

**ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ ДЕГЕНЕРАТИВНИМ СТЕНОЗОМ****КЛАПАНА АОРТИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ****Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)****lapovets@ukr.net**

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Вплив професійних шкідливостей та надмірних доз алкоголю на особливості клінічного перебігу і лабораторні показники крові у хворих на токсичну кардіоміопатію та гострі форми ішемічної хвороби серця», № держ. реєстрації 0101U009230.

**Вступ.** Більше 25% захворювань серцево-судинної системи складають вади аортального клапана. За поширеністю вони знаходяться на третьому місці після артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця [21,8,7]. Клапанна хвороба серця – поширене захворювання, яке часто вимагає оперативного втручання. На сьогоднішній день домінує дегенеративне ураження клапанів, найбільш поширеним є кальцинуючий аортальний стеноз (АС) [12]. Серед літніх осіб стеноз аортального клапана (АК) зустрічається в більш ніж у 8-10% випадків [1]. За останні 15 років був пройдений серйозний шлях у вивченні кальциноза аортального клапана і аортального стенозу, який розвивається на його основі [17,3]. На даному етапі перед фахівцями стоїть актуальне завдання: знайти шляхи медикаментозної профілактики розвитку КАС [20,5]. Е.Н. Юргельс і співавт. вивчали питання про стан ендотеліальних факторів регуляції тону судин у літніх пацієнтів зі стенозом аортального клапана в поєднанні з ішемічною хворобою серця [6].

Дегенеративний аортальний стеноз (АС) будь-якого ступеня тяжкості, може призвести до інфаркту міокарда, порушення мозкового кровообігу, серцевої недостатності та раптової смерті. [16, 15]. Однак серед хворих дорослого віку не розпізнається близько 72% аортальних вад дегенеративного ґенезу [19], так як артеріальна гіпертензія, ІХС, атеросклероз, хронічна серцева недостатність нерідко маскують цю патологію. На сьогоднішній день двома основними причинами дегенеративного стенозу клапана аорти є кальцифікація нормального тристулкового клапана (сенільна або дегенеративна кальцифікація) і вродженого двостулкового аортального клапана, при цьому АС прогресує незалежно від типу кальцифікації. До кальцифікацій АК призводить гостре запалення, ліпідні відкладення і механічне навантаження. Факторами ризику є куріння, гіперхолестеринемія, гіпертонія, цукровий діабет, підвищення рівня креатиніну і кальцію в сироватці крові. Кальцинуючий аортальний стеноз викликаний відкладенням кальцію в стулках клапанів і злиттям їх у комісури. Розташування цих відкладень

допомагає пояснити варіабельність потоку крові, коли серцевий викид зростає при застосуванні інотропних препаратів або судинорозширювальних засобів. [13]

Недавні дослідження клапанів аорти показали особливості кальцифікацій АК, які включали активне костеутворення, неоангіогенез, проліферацію клітин і атеросклероз [2, 18]. Процес прогресування кальцинованого АС протікає швидше ніж ревматичний АС. Є дані про виникнення дегенеративної кальцинуючої хвороби АК, як «відповідь на ушкодження» яке описано при атеросклерозі судин. Цей процес асоціюється з цукровим діабетом, гіперхолестеринемією, артеріальною гіпертензією, курінням і ожирінням, метаболічним синдромом, підвищеним рівнем гомоцистеїну. Тобто, в популяціях, де ці фактори ризику контролюються недостатньо, зростає поширеність АС [4].

Доведено, що накопичення кальцію в судинній стінці і АК не є пасивним процесом, а схожий на утворення кістки або формування атеросклеротичної бляшки, активний процес, детермінований генами ремоделювання кісткової тканини [10, 7].

Механічна обструкція вигнання крові з лівого шлуночка в аорту може призвести до розвитку і прогресування ендотеліальної дисфункції судин, вираженість якої при стенозі АК залежить від віку пацієнтів і від наявності ІХС. Ендотеліальна дисфункція при серцево-судинних захворюваннях проявляється дисбалансом між рівнем вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів (простациклін І2, оксид азоту-NO, натрійуретичний пептид С-типу та ін.) і вазоконстриктивних, протромботичних, проліферативних факторів (ангіотензин ІІ, тромбоксан А2, простагландин F2, ендопероксиди, ендотелін та ін.) [14]. Ендотеліни – найбільш потужна судинозвужувальна речовина. У високих концентраціях виявляється його виражена мітогеном активність щодо ендотелію і гладком'язових клітин. Гіперхолестеринемія – один з факторів, що ушкоджують ендотелій так само як окислені ліпопротеїни низької щільності, які здатні пригнічувати активність ендотеліальної NO-синтетази [11]

АС активний патологічний процес, який проявляється запаленням, активацією механізмів пошкодження ендотелію, зміною гемостазу, фіброзною трансформацією і кальцинозом аортального клапана. Важливу захисну роль в інтактному ендотелії виконує оксид азоту (NO), який забезпечує вазодилатацію, гальмування експресії молекул адгезії та агрегації

**Таблиця 1**  
**Показники запальних цитокінів залежно від ступеня АС**

Показники, пг/мл	Контрольна група	АС III ст.	АС II ст.	АС I ст.
ІЛ-1β	15,55±0,47	42,79±0,72 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	31,23±1,12 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	17,28±0,21 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001
ІЛ-6	6,93±0,49	21,72±0,34 P <sub>1</sub> <0,001	17,32±0,38 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	10,7±0,46 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,01
ІЛ-8	6,9±0,43	33,74±0,16 P <sub>1</sub> <0,001	29,35±0,67 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	24,5±0,36 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,01

**Примітка:** p<sub>1</sub> – достовірність порівняно з показниками контрольної групи; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками пацієнтів АС III; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками пацієнтів АС II.

**Таблиця 2**  
**Показники ендотеліальних факторів в залежності від ступеню АС**

Показники	Контрольна група	АС I ст.	АС II ст.	АС III ст.
NOx мм/мл	9,3±0,03	7,4±1,03*	9,7±0,42*	12,0±0,1*
ендотелін-1 (пкг/мл)	7,23±0,04	18,2±1,18*	22,9±0,12*	20,2±0,1*
фВ, %	96,26±16,79	122,0±21,5*	154,32±26,9*	185,61±33,5*
VEGF	206,1 ± 18,6	312,8 ± 25,6	325,8 ± 15,6	338,8 ± 17,6

**Примітка:** \* – зірочкою позначені величини, достовірно відрізняються від контрольних значень (p<0,05).

**Таблиця 3**  
**Показники ендотеліальних факторів в залежності від ступеня АС**

Показники	Контроль	АС I	АС II	АС III
олПНЩ нг/мл	114,3±4,2	255,6±3,4	272,2±3,4	287,15±2
анти-олПНЩ нг/мл	324±14	484,5±12,5	497±10,3	517±11,2
MDA-oxLDL (мкг/мл)	–	2,27	2,87	5,09

тромбоцитів. У той же час NO має антипроліферативну, антиапоптичну і антитромботичну дію, в умовах патології його роль змінюється.

**Мета роботи** - вивчити стан ендотеліальних факторів регуляції тонусу судин, системного запалення та ліпідного обміну при стенозі аортального клапана у пацієнтів в залежності від його тяжкості.

**Об'єкт і методи дослідження.** Нами було обстежено 70 пацієнтів похилого віку від 62 до 74 років (70,1 ± 3,4) з діагнозом: набута вада серця, АС I-III ступеня тяжкості. Відповідно

до рекомендацій ACC / AHA, для верифікації діагнозу АС та оцінки його тяжкості використовувалися ехографічні показники. Групу пацієнтів з АС I ступеня важкості склали 7 пацієнтів, до групи АС II ступеня увійшли 20 хворих і в групу III ступеня – 43 пацієнта. Пацієнтів з хронічною патологією в дослідження не включали. До групи контролю увійшли 25 здорових людей (сер. Вік 43,0 ± 5,2 років), що не мають в анамнезі ІХС та факторів ризику серцево-судинних захворювань. Пацієнтам було проведено дослідження сироваткових концентрацій інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8. Досліджували показники дисфункції ендотелію: значень sL-селектину, sE-селектину і sP-селектину; sICAM-1 sVCAM-1; sVCAM-2; sPECAM-1, фактора Віллебранда, ендотеліну. Проведений порівняльний аналіз проатерогенних біомаркерів окислених ліпопротеїдів низької щільності, MDA-oxLDL, sICAM.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Важливе місце в патогенезі АС відводиться руйнуванню ендотеліальної вистилки в стулках аортального клапана. Ендотеліоцити гинуть за механізмом апоптозу, це пов'язано з тяжкістю ендотеліального ушкодження і активацією прозапальних цитокінів. Як видно з таблиці всі показники запальних цитокінів залежали від тяжкості АС і перевищували показники контрольної групи (**табл. 1**).

При оцінці стану ендотеліальних регуляторних факторів було виявлено, що у пацієнтів з АС III ступеня показник NOx був вищий контролю в 1,3 рази (p < 0,05), зниження показника відзначається тільки у пацієнтів з АС I ступеня тяжкості, у яких досліджувані значення виявилися нижчими величин контролю (p < 0,05).

Дослідження ендотеліну-1 (ЕТ-1) у обстежених осіб показали, що загальний вміст ЕТ-1 в контрольній групі склало 7,23 ± 0,04 пкг / мл. Так, у пацієнтів з АС I ступеня спостерігається достовірне збільшення вмісту ЕТ-1 в крові в 2,4 рази (p < 0,05), а у пацієнтів з АС II і III ступеня в 3,1 і 2,9 рази відповідно (p < 0,05). Тобто наочно видно погіршення функції регуляції тонусу судин у літніх пацієнтів а АС залежно від тяжкості стенозу.

У хворих з АС I ступеня величина фВ становила 122,0%, що в 1,26 рази перевищує показники контрольної групи. При АС II і III ступеня - 154,32% і 185,61% відповідно, це в 1,6 і в 1,9 рази більше значень контрольної групи (**табл. 2**).

Для вивчення вмісту MDA-oxLDL використовували тест-системи фірми «Biomedica Gruppe» (Австрія). Окислені ліпопротеїни низької щільності і антитіла до окислених ліпопротеїнів низької щільності визначалися імуноферментним методом (Biomedica Gruppe, Oxidised LDL, cat № 20042 і Biomedica Gruppe, OLAB-IgG, cat № 20032 відповідно).

Середній рівень оЛПНЩ в сироватці крові здорових людей склав  $114,3 \pm 4,2$  нг/мл, анти-оЛПНЩ –  $324 \pm 14$  мед/мл ( $M \pm m$ ). Середній рівень оЛПНЩ в сироватці крові у хворих з АС I склав  $255,6 \pm 3,4$  нг/мл, при АС II –  $272,2 \pm 3,4$  нг/мл, при АС III –  $287,15 \pm 2$  нг/мл. Середній рівень анти-оЛПНЩ в сироватці крові у хворих з АС I склав  $484,5 \pm 12,5$  мед/мл, при АС II –  $497 \pm 10,3$  мед/мл ( $p > 0,05$ ), при АС III  $517 \pm 11,2$  мед/мл. Отже, рівень оЛПНЩ і анти-оЛПНЩ в сироватці крові пацієнтів з АС залежав від тяжкості стенозу. Як видно найбільш високий рівень оЛПНЩ і анти-оЛПНЩ в сироватці крові був зафіксований у хворих з АС III.

У нашому дослідженні підвищення рівня оЛПНЩ і анти-оЛПНЩ відбувалося при більш тривалому перебігу ОА. Це підтверджує дані про те, що з віком слабшають антиоксидантні системи і збільшується рівень окислювальних реакцій (табл. 3).

Визначення вмісту гомоцистеїну (ГЦ) плазми крові виконувалося на імуноферментних аналізаторах-фотометрах «Sirio S» (Італія) і «Digiscan» (Австрія) з використанням реактивів фірми «Axis-Shield Diagnostics» (Великобританія) на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків згідно інструкції. Всі значення були отримані в автоматичному режимі і обчислювалися в мкмоль/л. Проаналізувавши отримані дані можна зробити висновок, що в осіб групи контролю середня концентрація ГЦ становила  $9,35 \pm 0,15$  мкмоль/л. У хворих з АС I даний показник склав  $15,7 \pm 0,12$  мкмоль/л і залишався на верхній межі референтних значень. При цьому, у пацієнтів з АС II достовірний ( $p < 0,001$ ) ріст середніх значень плазмової концентрації ГЦ становив  $30,16 \pm 1,14$  мкмоль/л, при АС III показник становив  $33,14 \pm 1,04$  мкмоль/л. Рівень антигену t-PA і вміст PAI-1 визначали імуноферментним методом ELISA з використанням наборів реактивів фірми «Technoclone» (Австрія). Показник активності t-PA визначали з використанням хромогенних субстратів тієї ж фірми (табл. 4).

Селектини стимулюють неактивовані поліморфно-ядерні лімфоцити до створення первинних контактів з ендотеліальним шаром, найбільш активними молекулами адгезії є P-селектин, E-селектин і L-селектин (табл. 5).

Як видно з таблиці, рівні селектинів залежать від тяжкості АС. Найвищі середні показники зафіксовані у хворих з АС III: sL-селектин -  $1247,60$  нг/мл; sP-селектин  $167,95$  нг/мл; sE-селектин -  $39,54$  нг/мл (табл. 6).

**Висновки.** При системній запальній відповіді, ініційованій аортальним стенозом, розвивається дисбаланс цитокінів, що характеризується збільшенням сироваткових концентрацій, інтерлейкін-1в, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8. При дегенеративному стенозі клапана аорти характерний розвиток дисфункції ендотелію, про що свідчить збільшення значень sL-селектину, sE-селектину і sP-селектину; sICAM-1 sVCAM-1; sVCAM-2; sPECAM-1 підвищення концентрацій фактора Віллебранда, ендотелію.

### Література

1. Акишбая М.О. Анализ отдаленных результатов после хирургической коррекции аортального стеноза / М.О. Акишбая // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 2. – С. 51-56.

Таблиця 4

#### Показники ендотеліальних факторів в залежності від ступеня АС

Показники	Контроль	АС I	АС II	АС III
Активність t-PA, у/мл	$0,0004 \pm 0,0002$	$0,0089 \pm 0,001^*$	$0,0049 \pm 0,001^*$	$0,0061 \pm 0,001^*$
PAI-1, нг/мл	$10,5 \pm 1,64$	$16,6 \pm 7,4$	$25,7 \pm 9,7^*$	$32,7 \pm 7,6^*$

Примітка: \* – зірочкою позначені величини, що достовірно відрізняються від контрольних значень ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6

#### Динаміка рівня сироваткових молекул клітинної адгезії у пацієнтів залежно від ступеня АС

Показник	Контроль	АС I	АС II	АС III
sICAM-1, нг/мл	99 (80; 125,5)	377,90 (324,00; 473,80)*	443,60 (353,90; 529,60)	453,60 (347,30; 576,80)*
sICAM-2, ME/мл	99 (80; 125,5)	480,60 (332,40; 576,00)	482,90 (424,40; 633,80)	483,30 (407,00; 798,80)
sPECAM-1, нг/мл	50,26 (37,11; 66,90)	35,83 (31,42; 43,25)	38,22 (31,56; 47,07)	39,37 (32,15; 49,45)**
sVCAM-1, нг/мл	440 (340; 577,5)	429,75 (381,25; 637,25)	485,92 (379,25; 666,75)*	579,75 (442,12; 682,00)**

Примітка: \*  $p < 0,05$  відмінності з попереднім досліджуваним періодом \*\*  $p < 0,05$  відмінності з початковим рівнем.

Таблиця 5

#### Показники ендотеліальних факторів в залежності від ступеня АС

Показник нг/мл	АС III	АС II	АС I
sL-селектин,	1247,60 (1080,00; 1479,20)	1165,40 (1017,80; 1427,20)	1091,40 (958,20; 1225,40)
sP-селектин,	167,95 (111,90; 250,20)	134,70 (104,90; 203,90)	132,40 (84,53; 196,60)
sE-селектин,	39,54 (21,40; 54,10)	27,73 (13,23; 34,85)	19,48 (11,12; 33,46)

Порівняльний аналіз проатерогенних біомаркерів у хворих з АС виявив, що достовірно збільшується вміст окислених ліпопротеїдів низької щільності, sICAM. Всі ці дані підтверджують теорію, що АС включає в себе такі патогенетичні механізми як запалення, активацію механізмів пошкодження ендотелію, зміни гемостазу, фіброзної трансформації та кальцинозу аортального клапана.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з подальшим вивченням дисфункції ендотелію у хворих дегенеративним стенозом клапана аорти

2. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – Т. 2, № 8. – С. 36–41.
3. Гендлин Г. Е. Аортальный стеноз и артериальная гипертензия / Г. Е. Гендлин, О. А. Тронина, А. И. Мурсалимова // Мед. вестн. — 2011. — Вып. 10, № 55. – С. 35.
4. Егоров И.В. Лечение больных с сенильным аортальным стенозом / И.В. Егоров // Consilium medicum. – 2011. – № 10. – С. 108–114.
5. Иванов В.П. Кальцинуоча хвороба клапанів мерця: сучасні погляди на етіопатогенез / В.П. Иванов, О.В. Юзвишина, О.Л. Габчак // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 5. – С. 102-107.
6. Кальцификация аортального клапана и состояние костного метаболизма у лиц пожилого возраста / Н.А. Шостак, Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 7. – С. 70-71.
7. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х.М. Марков // Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 64–74.
8. Несукай Е.Г. Приобретенные пороки сердца / Е.Г. Несукай, М.Г. Ильяш // Руководство по кардиологии Под ред. В.Н. Коваленко. – К. : Морион, 2008. – С. 941-962.
9. Несукай О.Г. Набуті вади серця. Настанова з кардіології / О.Г. Несукай, М.Г. Ільяш / За ред. В.М. Коваленка. – К. : Морион, 2009. – С. 907-927.
10. Ройтман Е.В. Кальцинированный аортальный стеноз, показатели системы гемостаза и гемореологии: клинико–лабораторные сопоставления / Е.В. Ройтман, Н.А. Шостак, О.Н. Румянцев, Н.Ю. Карпова [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2008. – № 3. – С. 38–43.
11. Уровень фактора некроза опухоли альфа и оксида азота в крови у пожилых пациентов со стенозом аортального клапана и ишемической болезнью сердца / Е.Н. Юргель, А.М. Караськов, С.П. Мироненко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий – 2012 – Т. XIX, № 4 – С. 73.
12. Шостак Н.А. Кальцификация аортального клапана и состояние костного обмена у лиц пожилого возраста / Н.А. Шостак, Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид // Кардиология. – 2006. – Т. 6, № 7. – С. 70–71.
13. A novel role of the sympatho-adrenergic system in regulating valve calcification / L. Osman, A.H. Chester, P. Sarathchandra [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116 (Suppl. 11). – P. 282-287.
14. Bonow R.O. ACC/AHA Practice Guidelines / R.O. Bonow // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 84–231.
15. Calcific aortic valve disease should not be considered as a degenerative disease anymore / Y.B. Li, C.L. Hu., J. Liu [et al.]. // Med. Hypotheses. – 2007. – Vol. 68. – P. 1233-1235.
16. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors / O. Fondard, D. Detaint, B. Lung [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (13). – P. 1333-1341.
17. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology / A. Vahanian, H. Baumgartner, J. Bax [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 8. – P. 230-268.
18. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1695.
19. Insights into degenerative aortic valve disease / S.H. Goldberg, S. Elmariah, M.A. Miller [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2007. – Vol. 50. – P. 1205-1213.
20. Kurtz C.E. Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience. / C.E. Kurtz, C.M. Otto // Medicine (Baltimore). – 2010. – Vol. 89 (6). – P. 349–379.1.
21. Rajamannan N.M. Update on the pathophysiology of aortic stenosis / N.M. Rajamannan // Eur. Heart J. – 2008. – № 10. – P. 4–10.

УДК 616.132-007.271-018.74-008

### ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ ДЕГЕНЕРАТИВНИМ СТЕНОЗОМ КЛАПАНА АОРТИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Лаповець Л.Є., Онищук Ю.І., Башта Г.В., Полторак Л.В., Перетятко Н.В.

**Резюме.** Більше 25% захворювань серцево-судинної системи складають вади аортального клапана. За поширеністю вони знаходяться на третьому місці після артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. При системній запальній відповіді, ініційованій аортальним стенозом, розвивається дисбаланс цитокінів, що характеризується збільшенням сироваткових концентрацій інтерлейкінів-1а, інтерлейкінів-1в, інтерлейкінів-6, інтерлейкінів-8. При дегенеративному стенозі клапана аорти характерний розвиток дисфункції ендотелію, про що свідчить збільшення значень sL-селектину, sE-селектину і sP-селектину; sICAM-1 sVCAM-1; sVCAM-2; sPECAM-1 підвищення концентрацій фактора Віллебранда, ендотеліну. Порівняльний аналіз проатерогенних біомаркерів у хворих з АС виявив, що достовірно збільшується вміст окислених ліпопротеїдів низької щільності, sICAM. Всі ці дані підтверджують теорію, що АС включає в себе такі патогенетичні механізми як запалення, активацію механізмів пошкодження ендотелію, зміни гемостазу, фіброзної трансформації та кальцинозу аортального клапана.

**Ключові слова:** ендотелій, цитокіни, дегенеративний стеноз клапана аорти.

УДК 616.132-007.271-018.74-008

### ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ДЕГЕНЕРАТИВНЫМ СТЕНОЗОМ КЛАПАНА АОРТЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Лаповец Л.Е., Онищук Ю.И., Башта Г.В., Полторак Л.В., Перетятко Н.В.

**Резюме.** Более 25% заболеваний сердечно-сосудистой системы составляют пороки аортального клапана. По распространенности они находятся на третьем месте после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. При системной воспалительной ответа, инициированной аортальным стенозом, развивается дисбаланс цитокинов, характеризующееся увеличением сывороточных концентраций интерлейкинов-1а,

интерлейкин-1в, интерлейкин-6, интерлейкин-8. При дегенеративных стенозе клапана аорты характерно развитие дисфункции эндотелия, о чем свидетельствует увеличение значений sL-селектина, sE-селектина и sP-селектина; sICAM-1 sVCAM-1; sVCAM-2; sPECAM-1 повышение концентраций фактора Виллебранда, эндотелина. Сравнительный анализ проатерогенных биомаркеров у больных с АС обнаружил, что достоверно увеличивается содержание окисленных липопротеидов низкой плотности, sICAM. Все эти данные подтверждают теорию, что АС включает в себя такие патогенетические механизмы как воспаление, активацию механизмов повреждения эндотелия, изменения гемостаза, фиброзной трансформации и кальциноза аортального клапана.

**Ключевые слова:** эндотелий, цитокины, дегенеративный стеноз клапана аорты.

UDC 616.132-007.271-018.74-008

### **Endothelial Dysfunction in Patients with Degenerative Aortic Valve Stenosis: State of the Art**

**Lapovets L.E., Onishchuk J.I., Bashta G.V., Poltorak L.V., Peretyatko N.V.**

**Abstract.** More than 25% of cardiovascular system is the aortic valve defects. The prevalence they are in third place after hypertension and coronary heart disease. Valvular heart disease - a common disease that often requires surgical intervention. Today the dominant degenerative valvular most common is aortic stenosis (AS). Among the elderly aortic stenosis (AK) is found in more than 8-10% of cases. Over the past 15 years was passed a serious way in the study of calcification of the aortic valve and aortic stenosis, which is developed on its basis. At this stage, before experts is important task: to find ways to prevent the development of drug CAS. EN Yurhels et al. studied the situation endothelial factors regulating vascular tone in elderly patients with aortic stenosis combined with coronary heart disease.

We examined 70 elderly from 62 to 74 years ( $70,1 \pm 3,4$ ) with a diagnosis of acquired heart defect, AS I-III severity. According to recommendations of the ACC / AHA [24], to verify the diagnosis of AS and used for its severity sonographic parameters. Group I patients with AS severity totaled 7 patients in group II AS degree includes 20 patients in group III degree - 43 patients. Patients with chronic disorders in the study did not include. To control group included 25 healthy people (Avg. Age  $43,0 \pm 5,2$  years) with no history of coronary artery disease and risk factors for cardiovascular disease. Patients were studied serum concentrations of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin-8. Studied indicators of endothelial dysfunction: sL-selectin values, sE-selectin and sP-selectin; sICAM-1 sVCAM-1; sVCAM-2; sPECAM-1, von Willebrand factor, endothelin. The comparative analysis of biomarkers oxidized LDL, MDA-oxLDL, sICAM.

In the assessment of endothelial regulatory factors, it was found that patients with AS III level indicator NOx control was higher 1.3 times ( $p < 0.05$ ) reduction rate is observed only in patients with AS I severity, which examined the value control values were lower ( $p < 0.05$ ). Research endothelin-1 (ET-1) of the surveyed people showed that the total content of ET-1 in the control group was  $7,23 \pm 0,04$  pg / ml. Thus, in patients with AS I observed a significant degree of increase of ET-1 in blood 2.4 times ( $p < 0.05$ ) and in patients with AS II and III 3.1 and 2.9 times respectively ( $p < 0.05$ ). That is clearly evident deterioration in the regulation of vascular tone function in elderly patients and AC depending on the severity of stenosis. In patients with AS I level PV value was 122.0%, which is 1.26 times higher than in the control group. When AU II and III - 154.32% and 185.61%, respectively, is 1.6 and 1.9 times the value of the control group.

Intermediate oLDL in the serum of healthy people was  $114,3 \pm 4,2$  ng / ml anti-oLDL -  $324 \pm 14$  med / ml ( $M \pm m$ ). Intermediate oLDL in the serum of patients with AS and amounted to  $255,6 \pm 3,4$  ng / ml, the AU II -  $272,2 \pm 3,4$  ng / ml, the AU III -  $287,15 \pm 2$  ng / ml. The average level of anti-oLDL in the serum of patients with AS and amounted to  $484,5 \pm 12,5$  honey / ml, the AU II -  $497 \pm 10,3$  honey / ml ( $p > 0.05$ ) at  $517 \pm$  AU III 11.2 Honey / ml. The level oLPNP and anti-LDL in the serum of patients with AS depended on the severity of stenosis. Apparently the highest level oLDL and anti-LDL in serum was observed in patients with AS III.

Systemic inflammatory response initiated by aortic stenosis develops cytokine imbalance, characterized by an increase in serum concentrations of interleukin-1a, interleukin-1B, interleukin-6, interleukin-8. Degenerative aortic valve stenosis characterized by the development of endothelial dysfunction, as evidenced by an increase sL-selectin values, sE-selectin and sP-selectin; sICAM-1 sVCAM-1; sVCAM-2; sPECAM-1 increasing concentrations of von Willebrand factor, endothelin. Comparative analysis biomarkers in patients with AS showed that significantly increases the content of oxidized low density lipoprotein, sICAM. These findings support the theory that the AU includes such as pathogenic mechanisms of inflammation, endothelial activation mechanisms of injury, changes in hemostasis, fibrous transformation and calcification of the aortic valve.

**Keywords:** endothelium, cytokines, degenerative aortic valve stenosis.

*Рецензент – проф. Катеренчук І.П.*

*Стаття надійшла 06.05.2015 р.*