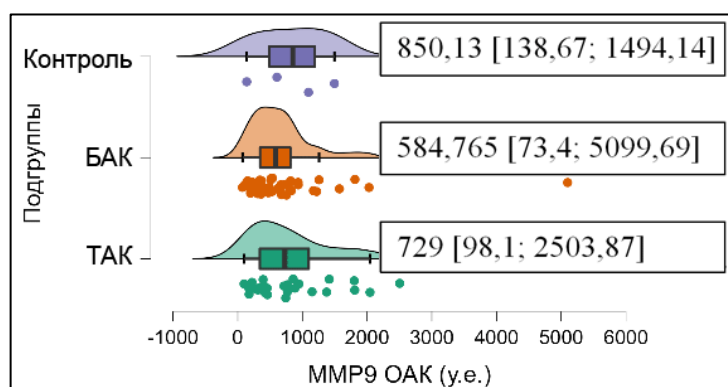
Рисунок 4.39 – Оценка концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

Отсутствие значимых отличий в концентрации ММП-2 между основной и контрольной группами, скорее всего, связано с тем, что в контрольной группе часть пациентов была с АГ и другой сопутствующей некардиальной патологией, и подтверждает меньшую роль данного типа ММП в формировании дилатации аорты. С учетом полученных данных определение ММП-9 и ММП-2 в сыворотке крови является неспецифичным.

#### 4.2.2 Исследование содержания и активности металлопротеиназы-2, металлопротеиназы-9 в тканях аортального клапана и аорты в формировании аневризмы аорты и аортального стеноза

При анализе содержания общей ММП-9 в АК значимой разницы в подгруппах в зависимости от типа клапана и в сравнении с контрольной группой не получено (Рисунок 4.40). Однако после разделения ММП-9 на активную и

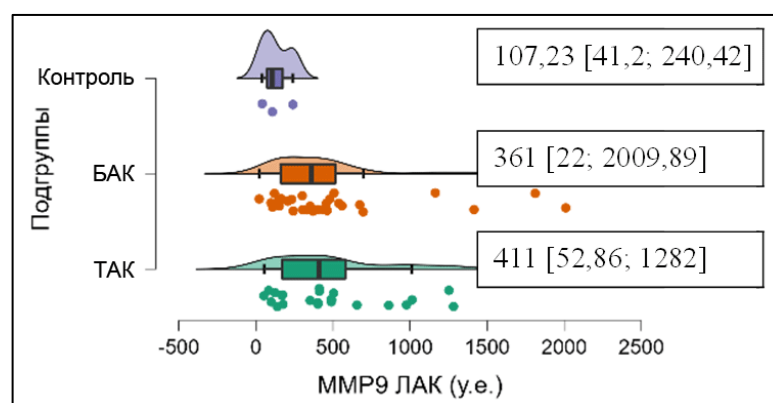
латентную формы было показано, что содержание именно латентной формы ММП-9 в АК выше у пациентов с БАК по сравнению с контрольной группой, у пациентов с ТАК также отмечались тенденции к повышению латентной формы ММП-9 по сравнению с контрольной группой (Рисунок 4.41). Анализ содержания латентной ММП-9 в зависимости от патологии выявил более высокие значения содержания ММП-9 в группе пациентов с БАК и АС (Рисунок 4.42). При этом содержание активной ММП-9 в АК так же, как и содержание общей ММП-9, в группах не отличалось (Рисунок 4.43).



ТАК vs БАК  $p=0,545$ , ТАК vs контроль  $p=0,903$ , БАК vs контроль  $p=0,640$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-9 ОАК – общая матриксная металлопротеиназа 9 типа в аортальном клапане, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

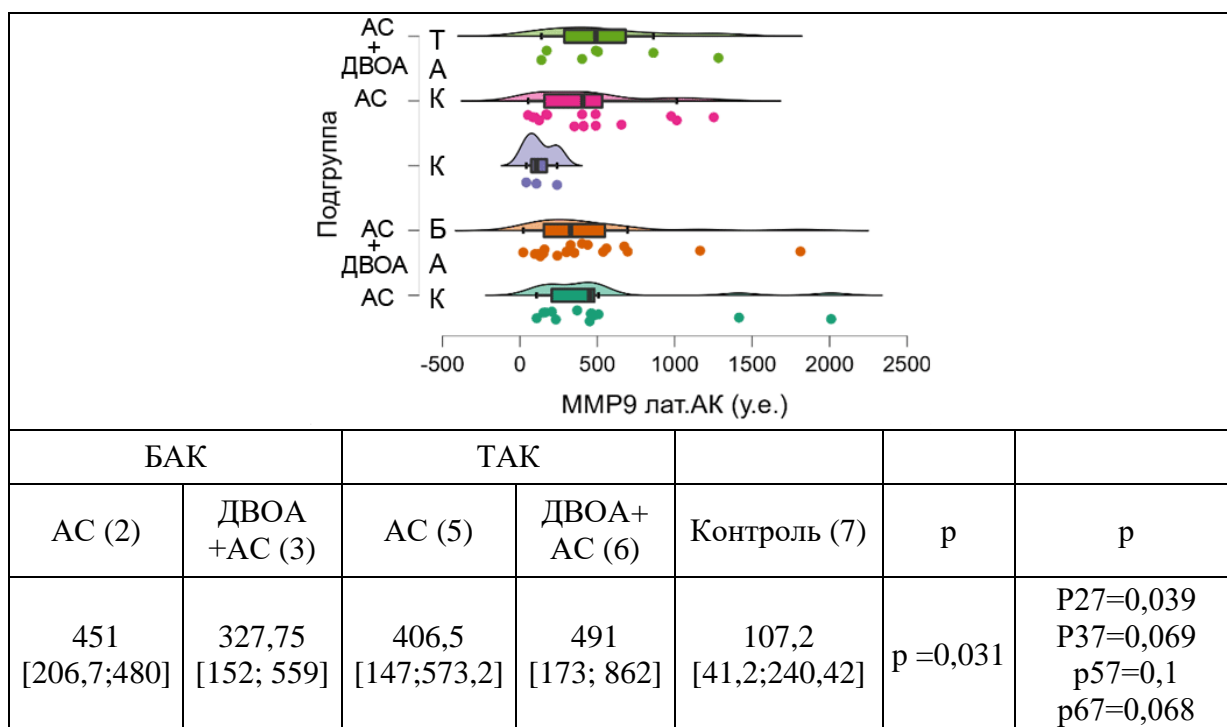
Рисунок 4.40 – Содержание общей матриксной металлопротеиназы 9 типа в аортальном клапане у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



ТАК vs БАК  $p=0,739$ , ТАК vs контроль  $p=0,059$ , БАК vs контроль  $p=0,043$

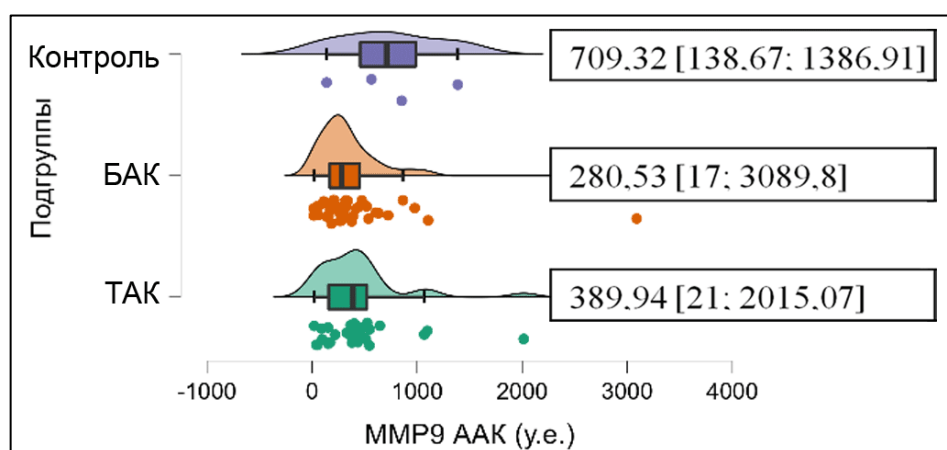
БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-9 ЛАК – латентная матриксная металлопротеиназа 9 типа в аортальном клапане, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.41 – Содержание латентной матриксной металлопротеиназы 9 типа в аортальном клапане у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.42 – Оценка содержания латентной матриксной металлопротеиназы 9 типа в аортальном клапане у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

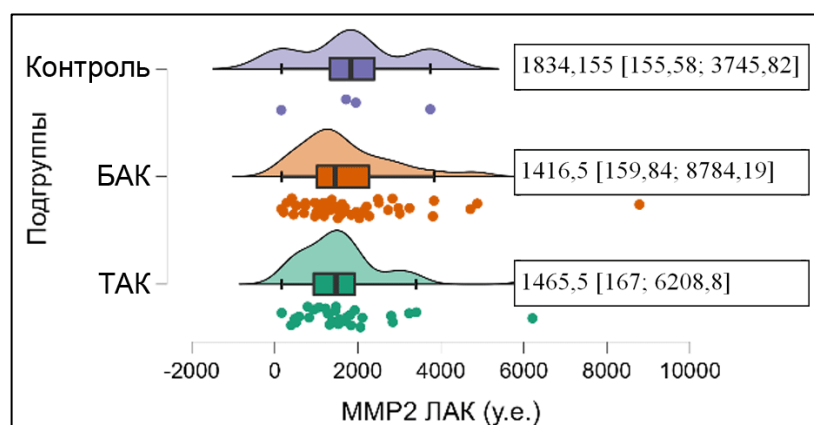


ТАК vs БАК p= 0,316, ТАК vs контроль p=0,161, БАК vs контроль p=0,140

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-9 ААК – активная матриксная металлопротеиназа 9 типа в аортальном клапане, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.43 – Содержание активной матриксной металлопротеиназы 9 типа в аортальном клапане у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе

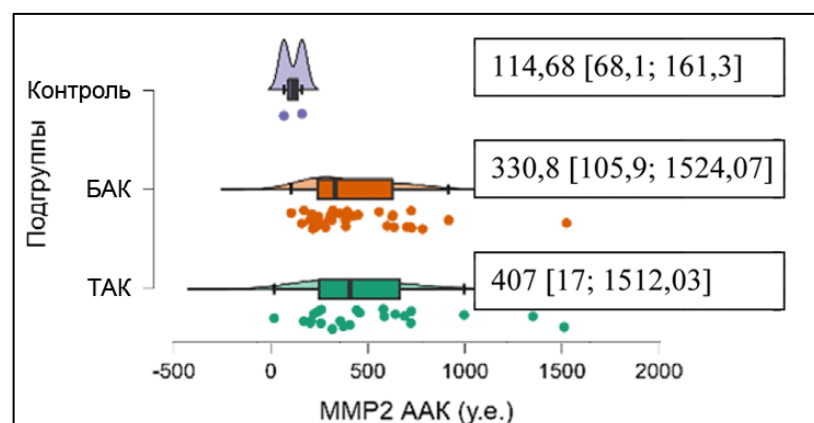
При анализе содержания ММП-2 в АК наблюдались противоположные тенденции: в изучаемых подгруппах именно активная форма ММП-2 была выше, чем в контрольной группе, при этом содержание латентной формы ММП-2 существенно не различалось. (Рисунок 4.44 и Рисунок 4.45). Однако при анализе содержания активной формы ММП-2 в зависимости от патологии в сравнении с контрольной группой выявлено повышение ММП-2 во всех группах пациентов с АС, но более значительно в группе пациентов без БАК (580,3 (258; 724) у.е. и 114,68 (68,1; 161,3) у.е. в контрольной группе,  $p = 0,0253$ , Рисунок 4.46).



ТАК vs БАК  $p = 0,792$ , ТАК vs контроль  $p = 0,557$ , БАК vs контроль  $p = 0,741$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-2, ЛАК – латентная матриксная металлопротеиназа 2 типа в аортальном клапане, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

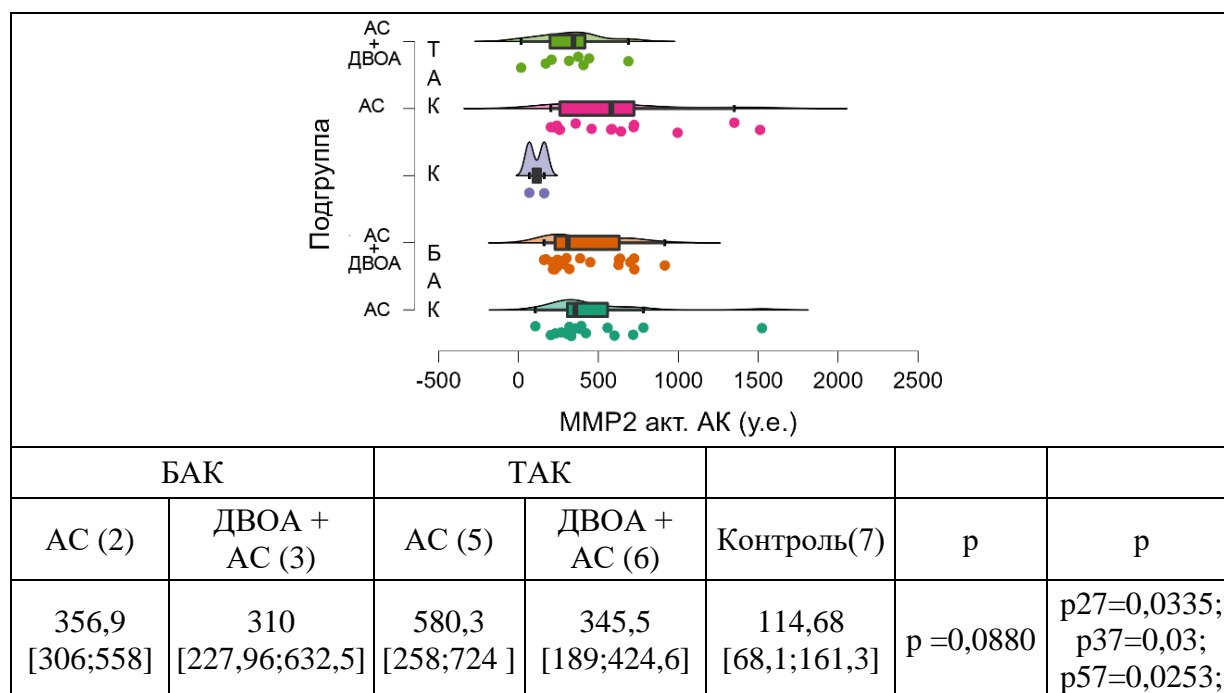
Рисунок 4.44 – Содержание латентной матриксной металлопротеиназы 2 типа в аортальном клапане у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



ТАК vs БАК  $p = 0,595$ , ТАК vs контроль  $p = 0,035$ , БАК vs контроль  $p = 0,026$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-2 ААК – активная матриксная металлопротеиназа 2 типа в аортальном клапане, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

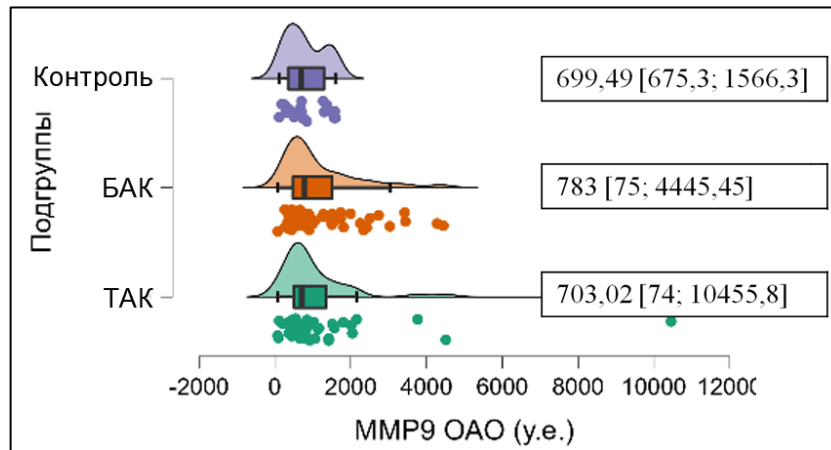
Рисунок 4.45 – Содержание активной матриксной металлопротеиназы 2 типа в аортальном клапане у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ММП-2 акт. АК– активная матриксная металлопротеиназа 2 типа в аортальном клапане, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.46 – Оценка содержания активной матриксной металлопротеиназы 2 типа в аортальном клапане у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

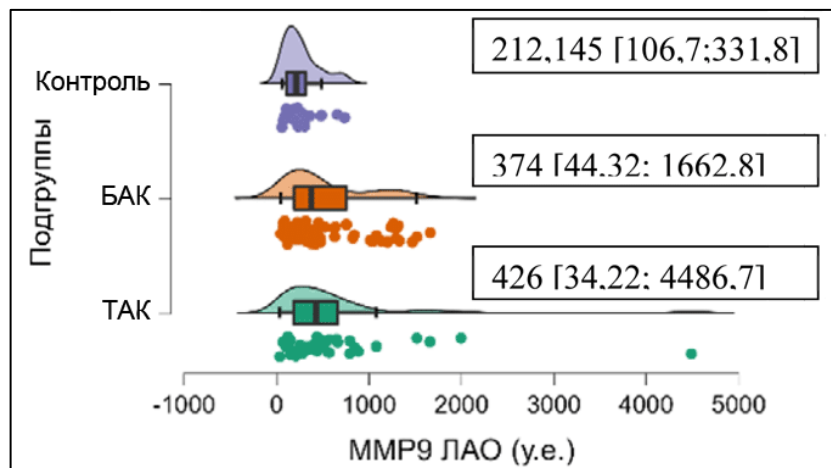
При анализе содержания общей ММП-9 в тканях аорты так же, как и в АК, значимой разницы в подгруппах в зависимости от типа клапана и в сравнении с контрольной группой не получено (Рисунок 4.47). Однако после разделения ММП-9 на активную и латентную формы было показано, что содержание именно латентной формы ММП-9 в тканях аорты, как и в АК, выше у пациентов с БАК по сравнению с контрольной группой, не только у этой подгруппы, но и у пациентов без ВПС (Рисунок 4.48 и Рисунок 4.49). При этом только в тканях аорты определялось существенное повышение содержания латентной формы ММП-9 у пациентов с ТАК в сравнении с контрольной группой (Рисунок 4.48).



ТАК vs БАК  $p=0,769$ , ТАК vs контроль  $p=0,569$ , БАК vs контроль  $p=0,803$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-9 ОАО – общая матриксная металлопротеиназа 9 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.47 – Содержание общей матриксной металлопротеиназы 9 типа в стенке аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе

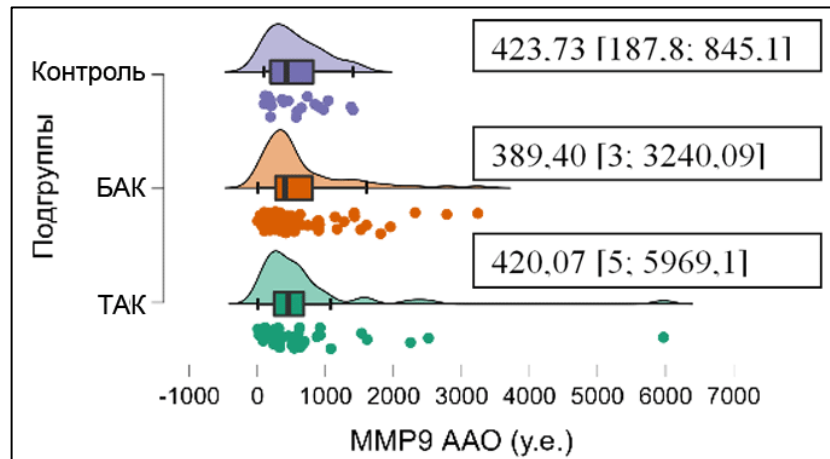


ТАК vs БАК  $p=0,638$ , ТАК vs контроль  $p=0,023$ , БАК vs контроль  $p=0,038$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-9 ЛАО – латентная матриксная металлопротеиназа 9 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.48 – Содержание латентной матриксной металлопротеиназы 9 типа в стенке аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



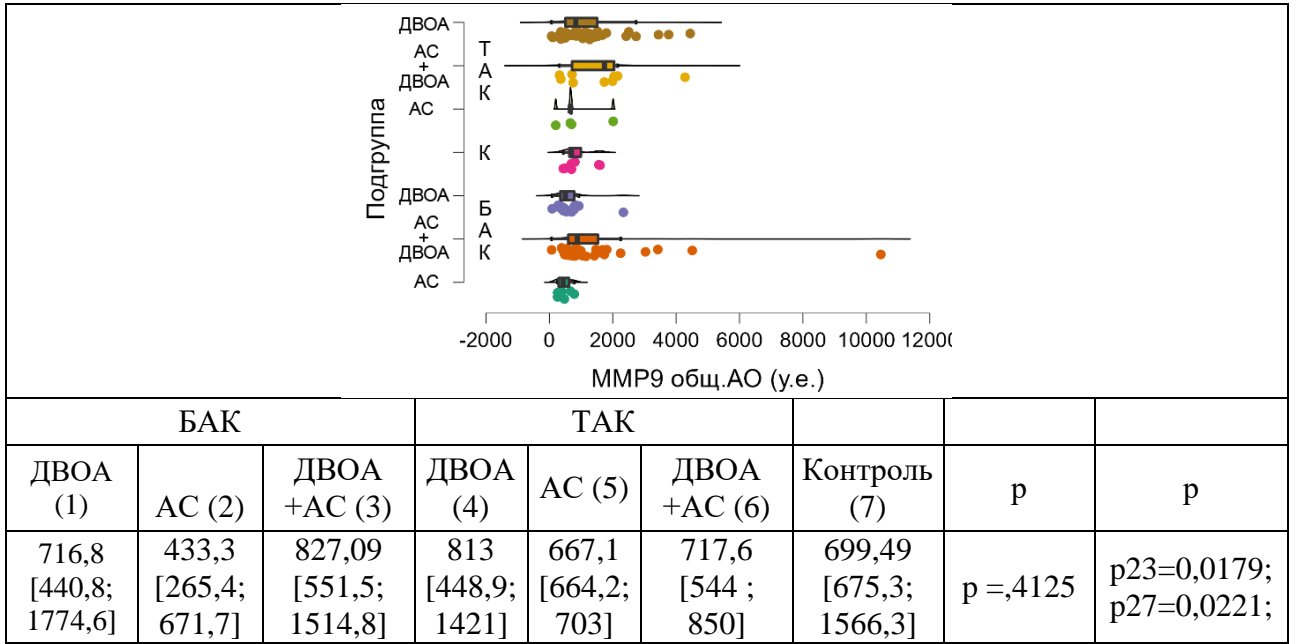


ТАК vs БАК  $p=0,931$ , ТАК vs контроль  $p=0,842$ , БАК vs контроль  $p=0,797$

БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-9 ААО – активная матриксная металлопротеиназа 9 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

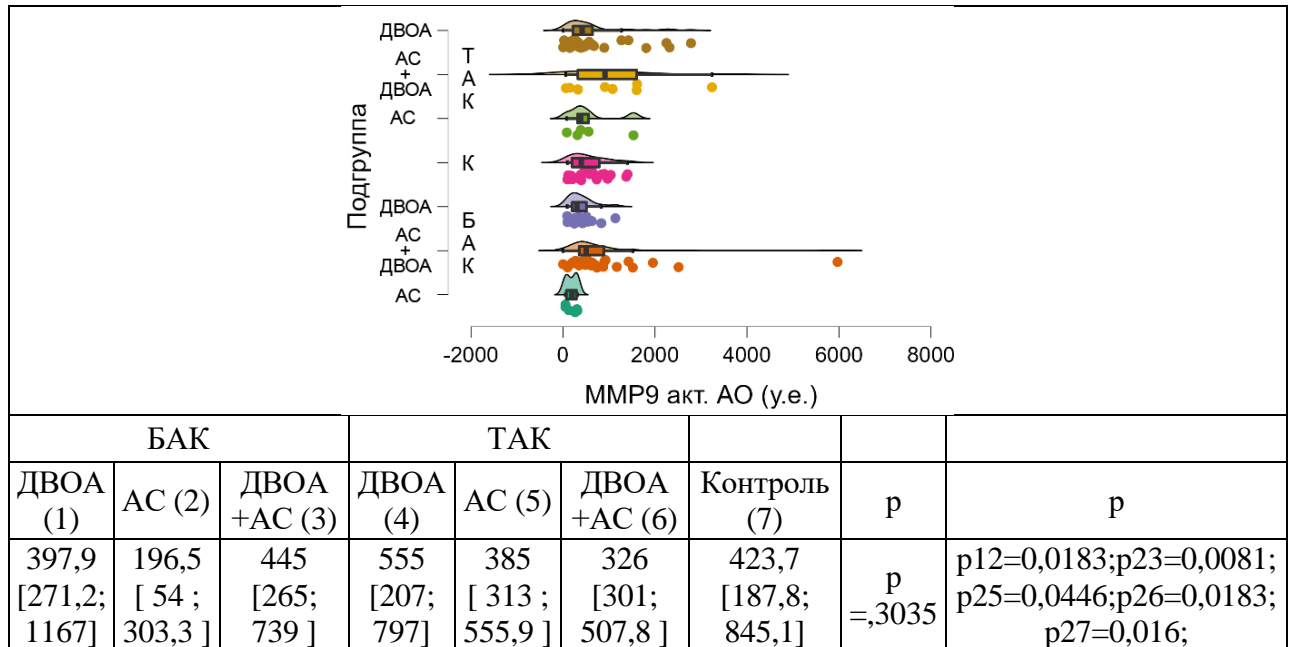
Рисунок 4.49 – Содержание активной матриксной металлопротеиназы 9 типа в стенке аорты у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана и в контрольной группе

После разбивки пациентов на подгруппы в зависимости от патологии наименьшее содержание общей и активной ММП-9 в тканях аорты, независимо от типа клапана, в сравнении с контрольной группой, как и ожидалось, наблюдалось именно в группе пациентов с изолированным АС, но значимо только у пациентов с БАК (Рисунок 4.50 и Рисунок 4.51). При этом содержание латентной ММП-9 в аорте, в отличие от ее содержания в АК, значимо выше в подгруппе пациентов с сочетанной патологией АС и БАК и в подгруппе пациентов с дилатацией аорты и ТАК (Рисунок 4.52).



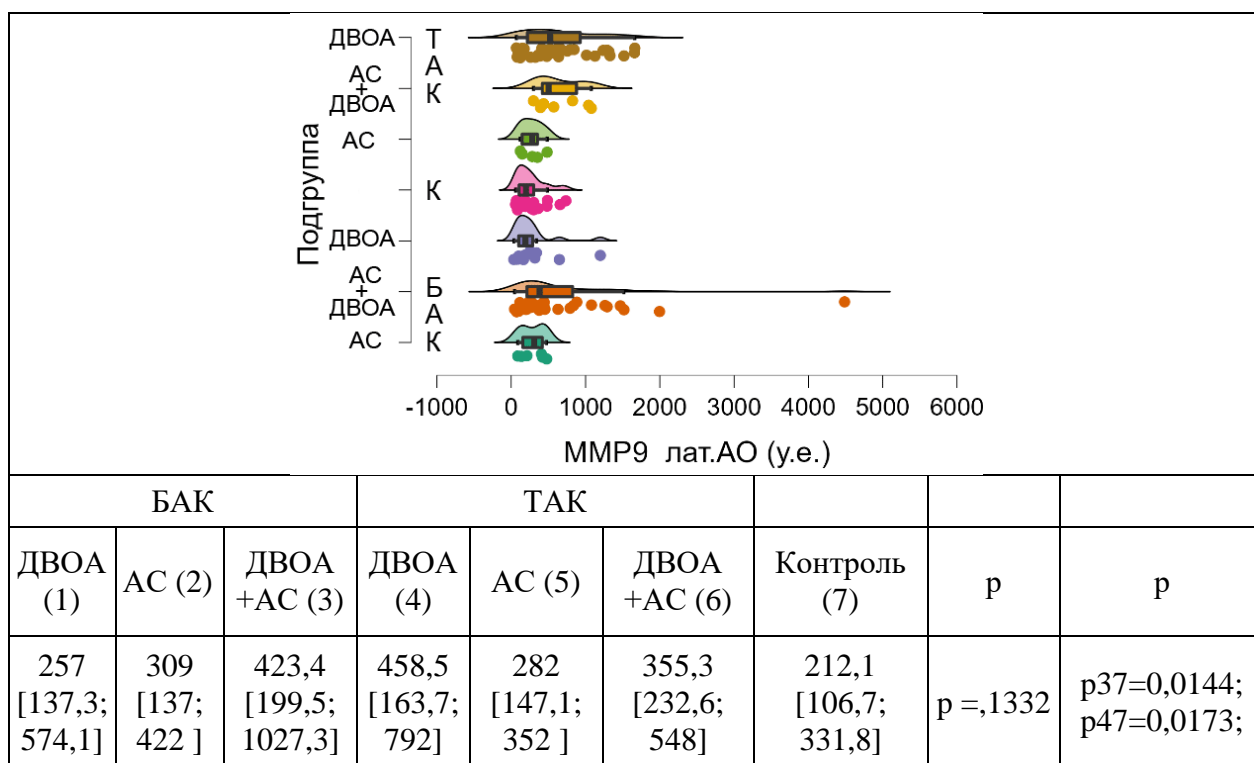
АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ММП-9 общ. АО– общая матриксная металлопротеиназа 9 типа в стенке аорты, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.50 – Содержание общей матриксной металлопротеиназы 9 типа в стенке аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ММП-9 акт. АО – активная матриксная металлопротеиназа 9 типа в стенке аорты, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

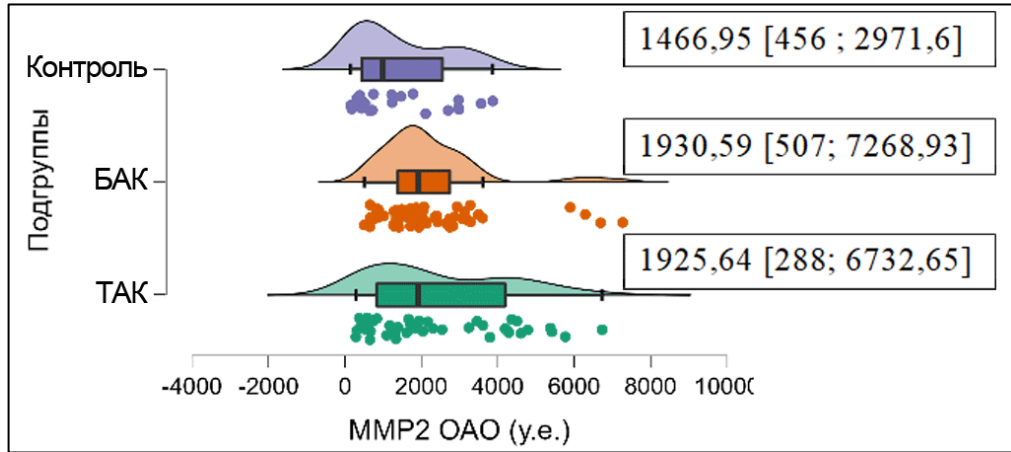
Рисунок 4.51 – Содержание активной матриксной металлопротеиназы 9 типа в стенке аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием



АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ММП-9 лат. АО – латентная матриксная металлопротеиназа 9 типа в стенке аорты, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

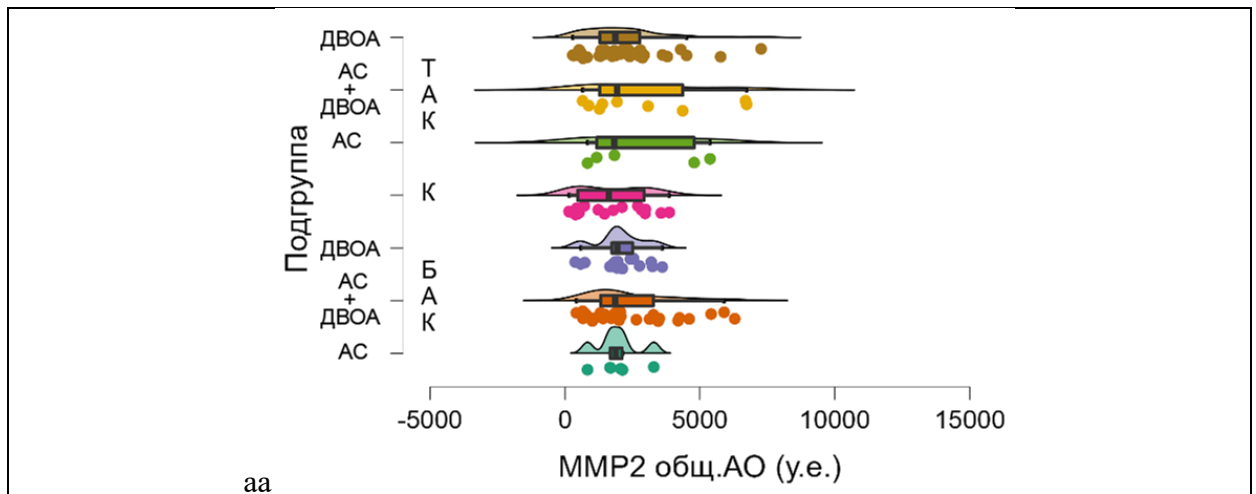
Рисунок 4.52 – Содержание латентной матриксной металлопротеиназы 9 типа в стенке аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

При анализе содержания общей ММП-2 в тканях аорты в зависимости от типа клапана значимых отличий между группами не выявлено (Рисунок 4.53), в том числе после сравнения с контрольной группой и после разбивки по подгруппам в зависимости от патологии: АС, ДВОА или их сочетания (Рисунок 4.54). Кроме того, отмечалось повышенное содержание в тканях аорты латентной формы ММП-2 в обеих изучаемых группах как у пациентов с ТАК, так и у пациентов с БАК, в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,024$  и  $p = 0,020$  соответственно, Рисунок 4.55). В подгруппах с сочетанной патологией АС и ДВОА латентная форма ММП-2 была значимо выше как у пациентов с БАК, так и без ВПС, в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,03$   $p = 0,01$  соответственно, Рисунок 4.56).



ТАК vs БАК  $p=0,995$ , ТАК vs контроль  $p=0,116$ , БАК vs контроль  $p=0,158$   
 БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-2 ОАО – общая матриксная металлопротеиназа 2 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

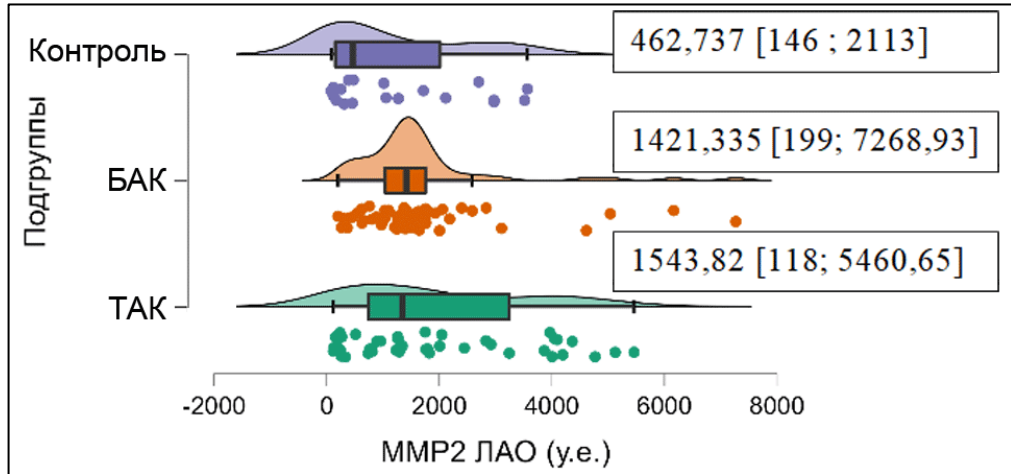
Рисунок 4.53 – Содержание общей матриксной металлопротеиназы 2 типа в стенке аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



БАК			ТАК					
ДВОА (1)	АС (2)	ДВОА +АС (3)	ДВОА (4)	АС (5)	ДВОА +АС (6)	Контроль (7)	p	p
1737,98 [1348,9; 2593,5]	1878,03 [1669,9; 2133,3]	1980,8 [1377,3; 2769,9]	1912 [581; 3611,9]	1833,12 [1174; 4787,9]	2642,8 [1387,4; 4243,7]	1466,9 [456; 2971,6]	$p=0,47$	$P67=0,059$

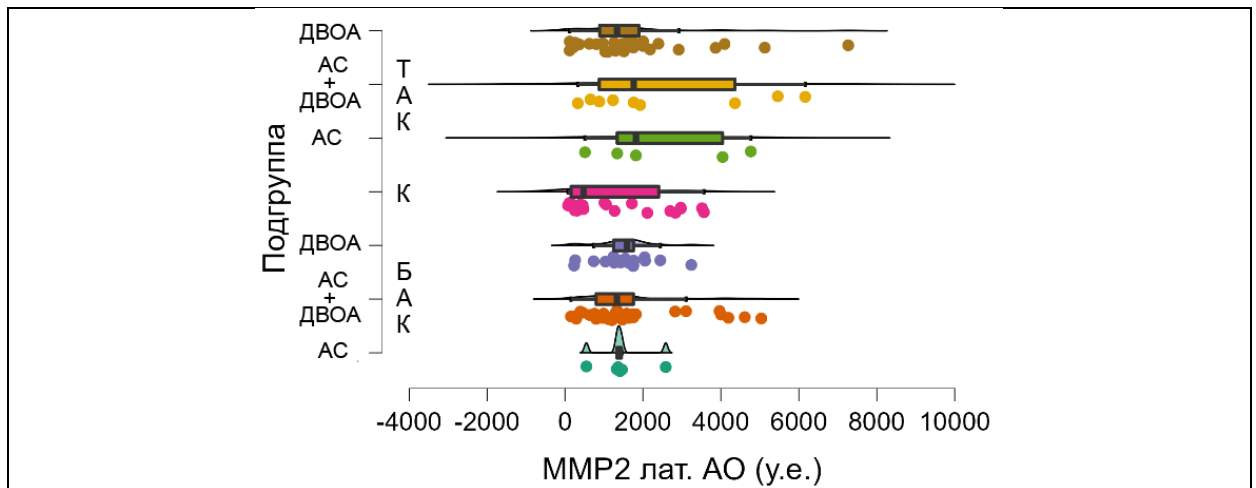
АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ММП-2 общ. АО – общая матриксная металлопротеиназа 2 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.54 – Содержание общей матриксной металлопротеиназы 2 типа в стенке аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием



ТАК vs БАК  $p=0,655$ , ТАК vs контроль  $p=0,024$ , БАК vs контроль  $p=0,020$   
 БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-2 ЛАО – латентная матриксная металлопротеиназа 2 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.55 – Содержание латентной матриксной металлопротеиназы 2 типа в стенке аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе

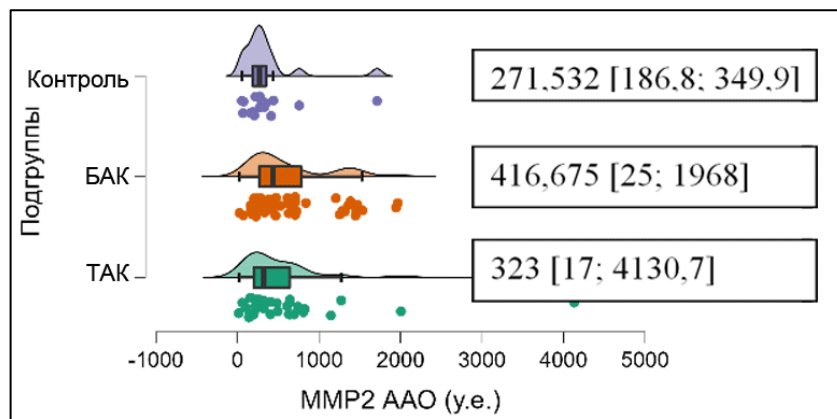


БАК			ТАК			Контроль (7)	p	p
ДВОА (1)	АС (2)	ДВОА +АС (3)	ДВОА (4)	АС (5)	ДВОА +АС (6)			
1341,43 [1003,5 ; 1813,5]	1385,5 [1326; 1461]	1494,11 [1064,8; 1755,8]	1287,1 [260 ; 2445,6]	1821 [1340 ; 4045,8]	2642,765 [1232; 4193,2]	462,7 [146; 2113]	$p=0,105$	$p_{37}=0,0316;$ $p_{57}=0,0457;$ $p_{67}=0,0104;$

АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, К-контроль, ММП-2 ЛАО – латентная матриксная металлопротеиназа 2 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

Рисунок 4.56 – Содержание латентной матриксной металлопротеиназы 2 типа в стенке аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

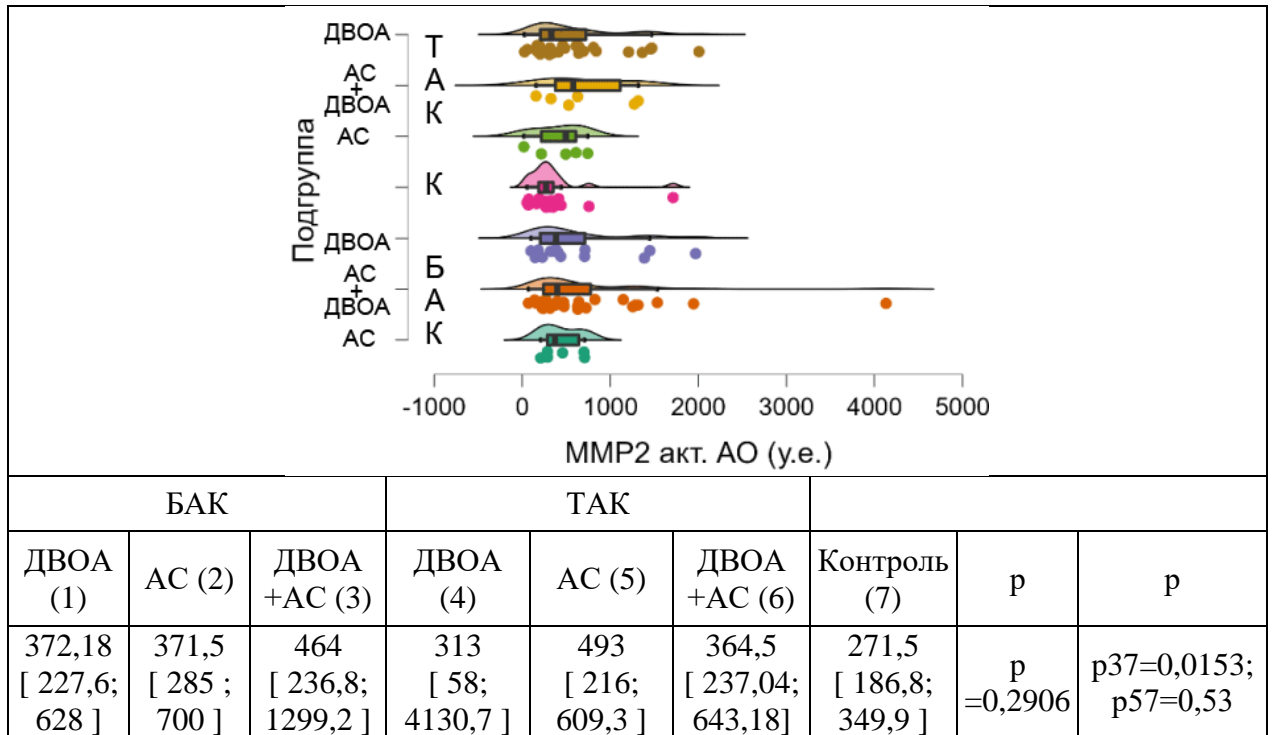
В изучаемых подгруппах наблюдалось повышение содержания активной формы ММП-2 так же, как и в АК, в сравнении с контрольной группой, однако значимо только у пациентов с БАК (416,675 (25; 1968) у.е. и в контрольной группе, 271,532 (52,78; 1712,3) у.е.  $p = 0,017$ , Рисунок 4.57). При этом по результатам дополнительного анализа в подгруппах выявлено, что наибольшее содержание активной ММП-2 регистрировалось в подгруппе с БАК с сочетанной патологией как АС, так и ДВОА, по сравнению с контрольной группой (464 (236,8; 1299,2) у.е. и 271,532 (52,78; 1712,3) у.е. соответственно  $p = 0,015$ , Рисунок 4.58).



ТАК vs БАК  $p = 0,184$ , ТАК vs контроль  $p = 0,263$ , БАК vs контроль  $p = 0,017$

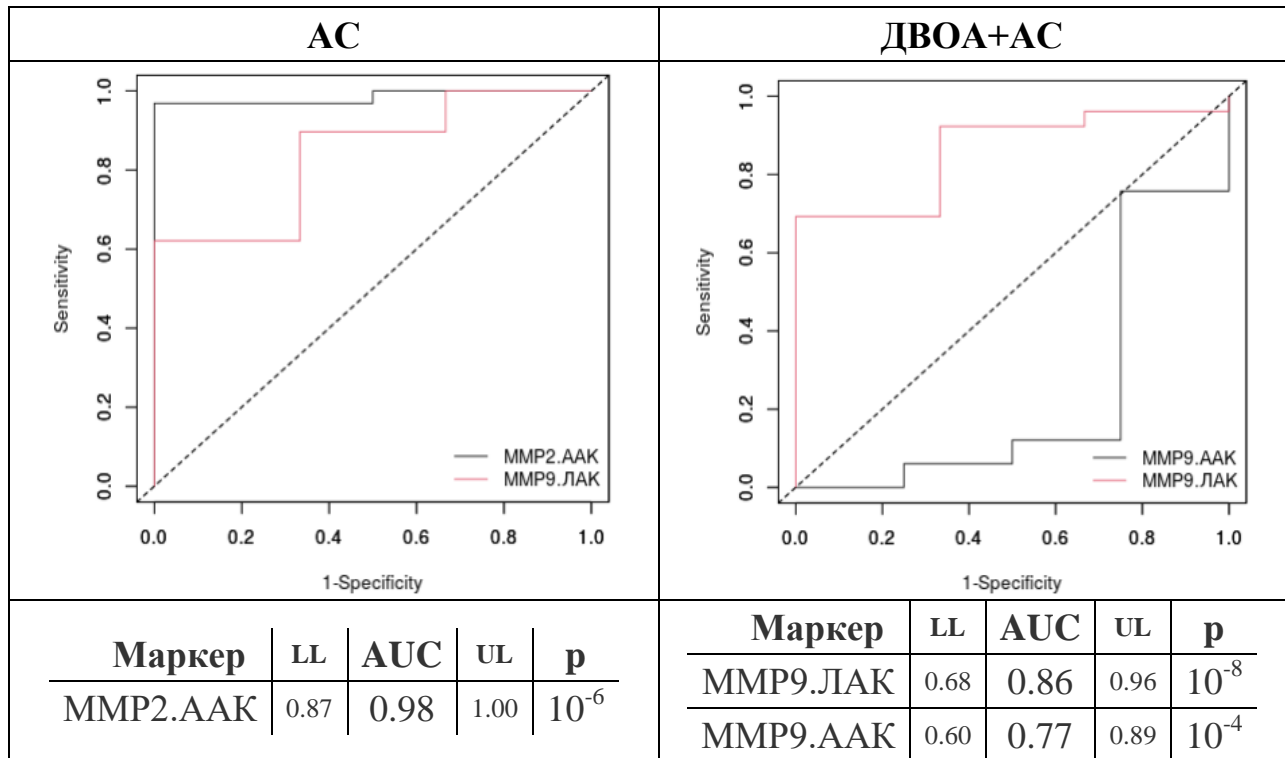
БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-2 ААО – активная матриксная металлопротеиназа 2 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан,

Рисунок 4.57 – Содержание активной матриксной металлопротеиназы в стенке аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана и в контрольной группе



АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ММП-2 акти. АО – активная матриксная металлопротеиназа 2 типа в аорте, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан  
Рисунок 4.58 – Содержание активной матриксной металлопротеиназы 2 типа в стенке аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и без врожденного порока сердца и у пациентов с сопутствующей патологией: аортальным стенозом, дилатацией восходящего отдела аорты или их сочетанием

Для оценки клинической информативности и значимости содержания белков воспаления в тканях также был проведен ROC-анализ: численное значение клинической информативности и значимости AUC для активной формы ММП-2 в клапанах было отличным, у пациентов с АС показатель AUC составил 0,98, ( $p=10^{-6}$ , Рисунок 4.59). Численное значение клинической информативности и значимости AUC для активной и латентной форм ММП-9 в клапанах было хорошим у пациентов с сочетанной патологией ДВОА и АС, показатель AUC для латентной формы ММП-9 составил 0,86, ( $p=10^{-8}$ , Рисунок 4.59), для активной формы 0,77 ( $p=10^{-4}$ , Рисунок 4.59).



АС – аортальный стеноз, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, ММП 2. ААК – активная матриксная металлопротеиназа 2 типа в аортальном клапане, ММП 9. ЛАК – латентная матриксная металлопротеиназа 9 типа в аортальном клапане, AUC – площадь под кривой, LL и UL – нижняя и верхняя границы доверительных интервалов

Рисунок 4.59 – ROC-анализ клинической информативности и значимости содержания матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов в тканях аортального клапана

Таким образом, несмотря на очень высокую клиническую значимость и информативность, оценка содержания ММП-2 и 9 в тканях не может быть использована в рутинной клинической практике как диагностический тест, но подтверждает значимость повышенного синтеза данного белка для формирования тяжелого АС и сочетанной патологии ДВОА с АС.



## **ГЛАВА 5 БИКУСПИДАЛЬНЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН КАК ФАКТОР РИСКА СОЧЕТАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ВИДЕ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА И ДИЛАТАЦИИ АОРТЫ**

### **5.1 Прогнозирование риска дилатации аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и аортальным стенозом**

В настоящем исследовании продемонстрированы различные варианты формирования осложнений при наличии БАК. При помощи машинного обучения показано, что у пациентов с дилатацией аорты сам по себе БАК не является значимым фактором риска, однако его наличие несомненно, повышает вероятность развития дилатации аорты при наличии дополнительных факторов риска, что также ранее было подтверждено в других исследованиях [86, 123, 304, 339, 360, 361].

Наибольший интерес представляет группа пациентов с сочетанными осложнениями – БАК с АС и дилатацией аорты. В настоящее время именно эта группа пациентов остается неизученной. Так, сочетание клинических и лабораторных факторов риска развития дилатации аорты у пациентов с БАК при наличии АС до сих пор не изучалось, поэтому анализ был впервые проведен в настоящей работе. Выявление факторов риска позволит более настороженно относиться к данной категории пациентов, своевременно применять дополнительные диагностические методы, не входящие в стандартную программу обследований пациентов только с БАК и АС, МСКТ аорты с контрастированием, и позволит выявить дополнительные показания к оперативному лечению дилатации аорты.

Для построения логистических уравнений использованы качественные и количественные предикторы в различных сочетаниях. Для построения моделей логистической регрессии использовался единый алгоритм.

В результате проведенного анализа получено около 30 уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор уравнений, имеющих

самые высокие значения верного предсказания – более 70%. В результате получено уравнение регрессии с наибольшей предсказательной ценностью совокупности предикторов. В нашем случае использовался метод пошагового включения предикторов с ранжированием признаков в соответствии со значимостью их вклада в модель.

Таким образом, уравнение имело следующий окончательный вид:

$$p = \frac{\exp(-11,5973 + 1,6414 \cdot X1 + 0,0325 \cdot X2 - 0,00745 \cdot X3)}{1 + \exp(-11,5973 + 1,6414 \cdot X1 + 0,0325 \cdot X2 - 0,00745 \cdot X3)} \times 100\%$$

где, P – вероятность возникновения дилатации аорты в %;

X1 – курение (курит-1, не курит-0);

X2 – САД офисное (мм рт.ст.);

X3 – значение фетуина-А в сыворотке крови в мкг/мл;

-11,5973 – свободный член уравнения.

Уровень значимости для включения предикторов в уравнение регрессии задавался таким, чтобы достигнутый уровень значимости критерия Вальда Хи-квадрат для каждого предиктора по окончании пошаговой процедуры не превышал 10%. Пошаговый порядок (Step) включения отобранных предикторов (Variable) в уравнение с указанием процента верного предсказания на каждом шаге и коэффициентов регрессии отражен в Таблице 5.1, по которой можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов и далее их совокупности при оценке уравнения логистической регрессии в целом.

Соответствие модели и реальных данных оценивалось с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer and Lemeshov Goodness-of-Fit Test). Для нашего уравнения уровень значимости теста согласия составил 0,6003, т.е. созданная модель является адекватной.

Таблица 5.1 – Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии

Step	Variable	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизо- ванный коэффициент Регрессии	Процент верного предсказания	p
1	Курение	8,4947	0,3753	44,4 %	<0,0001
2	САД офис.	5,2590	0,4089	74,6 %	<0,0001
3	Фетуин А	9,4045	-0,3385	78,9 %	<0,0001

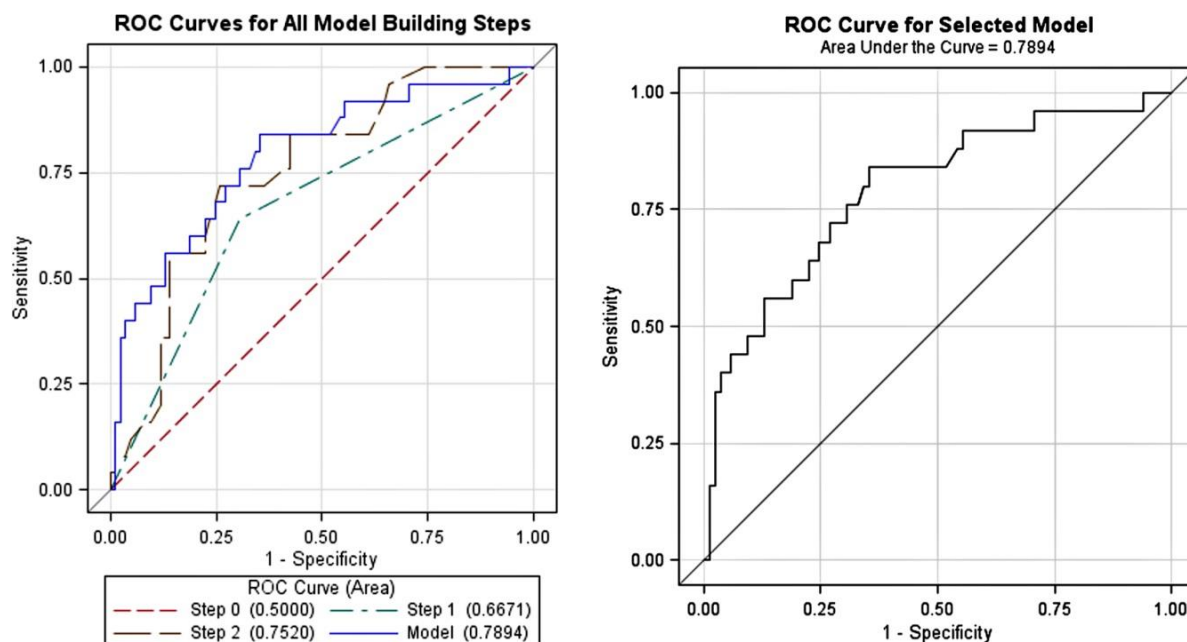
Примечание: САД офис. – систолическое артериальное давление офисное; Соответствие предсказанных вероятностей и наблюдаемых ответов = 78,9 %, Somers'D 0,579, Hosmer and Lemeshov Goodness-of-Fit Test = 6,4196 with 8 DF (p = 0,6003).

Значение стандартизованного коэффициента регрессии было высоким у всех предикторов, вошедших в уравнение: наличие факта курения (0,3753), уровень САД офисного (0,4089) и отрицательный стандартизованный коэффициент у фетуина-А (-0,3385). В итоге полученное уравнение с одним предиктором обеспечивало 44,4% процента верного предсказания, тогда как с двумя предикторами эта величина составила уже 74,6%, т.е. второй предиктор добавил в этот показатель 30%. При включении третьего предиктора эта величина увеличилась незначительно, но приблизилась к достаточно сильному уровню конкордантности – 78,9%.

Таким образом, у пациентов с БАК и АС наиболее неблагоприятной совокупностью предикторов, связанных с наличием ДВОА (с процентом верного предсказания 78,9%), стали традиционные факторы риска: курение и АГ, а также снижение маркера фетуина-А, который по результатам других проведенных исследований, с одной стороны, является известным маркером кальцификации, но, с другой стороны, снижение его уровня связано с формированием ДВОА атеросклеротической причины за счет, в том числе, повышения жесткости аорты [63, 350, 460].

Для оценки качества полученной модели, кроме процента верных отнесений, использовалось построение ROC-кривой. Оценивалась площадь под

ROC-кривой, которая составила 0,7894 (Рисунок 5.1). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для прогнозирования риска дилатации аорты у пациентов с БАК и АС.



Площадь под кривой на 3 шаге включения равна 0,7894

Рисунок 5.1 – ROC-кривая для модели прогнозирования дилатации аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и аортальным стенозом на основе регрессионного анализа

Для удобства и простоты практического применения предлагаемой математической модели нами создан вероятностный калькулятор развития дилатации аорты у пациентов с БАК и АС на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2010, использующий указанное выше уравнение. В калькулятор вносятся числовые характеристики анализируемых критериев прогноза, а искомая величина «у» отображается в числовом выражении в процентах автоматически (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Модель прогноза формирования сочетанной патологии: присоединения дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и аортальным стенозом

А	В	С	Д	І	Ј
	курение	САД	Фетуин-А	Значение функции «у»	вероятность развития ДВОА
	X1	X2	X3	–	–
Коэффициенты модели	1,6414	0,0325	0,00745	–	–
Результаты обследования	–	–	–	–	–
Расчет вероятности	–	–	–	–	–

Примечание: САД офис. – систолическое артериальное давление офисное, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты

Инструкция:

1. В ячейки «результаты обследования» внести значения фактора риска конкретного пациента;
  2. В ячейке с адресом Ј автоматически отразится расчётное значение вероятности формирования сочетанной патологии ДВОА у пациентов с БАК и АС, %;
- Вероятностный калькулятор прогноза формирования ДВОА на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007 (Интерфейс программного модуля для прогноза дилатации аорты у пациентов с БАК и АС)

Таким образом, результаты многофакторного анализа показали, что у пациентов с БАК и АС для прогнозирования риска ДВОА целесообразно использовать предиктивную шкалу, содержащую совокупность факторов: курение, артериальная гипертензия и снижение фетуина-А.

## 5.2 Прогнозирование риска развития аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и дилатацией аорты

Результаты настоящего исследования, проведенного при помощи машинного обучения, продемонстрировали, что БАК является одним из пяти значимых факторов риска развития АС, тем самым подтвердили ранее опубликованные другими исследователями данные [112, 289, 337, 404].

Для прогноза развития АС у пациентов с БАК и ДВОА также были построены логистические уравнения, при создании которых использовались

количественные и качественные предикторы в различных сочетаниях, также был использован пошаговый алгоритм включения.

В результате анализа было получено несколько десятков уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор уравнений, имеющих самые высокие значения верного предсказания – более 70%. В результате было получено уравнение регрессии с наибольшей предсказательной ценностью совокупности предикторов. Уравнение имело следующий окончательный вид:

$$p = \frac{\exp(-8,4972 + 1,2630 \cdot X1 + 0,6847 \cdot X2 + 0,0372 \cdot X3 + 0,4749 \cdot X4 + 3,5404 \cdot X5 + 0,2161 \cdot X6)}{1 + \exp(-8,4972 + 1,2630 \cdot X1 + 0,6847 \cdot X2 + 0,0372 \cdot X3 + 0,4749 \cdot X4 + 3,5404 \cdot X5 + 0,2161 \cdot X6)}$$

где,  $p$  – вероятность возникновения аортального стеноза в %;

$X1$  – пол (мужской-1, женский-0);

$X2$  – АН (0-отсутствие регургитации/приклапанная, легкая-1, умеренная-2, тяжелая-3);

$X3$  – значение креатинина в сыворотке крови в мкмоль/л;

$X4$  – значение общего холестерина в сыворотке крови в ммоль/л;

$X5$  – значение sRANKL в сыворотке крови в пмоль/л;

$X6$  – значение остеопротегерина в сыворотке крови в пмоль/л;

-8,4972 – свободный член уравнения.

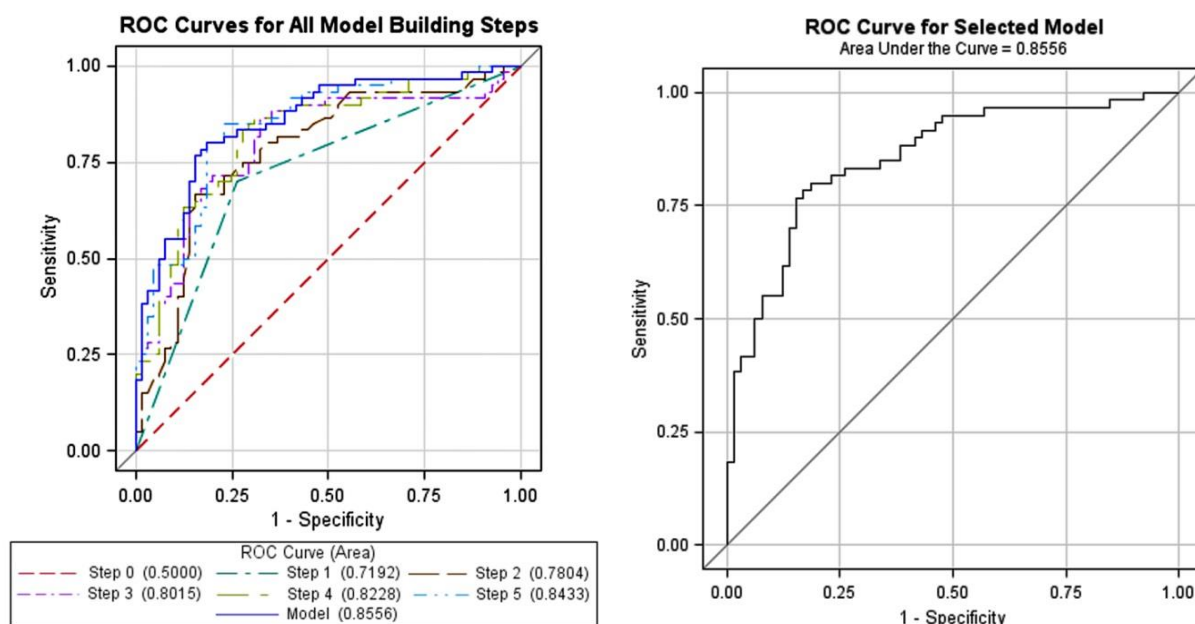
Уровень значимости для включения предикторов в уравнение регрессии задавался таким, чтобы достигнутый уровень значимости критерия Вальда Хи-квадрат для каждого предиктора по окончании пошаговой процедуры не превышал 10 %. Пошаговый порядок (Step) включения отобранных предикторов (Variable) в уравнение с указанием процента верного предсказания на каждом шаге и коэффициентов регрессии отражен в Таблице 5.3, по которой можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов и их совокупности при оценке уравнения логит-регрессии в целом. Соответствие модели и реальных данных оценивалось с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer and Lemeshov Goodness-of-Fit Test). Для нашего уравнения уровень значимости теста согласия составил 0,2414, т.е. созданная модель является значимой.

Таблица 5.3 – Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии

Step	Variable	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизо- ванный коэффициент Регрессии	Процент верного предсказания	p
1	Пол	6,3447	0,3490	51,7 %	<0,0001
2	sRANKL	4,9560	0,3077	77,8 %	<0,0001
3	ОХС	3,9834	0,3224	80,2%	<0,0001
4	АН	6,5269	0,3649	82,3%	<0,0001
5	ОПГ	5,7998	0,3195	84,3%	<0,0001
6	Креатинин	5,2356	0,3237	85,6%	<0,0001

Примечание: Соответствие предсказанных вероятностей и наблюдаемых ответов = 85,6 %, Somers'D 0,711, Hosmer and Lemeshov Goodness-of-Fit Test = 10,33484 with 8 DF (p = 0,2414); АН – аортальная недостаточность, ОПГ – остеопротегерин, ОХС – общий холестерин,

Для оценки качества полученной модели, кроме процента верных отнесений, использовалось построение ROC-кривой. Оценивалась площадь под ROC-кривой, которая составила 0,8556 (Рисунок 5.2). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для прогнозирования риска АС у пациентов с БАК и ДВОА.



Площадь под кривой на 3 шаге включения равна 0,8556

Рисунок 5.2 – ROC-кривая для модели прогнозирования развития аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и дилатацией восходящего отдела аорты на основе регрессионного анализа

Для удобства и простоты практического применения предлагаемой математической модели нами создан вероятностный калькулятор развития АС у пациентов с БАК и ДВОА на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007, использующий указанное выше уравнение. В калькулятор вносятся числовые характеристики анализируемых критериев прогноза, а искомая величина «у» отображается в числовом выражении в процентах автоматически (Таблица 5.4)

Таблица 5.4 – Модель прогноза формирования сочетанной патологии: присоединения аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и дилатацией восходящего отдела аорты

А	В	С	Д	Е	Г	Н	І	Ј
	пол	АН	креатинин	ОХС	sRANKL	ОПГ	значение функции «у»	вероятность развития АС
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	–	–
Коэффициенты модели	1,2630	0,6847	0,0372	0,4749	3,5404	0,2161	–	–
Результаты обследования	–	–	–	–	–	–	–	–
Расчет вероятности	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: АН – аортальная недостаточность, ОХС – общий холестерин, ОПГ – остеопротегерин, АС – аортальный стеноз, sRANKL - растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В

Инструкция:

1. В ячейки «результаты обследования» внести значения факторов риска конкретного пациента;
2. В ячейке с адресом Ј автоматически отразится расчётное значение вероятности формирования сочетанной патологии присоединения АС.

Вероятностный калькулятор прогноза формирования АС на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007 (Интерфейс программного модуля для прогноза развития АС у пациентов с БАК и ДВОА)

Таким образом, результаты многофакторного анализа показали, что с целью прогнозирования риска развития АС у пациентов с БАК и ДВОА возможно использовать предиктивную шкалу, содержащую совокупность предикторов: пол, креатинин, общий холестерин, аортальная недостаточность, остеопротегерин и sRANKL.



## ГЛАВА 6 СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНА *NOTCH1*

### 6.1 Секвенирование гена *NOTCH1* у пациентов с изолированным стенозом аортального клапана

В основной группе исследования пациентов с АС (n = 61) значимых демографических и клинических различий между подгруппами БАК (n = 31) и ТАК (n = 30) получено не было (Таблица 6.1). Пациенты основной группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, сопутствующей патологии (Таблица 6.1). Контрольная группа для исследования ДНК была моложе и имела значительно большую долю курильщиков по сравнению с больными АС. Клиническая характеристика пациентов контрольной группы NISA подробно представлена Конради А.О. с соавторами [357]. Несмотря на регулярный прием статинов 59% больных АС, целевой уровень ОХС у большинства пациентов не был достигнут. Приблизительно 90% пациентов с АС получали сопутствующую терапию, включающую бета-адреноблокаторы (83%) и ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II для лечения АГ (36%). Согласно современным рекомендациям, 46 симптомным пациентам с АС было выполнено протезирование АК (75%), и у этих пациентов ЭХО-КГ морфологическая оценка АК как двустворчатого или трехстворчатого была подтверждена интраоперационно.

Таблица 6.1 – Клиническая характеристика пациентов с аортальным стенозом и контрольной группы

	Пациенты с АС M±SD (n=61)	Пациенты с БАК M±SD (n=31)	Пациенты ТАК M±SD (n=30)	Контрольная группа (n=200)	P –* vs DNA контроль	P ТАК vs БАК
Средний возраст, лет.	57,1±6,4	55,6 ±8,0	58,8 ± 3,7	46,7±8,7	<0,01	0,9
Мужчины, n(%)	1,3:1	1,8:1	1:1	1:1,1	0,5	0,25
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,9±4,9	28,1 ± 3,8	30,0 ± 5,9	29,1±4,5	0,48	0,10
АГ, n (%)	50 (82)	22 (71)	28 (93)	60 (30)	<0,01	0,05
САД макс, мм рт.ст,	170±29	163 ± 31	176 ± 24	140±16	<0,01	0,11

	Пациенты с АС M±SD (n=61)	Пациенты с БАК M±SD (n=31)	Пациенты ТАК M±SD (n=30)	Контрольная группа (n=200)	P –* vs DNA контроль	P ТАК vs БАК
ДАД макс, мм рт.ст,	98±15	95 ± 16	101 ± 13	90±11	<0,01	0,12
СД, n(%)	10 (16)	5 (9,7)	5 (13,3)	3 (1,5)	<0,01	0,97
ХОБЛ, n(%)	12 (19,7)	5 (16,1)	5 (16,7)	10 (10)	0,67	0,86
Курение, n(%)	14 (30)	7 (22,6)	7 (23,3)	102(51)	<0,01	0,97
ОХС, ммоль/л M±m	5,6±1,37	5,84 ± 1,27	5,31 ± 1,45	5,8±1,51	0,3	0,20
ХС-ЛПВП, ммоль/л, M±m	1,46±0,41	1,46 ± 0,31	1,47 ± 0,54	1,40±0,41	0,46	0,97
ХС-ЛПНП, ммоль/л, M±m	3,62±1,49	3,73 ± 1,36	3,50 ± 1,50	3,64±1,1	0,99	0,63
ТГ, ммоль/л, M±m	1,62±0,87	1,65 ± 0,82	1,59 ± 0,97	1,67±1,43	0,82	0,85
ОПГ, пмоль/л	6,3±2,4	6,2 ± 2,3**	6,4 ± 2,6***	4,8±1,8 (n=32)	<0,01	0,12
sRANKL, пмоль/л	0,45±0,17	0,48 ± 0,18***	0,42 ± 0,17	0,38±0,12 (n=32)	<0,06	0,1
Медикаментозная терапия, n(%)	54 (88)	27 (87)	27 (90)	47(24)	<0,01	0,98
ИАПФ/АРА, n (%)	22(36)	13 (41,9)	9 (30)	47(24)	0,02	0,61
Бета-адреноблокаторы, n(%)	51(84)	26 (83,9)	25 (83,3)	0	-	0,92
Блокаторы кальциевых каналов, n(%)	3 (5)	2 (6,5)	1(3,3)	0	-	0,85
Статины, n(%)	36 (59)	18 (58,1)	18 (60)	0	-	0,98

Примечание: АС – аортальный стеноз, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ТАК – триcuspidальный аортальный клапан, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВН – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II, ОПГ – остеопротегерин, sRANKL - растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа – В

\* Пациенты с АС;

\*\* P = 0.02 группа vs контрольная группа;

\*\*\* P < 0.01 группа vs контрольная группа.

ЭХО-КГ параметры для исследуемой когорты пациентов с АС представлены в Таблице 6.2. У всех пациентов площадь отверстия АК была менее 1,0 см, максимальная скорость на АК выше 4,0 м/с и средний AV градиент на АК более 40 мм.рт.ст., что свидетельствовало о тяжелом АС у всех включенных пациентов, значимой разницы в ЭХО-КГ параметрах между пациентами в подгруппах БАК и ТАК получено не было (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Эхокардиографические показатели пациентов

Параметр	Подгруппа БАК (n=31) M±SD	Подгруппа ТАК (n=30) M±SD	p
AVA, см	0,84±0,22	0,86 ± 0,18	0,73
AVA/ППТ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	0,43±0,1	0,45 ± 0,1	0,78
Vmax AV, м/с	4,69±0,68	4,5 ± 0,59	0,28
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	53,8±16,1	51,4 ± 16,1	0,61
ФВ Симпсон, %	62,8±6,7	62,5 ± 6,2	0,9
КДР ЛЖ, мм	49,4 ± 6,5	50,4 ± 6,5	0,56
Диаметр на уровне восходящего отдела аорты, мм	38,2 ± 5,2	38,5 ± 7,6	0,87
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	36,9 ± 4,8	35,3 ± 3,8	0,19
ММЛЖ, г	328,1 ± 127,5	307,1 ± 79,2	0,52
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	165,1 ± 51,8	157,8 ± 38,1	0,61
ОТС, мм	0,55 ± 0,1	0,55 ± 0,2	0,74

Примечание: AVA – площадь отверстия аортального клапана, Vmax AV – максимальная скорость на аортальном клапане, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ППТ – площадь поверхности тела, ФВ – фракция выброса, ОТС – относительная толщина стенок, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

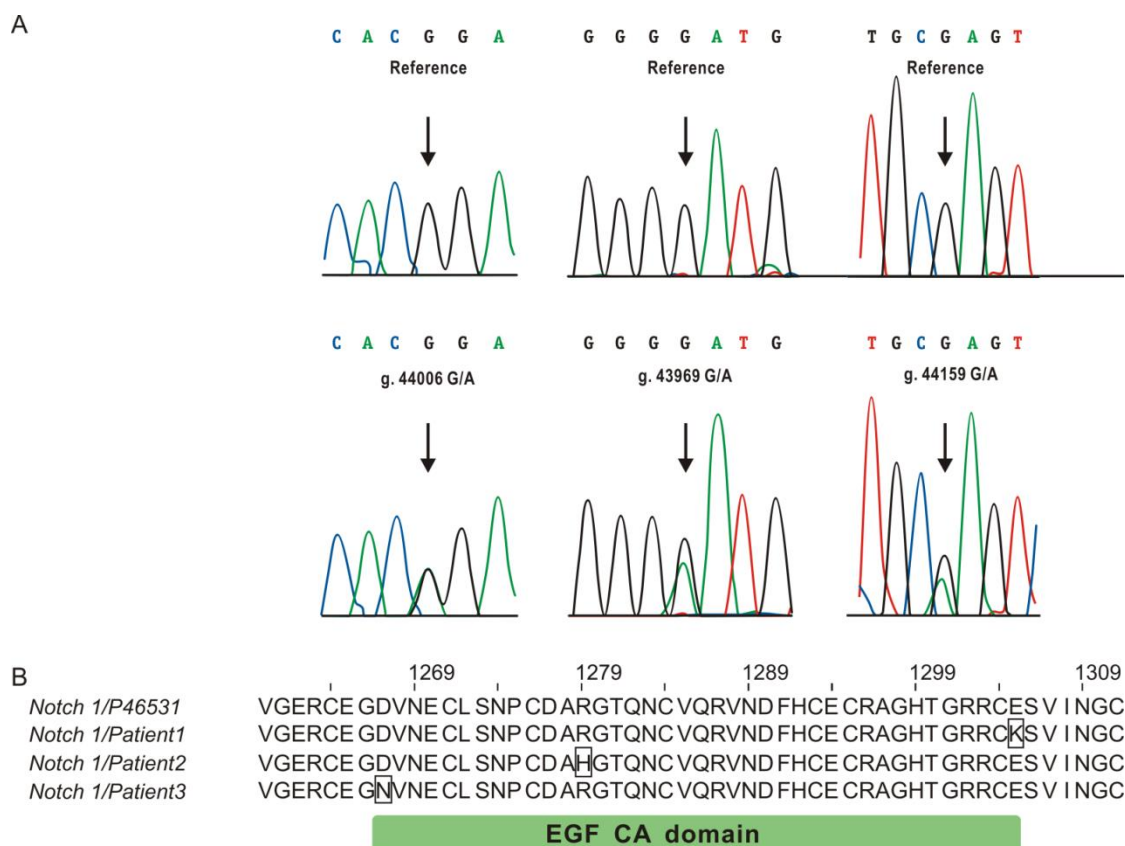
В результате генетического анализа у больных с АС и в контрольной группе было проведено секвенирование 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1* и прилегающие интронные фрагменты. Выявлено 6 генетических вариантов в кодирующей области исследованных экзонов, 3 из которых приводят к аминокислотной замене

(Таблица 6.3). Были обнаружены два новых гетерозиготных варианта неизвестного клинического значения: E1305K, расположенная в экзоне 24, и D1267N, расположенная в экзоне 23. Кроме того, как в исследуемой, так и в контрольной группах, был идентифицирован один несинонимичный гетерозиготный вариант R1279H, который был описан ранее в качестве редкого полиморфизма [322, 453]. Однако встречаемость данного варианта была выше у пациентов с АС по сравнению с контрольной группой без заболеваний сердца (6 из 61 и 4 из 200 соответственно;  $P < 0,01$ ), связь оставалась значимой после поправки на множественное тестирование. На рисунке 6.1 с помощью хроматограмм представлена последовательность ДНК в норме и при некоторых заменах гена *NOTCH1*, выявленных в настоящем исследовании.

Таблица 6.3 – Генетические варианты в гене *NOTCH1* у пациентов с аортальным стенозом и в контрольной группе

Позиция нуклеотидной замены в гене <i>NOTCH1</i> с учетом экзон-интронной структуры	Позиция нуклеотидной замены в последовательности ДНК гена <i>NOTCH1</i> (NG_007458.1)	Позиция аминокислотной замены в белке NP_060087.3	Классификация ACMG	Классификация нуклеотидных замен по NCBI RS	Пациенты	Контроль (n=100)	Классификация нуклеотидных замен по ExAC allele frequency ( <i>Nature</i> doi: 10.1038/nature19057)
миссенс варианты в гене <i>NOTCH1</i>							
24 Экзон	44159 G/A	E1305K	ВП	новая	5/61	0/200	-
23 Экзон	43969 G/A	D1267N	ВП	новая	2/61	0/200	-
23 Экзон	44006 G/A	R1279H	ВП	rs61751543	6/61*	4/200	0,02
синонимичные варианты в гене <i>NOTCH1</i>							
34 Экзон	53339 G/A	P2097P	В	rs201987555	1/61	0/200	0,01
34 Экзон	53602 C/T	D2185D	В	rs2229974	31/61**	60/200	0,61
34 Экзон	53696 G/A	P2216P	В	rs3812596	4/61	0/200	0,01

Примечание: \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,01$  – варианты, обнаруженные в гомозиготном состоянии; ВП – вероятно-патогенный вариант в соответствии с классификацией ACMG; В – доброкачественный



A – последовательности ДНК, характеризующиеся расположением миссенс-мутаций у трех пациентов в сравнении с эталонной последовательностью гена *NOTCH1*

B – CA-связывающий домен EGF эпидермального фактора роста

Рисунок 6.1 – Локализация миссенс-вариантов в гене *NOTCH1*. Референсные последовательности

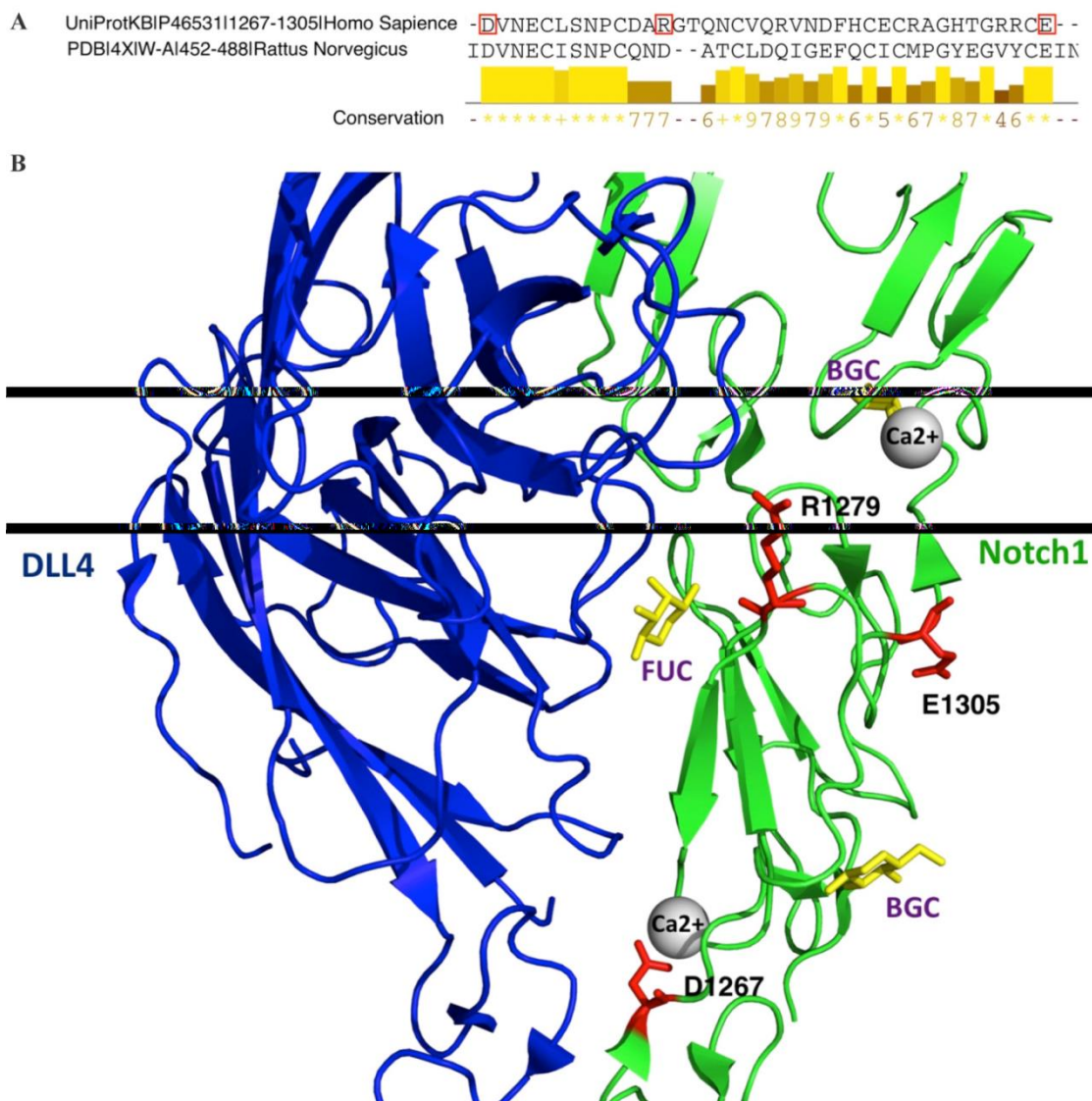
Поскольку вариант R1279H может представлять собой аллель восприимчивости к заболеванию, была выполнена аннотация данного варианта вместе с двумя новыми миссенс-вариантами на патогенность. Аннотация структуры данных вариантов продемонстрировала, что для замены E1305K (глутаминовой кислоты (E) на лизин (K) в положении 1305 белка NOTCH1) является высокопатогенной и оказывает повреждающее влияние на функцию белка (Таблица 6.4). Предполагается, что замена аспарагиновой кислоты на аспарагин допустима, но SIFT, PolyPhen2, LRT, Mutation Tester, PROVEAN и CADD указывают на патогенность данного варианта. В тоже время вариант R1279H не является патогенным, что было подтверждено всеми методами, кроме LRT и Mutation Tester. Все исследованные миссенс-несинонимичные варианты локализованы в высококонсервативных участках белка (их оценки в GERP++ и SiPhy выше порогов патогенности).

Таблица 6.4 – Аннотация миссенс-вариантов в гене *NOTCH1*

Мутация	SIFT <sup>9</sup>	Polyphen2 <sup>7</sup>	LRT <sup>1</sup>	Mutation Taster <sup>11</sup>	Mutation Assessor <sup>10</sup>	FATHMM <sup>12</sup>	PROVEAN <sup>2</sup>	CADD <sup>6</sup> (>15)	GERP <sup>++4</sup> (>4.4)	PhyloP <sup>3</sup> (>1.6)	SiPhy <sup>5</sup> (>12.17)	dbNSFP <sup>8</sup>
R1279H	T	T	D	D	N	T	T	23,5	4,03	0,85	13,63	T
E1305K	D	T	D	D	M	D	D	29,0	4,64	0,84	16,49	D
D1267N	D	D	D	D	L	T	D	28,5	5,23	0,85	17,78	T

Примечание: Для методов SIFT, Polyphen2, LRT, Mutation Tester, Mutation Assessor, FATHMM, PROVEAN, и dbNSFP (MetaSVM\_pred) использована следующую аббревиатура: D – повреждающий (патогенный); T – толерантный; M – средний; L – низкий; N – нейтральный. Аннотация по dbNSFP (MetaSVM\_pred) была выбрана в качестве основного in-silico метода, включающего расчеты 10 отдельных методов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, PolyPhen-2 HVAR, GERP++, MutationTester, Mutation Assessor, FATHMM, LRT, SiPhy, PhyloP). Дополнительно представлены результаты методов CADD и PROVEAN. В круглых скобках представлены пороговые значения, выше которых вариант считается повреждающим (патогенным).

Варианты D1267N, R1279H и E1305K расположены в Ca(2+)-связывающем эпидермальном факторе роста (EGF) внеклеточного домена NOTCH, связанного с Delta-подобным 4 (DLL4) (Рисунок 6.2), согласно диаграмме SMART [405] доменов в белке человека NOTCH1 (Uniprot ID: P46531). Два варианта D1267N и R1279H были обнаружены в NOTCH1/DLL4 и могут иметь решающее значение в их белок-белковом взаимодействии, но, как было указано выше, вариант R1279H не является патогенным и, скорее всего, не оказывает повреждающего действия на функцию белка (Рисунок 6.2). Вариант E1305K расположен на поверхности белка и может быть важен для связывания с другими белками. Более того, 1267 и 1305 являются первой и последней позициями в отдельном домене EGF и высоко консервативны в других ортологических генах.



A. Выравнивание последовательности СА-связывающего домена EGF NOTCH1 человека с СА-связывающим доменом EGF NOTCH1 крысы с известной структурой (PDB ID: 4XLW Chain A) визуализируемое в Jalview 2.8.2 [243].

B. Трехмерная структура EGF домена внеклеточного участка белка NOTCH1 (зеленый), связанного с белком DLL4 (синий) [413]. Визуализация белка выполнена в PyMol. Ионы кальция представлены в виде серых сфер. Молекулы  $\beta$ -D-глюкоза (BGC) и  $\alpha$ -L-фукоза (FUC) изображены желтым цветом. Аминокислотные остатки D1267N, R1279N и E1305K отмечены красным цветом.

Рисунок 6.2. – СА-связывающий домен EGF NOTCH1

Как уже было показано ранее у больных АС, независимо от наличия или отсутствия БАК, концентрация ОПГ была значительно выше, чем в контрольной группе (Таблица 6.1). Повышение концентрации sRANKL также в большей степени отмечалось в группе пациентов с АС, однако в настоящей части исследования в группе без ВПС данное повышение было незначимо (Таблица 6.1)

и объяснялось малочисленностью группы, т.к. при увеличении количества пациентов в последующем также отмечалось повышение концентрации sRANKL во всех изучаемых группах с АС, независимо от наличия или отсутствия ВПС (Рисунок 4.1. и Рисунок 4.2). Следует отметить, что у пациентов с миссенс-вариантами *NOTCH1* (E1305K, D1267N и R1279) были более высокие концентрации ОПГ (Рисунок 6.3) и отношение ОПГ/sRANKL ( $P < 0,01$ ). Выявленные ДНК варианты в гене *NOTCH1* не были связаны с повышением концентрации sRANKL.

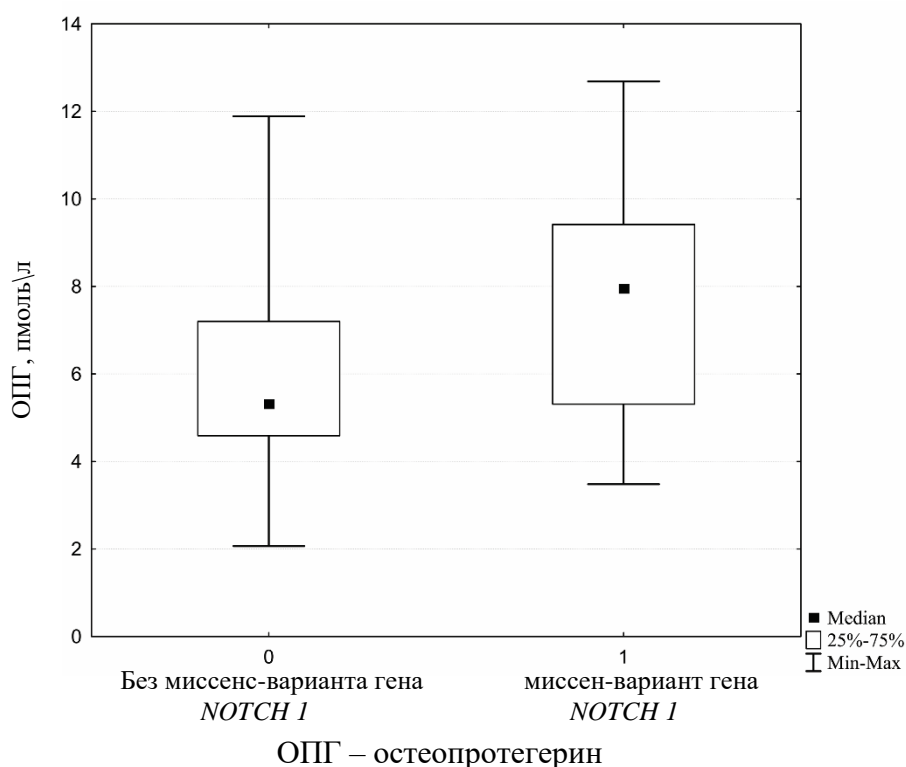


Рисунок 6.3 – Концентрация остеопротегерина в зависимости от наличия миссенс-варианта в гене *NOTCH1*

## 6.2 Секвенирование гена *NOTCH1* у пациентов с изолированной аневризмой восходящего отдела аорты и у пациентов с сочетанной дилатацией аорты и стенозом аортального клапана

Пациенты основной группы, в которую были включены как пациенты с ДВОА, так и с сопутствующим АС, были значительно старше, и у них чаще регистрировалась АГ в сравнении с контрольной группой. Но при этом пациенты основной группы имели меньший ИМТ, более низкие значения офисного АД, ОХС и ХС-ЛПНП, что объясняется критериями включения в контрольную группу



NISA пациентов с метаболическим синдромом, без адекватной гипотензивной и гиполипидемической терапии (Таблица 6.5). Клиническая характеристика пациентов контрольной группы NISA подробно представлена Конради А.О. с соавторами [357]. При анализе подгрупп пациентов в зависимости от наличия ВПС:БАК пациенты с ТАК были старше, у них чаще диагностировалась АГ, и максимальные цифры АД были значимо ниже у пациентов с ВПС (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Клиническая характеристика пациентов

	Основная группа* (n=60)	БАК (n=42)	ТАК (n=18)	Контроль (n=200)	P –* vs контроль	P – ТАК vs БАК
Средний возраст, лет. Me [Q1-Q3]	56 [50;61,5]	53 [49;59]	60 [56;67]	46,7±0,6	<0,01	0,01
Мужчины, n[%]	45 [75]	35 [83]	10 [56]	98 (49)	0,5	0,02
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me [Q1-Q3]	27 [25;29]	27 [24;28]	29 [26;31]	29,1±0,3	<0,01	0,09
АГ, n (%)	42 (70)	26 (62)	16 (89)	60(30)	<0,01	0,02
САД <sub>макс</sub> , мм рт.ст. Me [Q1-Q3]	160 [130;180]	150 [130;180]	170 [160;180]	-	-	0,03
ДАД <sub>макс</sub> , мм рт.ст., Me [Q1-Q3]	90 [80;100]	88 [80;100]	100 [90;100]	-	-	0,02
Офисные цифры САД, мм рт.ст., Me [Q1-Q3]	127 [120;140]	120 [110;140]	130 [120;140]	141±1,3	<0,01	0,09
Офисные цифры ДАД, мм рт.ст., Me [Q1-Q3]	80[70;80]	80[70;80]	80 [70;80]	92±0,9	<0,01	0,40
АС, n (%)	41 (68)	30 (71)	11 (61)	-	-	0,4
СД, n (%)	5 (8)	3 (7)	2 (11)	3 (1,5)	0,3	0,6
ХОБЛ, n (%)	9 (15)	6 (14)	3 (17)	10 (10)	0,6	0,8
Курение, n (%)	15 (25)	11 (26)	4 (22)	102 (51)	<0,01	0,1
ОХС, ммоль/л M±m	5,0±0,15	5,1±0,2	4,7±0,3	5,8±0,1	<0,01	0,12
ХС-ЛПВП, ммоль/л, M±m	1,40±0,14	1,4±0,2	1,32±0,2	1,40±0,3	0,71	0,52
ХС-ЛПНП, ммоль/л, M±m	3,08±0,19	3,2±0,2	2,88±0,4	3,66±0,08	0,02	0,42
ТГ, ммоль/л, M±m	1,70±0,24	1,7±0,3	1,8±0,3	1,67±0,1	0,86	0,86

	Основная группа* (n=60)	БАК (n=42)	ТАК (n=18)	Контроль (n=200)	P –* vs контроль	P – ТАК vs БАК
Медикаментозная терапия, n(%)	37 (62)	26 (62)	11 (61)	47 (24%)	<0,01	0,94
ИАПФ/АРА, n (%)	23 (38)	17(40)	6 (33)	47 (24)	0,02	0,61
Бета-адреноблокаторы, n(%)	37 (62)	25 (60)	12 (67)	0	-	0,60
Блокаторы кальциевых каналов, n(%)	3 (5%)	2 (5)	1 (6)	0	-	0,95
Статины, n(%)	21 (35)	15 (36)	6 (33)	0	-	0,9

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II, БАК – бикуспидальный аортальный клапан, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, ТГ – триглицериды, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Результаты показателей, полученных при ЭХО-КГ исследовании, в изучаемых подгруппах пациентов значимо не различались (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Эхокардиографические показатели пациентов

Параметр	Подгруппа БАК Me [Q1-Q3]	Подгруппа ТАК Me [Q1-Q3]	p
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	40 [35;42]	40 [36;40]	0,8
Диаметр на уровне восходящего отдела аорты, мм	46 [41;53]	47 [42;52]	0,8
АО индекс, (АО макс/ППТ)	24 [22;27]	24 [22;29]	0,9
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	74 [62;96]	79 [22;101]	0,9
ФВ Симпсон, %	63 [54;69]	62 [58;65]	0,9
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	157 [128;196]	163 [116;189]	0,7
ОТС, мм	0,45 [0,38;0,54]	0,49 [0,44;0,60]	0,2

Примечание: АК – аортальный клапан, АО – аорта, БАК – бикуспидальный аортальный клапан, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, ППТ – площадь поверхности тела, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, ФВ – фракция выброса,

В результате проведенного генетического анализа в исследуемой группе у 11 пациентов в 6 из 10 анализируемых экзонов выявлено 10 вариантов аминокислотных замен, из них 5 замен были синонимичные (Таблица 6.7). Обращает на себя внимание, что из всех миссенс-вариантов в контрольной группе диагностировался только один, ранее неоднократно описанный вариант R1279H [322, 453]. В исследуемой группе данный миссенс-вариант встретился только у одного пациента с ДВОА и у одного пациента с дилатацией, с сопутствующим тяжелым АС у обоих пациентов. Все остальные несинонимичные замены регистрировались только в анализируемой группе пациентов. В основной группе впервые был выявлен вариант S2449R неизвестной патогенности. В контрольной группе, кроме вышеупомянутого варианта, однократно встречались синонимичные T555T и A683A.

Таблица 6.7 – Характеристика нуклеотидных замен в кодирующих последовательностях гена *NOTCH1* в группе пациентов

Позиция нуклеотидной замены в последовательности ДНК гена <i>NOTCH1</i> (NG_007458.1)	Позиция нуклеотидной замены в гене <i>NOTCH1</i> с учетом экзон-интронной структуры	Наличие описаний нуклеотидной замены в опубликованных исследованиях	Позиция аминокислотной замены в белке NP_060087.3	Классификация согласно ACMG	Классификация нуклеотидных замен по NCBI RS	Классификация нуклеотидных замен по ExAC allele frequency ( <i>Nature</i> doi: 10.1038/nature19057)	Контроль (n=100)	Пациенты
C/T g.34787	Экзон 10	-	Y550Y	В	rs371634784	0,0006171	0/200	1\60
G/A g.34802	Экзон 10	-	T555T	В	rs148331061	0,01737	1/200	1\60
G/A g.36150	Экзон 13	McBride et al., 2008	E694K	В	rs79782048	0,0009074	0/200	1\60
G/A g.36119	Экзон 13	-	A683A	ВД	rs61751553	0,001726	1/200	1\60
G/A g.42428	Экзон 20	-	S1066 S	В	rs199892488	0,0004402	0/200	1\60
C/T g.43849	Экзон 23	-	P1227 S	ВП	rs777652834	-	0/200	1\60
G/A g.44006	Экзон 23	McBride et al., 2008	R1279 H	В	rs61751543	0,02893	5/200	2\60

Позиция нуклеотидной замены в последовательности ДНК гена <i>NOTCH1</i> (NG_007458.1)	Позиция нуклеотидной замены в гене <i>NOTCH1</i> с учетом экзон-интронной структуры	Наличие описаний нуклеотидной замены в опубликованных исследованиях	Позиция аминокислотной замены в белке NP_060087.3	Классификация согласно ACMG	Классификация нуклеотидных замен по NCBI RS	Классификация нуклеотидных замен по ExAC allele frequency ( <i>Nature</i> doi: 10.1038/nature19057)	Контроль (n=100)	Пациенты
G/A g.43969	Экзон 23	Irtyuga et al., 2017	D1267 N	ВП	новая	-	0/200	2\60
G/A g.44159	Экзон 24	Irtyuga et al., 2017	E1305 K	ВП	rs775602958	0,00000831	0/200	1\60
C/A g.54395	Экзон 34	-	S2449 R	ВП	новая	-	0/200	4\60
G/A g.53696	Экзон 34	Irtyuga et al., 2017	P2097 P	В	rs3812596	0,01103	0/200	1\60

Примечание: П – патогенный вариант в соответствии с классификацией ACMG; ВП – вероятно-патогенный вариант в соответствии с классификацией ACMG; В – доброкачественный, ВД – вероятно-доброкачественный вариант в соответствии с классификацией ACMG.

Выявленные замены последовательностей ДНК гена *NOTCH1* и в норме, представлены на рисунке 6.4.

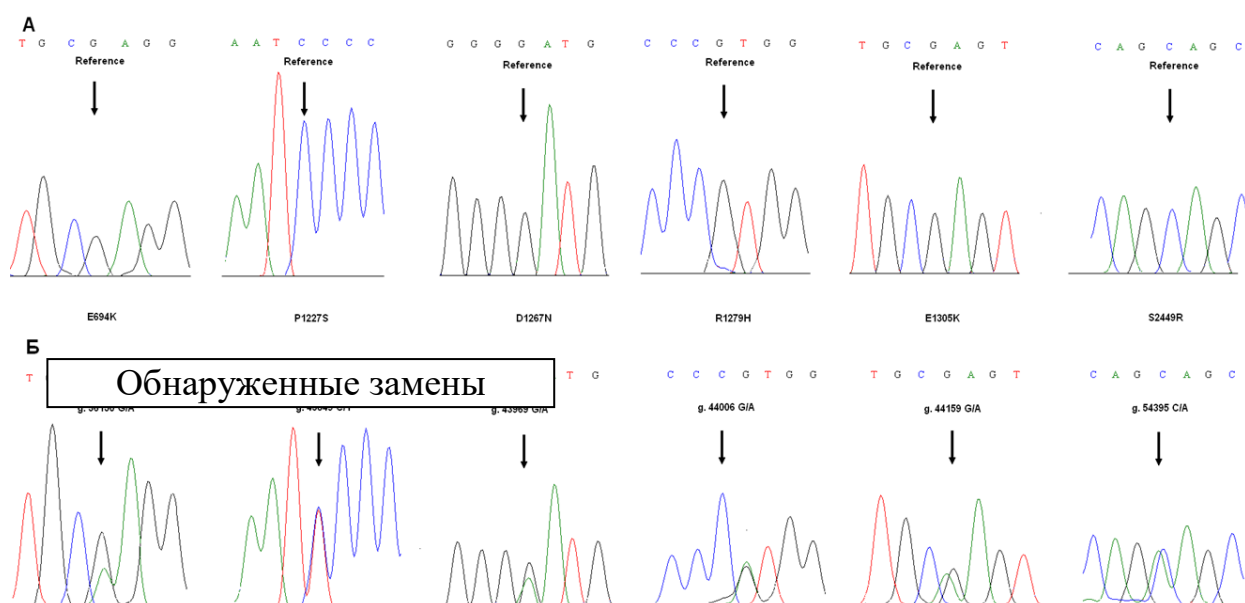


Рисунок 6.4 – Локализация миссенс-вариантов в гене *NOTCH1*

Согласно клинической характеристике пациентов с миссенс-вариантами в гене *NOTCH1*, у всех мужчин с миссенс-вариантами подтверждено наличие БАК,

в то время как у двух женщин из 11 человек с миссенс вариантами врожденной аномалии клапана, в том числе по результатам гистологического исследования, выявлено не было (Таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Клиническая характеристика пациентов с миссенс-вариантами в гене *NOTCH1*

Номер пациента	Пол	возраст	БАК (да/нет)	АС да/нет (макс. градиент на АК, мм.рт.ст)	Максимальный диаметр аорты, мм	Варианты
1	м	49	да	нет	56	E694K
2	м	70	да	да (109)	55	P1227S
3	м	68	да	да (45)	55	R1279H
4	ж	56	да	да (64)	41	R1279H
5	м	41	да	нет	58	S2449R
6	м	53	да	нет	48	S2449R
7	м	59	да	нет	54	S2449R
8	ж	74	нет	да (100)	67	S2449R
9	м	66	да	да (103)	41	D1267N
10	ж	62	нет	да (62)	40	D1267N
11	м	52	да	да (67)	40	E1305K

Примечание: АС – аортальный стеноз, АК – аортальный клапан, БАК – бicuspidальный аортальный клапан

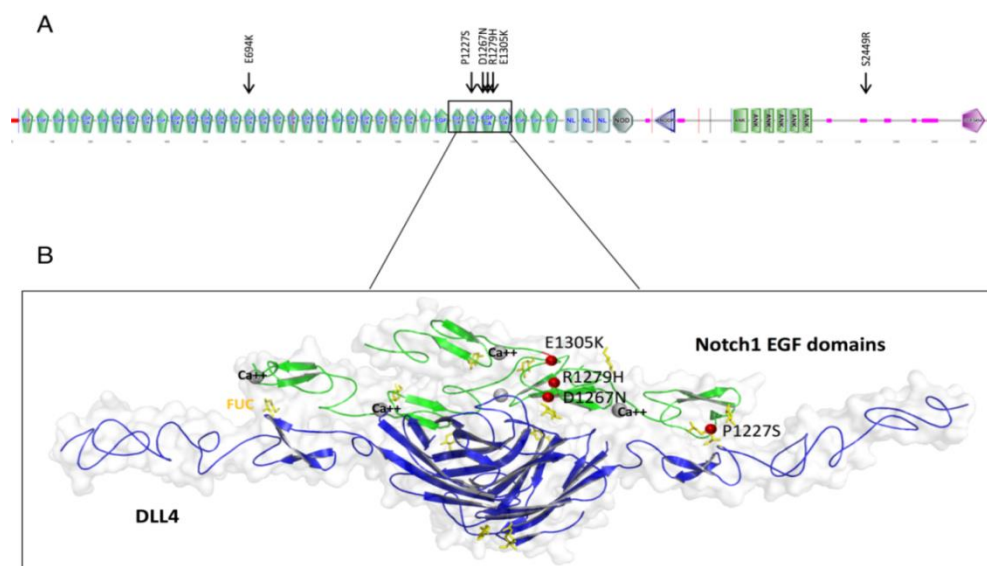
Согласно результатам аннотирования миссенс-вариантов в гене *NOTCH1* выявлено, что варианты P1227S, E1305K, D1267N являются высокопатогенными и могут приводить к изменению функций белка. Варианты S2449R, R1279H и E694K являются непатогенными. Замены P1227S и R1279H находятся в высококонсервативных сайтах, их значения в GERP++ и SiPhy выше порогового значения. Однако обращает на себя внимание, что некоторые методы предсказывают также отрицательный эффект и непатогенных вариантов (Таблица 6.9).

Таблица 6.9 – Аннотация миссенс-вариантов в гене *NOTCH1*

Мутация	SIFT <sup>9</sup>	Polyphen2 <sup>7</sup>	LRT <sup>1</sup>	Mutation Taster <sup>11</sup>	Mutation Assessor <sup>10</sup>	FATHMM <sup>12</sup>	PROVEAN <sup>2</sup>	CADD <sup>6</sup> (>15)	GERP <sup>++4</sup> (>4,4)	PhyloP <sup>3</sup> (>1,6)	SiPhy <sup>5</sup> (>12,17)	dbNSFP <sup>8</sup>
R1279H	T	T	D	D	N	T	T	23,5	4,03	0,85	13,63	T
E694K	T	T	T	T	N	D	T	11	2,59	0,06	6,36	T
P1227S	D	D	D	D	N	D	D	24,1	5,23	0,9	17,8	D
S2449R	T	T	T	D	L	D	T	8,6	2,31	0,13	10,96	T
E1305K	D	T	D	D	M	D	D	29,0	4,64	0,84	16,49	D
D1267N	D	D	D	D	L	T	D	28,5	5,23	0,85	17,78	T

Примечание: D – повреждающий предсказанный структурный эффект замены, L – низкий предсказанный структурный эффект замены, M – средний предсказанный структурный эффект замены, N – нейтральный предсказанный структурный эффект замены, T – толерантный предсказанный структурный эффект замены

Варианты E694K, P1227S, R1279H, E1305K и D1267N находятся во внеклеточных кальций-связывающих доменах эпидермального фактора роста белка Notch1. Впоследствии была найдена трехмерная структура этого участка, связанного с белком-лигандом Delta-like 4 (DLL4), PDB ID 4XLW (Рисунок 6.5), в базе данных Protein Data Bank.



А. Геномные несинонимичные замены *NOTCH1*. Организация доменов в белке человека Notch1 (Uniprot ID P46531). EGF – домен эпидермального фактора роста; ANK – анкириновый домен; NL, NOD и NODP – домены, найденные в белке Notch, их роль не установлена.

В. Трехмерная структура EGF домена внеклеточного участка белка Notch1 (зеленый), связанного с белком DLL4 (синий), PDB ID 4XLW [413]. Визуализация белка выполнена в PyMol. Ионы кальция изображены в виде серых сфер. Молекулы  $\beta$ -D-глюкоза (BGC) и  $\alpha$ -L-фукоза (FUC) изображены желтым цветом. Аминокислотные остатки P1227, D1267N, R1279H и E1305K отмечены красным цветом.

Рисунок 6.5 – Структура домена EGF CA в белке Notch1

### 6.3 Секвенирование нового поколения генов сигнального пути Notch у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия врожденного порока сердца: бicuspidального аортального клапана

С учетом выявленных новых вариантов при анализе гена *NOTCH1*, преимущественно у пациентов с АС или его сочетанием с ДВОА, дополнительно у этой категории пациентов было выполнено секвенирование нового поколения с использованием панели из 20 генов Notch сигнального пути, указанных ранее в главе материалы и методы (Таблица 2.2).

Распределение общей клинической характеристики представлено на Рисунке 6.6. У включенных пациентов преобладала легкая АР 1 степени, также среди сопутствующей патологии в небольшом проценте присутствовали ИБС, СД и ФП.

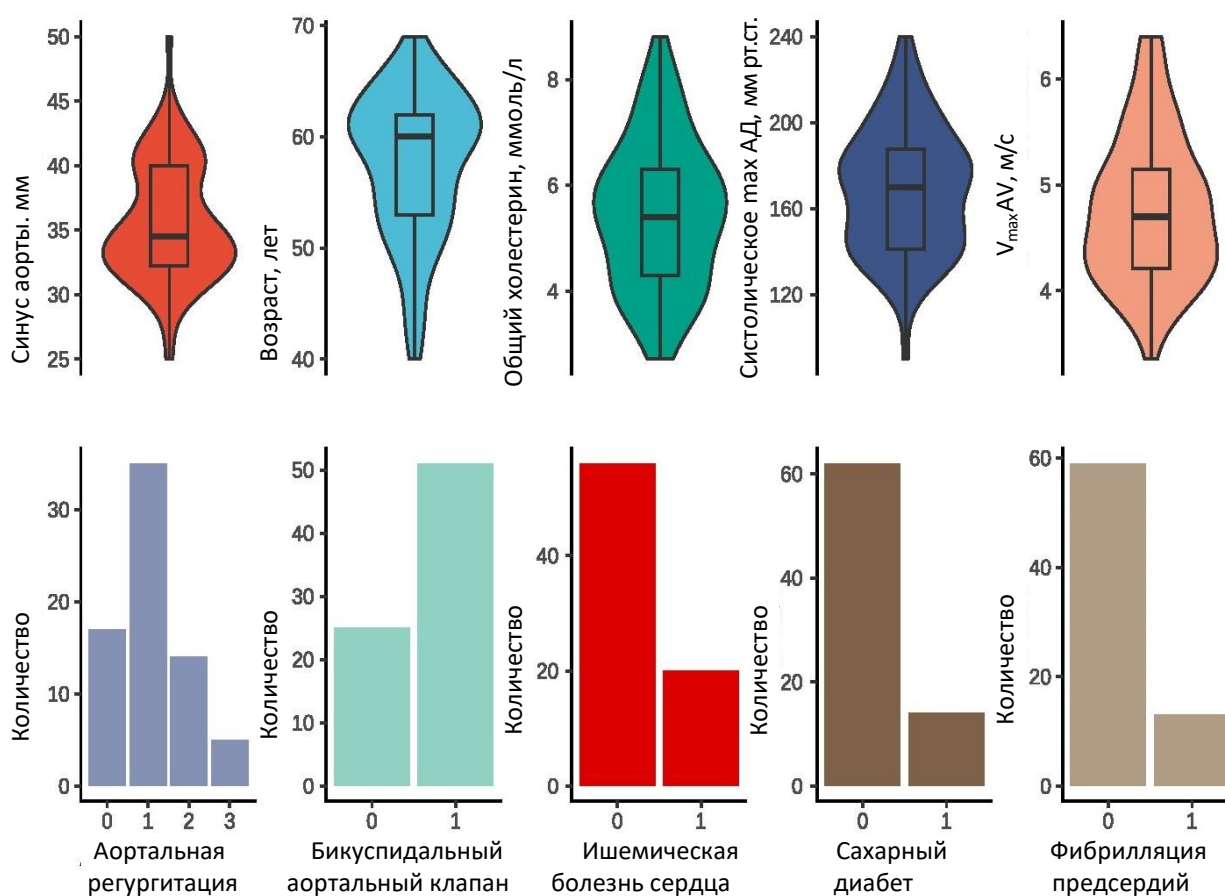


Рисунок 6.6 – Распределение основных клинических характеристик пациентов

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от типа АК, характеристика пациентов представлена в Таблице 6.10. Пациенты с БАК были моложе, и у них было ниже АД, по остальным характеристикам пациенты были сопоставимы, в том числе и по скорости на АК и по размерам ВОА. В контрольную группу были включены данные 4723 пациентов ЭССЕ-РФ, клиническая характеристика пациентов контрольной группы подробно представлена Ротарь О.П. с соавторами. [3]

Таблица 6.10 – Клиническая характеристика пациентов с изолированным аортальным стенозом или сочетанием с дилатацией восходящего отдела аорты, в группе с бicuspidальным аортальным клапаном и в группе без врожденного порока сердца

	Пациенты с БАК Me [Q1;Q3] (n=59)	Пациенты с ТАК Me [Q1;Q3] (n=31)	P
Средний возраст, лет.	56 [52;61]	61 [60;63]	0,00004
Пол, м:ж	1,36:1	1:1,2	0,26
АГ, n (%)	11 (18,6)	9 (29,03)	0,39
ХСН, n (%)	19 (32,2)	12 (38,7)	0,54
ИБС, n (%)	12 (20,3)	11 (35,5)	0,12
САД макс, мм рт.ст.,	160 [140;180]	180 [170;200]	0,02
ДАД макс, мм рт.ст.,	90 [85;100]	100 [100;110]	0,02
САД макс оф, мм рт.ст.,	130 [120;150]	130 [120;156]	0,27
ДАД макс оф, мм рт.ст.,	80 [74;90]	80 [70;90]	0,79
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	34 [32,3;40]	35 [33;39]	0,66
Диаметр на уровне восходящего отдела аорты, мм	39 [35;43]	37,5 [35;40]	0,36
Максимальный диаметр аорты, мм	40 [35;44]	38 [36;41]	0,29
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	49,7 [44;70]	50 [40;62]	0,37
Vmax AV, м/с	4,7 [4,24;5,18]	4,6 [4,2;5]	0,42
AVA, см	0,8 [0,7;0,9]	0,9 [0,7;1]	0,21

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АК – аортальный клапан, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ТАК – триcuspidальный аортальный клапан, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, AVA – площадь открытия АК, Vmax AV – максимальная скорость на аортальном клапане

У 51 пациента была выявлена замена в chr9: 136508456, клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия замены представлена в



Таблице 6.11, при данной замене отмечалось более значимое повышение САД ( $p = 0,02$ ). При анализе влияния замены на клинические характеристики в зависимости от типа АК (Таблица 6.12) было показано, что у пациентов с БАК и данной заменой была более значимая дилатация аорты ( $p = 0,03$ ).

Таблица 6.11 – Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия замены в chr9: 136508456

	Пациенты без замены в chr9: 136508456 Me [Q1;Q3] (n=25)	Пациенты с заменой в chr9: 136508456 Me [Q1;Q3] (n=51)	p
Средний возраст, лет.	57 [53;61]	60 [53;63]	0,22
Пол, м:ж	1:1,08	1,2:1	0,57
АГ, n (%)	17 (68)	45 (88,2)	0,07
ХСН, n (%)	6 (24)	20 (39,2)	0,29
ИБС, n (%)	7 (28)	13 (25,5)	0,96
САД макс, мм рт.ст.,	160 [140;180]	180 [150;190]	0,02
ДАД макс, мм рт.ст.,	100 [80;100]	100 [90;100]	0,15
САД макс оф, мм рт.ст.,	130 [120;140]	135 [120;150]	0,19
ДАД макс оф, мм рт.ст.,	80 [78;90]	80 [70;90]	0,52
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	33 [32;36]	35 [33;40]	0,07
Диаметр на уровне восходящего отдела аорты, мм	38 [34;45]	39 [36;43]	0,89
Максимальный диаметр аорты, мм	38 [35;42]	40 [36;43]	0,53
Средний градиент на АК, мм.рт.ст.	47,9 [43,5;64]	54,5 [44;72]	0,44
Vmax AV, м/с	4,42 [4,2;4,96]	4,88 [4,34;5,2]	0,20
AVA, см	0,83 [0,7;0,96]	0,85 [0,7;0,9]	0,75

Примечание: АК – аортальный клапан, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, AVA – площадь открытия аортального клапана, Vmax AV – максимальная скорость на аортальном клапане, АГ – артериальная гипертензия

При анализе влияния замены в chr9: 136508456 на клинические характеристики в зависимости от типа АК (Таблица 6.12) было показано, что у

пациентов с БАК и данной заменой была более значимая дилатация аорты ( $p = 0,03$ ).

Таблица 6.12 - Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия замены в chr9: 136508456 и наличия бикуспидального аортального клапана

	БАК без замены Me [Q1;Q3] (n=18)	БАК и замена Me [Q1;Q3] (n=33)	p
Средний возраст, лет.	55,5 [50;59]	56 [52;61]	0,441054
Пол, м:ж	1:1,25	2:1	0,1071
АГ, n (%)	12 (66,7)	28 (84,8)	0,1254
ХСН, n (%)	7 (38,9)	14 (42,4)	0,5230
ИБС, n (%)	5 (27,8)	6 (18,2)	0,4398
САД макс, мм рт.ст.,	160 [140;170]	170 [140;185]	0,141425
ДАД макс, мм рт.ст.,	90 [80;100]	92,5 [90;100]	0,170381
САД макс оф, мм рт.ст.,	129 [120;150]	130 [120;150]	0,944091
ДАД макс оф, мм рт.ст.,	80,5 [80;90]	80 [75;85]	0,233399
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	33 [32;35]	36 [33;40]	0,028920
Диаметр на уровне восходящего отдела аорты, мм	39 [35;45]	40 [36;44]	0,932005
Максимальный диаметр аорты, мм	40 [36;45]	41 [36;44]	0,774599
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	48,5 [43;70]	55 [44;72]	0,839622
Vmax AV, м/с	4,6 [4,1;5,4]	4,9 [4,38;5,2]	0,831224
AVA, см	0,7 [0,6;0,8]	0,85 [0,7;0,9]	0,146324

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АК – аортальный клапан, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, AVA – площадь открытия АК, Vmax AV – максимальная скорость на аортальном клапане

Кроме того, у 6 пациентов были выявлены редкие варианты неопределенной значимости сигнального пути Notch1, эти варианты у пациентов с АС и/или сочетанием с ДВОА представлены в Таблице 6.13. Следует отметить, что все эти

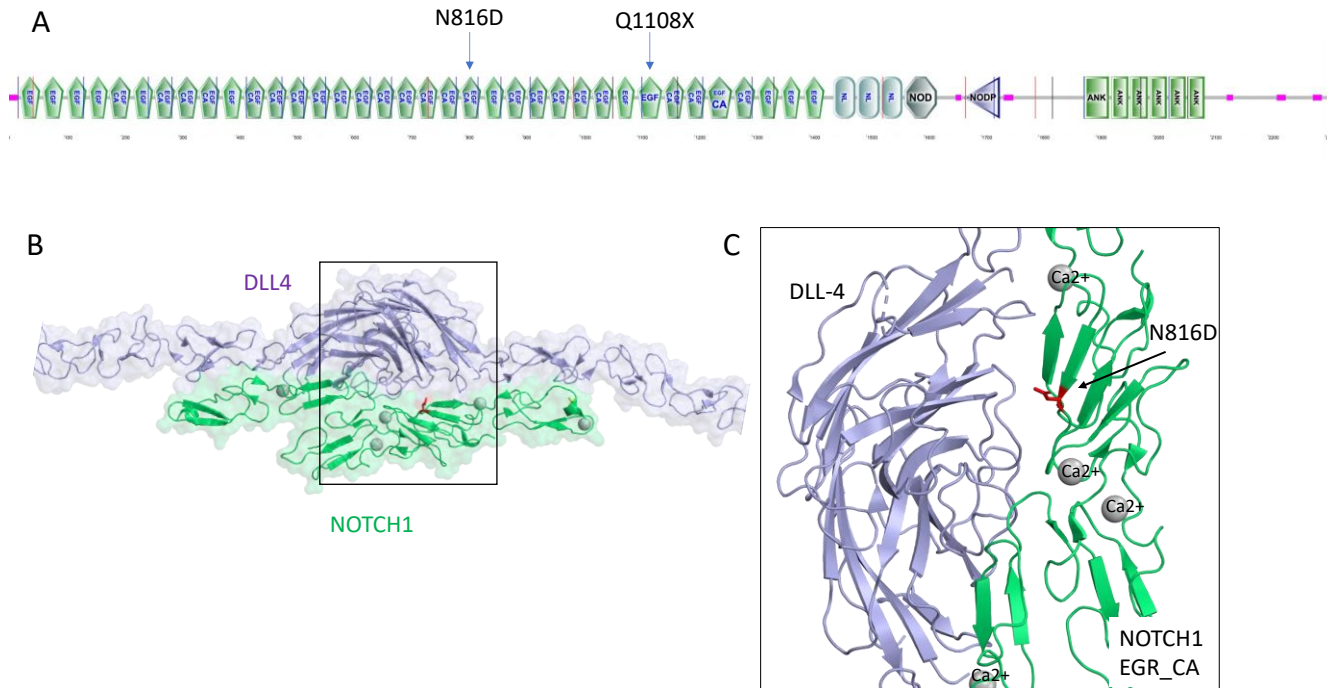
пациенты были с БАК, преобладали мужчины, и у 4 из них были сочетанные заболевания АС и ДВОА на момент включения в исследование.

Таблица 6.13 – Варианты генов неизвестной клинической значимости сигнального пути Notch1 у пациентов с изолированным аортальным стенозом или сочетанием с дилатацией восходящего отдела аорты

пациент	Классификация согласно ACMG	Ген	Позиция (GRCh38) и номенклатура	rs	MAF% GnomAd	Предсказанный эффект SIFT	Предсказанный эффект FATHM
М 61 г. АС+ДВОА ДА-46	ВП	DTX4 АГ /ИБС-1 XCH-0	chr11: 59204760: G>A NM_015177.2: с.1711G>A (V571I)	rs376862310 NM_015177.2	0,002	П	П
М 53 г. Изолирован ный АС ДА-35	ВП	NOTC Н1	chr9: 136513042:T>C NM_017617.5: с.2446A>G (p.N816D)	rs1589064290	–	В	П
	ВП	DTX1	chr12: 113058440:G>A NM_004416.3: с.248G>A (p.R83H)	rs772474000	0,002	П	П
М 52г. АС+ДВОА ДА-40	ВП	DVL2	chr17: 7116041:G>A NM_004422.3: с.2035C>T (p.P679S)	rs147610025	0,006	В	П
Ж 53 г. Изолирован ный АС ДА-38	ВП	NOTC Н1	chr9: 1365082375:G>A NM_017617.5: с.3322C>T (p.Q1108X)	-	-	П	П
М 49 л. АС+ДВОА, ДА-46,	ВП	DTX3L	chr3: 122568647: A>C NM_138287.3: с.558A>C (p.Q186H)	-	-	В	В
Ж 61 г. АС+ДВОА ДА-41	ВП	DVL3	chr3: 184166219: C>A NM_004423.4: с.857C>A (p.A286D)	-	-	П	П

Примечание: АС – аортальный стеноз, В – доброкачественный вариант, ВП – вероятно-патогенный вариант в соответствии с классификацией ACMG, ДА – диаметр аорты в восходящем отделе, ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты, П – патогенный вариант

В белке Notch1 миссенс-варианты p.Asn816Asp и p.Gln1108Ter расположены в доменах EGR21 и EGR29 соответственно (Рисунок 6.8. А). В комплексе NOTCH1/DLL4 вариант p.Asn816Asp локализован в месте контакта двух белков и может играть важную роль в связывании белков (Рисунок 6.7. В, С).

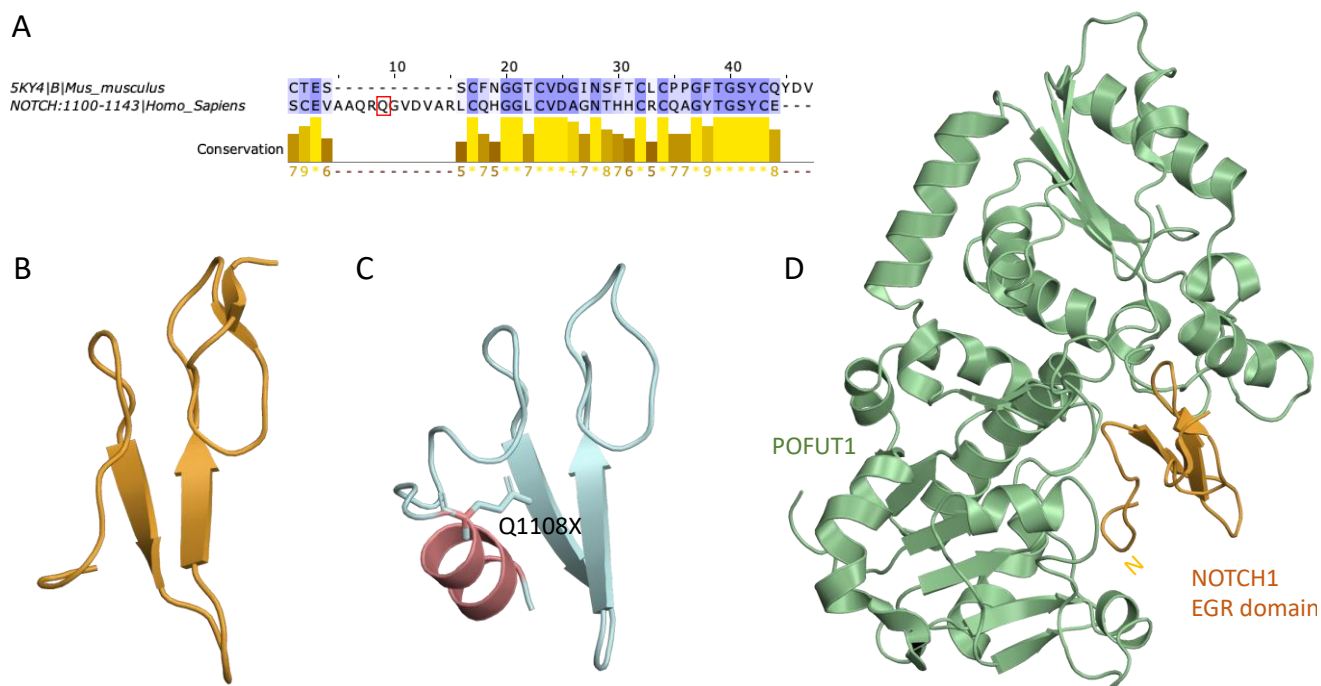


**N816D** расположен в домене EGF\_CA: связывание ионов кальция  
**Q1108X** расположен в домене EGF.

(A) Топология белка человека NOTCH1 (Uniprot ID: P46531), визуализированная в виде диаграммы SMART [255]. Варианты нанесены на соответствующие позиции в структуре белка. (B) Трехмерная структура внеклеточного домена EGF белка NOTCH1, связанного с DLL4 [413]. Домен EGR окрашен в зеленый цвет, DLL4 – в синий. Ионы кальция представлены в виде серых сфер. Мутированный остаток, N816D, отмечен красным цветом.

Рисунок 6.7 – Структура домена EGF CA в белке NOTCH1

Терминирующая замена в положении 1108 была обнаружена в EGF29 (p.Gln1108Ter), который имеет высокое сходство с мышинным доменом EGF26 Notch1 (Рисунок 6.8 А, В). Остаток Gln расположен в положении 1108, отсутствующем в домене мышинового EGF26. Согласно структуре NOTCH1 EGF29, построенной в AlphaFold2, область 1100-1143 образует альфа-спираль и может быть важна для связывания с белком POFUT1 (Рисунок 6.8 С). Терминирующая замена в позиции 1108 может иметь решающее значение в формировании альфа-спирали в EGF29 (Рисунок 6.8 D).



A. Локальное выравнивание домена EGF26 NOTCH1 мыши с доменом EGF29 *NOTCH1* человека. Значения консервативности указаны под выравниванием для каждой позиции среди гомологичных белков. Остатки, совпадающие с остатком консенсусной последовательности в данном положении, окрашены в темно-синий цвет, тогда как те, которые не соответствуют консенсусному остатку, но имеют положительную оценку BLOSUM62 [83], окрашены в светло-синий цвет.

«+» – позиции с консервативностью, равной 10

«\*» – позиции с одинаковыми остатками.

B. Кристаллическая структура домена EGR *NOTCH1* мыши (идентификатор PDB: 5ky4).

C. Модель AlphaFold2 домена EGR *NOTCH1* человека.

D. Мышиный POFUT1 (зеленый) в комплексе с мышиным доменом EGF26 NOTCH1 (оранжевый) [377]. Оранжевая буква «N» означает N-концевую часть EGR-подобного домена.

Рисунок 6.8 – EGR-подобный домен *NOTCH1*

Патогенный/доброкачественный статус вариантов аминокислотной последовательности также оценивали с использованием трех инструментов прогнозирования: VEST4, REVEL и ClinPred (таблица 6.14). Варианты p.Asn816Asp и p.Gln1108Ter в Notch1 и p.Ala286Asp в DVL3 всеми инструментами классифицировали как патогенные. Варианты p.Pro679Ser в DVL2 и p.Gln186His в DTX3L оказались нейтральными (Таблица 6.14). Варианты p.Val571Ile (DTX4), p.Arg83His (DTX1), p.Gln1108Ter (NOTCH1), p.Ala286Asp (NOTCH1) и p.Ala286Asp (DVL3) расположены в консервативных участках белка (их Cs-показатели  $\geq 5$ ).

Таблица 6.14 – Функциональные предикторы миссенс-вариантов в белках с помощью вычислительных методов на основе последовательностей

ген	Uniprot	Вариант белка	домен	Cs	VEST4	REVEL	ClinPred
DTX4	Q9Y2E6	p.Val571Ile	DTC	9	D	T	T
NOTCH1	P46531	p.Asn816Asp	EGR-CA	3	D	D	D
DTX1	Q86Y01	p.Arg83His	WWE	11	D	T	D
DVL2	O14641	p.Pro679Ser	Dsh-C	0	T	T	T
NOTCH1	P46531	p.Gln1108Ter	EGR	5	D	D	D
DTX3L	Q8TDB6	p.Gln186His	неупорядоченный регион	0	T	T	T
DVL3	Q92997	p.Ala286Asp	PDZ	11	D	D	D

Примечание: UniProt ID: номер белка в базе данных кодируемых генов UniprotKB; Домен: белковый домен, содержащий миссенс-вариант. Аббревиатура домена как в базе данных Uniprot: DTC-Deltex C-терминальный домен; EGR-CA – кальций-связывающий домен, подобный эпидермальному фактору роста; WWE – домен WWE назван в честь трех его консервативных остатков; Dsh-C – белок сегментной полярности с C-концом; EGR-домен, подобный эпидермальному фактору роста; PDZ-домен, также известный как Dlg-гомологичные области. Cs, консервативность мутированной позиции в белке. Для VEST4, REVEL и ClinPred использовали следующие сокращения: D – патогенный; T – нейтральный

Таким образом, новые показанные, а также ранее описанные варианты в генах Notch сигнального пути ассоциируются с развитием ВПС:БАК, осложненного ДВОА и АС. Впервые продемонстрирован протективный эффект rs3812603 в отношении АС, вне зависимости от наличия или отсутствия БАК.

## ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ

Основная цель настоящего исследования - выявить потенциальные предикторы формирования АС и ДВОА у пациентов с БАК, а также сравнить полученные данные с факторами риска развития данной патологии у пациентов с нормальной морфологией аортального клапана.

Первым этапом настоящего исследования был анализ ЭХО-КГ данных с помощью машинного обучения и выявления наиболее важных предикторов, ассоциированных с развитием АС и ДВОА, определение вклада БАК в развитии данных заболеваний. В целом, частота выявления БАК по данным анализа более 80 тысяч исследований ЭХО-КГ в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, несмотря на специфическую группу обследованных пациентов, не превысила среднестатистическую и составила 1,8% [70, 76, 289, 399, 404].

В настоящем исследовании мы подтвердили высокую распространенность дисфункции клапана при первичной диагностике БАК в популяции пациентов, направленных на обследование и лечение в Федеральный медицинский центр. Обращало на себя внимание, что основной причиной направления на ЭХО-КГ была ИБС. Указания в диагнозе на расширение/аневризму восходящего отдела аорты в направительных документах фигурировал в менее чем 1% случаев (0,25%), при этом процент выявления ДВОА по данным ЭХО-КГ составил 15,4%. Приобретенные пороки сердца в направлениях для ЭХО-КГ в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России встречались намного чаще, чем ДВОА, и составили 10%.

По результатам регистрового анализа, проведенного во Франции Alexis Théron с соавторами в период с 2014 по 2018г. г., из 223 пациентов с БАК: 24 пациента (11%) были с нормальной функцией клапана, у 66 пациентов (31%) был верифицирован АС, у 91 пациента (41%) АР и у 40 пациентов (17%) было сочетание АР и АС. Фенотип БАК не ассоциирован с АС, ни АР (все  $p > 0,1$ ). При многофакторном анализе возраст  $> 50$  лет (41,6 [10,3–248,2],  $p < 0,001$ ) и наличие шва (12,8 [2,4–87,4],  $p < 0,001$ ) были значимо связаны с АС, тогда как мужской

пол был связан с АР (5 [1,6–16,4],  $p = 0,005$ ). Среди пациентов с клапанной дисфункцией более молодой возраст был независимо ассоциирован с АР (1,9 [1,85–1,94],  $p < 0,001$ ) [114].

В настоящем исследовании чаще регистрировались пациенты с БАК без нарушения функции клапана не только без АС, но и без АН и без дилатации аорты – 20,7%. Кроме того, в отличие от результатов других исследований и результатов опубликованного анализа данных регистра, не говорилось о сочетании АС и ДВОА у пациентов с БАК. В настоящем исследовании у 407 пациентов (26%) с БАК была сочетанная патология: АС и ДВОА.

С помощью анализа больших данных, как и ожидалось, продемонстрировано, что наличие БАК является одним из пяти значимых факторов риска формирования АС, но не оказывает настолько значимого влияния в развитии ДВОА, что также соответствует результатам других исследований [112, 242, 289, 337, 404].

Также продемонстрированы другие факторы риска как формирования АС, так и ДВОА. В частности, АГ является известным фактором риска ДВОА, и во всех рекомендациях по аневризмам аорты предлагается достигать оптимального АД [21, 24, 163], в настоящем исследовании также продемонстрировано влияние АГ как дополнительного фактора риска ДВОА и АС.

В 1998 г. W.D. Clouse с соавторами продемонстрировали на анализе 133 пациентов, что ТАА немного чаще встречается у женщин (51%), в отличие от аневризмы брюшного отдела аорты, где подавляющее большинство мужчины [226]. При этом анализ национальной базы данных в США продемонстрировал различную заболеваемость у мужчин и женщин: 16 и 9 на 100000 населения у мужчин и женщин, соответственно. Полученные диаметрально противоположные данные по поводу пола можно было объяснить тем, что в национальной базе анализируются и суммируются данные по аневризмам всех локализаций. Данную теорию опровергают несколько других исследований, продемонстрировавших на более обширных выборках пациентов, что мужской пол превалирует и у пациентов с ТАА [230, 440]. Так С. Olsson с соавторами продемонстрировали на



более чем 14 тысячах пациентов с ТАА, что 62% были мужчины [440]. По результатам проведенного нами анализа, несмотря на то, что исходно во включенной группе пациентов I этапа из 84851 пациентов, которым было выполнено ЭХО-КГ, только 48% были мужчины. При этом впоследствии только 21,8% пациентов с выявленной ДВОА были женщины, подавляющее число пациентов было мужского пола. Полученные нами данные также подтверждают, что мужской пол является неоспоримым фактором риска ДВОА.

Во второй части работы на меньшей группе пациентов оценивалась ассоциация АС и ДВОА не только с общеизвестными факторами риска, но и с дополнительными маркерами кальцификации и воспаления, роль которых, в том числе при наличии БАК, в настоящее время до конца не определена. По результатам данной части работы рассчитана величина АД с высокой предсказательной ценностью, ассоциирующаяся с риском развития ДВОА и АС. Также были показаны изменения концентрации креатинина, который ранее не обсуждался с позиции дополнительного фактора риска развития ДВОА, однако в настоящем исследовании была продемонстрирована связь креатинина с риском развития ДВОА и рассчитана отправная точка концентрации креатинина повышающая риск формирования ДВОА с высокой предсказательной ценностью. Несмотря на то, что существует несколько работ, показывающих роль хронической болезни почек (ХБП) в формировании АВОА [103, 109], роль ХБП в формировании ДВОА ранее умалчивалась. Более того при изучении роли ХБП у пациентов с диссекцией аорты продемонстрировано, что ХБП ассоциируется с высокой смертностью у пациентов с диссекцией аорты, но именно типа В, без вовлечения восходящего отдела аорты [103, 108, 144]. Однако Q. W.Saleh с соавторами в 2022 г., проанализировав возможные факторы риска, впервые показали роль ХБП в риске развития АВОА (OR 2.9,  $p < 0.01$ ), при этом сам креатинин в факторы риска развития АВОА не попал [389]. Но влияние величины креатинина и ХБП объясняется патогенетической схожестью атеросклероза, являющегося одним из основных известных патогенетических механизмов формирования ДВОА и ХБП, которая является доказанным фактором риска

развития атеросклеротических заболеваний. Кроме того, пациенты с ХБП имеют сходные характеристики с пациентами с АВОА, такие как пожилой возраст, мужской пол, АГ и более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний [107]. С учетом того, что в настоящее исследование не включались пациенты с ХБП и выявлено два фактора риска с высокой клинической информативной ассоциирующиеся с развитием ДВОА – АД и креатинин можно предположить о эндотелиальной дисфункции, повышением жесткости сосудистой стенки, нефросклероза на ранних стадиях без формирования ХБП, но с развитием гипертонической нефропатии. Также одним из возможных объяснений является выработка креатинина при повреждении медиа аорты.

Понятно, что для уточнения роли уровня креатинина в развитии не только АВОА, но и ДВОА требуются дальнейшие исследования.

Впрочем, роль ХБП, уровня креатинина у пациентов с АС уже давно обсуждается. ХБП является известным предиктором формирования АС за счет нарушения кальциевого обмена, формирования кальцификации у пациентов на диализе. Несмотря на то, что в настоящее исследование не включались пациенты с ХБП, и тем более не было пациентов с диализом, так же как и для формирования ДВОА был определен критический уровень креатинина, являющийся предиктором АС с высокой предсказательной ценностью соответствующего норме для мужчин и являющегося верхней границей нормы для женщин. К настоящему времени в литературе есть только одно исследование, продемонстрировавшее развитие АС у пациентов с ХБП, но без диализа. Точные механизмы обнаружения в этом исследовании связи между дисфункцией почек и АС неизвестны и требуют дальнейшего изучения [246]. Являясь конечным продуктом креатинин-фосфатной реакцией, скорее всего даже такой уровень креатинина может являться маркером запущенного процесса воспаления и кальцификации, и служить самостоятельно фактором риска что требует дальнейшего исследования для уточнения данных вопросов.

Роль атеросклероза, дислипидемии уже давно обсуждается как при формировании АС, так и ДВОА [16, 188, 227, 235, 328, 455]. У пациентов с

тяжелым АС для предотвращения прогрессирования кальцификации АК в трех рандомизированных плацебо контролируемых многоцентровых исследованиях назначались различные липидснижающие препараты – SALTIRE, SEAS, ASTRONOMER [18, 149, 239]. Но не одно из исследований не смогло продемонстрировать снижение рисков летальных исходов, прогрессирования АС, свободу от операций. Полученные в настоящем исследовании неудовлетворительные данные клинической значимости и информативности концентрации ЛПНП у пациентов с АС и достаточно высокое диагностическое значение ОХС  $> 7,72$  ммоль/л, но с хорошей предсказательной ценностью, также объясняют противоречивость полученных результатов эффективности статинов. Намного большую информативность ОХС и ЛПНП продемонстрировали у пациентов с сочетанной патологией АС и ДВОА и наибольшую у пациентов с ДВОА, более того в этих группах были получены пороговые значения ЛПНП со средней ценностью информативности. Полученные результаты в настоящем исследовании в очередной раз подтвердили роль атеросклероза в формирование ДВОА и необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований по эффективности статинов для предотвращения прогрессирования ДВОА. К настоящему времени результаты небольших исследований по эффективности применения статинов продемонстрировали, с одной стороны, снижение темпов ДВОА, с другой стороны, снижение смертности, в том числе за счет уменьшения случаев диссекции у пациентов с ДВОА, принимающих статины [150, 153]. Однако при прогнозировании риска развития сочетанной патологии именно у пациентов с БАК результаты многофакторного анализа показали, что одним из значимых факторов риска формирования АС у пациентов с уже существующей ДВОА была концентрация ОХС. Полученные результаты позволяют рассматривать пациентов с высоким риском развития АС как пациентов экстремально высокого риска, в связи с чем даже при отсутствии других факторов риска и ассоциированных состояний, требующих согласно новым клиническим рекомендациям поддержания уровня ЛПНП  $< 1,4$  ммоль/л и его снижения по меньшей мере на 50% от исходного через  $8 \pm 4$  недель терапии

не только для первичной и/или вторичной профилактики ССО, но и для снижения частоты формирования АС у пациентов с ВПС: БАК дилатацией аорты. Таким образом, коррекция липидснижающей терапии для снижения ОХС, поддержание нормального уровня креатинина у этой группы являются также важными задачами в практическом звене оказания медицинской помощи.

Результаты существующих к настоящему времени исследований неоднократно доказали роль иммуновоспалительного процесса в формировании АС, в связи с этим значимость нарушения липидного обмена не вызывает сомнения, но скорее всего именно на ранних стадиях заболевания и в большей степени у пациентов с БАК. Требуются дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования эффективности статинов в снижении прогрессирования ДВОА до формирования аневризмы и АС до формирования тяжелого кальциноза. В связи с этим в настоящее время проводятся исследования эффективности статинов у пациентов с легким/умеренным АС, начальным кальцинозом АК на фоне БАК, а также у пациентов с ДВОА.

Изучение основной нозологической причины формирования АС и ДВОА у пациентов с БАК и без ВПС так же были важной частью настоящей работы.

В отчете сердечно-сосудистой хирургии под руководством Бокерия Л.А. в качестве причины нарушения функции БАК в 2020 г. были указаны: атеросклероз – 63,1%, ИЭ – 7,8%, ревматический процесс – 5,35%, другие факторы – 23,7% (как результат естественных изменений клапана при данной аномалии, кальциноз клапана) [8]. По результатам Европейского регистра (EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II), в анализ которого было включено 5219 пациентов с приобретёнными пороками сердца, к лидирующей причине формирования АС был отнесен дегенеративный процесс с формированием кальциноза АК (около 90% от всех причин), на втором месте БАК (около 5%) и в наименьшей степени вальвулиты: ХРБС и ИЭ [124]. Результаты данного исследования продемонстрировали достаточно низкую частоту БАК у пациентов с АС, чем ранее указывалась в других наблюдательных исследованиях [69, 70, 289], и скорее всего обусловлено особенностями включения пациентов [124].

В настоящем исследовании наиболее интересной частью как раз оказалось изменение верификации этиологических факторов, ошибочно диагностированных на дооперационном этапе на основании клиники и инструментальных методов лечения, и истинной верификацией причины формирования как АС, так и ДВОА, регистрируемой по результатам интраоперационной оценки и данных патоморфологического исследования. Впервые в послеоперационном периоде диагноз БАК стал фигурировать у 64 пациентов с сопутствующим аортальным стенозом и 16 пациентов с ДВОА. Учитывая критерии исключения, исходно не включались пациенты с ИЭ и ХРБС. Однако по результатам патоморфологического исследования гистологического материала в послеоперационном периоде диагноз ИЭ различной степени активности был впервые верифицирован у 54 пациентов, обозначенный как латентный ИЭ.

Для уточнения причины АС дополнительно проводился ретроспективный анализ результатов гистологического исследования 679 пациентов с АС из существующего регистра пациентов с различной степенью тяжести аортального стеноза (РАС). Подавляющей причиной АС по клиническим, анамнестическим и ЭХО-КГ данным был дегенеративный – 66,3%, второй по частоте причиной АС явился БАК – 18% пациентов, в 13% случаев верифицирована ХРБС и лишь у 3,7% в диагнозе перед операцией фигурировал ИЭ. В послеоперационном периоде основной причиной АС сохранил свои лидирующие позиции дегенеративный – 70,7%. Однако доля пациентов с БАК по результатам интраоперационного макроскопического и патоморфологического исследования увеличилась в 2 раза, в то время как доля пациентов с ИЭ составила 19,3%.

Низкая верификация БАК на дооперационном этапе объясняется поздней диагностикой АС, когда на АК формируются значимые «глыбы» кальциноза и по результатам ТТ-ЭХО-КГ не удается точно верифицировать количество створок. Низкая частота выявления ИЭ также подтверждает сложности его выявления на дооперационном этапе вследствие, в том числе, изменения клинической картины ИЭ, появления стертых форм ИЭ на фоне повсеместного использования антибактериальной терапии.

С другой стороны при описании причин ТАА БАК также считается не настолько значимым, как генетические или наследственные заболевания (например, синдром Марфана, синдром Лойса-Дитца и другие). Кроме того, к известным причинам формирования ТАА относятся всем известные АГ, АЗ, синдром Тернера, коарктация аорты, воспалительные заболевания аорты.

В проведенном исследовании частота выявления БАК у пациентов с ДВОА на дооперационном этапе оказалась достаточно высокой 36%, на 1% чаще в причинах ДВОА фигурировал АЗ (37%), у 19% пациентов точную причину ДВОА установить не удалось, у большинства из них фигурировала АГ. По результатам интраоперационного анализа и гистологического исследования количество пациентов с БАК увеличилось и составило 48%, у этой группы пациентов по данным патоморфологического исследования стенки аорты чаще всего фигурировала формулировка – гемодинамическая аневризма либо признаки атеросклероза. Количество пациентов с атеросклеротическими изменениями стенки аорты было значимо меньше, чем диагностировалось в дооперационном периоде, и составило 21%, практически у каждого третьего пациента имелся кистозный медианекроз и у 4% по данным патоморфологического исследования причину ДВОА установить не удалось. В результатах ранее опубликованного диссертационного исследования Успенского В.Е. также фигурировали пациенты с ТАА без изменений в стенке аорты [11]. Однако при анализе пациентов без изменений в стенке аорты было выявлено, что у всех пациентов в диагнозе фигурировал либо БАК, либо АС, либо их сочетание.

Следующим этапом проведенной работы был поиск биомаркеров кальцификации и воспаления, способных продемонстрировать значимость в формировании как АС, так и ДВОА у пациентов в зависимости от наличия БАК.

К настоящему времени известно, что стеноз кальцинированного АК является активным, сложным, многофакторным заболеванием, патогенез которого включает в себя взаимодействие генетических факторов и активацию различных сигнальных путей. Несмотря на распространенность и социальную значимость АС, фармакотерапевтические методы, позволяющие остановить

прогрессирование стеноза АК, до сих пор не разработаны. Основной причиной является то, что существующих результатов изучения механизмов стеноза АК недостаточно для понимания ключевых звеньев его патогенеза, на которые можно было бы воздействовать. В этом случае идентификация циркулирующих биомаркеров могла бы представлять собой перспективный путь для понимания патомеханизма стеноза АК и разработки новых терапевтических мишеней. За последнее десятилетие было исследовано несколько биомаркеров крови, ткани у пациентов со стенозом АК. На уровне АК эти биомаркеры в основном связаны с такими процессами, как хроническое воспаление, благодаря, в первую очередь, происходящей инфильтрации липидами с последующим окислением липопротеидов низкой плотности. Другая группа биомаркеров ассоциируется со второй стадией формирования АС – фиброзом, прогрессированием ХСН. Полезным было бы исследование уровня мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного сердечного тропонина. Наконец, третья, наиболее значимая группа биомаркеров, непосредственно отвечает за кальциноз АК. Именно к третьей группе относятся описанные в настоящем исследовании ОПГ и sRANKL.

Из всех вышеперечисленных биомаркеров только уровень мозгового натрийуретического пептида активно применяется при обследовании пациентов с АС и включен в критерии отбора пациентов на кардиохирургическое вмешательство [165, 167].

В настоящей работе наибольшее повышение ОПГ по сравнению с контрольной группой было зарегистрировано у пациентов с АС. При дополнительном сравнительном анализе более высокие концентрации ОПГ так же, как и в работах К. Akat и G. Lis с соавторами, были получены у пациентов с ТАК и АС по сравнению с группой контроля [96, 234]. В то время как у пациентов с БАК повышение ОПГ было не настолько значимо. Основной причиной более высокого уровня ОПГ в сыворотке крови у пациентов с ТАК, вероятно, является наличие атеросклеротического поражения сосудов различных локализаций, что подтверждается результатами выполненных ранее исследований R.M Gamal с

соавторами и G. Siasos с соавторами, продемонстрировавшими повышение ОПГ у пациентов с атеросклерозом по сравнению с контрольной группой без атеросклероза [362, 414]. Однако R. Fojt с соавторами выявил более высокие концентрации ОПГ в тканях пациентов с АС без сопутствующего атеросклероза, что лишний раз указывает на возможное несоответствие между уровнем биомаркера в сыворотке крови и тканях сердца [451]. Еще одной причиной более высоких значений ОПГ может быть модифицирующее действие сопутствующей терапии статинами, которые в большей степени принимали пациенты с ТАК. Третьей возможной причиной повышения ОПГ у пациентов с ТАК может быть АГ, которая чаще верифицировалась у пациентов без врожденного порока сердца. Наконец, последней возможной причиной является более пожилой возраст пациентов с ТАК. А.М. Blázquez-Medela с соавторами выявили зависимость между уровнем ОПГ в сыворотке крови и возрастом обследованных, а также систолическим и диастолическим давлением [336]. В свою очередь, Н. Uzuі с соавторами продемонстрировали снижение ОПГ у пациентов с АГ на фоне терапии олмесартаном и азелнидипином, объясняя это влиянием антигипертензивной терапии [151]. Вместе с тем нельзя исключить, что основным механизмом снижения концентрации ОПГ у этих пациентов была нормализация АД. Несмотря на значимое повышение ОПГ в изучаемых группах, концентрация sRANKL по сравнению с контрольной группой, независимо от наличия или отсутствия БАК, была выше по сравнению с контрольной группой. При этом концентрации sRANKL в сыворотке крови были предсказуемо выше у пациентов с АС, в то время как у пациентов с ДВОА его концентрация была даже ниже чем у пациентов контрольной группы. Полученные результаты подтверждают особую роль системы ОПГ/RANKL именно в кальцификации, не влияя на дилатацию аорты.

У пациентов с БАК так же, как и в контрольной группе, отмечалась связь между ОПГ и тяжестью АС. Но если в контрольной группе при увеличении скорости на АК повышение ОПГ сопровождалось снижением sRANKL, то в группе пациентов с БАК концентрация sRANKL оставалась высокой. У пациентов



с АС и ДВОА была выявлена слабая ассоциативная связь повышения ОПГ при увеличении скорости на АК, однако у данной категории пациентов также не отмечалось значимого снижения sRANKL. Таким образом, у пациентов с БАК существуют дополнительные факторы прогрессирования АС, в отличие от пациентов с ТАК и контрольной группой, что может объяснять более раннее развитие АС у пациентов с ВПС. Одним из возможных механизмов формирования АС, учитывая результаты настоящей работы, является нарушение чувствительности ОПГ к RANKL, второй возможной причиной является повышение концентрации sRANKL у больных с АС. R.M. Gamal с соавторами, анализируя активность системы ОПГ/RANKL, сделали вывод, что повышение ОПГ является компенсаторным механизмом, направленным на нейтрализацию sRANKL, а соотношение ОПГ/RANKL может рассматриваться как диагностический индикатор тяжести сосудистой кальцификации и атеросклероза [414]. Подобной гипотезой можно объяснить и данные, полученные в нашем исследовании.

Статистически определены пороговые концентрации ОПГ и sRANKL, превышение которых с хорошей предсказательной ценностью и с положительным коэффициентом правдоподобий могут говорить о статистически значимом повышенном риске формирования АС. Кроме того, по результатам многофакторного анализа ОПГ и sRANKL включены в прогностический калькулятор развития АС у пациентов с БАК и ДВОА в сочетании с мужским полом, тяжестью АН, высоким креатинином и ОХС.

Таким образом, в результате настоящего исследования показано, что развитие АС сопряжено с нарушениями в системе ОПГ/RANKL, а выявление этих изменений может иметь важное диагностическое и прогностическое значение при АС. Однако, анализ концентрации ОПГ и sRANKL проводился в периферической крови, в связи с чем не могло быть исключено влияния на величину их концентрации многочисленных факторов, в первую очередь, наличие сопутствующих заболеваний, таких как СД, ИБС, заболевания почек. В связи с чем для уточнения роли ОПГ/RANKL выполнен анализ содержания белков в

тканях аорты и АК у пациентов с тяжелым АС и дилатацией аорты более 40мм, госпитализировавшихся в стационар для оперативного лечения основного заболевания. В результате были получены данные, абсолютно противоположные сывороточным концентрациям, так ОПГ был выше именно в контрольной группе. При этом наименьшее содержание в АК отмечалась именно у пациентов с БАК. В то время как содержание RANKL была ниже в контрольной группе. Полученные результаты противоречат публикации R Fojt и соавторов, которые в своей работе продемонстрировали повышение концентрации ОПГ в ткани у пациентов с АС без сопутствующей ИБС, в то время как у пациентов с ИБС и АС концентрации ОПГ не отличались от контрольной группы, концентрация ОПГ в данной работе в сыворотке не анализировалась [451]. При этом клиническая информативность содержания RANKL в АК была выше, чем в сыворотке, однако по понятным причинам не может быть использована в рутинной клинической практике как предсказательный диагностический тест. Что может быть причиной неэффективности действия деносумаба в остановке прогрессирования АС у пациентов с уже тяжелым АС – человеческого моноклонального антитела, обладающего высокой чувствительностью именно к RANKL, препятствующего активации рецепторов RANK на поверхности остеокластов и их предшественников, что препятствует связыванию лиганда с рецептором RANK, ингибируя тем самым остеокластогенез и в результате уменьшая резорбцию в костях. Tania A. Pawade с соавторами в 2021 г. опубликовали результаты анализа влияния деносумаба на прогрессирование АС у пациентов с преимущественно умеренным и тяжелым АС. Отмечалось снижение С-терминального телопептида через 6 месяцев после начала терапии деносумабом, но даже через 24 месяца не отмечалось уменьшения прогрессирования кальцификации по сравнению с контрольной группой. Однако сами авторы описывают ограничения проведенного исследования, во-первых, небольшая группа – за 24 недели в группе получающих деносумаб было обследовано только 37 человек, преобладали мужчины, во-вторых, включение 11 пациентов с БАК могло быть потенциальным фактором, мешающим однозначному анализу полученных результатов в связи с разными

механизмами дегенерации клапана у пациентов с ТАК. Авторы не смогли однозначно сказать, смогут ли на прогрессирование кальциноза АК повлиять более крупные исследования, с включением пациентов с легким АС, более длительным наблюдением и большими дозами деносумаба [148]. Результаты настоящего исследования, продемонстрировавшие повышение концентрации ОПГ у пациентов с преимущественно легким и умеренным АС, без снижения sRANKL, склоняет в сторону дальнейших исследований роли ОПГ/RANKL и возможности терапевтического воздействия на данную систему в более ранней стадии кальциноза у пациентов с легким АС, возможно, другими дозировками или другими препаратами, которые смогут воздействовать именно на систему ОПГ/RANKL. В дополнение к этому полученные положительные корреляции сывороточной концентрации ОПГ и содержания белка в ткани АК у пациентов с ТАК и положительную корреляцию концентрации sRANKL в сыворотке крови и содержания RANKL в ткани АК у пациентов подгруппы с БАК еще раз подтверждает различные патогенетические пути дегенерации АК. Полученные результаты подтверждают необходимость различных подходов и в терапевтической тактике.

Другим биомаркером, роль которого в кальцификации также до сих пор не определена, является фетуин-А. К настоящему времени известно, что у пациентов с кальцификацией и у пациентов с аневризмой атеросклеротической причины концентрация фетуина-А, в отличие от ОПГ и sRANKL, снижается. Полученные тенденции были продемонстрированы и в настоящем исследовании: у пациентов всех изучаемых групп, независимо от наличия или отсутствия ВПС, регистрировались наименьшие концентрации фетуина-а в сравнении с контрольной группой, причем самая низкая его концентрация наблюдалась у пациентов с АС и ДВОА. Таким образом, подтверждается, что высокие концентрации фетуина-А в сыворотке крови обладают ингибирующей функцией в развитии кальциноза [183]. Так же, как с ОПГ и sRANKL, защитные функции фетуина-А продемонстрированы именно в контрольной группе, в которой в ответ на повышение скорости на АК повышалась концентрация фетуина-А и

происходила, по всей видимости, ингибция кальцификации за счет связывания катионов кальция. В то время как в группе пациентов с АС в ответ на повышение скорости на АК происходило снижение фетуина-А, то же самое происходило при увеличении диаметра ВОА. Значимость фетуина-А была подтверждена ROC-анализом, где была продемонстрирована очень хорошая информативность концентрации фетуина-А для пациентов с АС, определено пороговое значение, снижение ниже которого  $< 274$  мкг/мл с высокой предсказательной ценностью 87%, но с умеренной вероятностью развития заболевания из-за низкого фетуина-А может говорить о развитии АС. У пациентов с АС и сопутствующей ДВОА данная концентрация фетуина-А была с еще более высокой предсказательной ценностью, но и с большой вероятностью развития двух заболеваний, так как коэффициент правдоподобия был 36. Таким образом, подтверждена независимая роль фетуина-А в развитии АС и сочетания АС с ДВОА, что позволяет использовать данный тест в клинической практике как диагностический тест высокой информативности. Но при изучении его содержания в тканях АК не найдено значимых отличий в группах, также не было найдено корреляции между концентрацией фетуина-А в сыворотке крови и его содержанием в тканях как аорты, так и АК. Полученные результаты могут говорить о его неспецифичности в сыворотке и возможном влиянии дополнительных факторов на снижение его концентрации, которая ранее была продемонстрирована другими авторами, так, была показана зависимость концентрации фетуина-А от наличия инфаркта миокарда и церебральных эпизодов [97, 268, 310, 352]. Также полученные результаты могут говорить о том, что определение концентрации фетуина-А не является значимым при формировании тяжёлого АС или АВОА. Результаты настоящего исследования продемонстрировали неоднозначные результаты значимости роли фетуина-А, но так же, как и результаты других авторов, подтвердили роль его снижения в кальцификации у пациентов с АС и ДВОА атеросклеротического генеза [53, 183, 301, 379].

Одним из известных объяснений различия патогенеза ДВОА и АС у пациентов с БАК и ТАК является различная гемодинамика. Некоторыми авторами

предполагается, что под влиянием гемодинамики тканевые уровни белков, связанных с ДВОА и АС, могут различаться не только в зависимости от типа БАК, но и от локализации в стенке аорты. В настоящее время роль внеклеточного матрикса в формировании аневризмы аорты не вызывает сомнений, также отводится важная роль системе ММП в деградации внеклеточного матрикса [13, 152, 190, 277, 280, 462]. Однако с учетом существования более 25 видов ММП, наличия значимого эффекта доксицилина только в отношении ММП-9 и АБОА, отсутствия четких данных о различных патогенетических механизмах формирования АВОА у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ВПС: БАК, все вышеперечисленное послужило причиной анализа концентрации ММП-9 и ММП-2 в настоящем исследовании. Известна роль воспаления в развитии АС, которая в настоящее время неоспорима, но, несмотря на это, роль ММП при АС практически не изучалась [125, 276, 368, 418].

На первом этапе настоящего исследования анализировались концентрация ММП 2 и 9 типов в сыворотке крови, независимо от патологии АС или ДВОА, но в зависимости от типа АК. Проведенный анализ не выявил различий между концентрациями ММП 2 и 9 типов в подгруппах. Однако при анализе в зависимости от патологии так же, как и в работе Гаврилюк Н.Д. [2], более высокая активность ММП-9 отмечалась именно у пациентов с ДВОА и наличием БАК, и, напротив, наиболее низкие значения ММП-9 отмечались у пациентов с изолированным АС, независимо от наличия или отсутствия БАК. При подобном анализе ММП-2 значимых отличий с группой сравнения выявлено не было.

Отсутствие значимых отличий в концентрации TIMP-1, несмотря на более высокие концентрации ММП-9 у пациентов с БАК, осложненным ДВОА, говорит о недостаточной эффективности ингибиторов ММП-9, осложняющейся повышенной содержанием ММП-9, и подтверждает их роль в формировании ДВОА именно у пациентов с БАК. В настоящем исследовании не подтверждено снижение TIMP на фоне увеличения ММП-9 и 2 по сравнению с контрольной группой, выявленное ранее другими исследователями [174, 280]. Возможным

объяснением служит наличие в группе сравнения пациентов с АГ. Ранее Ruddy J.M. с соавторами продемонстрировали, что экспрессия генов ММП и катепсинов изменяется при наличии АГ [136].

Имеющиеся результаты исследования активности ММП в основном анализировали именно экспрессию ММП в тканях АК.

Ранее в диссертационной работе И.Д. Гаврилюк [2] продемонстрировано повышение уровня общей ММП-2, латентной МПП-2 и латентной МПП-9 в стенке аорты в большей степени у пациентов с БАК, при исключении влияния атеросклероза. Также была выявлена корреляция между концентрацией латентной ММП 9 в сыворотке крови с активностью ММП-9 и 1 в ткани аорты. Полученные результаты подтвердили роль воспалительного процесса в патогенезе структурных изменений стенки аорты.

При анализе содержания ММП-9 в тканях АК и аорты в настоящем исследовании были получены более значимые изменения именно у пациентов с БАК как в клапане, так и в аорте, но результаты зависели от изоформы ММП-9. В частности, было отмечено повышение именно латентной формы ММП-9 у пациентов с БАК.

Содержание ММП-2 более значимо повышалась у пациентов без ВПС: БАК в клапане, а в аорте ее повышенный уровень была у всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия БАК.

Таким образом, для пациентов с БАК была продемонстрирована наибольшая специфичность повышенного уровня ММП-9.

Отдельным предметом внимания является отмеченная нами ассоциативная связь между активностью ММП и диаметром аорты у больных с БАК. Пояснение полученным результатам мы можем найти в результатах исследования V. Jackson с соавторами, в котором анализировалась роль ММП, описанных к настоящему времени в патогенезе развития ДВОА. Наибольшая роль среди 28 ММП была продемонстрирована именно у пациентов без ВПС: БАК с повышенной экспрессией ММП-14 и ММП-19, ассоциированной с увеличением размеров грудного отдела аорты [275]. Принципиальным отличием экспрессии ММП-2 и

ММП-9 у пациентов с БАК по сравнению с пациентами с атеросклеротическими поражениями аорты является различной локализацией источника синтеза протеаз, при атеросклеротической этиологии они в основном продуцируются макрофагами, у пациентов с БАК за увеличение синтеза протеаз отвечают преимущественно гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Ранее было продемонстрировано увеличение содержания как латентной, так и активной форм ММП-9 у пациентов с БАК [4], однако при последующем анализе на увеличенной выборке пациентов, которая позволила разделить их на изолированные АС и изолированную ДВОА, а также их сочетание, в результате было получено повышение содержания только латентной формы ММП-9 у пациентов с БАК и сочетанной патологией АС с ДВОА, при этом активная ММП-9 была минимальна, как и ожидалось, у пациентов с изолированным АС, что ставит под сомнение возможную роль ММП в патогенезе АС у пациентов с БАК.

Повышение содержания латентной ММП-9 в тканях аорты у пациентов с БАК, диагностированное в настоящем исследовании, подтверждает существование внутреннего дефекта ГМК аорты при БАК. Ранее в работе F.X. Schmid с соавторами было продемонстрировано резкое увеличение числа ГМК аорты, находящихся в апоптозе при наличии БАК, по сравнению с тканями аорты у пациентов без ВПС: БАК, что может способствовать локальной активации клеток воспаления в ответ на «гибель» ГМК с усилением продукции эндогенных протеаз, приводящих к деградации белков внеклеточного матрикса и ДВОА [49].

Полученные в настоящем исследовании данные продемонстрировали неспецифичность изменений концентраций ММП-9 и ММП-2 в сыворотке крови у пациентов анализируемых групп. В то время как результаты ROC-анализа клинической информативности ММП-2 и ММП-9 в тканях продемонстрировали наибольшую информативность содержания ММП-2 ( $AUC = 0,98$ ,  $p = 10^{-6}$ ) для пациентов с АС, для пациентов с сочетанной патологией АС и ДВОА хорошую значимость и информативность продемонстрировало содержание активной и латентной формы ММП-9 ( $AUC = 0,77$ ,  $p = 10^{-4}$  и  $AUC = 0,86$ ,  $p = 10^{-8}$  соответственно). Обращало на себя внимание отсутствие клинической значимости

и информативности по результатам ROC анализа содержание ММП-9 и ММП-2 в аорте у пациентов с аневризмой, несмотря на полученное значимое повышение содержания ММП-9 что ставит под сомнение необходимость и эффективность назначения доксициклина у пациентов с аневризмой ВОА, который неоднократно продемонстрировал свою эффективность как на мышах с АБОА, так и у пациентов, в уменьшении роста аорты за счет ингибиции ММП-9 [141, 315, 356, 369].

Полученные результаты в очередной раз подтверждают различные механизмы формирования аневризм грудного и брюшного отделов аорты. Содержание ММП-9 и ММП-2 в тканях АК у пациентов с АС и сочетанной патологией не может быть использована как диагностический тест, несмотря на высокую клиническую информативность значимость повышения содержания белков требует дальнейшего исследования, и в случае подтверждения значимости встает вопрос о возможном использовании доксициклина именно в группе пациентов с сочетанной патологией АС и ДВОА и преимущественно у пациентов с БАК.

Результаты многофакторного анализа показали, что для оценки риска развития сочетанной патологии АС и ДВОА у пациентов с ВПС: БАК необходима оценка концентрации фетуина-А, наряду с известными факторами риска: курением и САД. Полученные результаты требуют от врачей более тщательного контроля АД у этой группы пациентов и стойкого отказа пациентов от курения, а также предупреждают о своевременном выполнении МСКТ аорты, при высоком риске и пограничных значениях размеров аорты предпочтительным является выполнение МСКТ аорты ежегодно. Для формирования АС у пациентов с ВПС: БАК и уже существующей ДВОА, согласно многофакторному анализу, необходимо большее количество факторов: мужской пол, высокий креатинин, повышение ОХС, ОПГ и sRANKL и наличие АН. Роль дисбаланса системы ОПГ/sRANKL/RANK в формировании АС за счет кальциноза АК, а также роль остальных факторов были продемонстрированы на предыдущих этапах настоящего исследования.



В настоящее время не вызывает сомнения, что процесс кальцификации АК, дилатации аорты у большинства пациентов могут быть генетически детерминированы, особенно при наличии БАК [73, 302, 380].

В более ранних работах уже были верифицированы различные варианты в гене *NOTCH1* у пациентов с АС, АВОА и БАК [302, 326]. В связи с этим в настоящей работе для поиска патогенных вариантов был выбран именно ген *NOTCH1*.

В результате секвенирования 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1* было получено два новых гетерозиготных высокопатогенных варианта, способных приводить к изменению функции белка: E1305K, расположенная в экзоне 24 и D1267N, расположенная в экзоне 23. Данные варианты расположены в Ca(2+)-связывающем эпидермальном факторе роста (EGF) внеклеточного домена NOTCH, связанного с Delta-подобным 4 (DLL4), вариант D1267N может иметь решающее значение в белок-белковом взаимодействии, в то время как вариант E1305K может быть важен для связывания с другими белками из-за его расположения на поверхности белка. В связи с тем, что 1267 и 1305 являются первой и последней позициями в отдельном домене EGF, они высококонсервативны в других ортологических генах. Все описанные выше патогенные варианты, были выявлены именно у пациентов с АС. Данные результаты впервые были получены в настоящей работе, но анализ Abraitte A. и соавторов сывороточных уровней лиганда Notch Delta-подобного (DLL) 1 также продемонстрировал связь с АС и подтверждает важность полученных в настоящем исследовании результатов. Abraitte A. и соавторы показали, что мутация рецепторов в сигнальном пути Notch приводила к нарушению связывания с лигандом, известным как дельта-подобный лиганд DLL, что, в свою очередь, ассоциировалось с дефектами клапанов и кальцификацией. Было показано, что сигнальный путь способствует остеогенной дифференцировке и кальцификации. Основные выводы заключались в том, что уровни циркулирующего DLL1 были повышены у пациентов с симптоматическим АС, а

DLL1 экспрессировался в кальцифицированных АК и коррелировал с системными концентрациями DLL1 [380, 433].

В последние годы все чаще обсуждаются генетические причины формирования аневризмы грудного отдела аорты у пациентов с БАК, и, в соответствии с последними рекомендациями, причины до сих пор не уточнены так же, как до сих пор не ясно, почему не у всех пациентов с БАК формируется ТАА [21]. В связи с этим было проведено секвенирование также 10 экзонов в гене *NOTCH1*, в том числе у пациентов с изолированной ДВОА. В результате были выявлены два миссенс-варианта, один из которых был выявлен впервые – S2449R, однако данные варианты в результате аннотирования оказались непатогенными. В очередной раз была подтверждена роль E1305K, D1267N, выявленных у пациентов с АС, а также был выявлен еще один патогенный вариант в гене *NOTCH1* у пациентов с АС и сопутствующей ДВОА, данный вариант так же, как и другие два, может приводить к изменению функций белка и находится во внеклеточных кальций-связывающих доменах эпидермального фактора роста белка NOTCH1.

Секвенирование гена *NOTCH1* определило прорыв в изучении сигнального пути Notch [245]. Изучение молекулярных механизмов, участвующих в запуске Notch сигналинга, позволило установить связь между нарушениями его работы и развитием ряда заболеваний человека, возникающих в результате участия Notch сигналинга в морфогенезе сердца, в частности, в формировании клапанов сердца, атриовентрикулярного канала, коронарных сосудов и выносящего тракта левого желудочка [210, 392]. Нами, по результатам другой работы, также было продемонстрировано, что у пациентов с БАК и ДВОА возникают нарушения Notch сигналинга [323]. К настоящему времени известно, что запуск каскада Notch производится по юкстакринному механизму, т.е. передача сигнала осуществляется только при непосредственном физическом контакте двух клеток, одна из которых несет лиганд, а другая – соответствующий рецептор. Рецепторы Notch представляют собой трансмембранные белки I типа [248] и представлены 4 паралогами (NOTCH1–4).

Коран R. и соавторы продемонстрировали, что лиганды Notch семейств Delta и Serrate представлены трансмембранными белками I типа: 3 белками семейства Delta (Dll1, Dll3, Dll4) и 2 белками семейства Serrate (Jagged1, Jagged2) [248]. Активация сигнального пути Notch начинается с взаимодействия лиганда и рецептора, после чего запускается каскад реакций, приводящих в итоге к ряду патологических состояний. Таким образом, выявленные в настоящем исследовании патогенные миссенс-варианты P1227S, E1305K, R1279H и D1267N, найденные в сайте связывания белка Notch1 с DLL4, могут влиять на их белок-белковые взаимодействия. В частности, из-за модуляции сайта связывания лиганда в NOTCH1 сродством к кальцию играют важную роль в формировании и развитии кальцификации АК и приводят к формированию АС. Впервые выявленный в настоящем исследовании вариант S2449R, верифицированный исключительно у пациентов с изолированной АВОА, по результатам аннотации можно классифицировать как вариант с неизвестной клинической значимостью. Данный вариант находится в гибком участке белка, т.е. участке, не имеющем определенной вторичной структуры (intrinsically disorder regions), но именно эти участки часто являются функционально значимыми и участвуют в связывании с лигандами, что требует дальнейшего изучения роли данного варианта [111, 142].

Обращало на себя внимание, что в результате анализа 10 экзонов гена *NOTCH1* выявленные миссенс-варианты, в том числе и патогенные, регистрировались не только у пациентов с БАК, но и у пациентов без ВПС. Кроме того, не было выявлено патогенных вариантов у пациентов с изолированной ДВОА, что может быть следствием ограниченности выборки, в которой проводился генетический анализ. Для того, чтобы подтвердить или опровергнуть связь миссенс вариантов гена *NOTCH1* с развитием аневризмы аорты, необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов.

С учетом выявленных новых вариантов при анализе гена *NOTCH1*, преимущественно у пациентов с АС или его сочетанием с ДВОА, дополнительно у этой категории пациентов было выполнено секвенирование нового поколения с использованием панели из 20 генов Notch сигнального пути. В результате

анализа выявлены впервые описанные, а также редкие ( $MAF\% \leq 0,002$ ) варианты неопределённой значимости в генах Notch сигнального пути. Доказана значимая роль генов Notch сигнального пути (*NOTCH1*, *DTX4*, *DTX1*, *DVL2*, *DTX3L*, *DVL3*) в развитии БАК, осложнённого ДВОА и АС. Впервые показана протективная роль rs3812603 в отношении АС, вне зависимости от наличия или отсутствия ВПС: БАК.

Таким образом, по результатам настоящего исследования продемонстрирована роль БАК как в формировании АС, ДВОА, так и их сочетания. Достаточно невысокая частота БАК в 5 раз повышает риск развития АС, сочетанной патологии : аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты - в 13 раз. Одной из возможных причин формирования АС является нарушение в системе ОПГ/RANKL/sRANKL, отвечающей за кальцификацию с учетом генетического анализа, в том числе за счет наличия патогенных вариантов в сигнальном пути Notch, преимущественно у пациентов с БАК. Определение матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов не рекомендовано к использованию в рутинной практике для оценки риска развития ДВОА, так как не обладают достаточной специфичностью и чувствительностью, в то время как для ОПГ, sRANKL, фетуина-А в настоящем исследовании определены пороговые концентрации риска развития АС как в общей популяции, так и у пациентов с БАК при наличии ДВОА (эти показатели вошли в калькулятор расчета риска развития АС). Также продемонстрирована роль не только гена *NOTCH1*, но и всего сигнального пути Notch, преимущественно у пациентов с БАК, что доказывает различный патогенез формирования АС и ДВОА у пациентов в зависимости от типа АК, в связи с чем требует различных подходов в диагностике и показаниях к хирургическому лечению.

## ВЫВОДЫ

1. По данным базы медицинской информационной системы Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, частота выявления бicuspidального аортального клапана в изучаемой группе составляет 1,8%, у пациентов с аортальным стенозом – 8%, с дилатацией восходящего отдела аорты – 5%. Бicuspidальный аортальный клапан ассоциирован с повышением риска развития аортального стеноза в пять раз, сочетанной патологии: аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты - в тринадцать раз.

2. Наиболее важными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска развития дилатации восходящего отдела аорты являются: возраст, мужской пол, ускорение кровотока на аортальном клапане, аортальный стеноз и уровень артериального давления. Факторами риска развития аортального стеноза являются: возраст, уровень артериального давления, дилатация восходящего отдела аорты, аортальная недостаточность и бicuspidальный аортальный клапан

3. У пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном факторами риска дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза являются: пол, возраст, избыточная масса тела и гиперлипидемия. Дополнительным фактором риска дилатации аорты является аортальная недостаточность.

4. Содержание матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов в тканях различаются у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и трикуспидальным аортальным клапаном. У пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном развитие дилатации восходящего отдела аорты связано с повышением концентрации циркулирующей матриксной металлопротеиназы 9 типа в сыворотке крови. Отсутствие диагностической ценности исследования матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов в сыворотке крови, несмотря на значимые изменения содержания активной и латентной форм матриксной

металлопротеиназы 9 типа в тканях, является ограничением к их использованию в клинической практике.

5. Биомаркеры кальцификации в сыворотке крови с пороговым значением для фетуина-А ниже 271 мкг/мл, для остеопротегерина выше 7,9 пмоль/л и для sRANKL выше 0,58 пмоль/л могут быть использованы у пациентов старше 40 лет как дополнительные предикторы риска развития аортального стеноза, независимо от типа клапана.

6. Совокупность предикторов: курение, артериальная гипертензия и снижение фетуина-А – позволяет прогнозировать риск развития дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и аортальным стенозом с предсказательной ценностью 78,9%. Совокупность предикторов: пол, креатинин, общий холестерин, аортальная недостаточность, остеопротегерин и sRANKL – позволяет прогнозировать у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном риск развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты с предсказательной ценностью 85,6%.

7. Развитие аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты связано с редкими и уникальными функционально значимыми вариантами в генах Notch1 сигнального пути (*NOTCH1*, *DVL3*).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с аортальным стенозом и/или дилатацией восходящего отдела аорты, независимо от типа аортального клапана, в процессе динамического наблюдения целесообразно контролировать модифицируемые факторы риска, такие как артериальное давление, функция почек, дислипидемия.

2. С учетом бессимптомности и высокой частоты случайного выявления дилатации восходящего отдела аорты при наличии факторов риска (возраст старше 40 лет, мужской пол, курение, повышение креатинина) следует рассмотреть возможность скринингового выполнения трансторакального эхокардиографического исследования.

3. Низкая выявляемость инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом на дооперационном этапе требует более тщательного сбора жалоб и анамнеза. У пациентов с кальцинозом аортального клапана и лихорадкой неясного генеза в случае отсутствия вегетаций на аортальном клапане по данным трансторакального эхокардиографического исследования и при отрицательном бактериологическом исследовании необходимо проведение чреспищеводного эхокардиографического исследования для исключения вторичного инфекционного эндокардита.

4. Оценку риска развития аортального стеноза целесообразно проводить с помощью определения концентрации остеопротегерина, sRANKL, фетуина-А в сыворотке крови в качестве дополнительных предикторов у пациентов старше 40 лет, независимо от наличия или отсутствия бicuspidального аортального клапана. Пороговые значения: остеопротегерин выше 7,9 пмоль/л, sRANKL выше 0,58 пмоль/л, фетуин-А ниже 274 мкг/мл.

5. Уточнение риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном возможно проводить с использованием разработанных калькуляторов риска. У пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и аортальным стенозом для прогнозирования риска дилатации аорты целесообразно использовать предиктивную шкалу, содержащую совокупность факторов: курение, артериальная гипертензия и снижение фетуина-А. С целью прогнозирования риска развития аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и дилатацией восходящего отдела аорты рекомендовано использовать

предиктивную шкалу, содержащую совокупность предикторов: пол, креатинин, общий холестерин, аортальная недостаточность, остеопротегерин и sRANKL.

6. Проведение секвенирования по методу Сэнгера, а также проведение полноэкзомного секвенирования в качестве диагностического метода первой линии для верификация причины аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты у пациентов, независимо от типа аортального клапана, не рекомендуется.



## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Поиск мишеней для лекарственной терапии у пациентов с аортальным стенозом и дилатацией аорты в целях остановки прогрессирования заболеваний и освобождения их от хирургического лечения является актуальной задачей в настоящее время. Результаты проведенного исследования, доказывающего роль системы остеопротегерин/RANKL/RANK, могут рассматриваться как дополнительные подходы к таргетной терапии прогрессирования аортального стеноза. Необходимой является дальнейшая оценка всех полученных результатов в процессе проспективного наблюдения для выявления новых факторов риска быстрого прогрессирования дилатации восходящего отдела аорты или аортального стеноза у пациентов в зависимости от типа аортального клапана, что позволит определить дополнительные критерии при принятии решения об объеме хирургического вмешательства.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АВОА – аневризма восходящего отдела аорты  
ТАА – аневризма грудного отдела аорты  
АБОА – аневризма брюшного отдела аорты  
АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АК – аортальный клапан  
АКШ – аорто-коронарное шунтирование  
АН – аортальная недостаточность  
АР – аортальная регургитация  
АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II  
АС – аортальный стеноз  
БАК – бикуспидальный аортальный клапан  
ВПС – врожденный порок сердца  
ГЛП – гиперлипидемия  
ГМК – гладкомышечные клетки  
ДАД<sub>max</sub> – максимальное диастолическое АД  
ДАД<sub>оф</sub> – офисное диастолическое АД,  
ДВОА – дилатация восходящего отдела аорты  
ЕКО – Европейское кардиологическое общество  
ИБС – ишемическая болезнь сердца,  
ИК – искусственное кровообращение  
ИМТ – индекс массы тела  
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающих ферментов  
ИЭ – инфекционный эндокардит  
К – контроль  
ЛЖ – левый желудочек  
ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа  
ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2 типа

МРА – магнито-резонансной ангиография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография ()

ОПГ – остеопротегерин

ОХС – Общий холестерин

ПАК – протезирование АК

ПД – пульсовое давление

САД<sub>max</sub> – максимальное систолическое АД

САД<sub>оф</sub> – офисное систолического АД

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ТАК – трикуспидальный аортальный клапан

у.е. – условные единицы

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

ХОБЛ – хронический обструктивный бронхит

ХС- ЛПНП – Холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС- ЛПВП – Холестерин липопротеидов высокой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭХО-КГ – эхокардиография

RANK – рецептор - активатор ядерного транскрипционного фактора каппа - В

RANKL – лиганд рецептора - активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В

sRANKL растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа - В

TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа

V<sub>max</sub> АК – максимальная скорость на АК

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. [и др.]. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 3 (25). - С. 149–218. - Текст: непосредственный.
2. Гаврилюк Н. Д. Значение полиморфизмов кандидатных генов в развитии аневризмы восходящего отдела аорты. : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Гаврилюк Н. Д. - Санкт-Петербург, 2020. - 220 с. - Текст: непосредственный.
3. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ) / Ротарь О. П., Колесова Е.П., Могучая Е.В. [et al.]. // Артериальная гипертензия. - 2020. - № 5 (25). - С. 467–477. - Текст: непосредственный.
4. Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии / Иртюга О. Б., Гаврилюк Н.Д., Воронкина И.В. [и др.]. // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 1 (0). - С. 14–18. - Текст: непосредственный.
5. Модель "воздушного пузыря" у мышей и изучение протеолитической активности раневого экссудата / Воронкина И.В, Харисов А.М, Блинова М.И. [и др.]. // Цитология. - 2002. - С. 270–276. - Текст: непосредственный.
6. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты / Гаврилюк Н.Д., Иртюга О.Б., Дружкова Т.А. [и др.]. // Российский кардиологический журнал. - 2015. - С. 65–69. - Текст: непосредственный.
7. Роль мутаций гена notch в развитии пороков сердца и сосудов / Татарина Т.Н., Фрейлихман О.А., Костарева А.А. [и др.]. // Трансляционная медицина. - 2015. - № 2–3 (0). - С. 84–89. - Текст: непосредственный.
8. Сердечно-сосудистая хирургия – 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф. [и др.]. -

Москва: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2021. - 294 с. - Текст: непосредственный.

9. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. [и др.]. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 11 (25). - С. 201–250. - Текст: непосредственный.

10. Статистический анализ 2x2 таблиц в диагностических исследованиях / Khromov-Borisov N., Тишков А.В., Комашня А.В. [и др.]. - Санкт-Петербург: СПбГМУ, 2013. - 20 с. - Текст: непосредственный.

11. Успенский В.Е. Аневризмы восходящего отдела аорты: факторы риска, патогенетические механизмы и выбор оптимального метода лечения : диссертация доктора медицинских наук : 14.01.26 / Успенский В.Е. – Санкт-Петербург, 2020. – 406 с. – Текст: непосредственный.

12. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. [и др.]. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 11 (25). - С. 311-374. - Текст: непосредственный.

13. A biologic basis for asymmetric growth in descending thoracic aortic aneurysms: a role for matrix metalloproteinase 9 and 2 / Sinha I., Bethi S., Cronin P. [et al.]. // Journal of vascular surgery. - 2006. - № 2 (43). - P. 342–348. - Текст: непосредственный.

14. A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome / Kimmenade R. R. van, Kempers M., de Boer M.J. [et al.]. // Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. - 2013. - № 7 (15). - P. 528–532. - Текст: непосредственный.

15. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation / Meij E. van der, Koning G.G., Vriens P.W. [et al.]. // PloS one. - 2013. - № 1 (8). - Текст: непосредственный.

16. A novel role of extracellular nucleotides in valve calcification: A potential target for atorvastatin / Osman L., Chester A.H., Amrani M. [et al.]. // Circulation. - 2006. - №

Suppl. 1 (114). - Текст: непосредственный.

17. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / Iung B., Baron G., Butchart E.G. [et al.]. // *European Heart Journal*. - 2003. - № 24. - P. 1231–1243. - Текст: непосредственный.

18. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis / Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J. [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. - 2005. - № 23 (352). - P. 2389–2397. - Текст: непосредственный.

19. A Role for MMP-10 (Matrix Metalloproteinase-10) in Calcific Aortic Valve Stenosis / Matilla L., Roncal C., Ibarrola J. [et al.]. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2020. - № 5 (40). - P. 1370–1382. - Текст: непосредственный.

20. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase 9 gene (-8202A/G) is associated with thoracic aortic aneurysms and thoracic aortic dissection / Chen L., Wang X., Carter S.A. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2006. - № 5 (131). - P. 1045–1052. - Текст: непосредственный.

21. ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / Isselbacher E. M., Preventza O., Hamilton Black J. 3<sup>rd</sup> [et al.]. // *Circulation*. - 2022. - Текст: непосредственный.

22. ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / Otto C. M., Nishimura R.A., Bonow R.O. [et al.]. // *Circulation*. - 2021. - № 5 (143). - P. E35–E71. - Текст: непосредственный.

23. ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2021. - № 2 (162). - P. e183–e353. - Текст: непосредственный.

24. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: Executive

Summary / Hiratzka L. F., Bakris G.L., Beckman J.A. [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. - 2010. - № 14 (55). - P. 1509–1544. - Текст: непосредственный.

25. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves / Olsson M., Dalsgaard C.J., Haegerstrand A. [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. - 1994. - № 5 (23). - P. 1162–1170. - Текст: непосредственный.

26. Accuracy of a diagnostic strategy combining aortic dissection detection risk score and D-dimer levels in patients with suspected acute aortic syndrome / Gorla R., Erbel R., Kahlert P. [et al.]. // European heart journal. Acute cardiovascular care. - 2017. - № 5 (6). - P. 371–378. - Текст: непосредственный.

27. Activation of oxidized soluble guanylate cyclase slows progression of aortic valve stenosis / Zhang B., Roos C., Hagler M. [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. - 2015. - № 10 (65). - P. A1959. - Текст: непосредственный.

28. AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. [et al.]. // Circulation. - 2017. - № 25 (135). - P. e1159–e1195. - Текст: непосредственный.

29. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines / Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. - 2014. - V. 63. - № 22. - Текст: непосредственный.

30. Akat K. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice / Akat K., Borggrefe M., Kaden J.J. // Heart. - 2009. - № 8 (95). - P. 616–623. - Текст: непосредственный.

31. Altered DNA Methylation of Long Noncoding RNA H19 in Calcific Aortic Valve Disease Promotes Mineralization by Silencing NOTCH1 / Hadji F., Boulanger M.C., Guay S.P. [et al.]. // Circulation. - 2016. - № 23 (134). - P. 1848–1862. - Текст: непосредственный.

32. An analysis of drug modulation of abdominal aortic aneurysm growth through 25 years of surveillance / Thompson A., Cooper J.A., Fabricius M. [et al.]. // *Journal of vascular surgery*. - 2010. - № 1 (52). - Текст: непосредственный.
33. Analysis of Dll4 regulation reveals a combinatorial role for Sox and Notch in arterial development / Sacilotto N., Monteiro R., Fritzsche M. [et al.]. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2013. - № 29 (110). - P. 11893–11898. - Текст: непосредственный.
34. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome / Brooke B. S., Habashi J.P., Judge D.P. [et al.]. // *The New England journal of medicine*. - 2008. - № 26 (358). - P. 2787–2795. - Текст: непосредственный.
35. Aortic Cross-Sectional Area/Height Ratio and Outcomes in Patients With Bicuspid Aortic Valve and a Dilated Ascending Aorta / Masri A., Kalahasti V., Svensson L.G. [et al.]. // *Circulation. Cardiovascular imaging*. - 2017. - № 6 (10). - Текст: непосредственный.
36. Aortic dimensions in tall men and women / Reed C.M., Richey P.A., Pulliam D.A. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 1993. - № 7 (71). - P. 608–610. - Текст: непосредственный.
37. Aortic Dissection in Patients With Bicuspid Aortic Valve-Associated Aneurysms / Wojnarski C.M., Svensson L.G., Roselli E.E. [et al.]. // *The Annals of thoracic surgery*. - 2015. - № 5 (100). - P. 1666–1674. - Текст: непосредственный.
38. Aortic Dissection in Patients With Genetically Mediated Aneurysms: Incidence and Predictors in the GenTAC Registry / Weinsaft J.W., Devereux R.B., Preiss L.R. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2016. - № 23 (67). - P. 2744–2754. - Текст: непосредственный.
39. Aortic events after isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve root phenotype: echocardiographic follow-up study / Girdauskas E., Disha K., Rouman M. [et al.]. // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. - 2015. - № 4 (48). - P. e71–e76. - Текст: непосредственный.
40. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk



- group / Legget M.E., Unger T.A., O'Sullivan C.K. [et al.]. // *Heart*. - 1996. - № 4 (75). - P. 389–395. - Текст: непосредственный.
41. Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age / Kinoshita N., Mimura J., Obayashi C. [et al.]. // *American heart journal*. - 2000. - № 4 (139). - P. 723–728. - Текст: непосредственный.
42. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves / Nistri S., Sorbo M.D., Marin M. [et al.]. // *Heart*. - 1999. - № 1 (82). - P. 19–22. - Текст: непосредственный.
43. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study / Osnabrugge R.L.J., Mylotte D., Head S.J. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2013. - № 11 (62). - P. 1002–1012. - Текст: непосредственный.
44. Aortic stiffness is increased in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial fibrosis: novel insights in vascular function from magnetic resonance imaging / Boonyasirinant T., Rajiah P., Setser R.M. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2009. - № 3 (54). - P. 255–262. - Текст: непосредственный.
45. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and doppler echocardiography / Clavel M.A., Malouf J., Messika-Zeitoun D. [et al.]. // *JACC: Cardiovascular Imaging*. - 2015. - № 3 (8). - P. 248–257. - Текст: непосредственный.
46. Aortic valve stenosis: An active atheroinflammatory process / Helske S., Kupari M., Lindstedt K.A., Kovanen P.T. // *Current Opinion in Lipidology*. - 2007. - Текст: непосредственный.
47. Are thromboembolic and bleeding complications a drawback for composite aortic root replacement? / Zafar M.A., Farkas E.A., Javier A. [et al.]. // *The Annals of thoracic surgery*. - 2012. - № 3 (94). - P. 737–743. - Текст: непосредственный.
48. Arterial stiffness and novel biomarkers in patients with abdominal aortic aneurysms / Kadoglou N.P., Papadakis I., Moulakakis K.G. [et al.]. // *Regulatory peptides*. - 2012. - № 1–3 (179). - P. 50–54. - Текст: непосредственный.
49. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve:

involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins / Schmid F. X., Bielenberg K., Schneider A. [et al.]. // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. - 2003. - № 4 (23). - P. 537–543. - Текст: непосредственный.

50. Ascending thoracic aortic aneurysm growth is minimal at sizes that do not meet criteria for surgical repair / Gulati A., Leach J., Wang Z. [et al.]. // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. - 2022. - № 1 (12). - P. 333. - Текст: непосредственный.

51. Association between use of oral-antidiabetic drugs and the risk of aortic aneurysm: a nested case-control analysis / Hsu C.Y., Su Y.W., Chen Y.T. [et al.]. // *Cardiovascular diabetology*. - 2016. - № 1 (15). - Текст: непосредственный.

52. Association of B-Type Natriuretic Peptide With Survival in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation / Clavel M.A., Tribouilloy C., Vanoverschelde J.L. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2016. - № 12 (68). - P. 1297–1307. - Текст: непосредственный.

53. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients / Koos R., Brandenburg V., Mahnken A.H. [et al.]. // *European heart journal*. - 2009. - № 16 (30). - P. 2054–2061. - Текст: непосредственный.

54. Association of Fetuin-B with Subclinical Atherosclerosis in Obese Chinese Adults / Li Z., He C., Liu Y. [et al.]. // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. - 2020. - № 5 (27). - P. 418–428. - Текст: непосредственный.

55. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value / Vollema E.M., Sugimoto T., Shen M. [et al.]. // *JAMA cardiology*. - 2018. - № 9 (3). - P. 839–847. - Текст: непосредственный.

56. Association of LPA Variants With Aortic Stenosis: A Large-Scale Study Using Diagnostic and Procedural Codes From Electronic Health Records / Chen H.Y., Dufresne L., Burr H. [et al.]. // *JAMA cardiology*. - 2018. - № 1 (3). - P. 18–23. - Текст: непосредственный.

57. Association of Mortality and Acute Aortic Events With Ascending Aortic

Aneurysm: A Systematic Review and Meta-analysis / Guo M. H., Appoo J.J., Saczkowski R. [et al.]. // JAMA Network Open. - 2018. - № 4 (1). - P. 181281. - Текст: непосредственный.

58. Association of osteoprotegerin with human abdominal aortic aneurysm progression / Moran C. S., McCann M., Karan M. [et al.]. // Circulation. - 2005. - № 23 (111). - P. 3119–3125. - Текст: непосредственный.

59. Association of RANKL and OPG Gene Polymorphism in Arab Women with and without Osteoporosis / Abdi S., Binbaz R.A., Mohammed A.K. [et al.]. // Genes. - 2021. - № 2 (12). - P. 1-13. - Текст: непосредственный.

60. Association of serum fetuin-A with valvular calcium concentration in rheumatic mitral valve disease / Cagli K., Basar N., Cagli K. [et al.]. // Journal of Heart Valve Disease. - 2010. - № 5 (19). - P. 636–643. - Текст: непосредственный.

61. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study / Linefsky J.P., O'Brien K.D., Katz R. [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. - 2011. - № 3 (58). - P. 291–297. - Текст: непосредственный.

62. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression / Ferguson C.D., Clancy P., Bourke B. [et al.]. // American heart journal. - 2010. - № 2 (159). - P. 307–313. - Текст: непосредственный.

63. Associations of Serum Calciprotein Particle Size and Transformation Time With Arterial Calcification, Arterial Stiffness, and Mortality in Incident Hemodialysis Patients / Chen W., Fitzpatrick J., Monroy-Trujillo J.M. [et al.]. // American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. - 2021. - № 3 (77). - P. 346–354. - Текст: непосредственный.

64. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients / Wang A.Y.M., Woo J., Lam C.W. [et al.]. // Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. - 2005. - № 8 (20). - P. 1676–1685. - Текст: непосредственный.

65. Ballesteros M. F. A review of CDC's Web-based Injury Statistics Query and

- Reporting System (WISQARS<sup>TM</sup>): Planning for the future of injury surveillance / Ballesteros M. F., Webb K., McClure R. J. // *Journal of safety research*. - 2017. - № 61. - P. 211–215. - Текст: непосредственный.
66. Bashir M. Thoracic Aortic Surgery in the 21st Century / Bashir M., Cameron D., Chen E. // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2019. - № 4 (31). - P. 627. - Текст: непосредственный.
67. Basic local alignment search tool / Altschul S.F., Gish W., Miller W. [et al.]. // *Journal of molecular biology*. - 1990. - № 3 (215). - P. 403–410. - Текст: непосредственный.
68. Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome / Selamet Tierney E.S., Feingold B., Printz B.F. [et al.]. // *The Journal of pediatrics*. - 2007. - № 1 (150). - P. 77–82. - Текст: непосредственный.
69. Bicuspid Aortic Valve / Michelena H.I., Prakash S.K., Della Corte A. [et al.]. // *Circulation*. - 2014. - № 25 (129). - P. 2691–2704. - Текст: непосредственный.
70. Bicuspid aortic valve aortopathy in adults: Incidence, etiology, and clinical significance / Michelena H.I., Della Corte A., Prakash S.K. [et al.]. // *International Journal of Cardiology*. - 2015. - № 201. - P. 400–407. - Текст: непосредственный.
71. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study / Nkomo V.T., Enriquez-Sarano M., Ammash N.M. [et al.]. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2003. - № 2 (23). - P. 351–356. - Текст: непосредственный.
72. Bicuspid Aortic Valve Disease: New Insights / Ng A.C.T., Delgado V., Kong W.K.F., Вах J.J. // *Structural Heart*. - 2017. - № 1–2 (1). - P. 9–17. - Текст: непосредственный.
73. Bicuspid aortic valve is heritable / Cripe L., Andelfinger G., Martin L.J. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2004. - № 1 (44). - P. 138–143. - Текст: непосредственный.
74. Bicuspid aortic valve outcomes / Rodrigues I., Agapito A.F., de Sousa L. [et al.]. // *Cardiology in the young*. - 2017. - № 3 (27). - P. 518–529. - Текст: непосредственный.

непосредственный.

75. Bicuspid Aortic Valve Stenosis and the Effect of Vitamin K2 on Calcification Using 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance: The BASIK2 Rationale and Trial Design / Peeters F.E.C.M., van Mourik M.J.W., Meex S.J.R. [et al.]. // *Nutrients*. - 2018. - № 4 (10). - Текст: непосредственный.

76. Bicuspid Aortic Valve: Genetic and Clinical Insights / Tessler I., Albuissou J., Goudot G. [et al.]. // *AORTA Journal*. - 2021. - № 4 (9). - P. 139. - Текст: непосредственный.

77. Big Data Science: Opportunities and Challenges to Address Minority Health and Health Disparities in the 21st Century / Zhang X., Pérez-Stable E.J., Bourne P.E. [et al.]. // *Ethnicity & disease*. - 2017. - № 2 (27). - P. 95–106. - Текст: непосредственный.

78. Biomarkers in aortic dissection / Wen D., Zhou X.L., Li J.J., Hui R.T. // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. - 2011. - № 9–10 (412). - P. 688–695. - Текст: непосредственный.

79. Biomarkers of mineral metabolism and progression of aortic valve and mitral annular calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / Bortnick A. E., Xu S., Kim R.S. [et al.]. // *Atherosclerosis*. - 2019. - № 285. - P. 79–86. - Текст: непосредственный.

80. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: Clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality / Lieb W., Gona P., Larson M.G. [et al.]. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2010. - № 9 (30). - P. 1849–1854. - Текст: непосредственный.

81. Bjerre M. Osteoprotegerin (OPG) as a biomarker for diabetic cardiovascular complications / Bjerre M. // *SpringerPlus*. - 2013. - № 1 (2). - P. 1–6. - Текст: непосредственный.

82. Blocking Interleukin-1 Beta Reduces the Evolution of Thoracic Aortic Dissection in a Rodent Model / Guo L. L., Wu M.T., Zhang L.W. [et al.]. // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. - 2020. - № 6 (60). - P. 916–924. - Текст: непосредственный.

83. BLOSUM62 miscalculations improve search performance / Styczynski M. P., Jensen K.L., Rigoutsos I., Stephanopoulos G. // *Nature biotechnology*. - 2008. - № 3 (26). - P. 274–275. - Текст: непосредственный.
84. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection / Graham L. S., Tintut Y., Parhami F. [et al.]. // *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. - 2010. - № 11 (25). - P. 2460–2469. - Текст: непосредственный.
85. Bone formation and inflammation in cardiac valves / Mohler E.R., Gannon F., Reynolds C. [et al.]. // *Circulation*. - 2001. - № 11 (103). - P. 1522–1528. - Текст: непосредственный.
86. Bonow R. O. Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the ACC/AHA practice guidelines recommendations / Bonow R. O. // *The American journal of cardiology*. - 2008. - № 1 (102). - P. 111–114. - Текст: непосредственный.
87. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / Bradford M.M. // *Analytical biochemistry*. - 1976. - № 1–2 (72). - P. 248–254. - Текст: непосредственный.
88. Bruneau B. G. The developmental genetics of congenital heart disease / Bruneau B.G. // *Nature*. - 2008. - № 7181 (451). - P. 943–948. - Текст: непосредственный.
89. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: Impact on long-term survival / Clavel M.A., Malouf J., Michelena H.I. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2014. - № 19 (63). - P. 2016–2025. - Текст: непосредственный.
90. Butcher J. T. Aortic valve disease and treatment: The need for naturally engineered solutions / Butcher J. T., Mahler G. J., Hockaday L. A. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. - 2011. - V. 63. - № 4. - P. 242–268. - Текст: непосредственный.
91. Cadherin-11 Overexpression Induces Extracellular Matrix Remodeling and Calcification in Mature Aortic Valves / Sung D.C., Bowen C.J., Vaidya K.A. [et al.]. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2016. - № 8 (36). - P. 1627–1637. - Текст: непосредственный.

92. Cadherin-11 regulates cell-cell tension necessary for calcific nodule formation by valvular myofibroblasts / Hutcheson J. D., Chen J., Sewell-Loftin M.K. [et al.]. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2013. - № 1 (33). - P. 114–120. - Текст: непосредственный.
93. Calcific aortic stenosis / Lindman B.R., Clavel M.A., Mathieu P. [et al.]. // *Nature Reviews Disease Primers*. - 2016. - № 2. - P. 16006. - Текст: непосредственный.
94. Calcific aortic valve disease: from molecular and cellular mechanisms to medical therapy / Kraler S., Blaser M.C., Aikawa E. [et al.]. // *European heart journal*. - 2022. - № 7 (43). - P. 683–697. - Текст: непосредственный.
95. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification / Oliveira Sá M.P.B., Cavalcanti L.R.P., Perazzo Á.M. [et al.]. // *Current atherosclerosis reports*. - 2020. - № 2 (22). - Текст: непосредственный.
96. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function / Akat K., Kaden J.J., Schmitz F. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 2010. - № 6 (105). - P. 862–864. - Текст: непосредственный.
97. Can Fetuin A Be Utilized in the Evaluation of Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction? / Tomoaia R., Beyer R.Ş., Zdrenghea D. [et al.]. // *Life*. - 2021. - № 9 (11). - Текст: непосредственный.
98. Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mice heterozygous for mutations in the homeobox gene *Nkx2-5* / Biben C., Weber R., Kesteven S. [et al.]. // *Circulation research*. - 2000. - № 10 (87). - P. 888–895. - Текст: непосредственный.
99. Cardiomyocyte heterogeneity during zebrafish development and regeneration / Tsedeke A.T., Allanki S., Gentile A. [et al.]. // *Developmental biology*. - 2021. - № 476. - P. 259–271. - Текст: непосредственный.
100. Carracedo M. Fetuin A in aortic stenosis and valve calcification: Not crystal clear / Carracedo M., Bäck M. // *International Journal of Cardiology*. - 2018. - № 265. - P. 77–78. - Текст: непосредственный.
101. CatBoost: unbiased boosting with categorical features / Prokhorenkova L., Gusev G., Vorobev A. [et al.]. // *Computer Science*. - 2017. - P. 23. - Текст: непосредственный.

102. Cellular Mechanisms of Aortic Valve Calcification / Zhiduleva E. V., Irtyuga O.B., Shishkova A.A. [et al.]. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2018. - № 3 (164). - P. 371–375. - Текст: непосредственный.
103. Central and peripheral arterial diseases in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / Johansen K. L., Garimella P.S., Hicks C.W. [et al.]. // *Kidney International*. - 2021. - № 1 (100). - P. 35–48. - Текст: непосредственный.
104. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves / Masri A., Kalahasti V., Alkharabsheh S. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2016. - № 6 (151). - P. 1650-1659.e1. - Текст: непосредственный.
105. Characterization of doxycycline-mediated inhibition of Marfan syndrome-associated aortic dilation by multiphoton microscopy / Tehrani A.Y., Cui J.Z., Bucky Jones T. [et al.]. // *Scientific reports*. - 2020. - № 1 (10). - Текст: непосредственный.
106. Characterization of the early lesion of «degenerative» valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies / Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D.D. [et al.]. // *Circulation*. - 1994. - № 2 (90). - P. 844–853. - Текст: непосредственный.
107. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? / Vallianou N.G., Mitesh S., Gkogkou A., Geladari E. // *Current cardiology reviews*. - 2019. - № 1 (15). - P. 55–63. - Текст: непосредственный.
108. Chronic Kidney Disease Class Predicts Mortality After Abdominal Aortic Aneurysm Repair in Propensity-matched Cohorts From the Medicare Population / Aranson N.J., Lancaster R.T., Ergul E.A. [et al.]. // *Annals of surgery*. - 2016. - № 2 (264). - P. 386–391. - Текст: непосредственный.
109. Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm / Matsushita K., Kwak L., Ballew S.H. [et al.]. // *Atherosclerosis*. - 2018. - № 279. - P. 107–113. - Текст: непосредственный.
110. Circulating mRNA and plasma levels of osteoprotegerin and receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand in nonalcoholic fatty liver disease / Nikseresht M., Azarmehr N., Arya A.



[et al.]. // *Biotechnology and applied biochemistry*. - 2021. - № 6 (68). - P. 1243–1249. - Текст: непосредственный.

111. Classification of intrinsically disordered regions and proteins. / Lee R. van der, Buljan M., Lang B. [et al.]. // *Chemical reviews*. - 2014. - № 13 (114). - P. 6589–631. - Текст: непосредственный.

112. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve / Fedak P. W. M., Verma S., David T.E. [et al.]. // *Circulation*. - 2002. - V. 106. - № 8. - P. 900–904. - Текст: непосредственный.

113. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study / Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 1997. - № 3 (29). - P. 630–634. - Текст: непосредственный.

114. Clinical insights into a tertiary care center cohort of patients with bicuspid aortic valve / Théron A., Touil A., Réséguier N. [et al.]. // *The international journal of cardiovascular imaging*. - 2022. - № 1 (38). - P. 51–59. - Текст: непосредственный.

115. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. [et al.]. // *European journal of heart failure*. - 2019. - № 10 (21). - P. 1169–1186. - Текст: непосредственный.

116. Coffey S. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis / Coffey S., Cox B., Williams M. J. A. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2014. - № 25 PART A (63). - P. 2852–2861. - Текст: непосредственный.

117. Cofilin is a marker of myofibroblast differentiation in cells from porcine aortic cardiac valves / Pho M., Lee W., Watt D.R. [et al.]. // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. - 2008. - № 4 (294). - Текст: непосредственный.

118. Combined use of aortic dissection detection risk score and D-dimer in the diagnostic workup of suspected acute aortic dissection / Nazerian P., Morello F., Vanni S. [et al.]. // *International journal of cardiology*. - 2014. - № 1 (175). - P. 78–82. - Текст: непосредственный.

119. Concentrations of fetuin-A, osteoprotegerin and  $\alpha$ -Klotho in patients with alcoholic liver cirrhosis / Prystupa A., Dąbrowska A., Sak J.J. [et al.]. // *Experimental and Therapeutic Medicine*. - 2016. - № 5 (12). - P. 3464. - Текст: непосредственный.
120. Congenital bicuspid aortic valve after age 20 / Fenoglio J.J., McAllister H.A. Jr., DeCastro C.M. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 1977. - № 2 (39). - P. 164–169. - Текст: непосредственный.
121. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases / Sabet H.Y., Edwards W.D., Tazelaar H.D., Daly R.C. // *Mayo Clinic proceedings*. - 1999. - № 1 (74). - P. 14–26. - Текст: непосредственный.
122. Contemporary management and outcomes of acute type A aortic dissection: An analysis of the STS adult cardiac surgery database / Lee T.C., Kon Z/, Cheema F/H. [et al.]. // *Journal of cardiac surgery*. - 2018. - № 1 (33). - P. 7–18. - Текст: непосредственный.
123. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review / Masri A., Svensson L.G., Griffin B.P., Desai M.Y. // *Heart*. - 2017. - № 17 (103). - P. 1323–1330. - Текст: непосредственный.
124. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. / Iung B., Delgado V., Rosenhek R. [et al.]. // *Circulation*. - 2019. - Текст: непосредственный.
125. Cowan K. N. Regression of hypertrophied rat pulmonary arteries in organ culture is associated with suppression of proteolytic activity, inhibition of tenascin-C, and smooth muscle cell apoptosis / Cowan K. N., Jones P. L., Rabinovitch M. // *Circulation research*. - 1999. - № 10 (84). - P. 1223–1233. - Текст: непосредственный.
126. D'Amelio P. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease / D'Amelio P., Isaia G., Isaia G.C. // *Journal of endocrinological investigation*. - 2009. - № 4 Suppl (32). - P. 6–9. - Текст: непосредственный.
127. Das P. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis / Das P., Rimington H., Chambers J. // *European heart journal*. - 2005. - № 13 (26). - P. 1309–1313. - Текст: непосредственный.

128. dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Nonsynonymous and Splice-Site SNVs. / Liu X., Wu C., Li C., Boerwinkle E. // *Human mutation*. - 2016. - № 3 (37). - P. 235-41. - Текст: непосредственный.
129. dbNSFP v4: a comprehensive database of transcript-specific functional predictions and annotations for human nonsynonymous and splice-site SNVs / Liu X., Li C., Mou C. [et al.]. // *Genome medicine*. - 2020. - № 1 (12). - Текст: непосредственный.
130. de la Pompa J. L. Coordinating tissue interactions: Notch signaling in cardiac development and disease / de la Pompa J. L., Epstein J. A. // *Developmental cell*. - 2012. - № 2 (22). - P. 244–254. - Текст: непосредственный.
131. Developmental origins for semilunar valve stenosis identified in mice harboring congenital heart disease-associated GATA4 mutation / LaHaye S., Majumdar U., Yasuhara J. [et al.]. // *Disease models & mechanisms*. - 2019. - № 6 (12). - Текст: непосредственный.
132. Diabetes Mellitus: Is It Protective against Aneurysm? A Narrative Review / Patel K., Zafar M.A., Ziganshin B.A., Elefteriades J.A. // *Cardiology*. - 2018. - № 2 (141). - P. 107–122. - Текст: непосредственный.
133. Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADvISED Prospective Multicenter Study / Nazerian P., Mueller C., Soeiro A.M. [et al.]. // *Circulation*. - 2018. - № 3 (137). - P. 250–258. - Текст: непосредственный.
134. Diet-induced aortic valve disease in mice haploinsufficient for the Notch pathway effector RBPJK/CSL / Nus M., MacGrogan D., Martínez-Poveda B. [et al.]. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2011. - № 7 (31). - P. 1580–1588. - Текст: непосредственный.
135. Differences in Aortopathy in Patients with a Bicuspid Aortic Valve with or without Aortic Coarctation / Duijnhouwer A., van den Hoven A., Merckx R. [et al.]. // *Journal of clinical medicine*. - 2020. - № 2 (9). - Текст: непосредственный.
136. Differential hypertensive protease expression in the thoracic versus abdominal aorta / Ruddy J.M., Akerman A.W., Kimbrough D. [et al.]. // *Journal of vascular*

- surgery. - 2017. - № 5 (66). - P. 1543–1552. - Текст: непосредственный.
137. Dinesh N. E. H. Inflammation in thoracic aortic aneurysms / Dinesh N. E. H., Reinhardt D. P. // *Herz*. - 2019. - № 2 (44). - P. 138–146. - Текст: непосредственный.
138. Dipeptidyl Peptidase-4 Induces Aortic Valve Calcification by Inhibiting Insulin-Like Growth Factor-1 Signaling in Valvular Interstitial Cells / Choi B., Lee S., Kim S.M. [et al.]. // *Circulation*. - 2017. - № 20 (135). - P. 1935–1950. - Текст: непосредственный.
139. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition to prevent progression of calcific aortic stenosis / Lee S., Lee S.A., Choi B. [et al.]. // *Heart (British Cardiac Society)*. - 2020. - № 23 (106). - P. 1824–1831. - Текст: непосредственный.
140. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis / Magne J., Cosyns B., Popescu B.A. [et al.]. // *JACC. Cardiovascular imaging*. - 2019. - № 1 (12). - P. 84–92. - Текст: непосредственный.
141. Doxycycline for stabilization of abdominal aortic aneurysms: a randomized trial / Meijer C.A., Stijnen T., Wasser M.N. [et al.]. // *Annals of internal medicine*. - 2013. - № 12 (159). - P. 815–823. - Текст: непосредственный.
142. Dyson H. J. Intrinsically unstructured proteins and their functions. / Dyson H. J., Wright P. E. // *Nature reviews. Molecular cell biology*. - 2005. - № 3 (6). - P. 197–208. - Текст: непосредственный.
143. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans / Miller J.D., Chu Y., Brooks R.M. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2008. - № 10 (52). - P. 843–850. - Текст: непосредственный.
144. Editor's Choice - The Impact of Endovascular Aneurysm Repair on Long Term Renal Function Based on Hard Renal Outcomes / Charles E.R., Lui D., Delf J. [et al.]. // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. - 2019. - № 3 (58). - P. 328–333. - Текст: непосредственный.
145. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan

syndrome / Salim M.A., Alpert B.S., Ward J.C. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 1994. - № 6 (74). - P. 629–633. - Текст: непосредственный.

146. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome / Ladouceur M., Fermanian C., Lupoglazoff J. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 2007. - № 3 (99). - P. 406–409. - Текст: непосредственный.

147. Effect of blocking platelet activation with AZD6140 on development of abdominal aortic aneurysm in a rat aneurysmal model / Dai J., Louedec L., Philippe M. [et al.]. // *Journal of vascular surgery*. - 2009. - № 3 (49). - P. 719–727. - Текст: непосредственный.

148. Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial / Pawade T.A., Doris M.K., Bing R. [et al.]. // *Circulation*. - 2021. - № 25 (143). - P. 2418–2427. - Текст: непосредственный.

149. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: Results of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (Astronomer) trial / Chan K. L., Teo K., Dumesnil J.G. [et al.]. // *Circulation*. - 2010. - № 2 (121). - P. 306–314. - Текст: непосредственный.

150. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms / Stein L.H., Berger J., Tranquilli M., Elefteraides J.A. // *The American journal of cardiology*. - 2013. - № 8 (112). - P. 1240–1245. - Текст: непосредственный.

151. Effects of combination therapy with olmesartan and amlodipine on serum osteoprotegerin in patients with hypertension / Uzui H., Morishita T., Nakano A. [et al.]. // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. - 2014. - № 3 (19). - P. 304–309. - Текст: непосредственный.

152. Effects of deletion of the matrix metalloproteinase 9 gene on development of murine thoracic aortic aneurysms / Ikonomidis J. S., Barbour J.R., Amani Z. [et al.]. // *Circulation*. - 2005. - № 9. - Suppl. 112. - Текст: непосредственный.

153. Effects of statin therapy on ascending aorta aneurysms growth: A propensity-matched analysis / Angeloni E., Vitaterna A., Pirelli M., Refice S. // *International journal of cardiology*. - 2015. - № (191). - P. 52–55. - Текст: непосредственный.

154. Effects of the coronary artery disease associated LPA and 9p21 loci on risk of

aortic valve stenosis / Trenkwalder T., Nelson C.P., Musameh M.D. [et al.]. // International journal of cardiology. - 2019. - № 276. - P. 212–217. - Текст: непосредственный.

155. Effects of the interaction of Notch and TLR4 pathways on inflammation and heart function in septic heart / Liu Z., Li W., Cao Y. [et al.]. // Open life sciences. - 2022. - № 1 (17). - P. 744–755. - Текст: непосредственный.

156. Elefteriades J. A. Does medical therapy for thoracic aortic aneurysms really work? Are beta-blockers truly indicated? PRO / Elefteriades J. A. // Cardiology clinics. - 2010. - № 2 (28). - P. 255–260. - Текст: непосредственный.

157. Elefteriades J. A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks / Elefteriades J. A. // The Annals of thoracic surgery. - 2002. - № 5 (74). - Текст: непосредственный.

158. Engineering a Human Pluripotent Stem Cell-Based in vitro Microphysiological System for Studying the Metformin Response in Aortic Smooth Muscle Cells / Chen N., Abudupataer M., Feng S. [et al.]. // Frontiers in bioengineering and biotechnology. - 2021. - № 9. - Текст: непосредственный.

159. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis / Faggiano P., Antonini-Canterin F., Baldessin F. [et al.]. // Cardiovascular Ultrasound. - 2006. - № 1 (4). - P. 27. - Текст: непосредственный.

160. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / Neumann F.J., Wijns W., Saraste A. [et al.]. // European Heart Journal. - 2020. - № 3 (41). - P. 407–477. - Текст: непосредственный.

161. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. [et al.]. // European Heart Journal. - 2016. - № 27 (37). - P. 2129–2200m. - Текст: непосредственный.

162. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. [et al.]. // European Heart Journal. - 2021. - № 36 (42). - P. 3599–3726. - Текст: непосредственный.

163. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases / Erbel R., Aboyans V., Boileau C. [et al.]. // European Heart Journal. - 2014. - V. 35. - № 41. - P.

2873–2926. - Текст: непосредственный.

164. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / Montalescot G., Sechtem U, Achenbach S. [et al.]. // *European Heart Journal*. - 2013. - № 38 (34). - P. 2949–3003. - Текст: непосредственный.

165. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Document Review / Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. [et al.]. // *Thierry Folliguet*. - № 1. - Текст: непосредственный.

166. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / Falk V., Falk V., Bax J.J. [et al.]. // *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. - 2017. - № 4 (52). - С. 616–664. - Текст: непосредственный.

167. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / Vahanian A., Beyersdorf, F. Praz F. [et al.]. // *European heart journal*. - 2022. - № 7 (43). - P. 561–632. - Текст: непосредственный.

168. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / Catapano A. L., Graham I., Backer G. [et al.]. // *European Heart Journal*. - 2016. - № 39 (37). - P. 2999-3058l. - Текст: непосредственный.

169. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / Mach F., Baigent C., Catapano A.L. [et al.]. // *European Heart Journal*. - 2020. - № 1 (41). - P. 111–188. - Текст: непосредственный.

170. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / Williams B., Mancia G., Spiering W. [et al.]. // *European Heart Journal*. - 2018. - № 33 (39). - P. 3021–3104. - Текст: непосредственный.

171. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task

Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. [et al.]. // *European Heart Journal*. - 2013. - № 28 (34). - P. 2159–2219. - Текст: непосредственный.

172. Evidence of Aortopathy in Mice with Haploinsufficiency of Notch1 in Nos3-Null Background / Koenig S. N., Bosse K.M., Nadorlik H.A. [et al.]. // *Journal of cardiovascular development and disease*. - 2015. - № 1 (2). - P. 17–30. - Текст: непосредственный.

173. Expression of matrix metalloproteinase-9 in human platelets: regulation of platelet activation in in vitro and in vivo studies / Sheu J.R., Fong T.H., Liu C.M. [et al.]. // *British journal of pharmacology*. - 2004. - № 1 (143). - P. 193–201. - Текст: непосредственный.

174. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome / Ikonomidis J. S., Jones J.A., Barbour J.R. [et al.]. // *Circulation*. - 2006. - № 1. - Suppl. 114. - Текст: непосредственный.

175. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors / Fondard O., Detaint D., Iung B. [et al.]. // *European heart journal*. - 2005. - № 13 (26). - P. 1333–1341. - Текст: непосредственный.

176. Factors associated with small abdominal aortic aneurysm expansion rate / Bhak R. H., Wininger M., Johnson G.R. [et al.]. // *JAMA surgery*. - 2015. - № 1 (150). - P. 44–50. - Текст: непосредственный.

177. Factors influencing osteogenic differentiation of human aortic valve interstitial cells / Zhou T., Han D., Liu J. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2021. - № 2 (161). - P. e163–e185. - Текст: непосредственный.

178. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France / Probst V., Le Scouarnec S., Legendre A. [et al.]. // *Circulation*. - 2006. - № 6 (113). - P. 856–860. - Текст: непосредственный.

179. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms / Coady M.A., Davies R.R.,



Roberts M. [et al.]. // Archives of surgery. - 1999. - № 4 (134). - P. 361–367. - Текст: непосредственный.

180. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study / Biddinger A., Rocklin M., Coselli J., Milewicz D.M. // Journal of vascular surgery. - 1997. - № 3 (25). - P. 506–511. - Текст: непосредственный.

181. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / Katz R., Wong N.D., Kronmal R. [et al.]. // Circulation. - 2006. - № 17 (113). - P. 2113–2119. - Текст: непосредственный.

182. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease--data from the Heart and Soul Study / Ix J. H., Chertow G.M., Shlipak M.G. [et al.]. // Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. - 2006. - № 8 (21). - P. 2144–2151. - Текст: непосредственный.

183. Fetuin-A serum levels in patients with aortic aneurysms of Marfan syndrome and atherosclerosis / Szeberin Z., Fehérvári M., Krepuska M. [et al.]. // European journal of clinical investigation. - 2011. - № 2 (41). - P. 176–182. - Текст: непосредственный.

184. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms / Milewicz D.M., Michael K., Fisher N. [et al.]. // Circulation. - 1996. - № 11 (94). - P. 2708–2711. - Текст: непосредственный.

185. FOXE3 mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections / Kuang S.Q., Medina-Martinez O., Guo D.C. [et al.]. // The Journal of clinical investigation. - 2016. - № 3 (126). - P. 948–961. - Текст: непосредственный.

186. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events / McKellar S.H., MacDonald R.J., Michelena H.I. [et al.]. // The American journal of cardiology. - 2011. - № 1 (107). - P. 96–99. - Текст: непосредственный.

187. Fung E. Notch Signaling in Congenital and Acquired Aortic Valve Disease / Fung E., Aikaw M. // Calcific Aortic Valve Disease. - 2013. - Текст: непосредственный.

188. Galectin-1 prevents pathological vascular remodeling in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm / Roldán-Montero R., Pérez-Sáez J.M., Cerro-Pardo I. [et al.]. // *Science advances*. - 2022. - № 11 (8). - Текст: непосредственный.
189. Galen J. E. J. Observations on Aneurysm / Galen J. E. J. - 1944. - Текст: непосредственный.
190. Galis Z.S. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly - PubMed / Galis Z.S., Khatri J.J. // *Circulation Research*. - 2002. - № 3 (90). - P. 251–62. - Текст: непосредственный.
191. GATA and Nkx factors synergistically regulate tissue-specific gene expression and development in vivo / Zhang Y., Rath N., Hannenhalli S. [et al.]. // *Development*. - 2007. - № 1 (134). - P. 189–198. - Текст: непосредственный.
192. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: 2018 Update and Clinical Implications / Brownstein A.J., Kostiuk V., Ziganshin B.A. [et al.]. // *Aorta (Stamford, Conn.)*. - 2018. - № 1 (6). - P. 13–20. - Текст: непосредственный.
193. Genetic and In Vitro Inhibition of PCSK9 and Calcific Aortic Valve Stenosis / Perrot N., Valerio V., Moschetta D. [et al.]. // *JACC. Basic to translational science*. - 2020. - № 7 (5). - P. 649–661. - Текст: непосредственный.
194. Genetic Association Analyses Highlight IL6, ALPL, and NAV1 As 3 New Susceptibility Genes Underlying Calcific Aortic Valve Stenosis / Thériault S., Dina C., Messika-Zeitoun D. [et al.]. // *Circulation. Genomic and precision medicine*. - 2019. - № 10 (12). - P. 431–441. - Текст: непосредственный.
195. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis / Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S. [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. - 2013. - № 6 (368). - P. 503–512. - Текст: непосредственный.
196. Genetic Bases of Bicuspid Aortic Valve: The Contribution of Traditional and High-Throughput Sequencing Approaches on Research and Diagnosis / Giusti B., Sticchi E., De Carlo R. [et al.]. // *Frontiers in physiology*. - 2017. - № Aug. (8). - Текст: непосредственный.
197. Genetic Variation in LPA, Calcific Aortic Valve Stenosis in Patients Undergoing Cardiac Surgery, and Familial Risk of Aortic Valve Microcalcification / Perrot N.,

- Thériault S., Dina C. [et al.]. // *JAMA cardiology*. - 2019. - № 7 (4). - P. 620–627. - Текст: непосредственный.
198. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thoracic aortic aneurysms and aortic dissections spanning *FBN1* at 15q21.1 / Lemaire S.A., McDonald M.L., Guo D.C. [et al.]. // *Nature genetics*. - 2011. - № 10 (43). - P. 996–1002. - Текст: непосредственный.
199. Gezgin I. Effects of Zinc Oxide on mRNA Expression of Genes in Brain Tissue of Rats / Gezgin I., Ozic C. // *Turkish neurosurgery*. - 2020. - № 3 (30). - P. 350–353. - Текст: непосредственный.
200. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: Mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010 / Sampson U.K., Norman P.E., Fowkes F.G. [et al.]. // *Global Heart*. - 2014. - V. 9. - № 1. - P. 171–180. - Текст: непосредственный.
201. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement / Dahl J.S., Videbæk L., Poulsen M.K. [et al.]. // *Circulation. Cardiovascular imaging*. - 2012. - № 5 (5). - P. 613–620. - Текст: непосредственный.
202. Growth predictors and prognosis of small abdominal aortic aneurysms / Schlösser F.J., Tangelder M.J., Verhagen H.J. [et al.]. // *Journal of vascular surgery*. - 2008. - № 6 (47). - P. 1127–1133. - Текст: непосредственный.
203. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) / Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. [et al.]. // *European heart journal*. - 2012. - № 19 (33). - P. 2451–2496. - Текст: непосредственный.
204. Guilt by association: paradigm for detecting a silent killer (thoracic aortic aneurysm) / Elefteriades J. A., Sang A., Kuzmik G., Hornick M. // *Open heart*. - 2015. - № 1 (2). - P. e000169. - Текст: непосредственный.
205. Hammer Ø. Past: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis / Hammer Ø., Harper D. A. T., Ryan P. D. // *Palaeontologia Electronica*. - 2001. - № 1 (4). - P. 178. - Текст: непосредственный.
206. Hanada R. The role of the RANKL/RANK/OPG system in the central nervous systems (CNS) / Hanada R. // *Journal of bone and mineral metabolism*. - 2021. - № 1 (39). - P. 64–70. - Текст: непосредственный.

207. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm / Zafar M.A., Li Y., Rizzo J.A. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2018. - № 5 (155). - P. 1938–1950. - Текст: непосредственный.
208. Heritable Thoracic Aortic Disease Genes in Sporadic Aortic Dissection / Guo D., Hostetler E.M., Fan Y. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2017. - № 21 (70). - P. 2728–2730. - Текст: непосредственный.
209. Heterogeneity of aortic disease severity in patients with Loeys-Dietz syndrome / Teixidó-Tura G., Franken R., Galuppo V. [et al.]. // *Heart (British Cardiac Society)*. - 2016. - № 8 (102). - P. 626–632. - Текст: непосредственный.
210. High F. A. The multifaceted role of Notch in cardiac development and disease / High F. A., Epstein J. A. // *Nature Reviews Genetics*. - 2008. - № 1 (9). - P. 49–61. - Текст: непосредственный.
211. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold / Jumper J., Evans R., Pritzel A. [et al.]. // *Nature*. - 2021. - № 7873 (596). - P. 583–589.
212. High-mobility group box-1 protein induces osteogenic phenotype changes in aortic valve interstitial cells / Wang B., Li F., Zhang C. [et al.]. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2016. - № 1 (151). - P. 255–262. - Текст: непосредственный.
213. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis / Chin C.W. L., Shah A.S., McAllister D.A. [et al.]. // *European heart journal*. - 2014. - № 34 (35). - P. 2312–2321. - Текст: непосредственный.
214. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the ross procedure / Sa M., Moshkovitz Y., Butany J., David T.E. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 1999. - № 4 (118). - P. 588–596. - Текст: непосредственный.
215. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) decrease MMP-3 and MMP-9 concentrations in abdominal aortic aneurysms / Wilson W. R., Evans J., Bell P.R., Thompson M.M. // *European journal of vascular and endovascular surgery : the official*

- journal of the European Society for Vascular Surgery. - 2005. - № 3 (30). - P. 259–262.  
- Текст: непосредственный.
216. How to deal with low-flow low-gradient aortic stenosis and reduced left ventricle ejection fraction: from literature review to tips for clinical practice / Contorni F., Fineschi M., Iadanza A. [et al.]. // Heart failure reviews. - 2022. - № 2 (27). - P. 697–709. - Текст: непосредственный.
217. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype / Rajamannan N.M., Subramaniam M., Rickard D. [et al.]. // Circulation. - 2003. - № 17 (107). - P. 2181–2184. - Текст: непосредственный.
218. Hunter J. D. Matplotlib: A 2D graphics environment / Hunter J. D. // Computing in Science and Engineering. - 2007. - № 3 (9). - P. 90–95. - Текст: непосредственный.
219. Huntington K. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve / Huntington K., Hunter A. G., Chan K. L. // Journal of the American College of Cardiology. - 1997. - № 7 (30). - P. 1809–1812. - Текст: непосредственный.
220. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events / Rieck Å.E., Cramariuc D., Boman K. [et al.]. // Hypertension (Dallas, Tex. : 1979). - 2012. - № 1 (60). - P. 90–97. - Текст: непосредственный.
221. Icer M. A. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health / Icer M. A., Yıldırım H. // Clinical biochemistry. - 2021. - № 88. - P. 1–10. - Текст: непосредственный.
222. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis / Capoulade R., Clavel M.A., Mathieu P. [et al.]. // European Journal of Clinical Investigation. - 2013. - № 12 (43). - P. 1262–1272. - Текст: непосредственный.
223. Impact of low stroke volume on mortality in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction / Rusinaru D., Bohbot Y., Ringle A. [et al.]. // European heart journal. - 2018. - № 21 (39). - P. 1992–1999. - Текст: непосредственный.
224. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis / Nadir M.A., Wei L., Elder D.H. [et al.]. // Journal of the American College of

Cardiology. - 2011. - № 6 (58). - P. 570–576. - Текст: непосредственный.

225. Impact of several proinflammatory and cell degradation factors in patients with aortic valve stenosis / Lurins J., Lurina D., Svirskis S. [et al.]. // *Experimental and Therapeutic Medicine*. - 2019. - № 4 (17). - Текст: непосредственный.

226. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study / Clouse W.D., Hallett J.W. Jr., Schaff H.V. [et al.]. // *JAMA*. - 1998. - № 22 (280). - P. 1926–1929. - Текст: непосредственный.

227. Ince H. Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm / Ince H., Nienaber C. A. // *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. - 2007. - № 8 (4). - P. 418–427. - Текст: непосредственный.

228. Incidence and Progression of Aortic Valve Calcium in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / Owens D.S., Katz R., Takasu J. [et al.]. // *American Journal of Cardiology*. - 2010. - № 5 (105). - P. 701–708.

229. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves / Michelena H. I., Khanna A.D., Mahoney D. [et al.]. // *Jama*. - 2011. - № 10 (306). - P. 1104–12. - Текст: непосредственный.

230. Incidence of thoracic aortic aneurysms in patients with a previous abdominal aortic aneurysm repair / Iglesias C. I., Arenas Azofra E., Busto Suárez S. [et al.]. // *Vascular medicine (London, England)*. - 2021. - № 1 (26). - P. 50–52. - Текст: непосредственный.

231. Increased circulating concentrations and augmented myocardial extraction of osteoprotegerin in heart failure due to left ventricular pressure overload / Helske S., Kovanen P.T., Lindstedt K.A. [et al.]. // *European Journal of Heart Failure*. - 2007. - № 4 (9). - P. 357–363. - Текст: непосредственный.

232. Indrayan A. Reporting of Basic Statistical Methods in Biomedical Journals: Improved SAMPL Guidelines / Indrayan A. // *Indian pediatrics*. - 2020. - № 1 (57). - P. 43–48. - Текст: непосредственный.

233. Influence Of Angiogenic Mediators And Bone Remodelling In Paget's Disease Of Bone / Fuentes-Calvo I., Usategui-Martín R., Calero-Paniagua I. [et al.]. // *International journal of medical sciences*. - 2018. - № 11 (15). - P. 1210–1216. - Текст:

непосредственный.

234. Influence of osteoclasts and osteoprotegerin on the mode of calcific degeneration of aortic valves / Lis G. J., Czubek U., Jasek-Gajda E. [et al.]. // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. - 2016. - № 3 (126). - P. 149–158. - Текст:

непосредственный.

235. Inhibition of pathological differentiation of valvular interstitial cells by C-type natriuretic peptide / Yip C.Y., Blaser M.C., Mirzaei Z., Zhong X. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2011. - № 8 (31). - P. 1881–1889. - Текст:

непосредственный.

236. Inhibition of vascular calcification by inositol phosphates derivatized with ethylene glycol oligomers / Schantl A.E., Heiss A., Schwarz A. [et al.]. // *Nature communications*. - 2020. - № 1 (11). - Текст: непосредственный.

237. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research / Evangelista A., Isselbacher E.M., Bossone E. [et al.]. // *Circulation*. - 2018. - № 17 (137). - P. 1846–1860. - Текст:

непосредственный.

238. Insulin-like growth factor binding protein related protein 1 knockdown attenuates hepatic fibrosis via the regulation of MMPs/TIMPs in mice / Ren J.J., Huang T.J., Zhang Q.Q. [et al.]. // *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. - 2019. - № 1 (18). - С. 38–47. - Текст: непосредственный.

239. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis / Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K. [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. - 2008. - № 13 (359). - P. 1343–1356. - Текст: непосредственный.

240. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis / Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R. [et al.]. // *Atherosclerosis*. - 2003. - № 2 (170). - P. 205–211. - Текст: непосредственный.

241. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes / Michelena H. I., Della Corte A., Evangelista A. [et al.]. // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European*

- Association for Cardio-thoracic Surgery. - 2021. - № 3 (60). - P. 448–476. - Текст: непосредственный.
242. Isselbacher E. M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms / Isselbacher E. M. // *Circulation*. - 2005. - № 6 (111). - С. 816–828. - Текст: непосредственный.
243. Jalview Version 2-A multiple sequence alignment editor and analysis workbench / Waterhouse A.M., Procter J.B., Martin D.M. [et al.]. // *Bioinformatics*. - 2009. - № 9 (25). - P. 1189–1191. - Текст: непосредственный.
244. Kamstrup P. R. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population / Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2014. - № 5 (63). - P. 470–477. - Текст: непосредственный.
245. Kidd S. Sequence of the notch locus of *Drosophila melanogaster*: relationship of the encoded protein to mammalian clotting and growth factors / Kidd S., Kelley M. R., Young M. W. // *Molecular and cellular biology*. - 1986. - № 9 (6). - P. 3094–3108. - Текст: непосредственный.
246. Kidney Dysfunction and the Risk of Developing Aortic Stenosis / Vavilis G., Bäck M., Occhino G. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2019. - № 3 (73). - P. 305–314. - Текст: непосредственный.
247. Klüppel M. Turning it up a Notch: cross-talk between TGF beta and Notch signaling / Klüppel M., Wrana J. L. // *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. - 2005. - № 2 (27). - P. 115–118. - Текст: непосредственный.
248. Kopan R. The Canonical Notch Signaling Pathway: Unfolding the Activation Mechanism / Kopan R., Pagan M. X. G. // *Cell*. - 2009. - V. 137. - № 2. - P. 216–233. - Текст: непосредственный.
249. Kuijpers P. History in medicine: the aortic valve / Kuijpers P. // *e-Journal of Cardiology Practice*. - 2020. - № 18. - Текст: непосредственный.
250. Kurtz C. E. Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience / Kurtz C. E., Otto C. M. // *Medicine*. - 2010. - № 6 (89). - P. 349–379. - Текст: непосредственный.



251. Kuzmik G. A. Natural history of thoracic aortic aneurysms / Kuzmik G. A., Sang A. X., Elefteriades J. A. // *Journal of vascular surgery*. - 2012. - № 2 (56). - P. 565–571. - Текст: непосредственный.
252. Laemmli U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 / Laemmli U. K. // *Nature*. - 1970. - № 5259 (227). - P. 680–685. - Текст: непосредственный.
253. Lang T. A. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the «Statistical Analyses and Methods in the Published Literature» or the SAMPL Guidelines / Lang T. A., Altman D. G. // *International journal of nursing studies*. - 2015. - № 1 (52). - P. 5–9. - Текст: непосредственный.
254. Left Atrial Volume and Mortality in Patients With Aortic Stenosis / Rusinaru D., Bohbot Y., Kowalski C. [et al.]. // *Journal of the American Heart Association*. - 2017. - № 11 (6). - Текст: непосредственный.
255. Letunic I. SMART: recent updates, new developments and status in 2020 / Letunic I., Khedkar S., Bork P. // *Nucleic Acids Research*. - 2021. - № D1 (49). - P. D458–D460. - Текст: непосредственный.
256. Life expectancy in the Marfan syndrome / Silverman D.I., Burton K.J., Gray J. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 1995. - № 2 (75). - P. 157–160. - Текст: непосредственный.
257. Lindsay M. E. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions / Lindsay M. E., Dietz H. C. // *Nature*. - 2011. - № 7347 (473). - P. 308–316. - Текст: непосредственный.
258. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis / Zheng K.H., Tsimikas S., Pawade T. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2019. - № 17 (73). - P. 2150–2162. - Текст: непосредственный.
259. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort / Arsenault B.J., Boekholdt S.M., Dubé M.P. [et al.]. // *Circulation. Cardiovascular genetics*. - 2014. - № 3 (7). - P. 304–310. - Текст: непосредственный.

260. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease / Tsimikas S., Karwatowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I. [et al.]. // *The New England journal of medicine*. - 2020. - № 3 (382). - P. 244–255. - Текст: непосредственный.
261. Lipoprotein(a), Oxidized Phospholipids, and Aortic Valve Microcalcification Assessed by 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography and Computed Tomography / Després A.A., Perrot N., Poulin A. [et al.]. // *CJC open*. - 2019. - № 3 (1). - P. 131–140. - Текст: непосредственный.
262. Long-term clinical outcomes of losartan in patients with Marfan syndrome: follow-up of the multicentre randomized controlled COMPARE trial / Anel M. M. Van, Indrakusuma R., H Jalalzadeh H. [et al.]. // *European heart journal*. - 2020. - № 43 (41). - P. 4181–4187. - Текст: непосредственный.
263. Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis / Girdauskas E., Disha K., Borger M.A., Kuntze T. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2014. - № 1 (147). - P. 276–282. - Текст: непосредственный.
264. Long-Term Risk for Aortic Complications After Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve Versus Marfan Syndrome / Itagaki S., Chikwe J.P., Chiang Y.P. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2015. - № 22 (65). - P. 2363–2369. - Текст: непосредственный.
265. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome / Habashi J. P., Judge D.P., Holm T.M. [et al.]. // *Science*. - 2006. - № 5770 (312). - P. 117–121. - Текст: непосредственный.
266. Loss of function mutation in LOX causes thoracic aortic aneurysm and dissection in humans / Lee V.S., Halabi C.M., Hoffman E.P. [et al.]. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2016. - № 31 (113). - P. 8759–8764. - Текст: непосредственный.
267. Low-dose aspirin may prevent growth and later surgical repair of medium-sized abdominal aortic aneurysms / Lindholt J. S., Sorensen H.T., Michel J.B. [et al.]. // *Vascular and endovascular surgery*. - 2008. - № 4 (42). - P. 329–334. - Текст: непосредственный.

268. Lower Serum Fetuin-A Levels are Associated with a Higher Ten-Year Mortality Risk in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction / Çakır H., Kanat S., Çakır H., Tenekecioğlu E. // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. - 2022. - № 1 (118). - P. 14–21. - Текст: непосредственный.
269. Lower tube voltage reduces contrast material and radiation doses on 16-MDCT aortography / Nakayama Y., Awai K., Funama Y. [et al.]. // *AJR. American journal of roentgenology*. - 2006. - № 5 (187). - Текст: непосредственный.
270. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics / Monin J.L., Quéré J.P., Monchi M. [et al.]. // *Circulation*. - 2003. - № 3 (108). - P. 319–324. - Текст: непосредственный.
271. Luan Z. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages / Luan Z., Chase A. J., Newby A. C. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2003. - № 5 (23). - P. 769–775. - Текст: непосредственный.
272. Luminal calcification and microvasculopathy in fetuin-A-deficient mice lead to multiple organ morbidity / Herrmann M., Babler A., Moshkova I. [et al.]. // *PloS one*. - 2020. - № 2 (15). - Текст: непосредственный.
273. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Milleron O., Arnoult F., Ropers J. [et al.]. // *European Heart Journal*. - 2015. - № 32 (36). - P. 2160–2166. - Текст: непосредственный.
274. MAT2A mutations predispose individuals to thoracic aortic aneurysms / Guo D. C., Gong L., Regalado E.S. [et al.]. // *American journal of human genetics*. - 2015. - № 1 (96). - P. 170–177. - Текст: непосредственный.
275. Matrix metalloproteinase 14 and 19 expression is associated with thoracic aortic aneurysms / Jackson V., Olsson T., Kurtovic S. [et al.]. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2012. - № 2 (144). - P. 459–466. - Текст: непосредственный.
276. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis / Jian B., Jones P.L., Li Q. [et al.]. // *The American journal of pathology*. -

2001. - № 1 (159). - P. 321–327. - Текст: непосредственный.
277. Matrix metalloproteinase-8 and -9 are increased at the site of abdominal aortic aneurysm rupture / Wilson W. R., Anderton M., Schwalbe E.C. [et al.]. // *Circulation*. - 2006. - № 3 (113). - P. 438–445. - Текст: непосредственный.
278. Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Calcified Human Aortic Valves: A Histopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study / Perrotta I., Sciangula A., Aquila S., Mazzulla S. // *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. - 2016. - № 2 (24). - P. 128–137. - Текст: непосредственный.
279. Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve / E. Wilton, M. Bland, M. Thompson, M. Jahangiri. // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. - 2008. - № 1 (7). - P. 37-40. - Текст: непосредственный.
280. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves / Lemaire S.A., Wang X., Wilks J.A. [et al.]. // *The Journal of surgical research*. - 2005. - № 1 (123). - P. 40–48. - Текст: непосредственный.
281. Matsumoto T. RANKL as a target for the treatment of osteoporosis / Matsumoto T., Endo I. // *Journal of bone and mineral metabolism*. - 2021. - № 1 (39). - P. 91–105. - Текст: непосредственный.
282. Medical Treatment of Aortic Stenosis / Marquis-Gravel G., Redfors B., Leon M.B., G n reux P. // *Circulation*. - 2016. - № 22 (134). - P. 1766–1784. - Текст: непосредственный.
283. Merryman W. D. Lnc-ing NOTCH1 to Idiopathic Calcific Aortic Valve Disease / Merryman W. D., Clark C. R. // *Circulation*. - 2016. - № 23 (134). - P. 1863–1865. - Текст: непосредственный.
284. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis / Rafique A.M., Biner S., Ray I. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 2009. - № 7 (104). - P. 972–977. - Текст: непосредственный.
285. Metformin prescription and aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis / Yu X., Jiang D., Wang J. [et al.]. // *Heart*. - 2019. - № 17 (105). - P. 1351–1357. - Текст: непосредственный.
286. Metformin represses the pathophysiology of AAA by suppressing the activation

- of PI3K/AKT/mTOR/autophagy pathway in ApoE<sup>-/-</sup> mice / Wang Z., Guo J., Han X. [et al.]. // *Cell & bioscience*. - 2019. - № 1 (9). - Текст: непосредственный.
287. Metformin treatment does not affect the risk of ruptured abdominal aortic aneurysms / Kristensen K. L., Pottegård A., Hallas J. [et al.]. // *Journal of vascular surgery*. - 2017. - № 3 (66). - P. 768-774.e2. - Текст: непосредственный.
288. Metformin treatment status and abdominal aortic aneurysm disease progression / Fujimura N., Xiong J., Kettler E.B. [et al.]. // *Journal of vascular surgery*. - 2016. - № 1 (64). - P. 46-54.e8. - Текст: непосредственный.
289. Michelena H. I. The Congenital Bicuspid Aortic Valve Condition in 2020 / Michelena H. I., Enriquez-Sarano M. // *Progress in Cardiovascular Diseases*. - 2020. - № 4 (63). - P. 397. - Текст: непосредственный.
290. Microfibril-associated glycoprotein 2 (MAGP2) loss of function has pleiotropic effects in vivo / Combs M.D., Knutsen R.H., Broekelmann T.J. [и др.]. // *The Journal of biological chemistry*. - 2013. - № 40 (288). - P. 28869–28880. - Текст: непосредственный.
291. Milewicz D. M. Therapeutics Targeting Drivers of Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections: Insights from Predisposing Genes and Mouse Models / Milewicz D. M., Prakash S. K., Ramirez F. // *Annual review of medicine*. - 2017. - № 68. - P. 51–67. - Текст: непосредственный.
292. MiR-30c-5p regulates adventitial progenitor cells differentiation to vascular smooth muscle cells through targeting OPG / Zhang Q., Chen T., Zhang Y. [et al.]. // *Stem cell research & therapy*. - 2021. - № 1 (12). - Текст: непосредственный.
293. Misdiagnosis of aortic dissection: experience of 361 patients / Zhan S., Hong S., Shan-Shan L. [et al.]. // *Journal of clinical hypertension*. - 2012. - № 4 (14). - P. 256–260. - Текст: непосредственный.
294. Moderate Aortic Stenosis: What is it and When Should We Intervene? / Badiani S., Bhattacharyya S., Aziminia N. [et al.]. // *Interventional Cardiology Review*. - 2021. - № 16. - Текст: непосредственный.
295. Molecular mechanisms underlying the onset of degenerative aortic valve disease / Hakuno D., Kimura N., Yoshioka M., Fukuda K. // *Journal of Molecular Medicine*. -

2009. - № 1 (87). - P. 17–24. - Текст: непосредственный.

296. Monzack E. L. Efficacy of simvastatin treatment of valvular interstitial cells varies with the extracellular environment / Monzack E. L., Gu X., Masters K. S. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2009. - № 2 (29). - P. 246–253. - Текст: непосредственный.

297. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins / Sukhija R., Aronow W.S., Sandhu R. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 2006. - № 2 (97). - P. 279–280. - Текст: непосредственный.

298. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance / Goldstein S. A., Evangelista A., Abbara S. [et al.]. // *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. - 2015. - № 2 (28). - P. 119–182. - Текст: непосредственный.

299. Multi-Omics Approaches to Define Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis / Blaser M. C., Kraler S., Lüscher T.F., Aikawa E. // *Circulation research*. - 2021. - № 9 (128). - P. 1371–1397. - Текст: непосредственный.

300. Multiplane transesophageal echocardiography: image orientation, examination technique, anatomic correlations, and clinical applications / Seward J.B., Khandheria B.K., Freeman W.K. [et al.]. // *Mayo Clinic proceedings*. - 1993. - № 6 (68). - P. 523–551. - Текст: непосредственный.

301. Multiple biomarker panel to screen for severe aortic stenosis: Results from the CASABLANCA study / Elmariah S., McCarthy C., Ibrahim N. [et al.]. // *Open Heart*. - 2018. - № 2 (5). - Текст: непосредственный.

302. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease / Garg V., Muth A.N., Ransom J.F. [et al.]. // *Nature*. - 2005. - № 7056 (437). - P. 270–274. - Текст: непосредственный.

303. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in

- severe aortic stenosis / Bergler-Klein J., Klaar U., Heger M. [et al.]. // *Circulation*. - 2004. - № 19 (109). - P. 2302–2308. - Текст: непосредственный.
304. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve / Davies R.R., Kaple R.K., Mandapati D. [et al.]. // *The Annals of thoracic surgery*. - 2007. - № 4 (83). - P. 1338–1344. - Текст: непосредственный.
305. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community / Michelena H.I., Desjardins V.A., Avierinos J.F. [et al.]. // *Circulation*. - 2008. - № 21 (117). - P. 2776–2784. - Текст: непосредственный.
306. Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms / Zafar M.A., Chen J.F., Wu J. [et al.]. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2021. - № 2 (161). - P. 498-511.e1. - Текст: непосредственный.
307. Natural history of very severe aortic stenosis / Rosenhek R., Zilberszac R., Schemper M. [et al.]. // *Circulation*. - 2010. - № 1 (121). - P. 151–156. - Текст: непосредственный.
308. Nemir M. Functional role of Notch signaling in the developing and postnatal heart / Nemir M., Pedrazzini T. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 2008. - V. 45. - № 4. - P. 495–504. - Текст: непосредственный.
309. Neumayer A.C. Prospective Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Safety and Efficacy Study of Metformin as add-on Therapy in Non-diabetic Patients With Abdominal Aortic Aneurysm (MetAAA Study) / Neumayer A.C. - URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03507413> (дата обращения: 29.08.2023). - Текст: электронный.
310. New Candidates for Biomarkers and Drug Targets of Ischemic Stroke-A First Dynamic LC-MS Human Serum Proteomic Study / Turek-jakubowska A., Dębski J., Jakubowski M. [et al.]. // *Journal of clinical medicine*. - 2022. - № 2 (11). - Текст: непосредственный.
311. New Strategies for the Prevention and Treatment of Systemic and Local Bone Loss; from Pathophysiology to Clinical Application / Fassio A., Rossini M., Viapiana O. [et al.]. // *Current pharmaceutical design*. - 2017. - № 41 (23). - P. 6241–6250. -

Текст: непосредственный.

312. Nigam V. Notch1 represses osteogenic pathways in aortic valve cells / Nigam V., Srivastava D. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 2009. - № 6 (47). - P. 828–834. - Текст: непосредственный.

313. Nitric oxide prevents aortic valve calcification by S-nitrosylation of USP9X to activate NOTCH signaling / Majumdar U., Manivannan S., Basu M. [et al.]. // *Science advances*. - 2021. - № 6 (7). - Текст: непосредственный.

314. Noncanonical Notch signals have opposing roles during cardiac development / Miyamoto M., Andersen P., Sulistio E. [et al.]. // *Biochemical and biophysical research communications*. - 2021. - № 577. - P. 12–16. - Текст: непосредственный.

315. Non-invasive Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm Clinical Trial (N-TA(3)CT): Design of a Phase IIb, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial of doxycycline for the reduction of growth of small abdominal aortic aneurysm / Baxter B.T., Matsumura J., Curci J. [et al.]. // *Contemporary clinical trials*. - 2016. - № 48. - P. 91–98. - Текст: непосредственный.

316. Nonsyndromic genetic predisposition to aortic dissection: a newly recognized, diagnosable, and preventable occurrence in families / Hasham S. N., Lewin M.R., Tran V.T. [et al.]. // *Annals of emergency medicine*. - 2004. - № 1 (43). - P. 79–82. - Текст: непосредственный.

317. Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Outcomes With Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Aneurysm / Sherrah A.G., Andvik S., van der Linde D. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2016. - № 6 (67). - P. 618–626. - Текст: непосредственный.

318. Notch and TLR signaling coordinate monocyte cell fate and inflammation / Gamrekelashvili J., Kapanadze T., Sablotny S. [et al.]. // *eLife*. - 2020. - № 9. - P. 1–19. - Текст: непосредственный.

319. NOTCH Signaling in Aortic Valve Development and Calcific Aortic Valve Disease / Wang Y., Fang Y., Lu P. [et al.]. // *Frontiers in cardiovascular medicine*. - 2021. - № 8. - Текст: непосредственный.

320. Notch1 haploinsufficiency causes ascending aortic aneurysms in mice / Koenig S.



N., LaHaye S., Feller J.D. [et al.]. // JCI insight. - 2017. - № 21 (2). - Текст: непосредственный.

321. Notch1 mutation leads to valvular calcification through enhanced myofibroblast mechanotransduction / Chen J., Ryzhova L.M., Sewell-Loftin M.K. [et al.]. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2015. - Текст: непосредственный.

322. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling / McBride K. L., Riley M.F., Zender G.A. [et al.]. // Human Molecular Genetics. - 2008. - № 18 (17). - P. 2886–2893. - Текст: непосредственный.

323. Notch-dependent EMT is attenuated in patients with aortic aneurysm and bicuspid aortic valve / Kostina A.S., Uspensky V.E., Irtyuga O.B. [et al.]. // Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. - 2016. - № 4 (1862). - P. 733–740. - Текст: непосредственный.

324. Notredame C. T-Coffee: A novel method for fast and accurate multiple sequence alignment / Notredame C., Higgins D. G., Heringa J. // Journal of molecular biology. - 2000. - № 1 (302). - P. 205–217. - Текст: непосредственный.

325. Novel mechanisms for osteogenic differentiation of human aortic valve interstitial cells / Wang Y., Xiao X., Zhou T. [et al.]. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. - 2020. - № 5 (159). - P. 1742-1753.e7. - Текст: непосредственный.

326. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve / Mohamed S.A., Aherrahrou Z., Liptau H. [et al.]. // Biochemical and biophysical research communications. - 2006. - № 4 (345). - P. 1460–1465. - Текст: непосредственный.

327. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms / McKellar S.H., Tester D.J., Yagubyan M. [et al.]. // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2007. - № 2 (134). - P. 290–296. - Текст: непосредственный.

328. O'Brien K. D. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: A disease process comes of age (and a good deal more) / O'Brien K. D. // Arteriosclerosis, Thrombosis,

- and Vascular Biology. - 2006. - № 8 (26). - P. 1721–1728. - Текст: непосредственный.
329. O'Malley C.D. Andreas Vesalius of Brussels: 1514-1564. / O'Malley C.D. // Berkeley, CA, University of California Press, 1964. - Текст: непосредственный.
330. Ohukainen P. Cellular Mechanisms of Valvular Thickening in Early and Intermediate Calcific Aortic Valve Disease / Ohukainen P., Ruskoaho H., Rysa J. // Current cardiology reviews. - 2018. - № 4 (14). - P. 264–271. - Текст: непосредственный.
331. Oliver G. W. Zymography, Casein Zymography, and Reverse Zymography: Activity Assays for Proteases and their Inhibitors / Oliver G. W., Stetler-Stevenson W. G., Kleiner D. E. // Proteolytic Enzymes. - P. 63–76. - URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-59816-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-59816-6_5) (дата обращения: 26.03.2023). - Текст: электронный.
332. Osteoprotegerin and Myocardial Fibrosis in Patients with Aortic Stenosis / Loudon B. L. [et al.]. // Scientific reports. - 2018. - № 1 (8). - Текст: непосредственный.
333. Osteoprotegerin Assessment Improves Prediction of Mortality in Stroke Patients / Wajda J., Świat M., Owczarek A.J. [et al.]. // Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. - 2019. - № 5 (28). - P. 1160–1167. - Текст: непосредственный.
334. Osteoprotegerin Inhibits Aortic Valve Calcification and Preserves Valve Function in Hypercholesterolemic Mice / Weiss R.M., Lund D.D., Chu Y. [et al.]. // PLoS ONE. - 2013. - № 6 (8). - Текст: непосредственный.
335. Osteoprotegerin is associated with aneurysm diameter and proteolysis in abdominal aortic aneurysm disease / Koole D., Hurks R., Schoneveld A. [et al.]. // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. - 2012. - № 6 (32). - P. 1497–1504. - Текст: непосредственный.
336. Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes / Blázquez-Medela A.M., García-Ortiz L., Gómez-Marcos M.A. [et al.]. // European Journal of Clinical Investigation. - 2012. - № 5 (42). - P. 548–556. - Текст: непосредственный.

337. Otto C. M. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction / Otto C. M., Prendergast B. // *The New England journal of medicine*. - 2014. - № 8 (371). - P. 744–756. - Текст: непосредственный.
338. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography / Tribouilloy C., Lévy F., Rusinaru D. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2009. - № 20 (53). - P. 1865–1873. - Текст: непосредственный.
339. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves / Tzemos N., Therrien J., Yip J. [et al.]. // *JAMA*. - 2008. - № 11 (300). - P. 1317–1325. - Текст: непосредственный.
340. Outcomes in asymptomatic, severe aortic stenosis / Kvaslerud A. B., Santic K., Hussain A.I. [et al.]. // *PLoS ONE*. - 2021. - № 4 (16). - Текст: непосредственный.
341. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics / Lancellotti P., Magne J., Dulgheru R. [et al.]. // *JAMA cardiology*. - 2018. - № 11 (3). - P. 1060–1068. - Текст: непосредственный.
342. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment / Fougères E., Tribouilloy C., Monchi M. [et al.]. // *European heart journal*. - 2012. - № 19 (33). - P. 2426–2433.
343. Oxidative stress in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm: protective role of statin and angiotensin II type 1 receptor blocker / Ejiri J., Inoue N., Tsukube T. [et al.]. // *Cardiovascular research*. - 2003. - № 4 (59). - P. 988–996. - Текст: непосредственный.
344. Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: implications for lipid-induced bone loss / Graham L. S., Parhami F., Tintut Y. [et al.]. // *Clinical immunology*. - 2009. - № 2 (133). - P. 265–275. - Текст: непосредственный.
345. Partitioning the heart: mechanisms of cardiac septation and valve development / Lin C.J., Lin C.Y., Chen C.H. [et al.]. // *Development*. - 2012. - № 18 (139). - P. 3277–3299. - Текст: непосредственный.
346. Pawade T. A. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key / Pawade T. A., Newby D. E., Dweck M. R. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2015. - № 5 (66). - P. 561–577. - Текст: непосредственный.

347. Performant Mutation Identification Using Targeted Next-Generation Sequencing of 14 Thoracic Aortic Aneurysm Genes / Proost D., Vandeweyer G., Meester J.A. [et al.]. // *Human mutation*. - 2015. - № 8 (36). - P. 808–814. - Текст: непосредственный.
348. Perloff J. K. The Howard Gilman Foundation Lecture. Where have we come from and where are we going? Valve management past, present and future / Perloff J. K. // *Advances in cardiology*. - 2004. - № 41. - P. 1–8. - Текст: непосредственный.
349. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome / Rossi-Foulkes R., Roman M.J., Rosen S.E. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 1999. - № 9 (83). - P. 1364–1368. - Текст: непосредственный.
350. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD / Smith E.R., Ford M.L., Tomlinson L.A. [et al.]. // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. - 2012. - № 5 (27). - P. 1957–1966. - Текст: непосредственный.
351. Pioglitazone attenuates progression of aortic valve calcification via down-regulating receptor for advanced glycation end products / Li F., Cai Z., Chen F. [et al.]. // *Basic research in cardiology*. - 2012. - № 6 (107). - Текст: непосредственный.
352. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke / Weikert C., Stefan N., Schulze M.B. [et al.]. // *Circulation*. - 2008. - № 24 (118). - P. 2555–2562. - Текст: непосредственный.
353. Platelet Inhibitors Reduce Rupture in a Mouse Model of Established Abdominal Aortic Aneurysm / Owens A.P., Edwards T.L, Antoniak S. [et al.]. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2015. - № 9 (35). - P. 2032–2041. - Текст: непосредственный.
354. Predictors of Mortality and Symptomatic Outcome of Patients With Low-Flow Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement / Mangner N., Stachel G., Woitek F. [et al.]. // *Journal of the American Heart Association*. - 2018. - № 8 (7). - Текст: непосредственный.
355. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis / Rosenhek R.,

- Binder T., Porenta G. [et al.]. // *The New England journal of medicine*. - 2000. - № 9 (343). - P. 611–617. - Текст: непосредственный.
356. Preoperative treatment with doxycycline reduces aortic wall expression and activation of matrix metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms / Curci J.A., Mao D., Bohner D.G. [et al.]. // *Journal of Vascular Surgery*. - 2000. - № 2 (31). - P. 325–342. - Текст: непосредственный.
357. Prevalence of Metabolic Syndrome Components in a Population of Bank Employees from St. Petersburg, Russia / Konradi A.O., Rotar O.P., Korostovtseva L.S. [et al.]. // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. - 2011. - V. 9. - № 5. - P. 337–343. - Текст: непосредственный.
358. Prognosis and risk factors for cardiac valve calcification in Chinese end-stage kidney disease patients on combination therapy with hemodialysis and hemodiafiltration / Xiong J., Chen X.M., Liang C.T. [et al.]. // *Renal failure*. - 2022. - № 1 (44). - P. 224–232. - Текст: непосредственный.
359. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis / Cioffi G., Faggiano P., Vizzardi E. [et al.]. // *Heart (British Cardiac Society)*. - 2011. - № 4 (97). - P. 301–307. - Текст: непосредственный.
360. Prognostic Implications of Bicuspid and Tricuspid Aortic Valve Phenotype on Progression of Moderate Aortic Stenosis and Ascending Aorta Dilatation / Chew N.W. S., Phua K., Ho Y.J. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 2021. - № 161. - P. 76–83. - Текст: непосредственный.
361. Prognostic Implications of Raphe in Bicuspid Aortic Valve Anatomy / Kong W.K., Delgado V., Poh K.K. [et al.]. // *JAMA cardiology*. - 2017. - № 3 (2). - P. 285–292. - Текст: непосредственный.
362. Prognostic significance of arterial stiffness and osteoprotegerin in patients with stable coronary artery disease / Siasos G., Oikonomou E., Maniatis K. [et al.]. // *European Journal of Clinical Investigation*. - 2018. - № 3 (48). - P. e12890. - Текст: непосредственный.
363. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease / Azevedo

C.F., Nigri M., Higuchi M.L. [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. - 2010. - № 4 (56). - P. 278–287. - Текст: непосредственный.

364. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome / Roman M.J., Rosen S.E., Kramer-Fox R., Devereux R.B. // Journal of the American College of Cardiology. - 1993. - № 5 (22). - P. 1470–1476. - Текст: непосредственный.

365. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome / Shores J., Berger K.R., Murphy E.A., Pyeritz R.E. // The New England journal of medicine. - 1994. - № 19 (330). - P. 1335–1341. - Текст: непосредственный.

366. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients - the COFRASA study / Hekimian G., Boutten A., Flamant M. [et al.]. // European heart journal. - 2013. - № 25 (34). - P. 1915–1922. - Текст: непосредственный.

367. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis / Jian B., Narula N., Li Q.Y. [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. - 2003. - № 2 (75). - P. 457–465. - Текст: непосредственный.

368. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression / Satta J., Melkko J., Pöllänen R. [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. - 2002. - № 1 (39). - P. 96–101. - Текст: непосредственный.

369. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: Report of a prospective (Phase II) multicenter study / Baxter B.T., Pearce W.H., Waltke E.A. [et al.]. // Journal of Vascular Surgery. - 2002. - № 1 (36). - P. 1–12. - Текст: непосредственный.

370. Raddatz M. A. Notch1 suppression by microRNA-34a: a new mechanism of calcific aortic valve disease / Raddatz M. A., Roest M. J. Vander, Merryman W. D. // Cardiovascular research. - 2020. - № 5 (116). - P. 871–873. - Текст: непосредственный.

371. RANK/RANKL/OPG Axis in Multiple Sclerosis: The Contribution of Placenta /

Passaponti S., Ermini L., Acconci G. [et al.]. // *Cells*. - 2022. - № 8 (11). - P. 1357. - Текст: непосредственный.

372. RANK/RANKL/OPG Signaling in the Brain: A Systematic Review of the Literature / Glasnović A., O'Mara N., Kovačić N. [et al.]. // *Frontiers in neurology*. - 2020. - № 11. - Текст: непосредственный.

373. RANK/RANKL/OPG system in the intervertebral disc / Takegami N., Akeda K., Yamada J. [et al.]. // *Arthritis research & therapy*. - 2017. - № 1 (19). - Текст: непосредственный.

374. RANKL system in vascular and valve calcification with aging / Kawakami R., Nakagami H., Noma T. [et al.]. // *Inflammation and regeneration*. - 2016. - № 1 (36). - Текст: непосредственный.

375. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling / Tobeiha M., Moghadasian M.H., Amin N., Jafarnejad S. // *BioMed research international*. - 2020. - № 2020. - Текст: непосредственный.

376. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. / Kaden J. J., Bickelhaupt S., Grobholz R. [et al.]. // *Journal of molecular and cellular cardiology*. - 2004. - № 1 (36). - P. 57–66. - Текст: непосредственный.

377. Recognition of EGF-like domains by the Notch-modifying O-fucosyltransferase POFUT1 / Li Z., Han K., Pak J.E. [et al.]. // *Nature chemical biology*. - 2017. - № 7 (13). - P. 757–763. - Текст: непосредственный.

378. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. [et al.]. // *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. - 2015. - № 3 (16). - P. 233–271. - Текст: непосредственный.

379. Reduced Fetuin A Serum Level is Associated with Faster Stenosis Progression and Increased Valvular Calcification in Elderly Patients with Aortic Stenosis / Mohty D., Côté N., Pibarot P. [et al.]. // *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. - 2011. - № 08 (02). - Текст: непосредственный.

380. Refining molecular pathways leading to calcific aortic valve stenosis by studying gene expression profile of normal and calcified stenotic human aortic valves / Bossé Y., Miqdad A., Fournier D. [et al.]. // *Circulation. Cardiovascular genetics*. - 2009. - № 5 (2). - P. 489–498. - Текст: непосредственный.
381. Relationship of Platelet Counts and Inflammatory Markers to 30-Day Mortality Risk in Patients with Acute Type A Aortic Dissection / Chen Y., Zhang H., Peng Y. [et al.]. // *BioMed research international*. - 2020. - № 2020. - Текст: непосредственный.
382. Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis / Molkenin J.D., Lin Q., Duncan S.A. [et al.]. // *Genes & development*. - 1997. - № 8 (11). - P. 1061–1072. - Текст: непосредственный.
383. Resting heart rate as a predictor of aortic valve stenosis progression / Oliveira Moraes A.B. De, Stähli B.E., Arsenault B.J. [et al.]. // *International journal of cardiology*. - 2016.- № 204. - P. 149–151. - Текст: непосредственный.
384. Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta / Kim J. B., Spotnitz M., Lindsay M.E. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2016. - № 11 (68). - P. 1209–1219. - Текст: непосредственный.
385. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta / Oliver J. M., Alonso-Gonzalez R., Gonzalez A.E. [et al.]. // *The American journal of cardiology*. - 2009. - № 7 (104). - P. 1001–1006. - Текст: непосредственный.
386. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation / Girdauskas E., Disha K., Raisin H.H. [et al.]. // *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. - 2012. - № 5 (42). - P. 832–838. - Текст: непосредственный.
387. Risk reduction and pharmacological strategies to prevent progression of aortic aneurysms / Weininger G., Chan S.M., Zafar M. [et al.]. // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. - 2021. - № 7 (19). - Текст: непосредственный.
388. Role of lipoprotein (a) and LPA KIV2 repeat polymorphism in bicuspid aortic valve stenosis and calcification: a proof of concept study / Sticchi E., Giusti B.,



- Cordisco A. [et al.]. // *Internal and emergency medicine*. - 2019. - № 1 (14). - P. 45–50. - Текст: непосредственный.
389. Saleh Q. W. Individualized prediction of risk of ascending aortic syndromes / Saleh Q. W., Diederichsen A. C. P., Lindholt J. S. // *PLoS ONE*. - 2022. - № 6 (17). - Текст: непосредственный.
390. Salvianolate Ameliorates Osteopenia and Improves Bone Quality in Prednisone-Treated Rheumatoid Arthritis Rats by Regulating RANKL/RANK/OPG Signaling / Gao X., Wu Q., Zhang X. [et al.]. // *Frontiers in pharmacology*. - 2021. - № 12. - Текст: непосредственный.
391. Scikit-learn: Machine Learning in Python / Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A. [et al.]. // *Journal of Machine Learning Research*. - 2011. - № 12. - P. 2825–2830. - Текст: непосредственный.
392. Sequential Ligand-Dependent Notch Signaling Activation Regulates Valve Primordium Formation and Morphogenesis / MacGrogan D., D'Amato G., Travisano S. [et al.]. // *Circulation Research*. - 2016. - № 10 (118). - P. 1480–1497. - Текст: непосредственный.
393. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis / Kapelouzou A., Tsourelis L., Kaklamanis L. [et al.]. // *Global cardiology science & practice*. - 2015. - № 4 (2015). - Текст: непосредственный.
394. Serum fetuin-A is associated with the components of MIAC(malnutrition, inflammation, atherosclerosis, calcification) syndrome in different stages of chronic kidney disease / Mutluay R., Konca Değertekin C., Işıktaş Sayılar E. [et al.]. // *Turkish journal of medical sciences*. - 2019. - № 1 (49). - P. 327–335. - Текст: непосредственный.
395. Serum RANKL levels in Chinese patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis / Ni F., Peng Y., Peng X. [et al.]. // *Journal of orthopaedic surgery and research*. - 2021. - № 1 (16). - Текст: непосредственный.
396. Sevinc C. The relationship between calcification inhibitor levels in chronic kidney disease and the development of atherosclerosis / Sevinc C., Yilmaz G., Ustundag S. // *Renal failure*. - 2021. - № 1 (43). - P. 1349–1358. - Текст: непосредственный.

397. Sex differences in bicuspid aortic valve disease / Kong W.K.F, Bax J.J., Michelena H.I., Delgado V. // *Progress in Cardiovascular Diseases*. - 2020. - № 4 (63). - P. 452–456. - Текст: непосредственный.
398. Sex-Differences in Aortic Stenosis: Mechanistic Insights and Clinical Implications / Matilla L., Garaikoetxea M., Arrieta V. [et al.]. // *Frontiers in cardiovascular medicine*. - 2022. - № 9. - Текст: непосредственный.
399. Shah S. Y. Bicuspid aortic valve: Basics and beyond / Shah S. Y., Higgins A., Desai M. Y. // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. - 2018. - № 10 (85). - P. 779–784. - Текст: непосредственный.
400. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? / Borger M. A., Preston M., Ivanov J. [et al.]. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2004. - № 5 (128). - P. 677–683. - Текст: непосредственный.
401. Sievers H. H. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens / Sievers H. H., Schmidtke C. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2007. - № 5 (133). - P. 1226–1233. - Текст: непосредственный.
402. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction / Zhang Q., Wang L., Wang S. [et al.]. // *Signal transduction and targeted therapy*. - 2022. - № 1 (7). - Текст: непосредственный.
403. Simvastatin attenuates the activity of matrix metalloprotease-9 in aneurysmal aortic tissue / Evans J., Powell J.T., Schwalbe E. [et al.]. // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. - 2007. - № 3 (34). - P. 302–303. - Текст: непосредственный.
404. Siu S. C. Bicuspid Aortic Valve Disease / Siu S. C., Silversides C. K. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2010. - V. 55. - № 25. - P. 2789–2800. - Текст: непосредственный.
405. SMART: a web-based tool for the study of genetically mobile domains / Schultz J., Copley R.R., Doerks T. [et al.]. // *Nucleic acids research*. - 2000. - № 1 (28). - P. 231–234. - Текст: непосредственный.

406. SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique / Chawla N.V., Bowyer K.W., Hall L.O. [et al.]. // *Journal of Artificial Intelligence Research*. - 2002. - № 16. - P. 321–357. - Текст: непосредственный.
407. Soluble guanylyl cyclase activation by HMR-1766 (ataciguat) in cells exposed to oxidative stress / Zhou Z., Pyriochou A., Kotanidou A. [et al.]. // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. - 2008. - № 4 (295). - Текст: непосредственный.
408. Speaking a common language: Introduction to a standard terminology for the bicuspid aortic valve and its aortopathy / Michelena H.I., Della Corte A., Evangelista A. [et al.]. // *Progress in cardiovascular diseases*. - 2020. - № 4 (63). - P. 419–424. - Текст: непосредственный.
409. Statin therapy reduces growth of abdominal aortic aneurysms / Karrowni W., Dughman S., Hajj G.P. [et al.]. // *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*. - 2011. - № 8 (59). - P. 1239–1243. - Текст: непосредственный.
410. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth / Schouten O., van Laanen J.H., Boersma E. [et al.]. // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. - 2006. - № 1 (32). - P. 21–26. - Текст: непосредственный.
411. Statins block calcific nodule formation of valvular interstitial cells by inhibiting  $\alpha$ -smooth muscle actin expression / Benton J.A., Kern H.B., Leinwand L.A. [et al.]. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2009. - Текст: непосредственный.
412. Straight deep hypothermic circulatory arrest for cerebral protection during aortic arch surgery: Safe and effective / Ziganshin B.A., Rajbanshi B.G., Tranquilli M. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2014. - № 3 (148). - P. 888–900. - Текст: непосредственный.
413. Structural biology. Structural basis for Notch1 engagement of Delta-like 4 / Luca V. C., Jude K.M., Pierce N.W. [et al.]. // *Science*. - 2015. - № 6224 (347). - P. 847–853. - Текст: непосредственный.

414. Study of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand system association with inflammation and atherosclerosis in systemic sclerosis / Gamal R.M., Gamal W.M., Ghandour A.M. [et al.]. // *Immunological Investigations*. - 2018. - № 3 (47). - P. 241–250. - Текст: непосредственный.
415. Systemic and local levels of fetuin-a in calcified mitral valves of rheumatic heart disease / Mukhopadhyay S., Pandit B.N., Saran R.K. [et al.]. // *The Journal of heart valve disease*. - 2014. - № 23(1). - P. 55-65. - Текст: непосредственный.
416. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves / Wallby L., Janerot-Sjöberg B., Steffensen T., Broqvist M. // *Heart*. - 2002. - № 4 (88). - P. 348–351. - Текст: непосредственный.
417. Targeting Cadherin-11 Prevents Notch1-Mediated Calcific Aortic Valve Disease / Clark C.R., Bowler M.A, Snider J.C., Merryman W.D. // *Circulation*. - 2017. - № 24 (135). - P. 2448–2450. - Текст: непосредственный.
418. Tenascin-C promotes chronic pressure overload-induced cardiac dysfunction, hypertrophy and myocardial fibrosis / Podesser B.K., Kreibich M., Dzilic E. [et al.]. // *Journal of hypertension*. - 2018. - № 4 (36). - P. 847–856. - Текст: непосредственный.
419. TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ) Signaling Protects the Thoracic and Abdominal Aorta From Angiotensin II-Induced Pathology by Distinct Mechanisms / Angelov S.N., Hu J.H., Wei H. [et al.]. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2017. - № 11 (37). - P. 2102–2113. - Текст: непосредственный.
420. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version / Borger M. A., Fedak P.W.M, Stephens E.H. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2018. - № 2 (156). - P. e41–e74. - Текст: непосредственный.
421. The bicuspid aortic valve / Braverman A., Güven H., Beardslee M.A. [et al.]. // *Current problems in cardiology*. - 2005. - № 9 (30). - P. 470–522. - Текст: непосредственный.
422. The cross-talk between matrix metalloproteinase-9, RANKL/OPG system and cardiovascular risk factors in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis

/ Sabry M., Mostafa S., Kamar S. [et al.]. // PloS one. - 2021. - № 10 (16). - Текст: непосредственный.

423. The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis / Gao L., Mao Q., Wen D. [et al.]. // Acta paediatrica. - 2011. - № 9 (100). - Текст: непосредственный.

424. The effect of ticagrelor on growth of small abdominal aortic aneurysms-a randomized controlled trial / Wanhainen A., Mani K., Kullberg J. [et al.]. // Cardiovascular research. - 2020. - № 2 (116). - P. 450–456. - Текст: непосредственный.

425. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø Study / Enevold G.W., Schirmer H., Heggelund G. [et al.]. // Heart. - 2013. - № 6 (99). - P. 396–400. - Текст: непосредственный.

426. The expression levels of MicroRNA-146a, RANKL and OPG after non-surgical periodontal treatment / Sattari M., Taheri R.A., ArefNezhad R., Motedayyen H. // BMC oral health. - 2021. - № 1 (21). - Текст: непосредственный.

427. The Genetics of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissection: A Clinical Perspective / Ostberg N.P., Zafar M.A., Ziganshin B.A., Elefteriades J.A. // Biomolecules. - 2020. - № 2 (10). - Текст: непосредственный.

428. The living aortic valve: From molecules to function / Chester A.H., El-Hamamsy I., Butcher J.T. [et al.]. // Global cardiology science & practice. - 2014. - № 1 (2014). - P. 11. - Текст: непосредственный.

429. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease / Zhang Y., Xin L., Xiang M. [et al.]. // Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. - 2022. - № 145. - Текст: непосредственный.

430. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets - PubMed / Angelini A., Ho S.Y., Anderson R.H. [et al.]. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2770318/> (дата обращения: 28.02.2022). - Текст: электронный.

431. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve / Mills P., Leech G.,

Davies M. [et al.]. // *British heart journal*. - 1978. - № 9 (40). - P. 951–957. - Текст: непосредственный.

432. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus / Keramati A. R., Sadeghpour A., Farahani M.M. [et al.]. // *BMC medical genetics*. - 2010. - № 1 (11). - Текст: непосредственный.

433. The Notch ligand Delta-like 1 is elevated and associated with mortality in patients with symptomatic aortic stenosis / Abraityte A., Gullestad L., Askevold E.T [et al.]. // *International journal of cardiology*. - 2015. - № 180. - P. 18-20. - Текст: непосредственный.

434. The Protein Data Bank / Berman H. M., Westbrook J., Feng Z. [et al.]. // *Nucleic acids research*. - 2000. - № 1 (28). - P. 235–242. - Текст: непосредственный.

435. The relationship between BSP mRNA expression and 25(OH)D/OPG in peripheral blood of newly diagnosed T2DM patients with different bone mass / Fan S., Wang Z., Li Q. [et al.]. // *Endokrynologia Polska*. - 2020. - № 2 (71). - P. 160–167. - Текст: непосредственный.

436. The role of osteoprotegerin in the development, progression and management of abdominal aortic aneurysms / Migacz M., Janoska-Gawrońska A., Holecki M., Chudek J. // *Open Medicine*. - 2020. - № 1 (15). - P. 457. - Текст: непосредственный.

437. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification / Schäfer C., Heiss A., Schwarz A. [et al.]. // *The Journal of clinical investigation*. - 2003. - № 3 (112). - P. 357–366. - Текст: непосредственный.

438. Therapeutic inhibition of microRNA-34a ameliorates aortic valve calcification via modulation of Notch1-Runx2 signalling / Toshima T., Watanabe T., Narumi T. [et al.]. // *Cardiovascular research*. - 2020. - № 5 (116). - P. 983–994. - Текст: непосредственный.

439. Thoracic aortic aneurysm and dissection / Goldfinger J. Z., Halperin J.L., Marin M.L. [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2014. - № 16 (64). - P. 1725–1739. - Текст: непосредственный.

440. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved

- outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002 / Olsson C., Thelin S., Ståhle E. [et al.]. // *Circulation*. - 2006. - № 24 (114). - P. 2611–2618. - Текст: непосредственный.
441. Thoracic Aortic Aneurysms - Diagnosis and Treatment Strategies / Fiorucci B., Banafsche R., Jerkku T. [et al.]. // *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. - 2019. - № 3 (144). - P. 146–151. - Текст: непосредственный.
442. Thoracic aortic aneurysms / Estrera A.L., Miller C.C., Azizzadeh A., Safi H.J. // *Acta chirurgica Belgica*. - 2006. - № 3 (106). - P. 307–316. - Текст: непосредственный.
443. Tissue and plasma proteomic profiling indicates AHSG as a potential biomarker for ascending thoracic aortic aneurysms / Kazamia R., Keravnou A., Moushi A. [et al.]. // *BMC cardiovascular disorders*. - 2023. - № 1 (23). - Текст: непосредственный.
444. Towler D. A. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease / Towler D. A. // *Circulation research*. 2013. № 2 (113). - P. 198–208. - Текст: непосредственный.
445. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis / Makkar R. R., Fontana G.P., Jilaihawi H. [et al.]. // *The New England journal of medicine*. - 2012. - № 18 (366). - P. 1696–1704. - Текст: непосредственный.
446. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol / Ray K.K., Wright R.S., Kallend D. [et al.]. // *The New England journal of medicine*. - 2020. - № 16 (382). - P. 1507–1519. - Текст: непосредственный.
447. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement / Kodali S. K., Williams M.R., Smith C.R. [et al.]. // *The New England journal of medicine*. - 2012. - № 18 (366). - P. 1686–1695. - Текст: непосредственный.
448. UniProt: a hub for protein information // *Nucleic acids research*. - 2015. - № 43. - P. D204–D212. - Текст: непосредственный.
449. Unosson J. Metformin for AAA Growth Inhibition, a Randomized Controlled Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 [cited 2021 Jan 4]. Report No.: NCT04224051. [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04224051>.
450. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with increased

growth rate of abdominal aortic aneurysms / Sweeting M.J., Thompson S.G., Brown L.C. [et al.]. // *Journal of vascular surgery*. - 2010. - № 1 (52). - P. 1–4. - Текст: непосредственный.

451. Values of osteoprotegerin in aortic valve tissue in patients with significant aortic stenosis depend on the existence of concomitant coronary artery disease / Fojt R., Pirk J., Kamenický P. [et al.]. // *Cardiovascular Pathology*. - 2016. - № 3 (25). - P. 181–184. - Текст: непосредственный.

452. Variants in cardiac GATA genes associated with bicuspid aortic valve / Alonso-Montes C., Martín M., Martínez-Arias L. [et al.]. // *European journal of clinical investigation*. - 2018. - № 12 (48). - Текст: непосредственный.

453. Variants in the NOTCH1 Gene in Patients with Aortic Coarctation / Smolina N., Tatarinova T., Smolina N. [et al.]. // *Congenital Heart Disease*. - 2014. - № 5 (9). - P. 391–396. - Текст: непосредственный.

454. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation / Fedak P. W. M., de Sa M.P., Verma S. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2003. - № 3 (126). - P. 797–805. - Текст: непосредственный.

455. Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms / Lu H., Du W., Ren L. [et al.]. // *Journal of the American Heart Association*. - 2021. - № 24 (10). - Текст: непосредственный.

456. Vascular surgical society of great britain and ireland: non-steroidal anti-inflammatory drugs to treat abdominal aortic aneurysm / Franklin I.J., Walton L.J., Brown L. [et al.]. // *The British journal of surgery*. - 1999. - № 5 (86). - P. 707–707. - Текст: непосредственный.

457. Vaslef S. N. Early descriptions of aortic valve stenosis / Vaslef S. N., Roberts W. C. // *American heart journal*. - 1993. - № 5 Pt 1 (125). - P. 1465–1474. - Текст: непосредственный.

458. Verma S. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve / Verma S., Siu S. C. // *New England Journal of Medicine*. - 2014. - № 20 (370). - P. 1920–1929. - Текст: непосредственный.



459. Verstraeten A. Aetiology and management of hereditary aortopathy / Verstraeten A., Luuyckx I., Loeys B. // *Nature reviews. Cardiology*. - 2017. - № 4 (14). - P. 197–208. - Текст: непосредственный.
460. Villa-Bellosta R. New insights into endogenous mechanisms of protection against arterial calcification / Villa-Bellosta R. // *Atherosclerosis*. - 2020. - № 306. - P. 68–74. - Текст: непосредственный.
461. Vinci L. da The aortic valve / Vinci L. da. - URL: [https://www.rct.uk/collection/919082/the-aortic-valve?\\_ga=2.258730056.312145116.1571385301-1634476819.1571208813](https://www.rct.uk/collection/919082/the-aortic-valve?_ga=2.258730056.312145116.1571385301-1634476819.1571208813) (дата обращения: 25.02.2023). - Текст: электронный.
462. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / Visse R., Nagase H. // *Circulation research*. - 2003. - № 8 (92). - P. 827–839. - Текст: непосредственный.
463. Wang T. K. M. Thoracic aortic aneurysm: Optimal surveillance and treatment / Wang T. K. M., Desai M. Y. // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. - 2020. - № 9 (87). - P. 557–568. - Текст: непосредственный.
464. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve / Ward C. // *Heart*. - 2000. - № 1 (83). - P. 81–85. - Текст: непосредственный.
465. Waskom M. L. seaborn: statistical data visualization / Waskom M. L. // *Journal of Open Source Software*. - 2021. - № 60 (6). - P. 3021. - Текст: непосредственный.
466. Watkins. C. Dynamic alignment kernels / C. Watkins. - Cambridge, MA, 2000. - P. 39–50. - Текст: непосредственный.
467. WISQARS™ // Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). - URL: <https://www.cdc.gov/injury/wisqars> (дата обращения: 21.12.2019). - Текст: электронный.
468. Xia J. Using MetaboAnalyst 3.0 for Comprehensive Metabolomics Data Analysis / Xia J., Wishart D. S. // *Current Protocols in Bioinformatics*. - 2016. - № 2016. - P. 14.10.1-14.10.91. - Текст: непосредственный.
469. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system / Yasuda H. // *Journal of bone and mineral metabolism*. - 2021. - № 1 (39). - P. 2–11. - Текст:

непосредственный.

470. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: Simple prediction based on size / Davies R.R., Goldstein L.J., Coady M.A. [et al.]. // *Annals of Thoracic Surgery*. - 2002. - № 1 (73). - P. 17–28. - Текст: непосредственный.

471. Zheng K. H. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy / Zheng K. H., Tzolos E., Dweck M. R. // *Cardiology Clinics*. - 2020. - V. 38. - № 1. - P. 1–12. - Текст: непосредственный.

472. Zohorsky K. Immobilization of Jagged1 Enhances Vascular Smooth Muscle Cells Maturation by Activating the Notch Pathway / Zohorsky K., Lin S., Mequanint K. // *Cells*. - 2021. - № 8 (10). - Текст: непосредственный.