

Aortas vārstuļa stenozes saistība ar bioķīmiskiem marķieriem

*Juris Lūriņš¹, Vitolds Mackēvičs²,
Pēteris Trejākovs³, Ints Zeidlers⁴*

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Doktora studiju programma,

² Iekšķīgo slimību katedra,

³ Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedra,

⁴ Rehabilitācijas katedra

Kopsavilkums

Ievads. Latvijā trūkst datu par aortas vārstuļa (AoV) stenozes saistību ar bioķīmiskajiem marķieriem.

Darba mērķis bija izpētīt dažādu bioķīmisko rādītāju (holesterīna un tā frakciju, fibrinogēna, brīvo taukskābju (TS), C reaktīvā olbaltuma (CRO), augsti jutīgā (hs - *high sensitive*) CRO lomu AoV attīstības mehānismā, kā arī noskaidrot šo rādītāju saistību ar AoV stenozes smaguma pakāpi.

Materiāls un metodes. Pacienti iedalīti divās pamatgrupās: 1) grupa ar AoV stenozī, 2) kontroles grupa bez AoV stenozes. Visiem pētījuma pacientiem veikta ehokardiogrāfija. AoV stenozes pacienti iedalīti trīs grupās atkarībā no stenozes pakāpes – viegla, vidēja un smaga. Pacientiem veiktas bioķīmiskās analīzes (holesterīna un tā frakciju, fibrinogēna, brīvo TS, CRO, hs-CRO).

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 42 pacienti – 11 pacientu kontroles grupā un 31 pacients AoV stenozes grupā. Brīvo TS vidējais līmenis (M) kontroles grupā bija 13945,11 μmol; standartnovirze (SD) = 5803,08, vieglas AoV stenozes grupā – M = 14126,26 μmol; SD = 5858,17, vidēji smagas AoV stenozes grupā – M = 8054,66 μmol; SD = 8057,39 un smagas AoV stenozes grupā – M = 7250,28 μmol; SD = 8137,65; starp grupām tika konstatēta statistiski ticama vidējo vērtību atšķirība (p = 0,039). Pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp brīvajām TS un AoV stenozes pakāpi ($r_s = -0,401$; p = 0,025).

Kopējā holesterīna (KH) vidējais līmenis kontroles grupā bija 5,73 mmol/l; SD = 1,31, AoV stenozes grupā – M = 4,47 mmol/l; SD = 1,15, starp grupām tika konstatēta statistiski ticama vidējo vērtību atšķirība (p = 0,01). Triglicerīdu (TG) vidējais līmenis kontroles grupā bija 1,72 mmol/l; SD = 0,75, vieglas AoV stenozes grupā – M = 1,55 mmol/l; SD = 0,54, vidēji smagas AoV stenozes grupā – M = 1,31 mmol/l; SD = 0,64, bet smagas AoV stenozes grupā – M = 0,92 mmol/l; SD = 0,6, starp grupām tika konstatēta statistiski ticama vidējo vērtību atšķirība (p = 0,027).

Secinājumi. Netika konstatēta saistība starp paaugstinātu kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna, triglicerīdu, samazinātu augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmeni un iegūtas aortas vārstuļa stenozes pakāpi. Brīvo taukskābju līmenis bija zemāks pacientiem ar aortas vārstuļa stenozī. Pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp brīvajām taukskābēm un aortas vārstuļa stenozes pakāpi.

Pētījuma rezultāti nav pilnīgi pārliecinoši, tāpēc pētījums tiks turpināts.

Atslēgvārdi: aortas vārstuļa stenoze, bioķīmiskie marķieri.

levads

Sirds un asinsvadu slimības joprojām ir viens no vadošajiem nāves cēloņiem Latvijā. Aortas vārstuļa (AoV) stenoze ir visbiežāk sastopamā sirds vārstuļu slimība.

Daudzus gadus tika uzskatīts, ka deģeneratīva AoV stenoze ir ar novecošanos saistīts process, kura laikā notiek pasīva kalcija depoziācija AoV virs, bet pēdējā laikā tiek pausts viedoklis, ka AoV stenoze ir aktīvs process, kuram ir zināma līdzība ar aterosklerozi [3, 18, 19].

Jau *Stewart B. F.* un līdzautoru pētījumā tika noskaidrots, ka AoV stenozes attīstībā būtiska loma ir hiperholesterinēmijai, vecumam, vīriešu dzimumam, arteriālai hipertensijai un smēķēšanai, kas ir arī aterosklerozes riska faktori [17].

AoV stenozes gadījumā novēro lipoproteīnu depoziāciju, hronisku iekaisuma procesu un aktīvu viru kalcifikāciju, kas rezultējas makroskopiskā, progresējošā viru sabiezēšanā [8]. Lipīdu akumulācija sekmē iekaisuma procesa attīstību, kur dominējošās šūnas ir T limfocīti un makrofāgi. Iekaisuma šūnas sekmē citokīnu produkciju (audzēju nekrozes faktors $\beta 1$, interleikīns $1-\beta$), kas savukārt veicina lokālu matricē metālproteināžu sintēzi, kas piedalās remodelācijas un kalcifikācijas procesos [8, 18].

Bioķīmisko marķieru loma tiek aktīvi pētīta kardioloģijā, lai ne tikai diagnosticētu slimību, bet arī meklētu likumsakarības patoģenēzē, noteiktu slimības smaguma pakāpi. Turklāt mūsdienās bioķīmiskos marķierus izmanto, lai noteiktu prognozi un sekotu terapijas efektivitātei.

Tiek meklēta saistība starp dažādiem bioķīmiskajiem rādītājiem un kardiovaskulāro (KV) slimību, tajā skaitā AoV stenozes etioloģiju un patoģenētiskajiem mehānismiem. Veikti vairāki pētījumi, kuros meklēta saistība starp bioķīmiskajiem marķieriem un AoV stenozī, taču pētījumos iekļauto pacientu skaits ir samērā neliels.

AoV stenozes gadījumā pētīti tādi bioķīmiskie marķieri kā homocisteīns, osteopontīns, fetuīns-A, B tipa nātrijurētiskais peptīds, N termināla pro-B tipa nātrijurētiskais peptīds, adiponektīns, angiotenzinogēns, angiotenzīns I un angiotenzīns II, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns (ZBLH), C reaktīvais olbaltums (CRO), augsti jutīgais (hs - *high sensitive*) CRO (hs-CRO), fibrinogēns un daudzi citi [4, 6, 7, 9, 10, 13].

Pētījumos noskaidrots, ka paaugstināts plazmas ZBLH saistās ar lielāku oksidēto daļiņu daudzumu AoV, kā arī sekmē AoV stenozes ātrāku progresiju [15]. Savukārt kādā pētījumā, kur pētīja eksplantētus AoV pacientiem ar AoV stenozī, konstatēja, ka ir zemāka augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH) koncentrācija nekā pacientiem bez AoV stenozes [14].

Lai gan tiek uzskatīts, ka AoV stenoze ir aterosklerozei līdzīgs process, tomēr tiek fiksētas būtiskas atšķirības. Aterosklerozes gadījumā statīnu terapija ir viens no ārstēšanas stūrakmeņiem, bet AoV stenozes gadījumā pētījumos pierādīts, ka statīni nav tik efektīvi. Klīniskie pētījumi nesniedz pierādījumus tam, ka statīnu terapija mazinātu asimptomātiskas AoV stenozes progresēšanu pacientiem ar dokumentētu vieglu un vidēji smagu AoV stenozī. Tāpēc šobrīd nav pamatoti lietot statīnus, lai aizkavētu AoV stenozes progresiju.

Eiropas Kardiologu biedrības 2012. gada vadlīnijās minēts, ka deģeneratīva AoV stenoze ir aktīvs process, kas ir līdzīgs aterosklerozei, tomēr statīnu terapija ar vienīgo mērķi aizkavēt AoV stenozes progresiju netiek ieteikta [19]. Tomēr vadlīniju autori min, ka aterosklerozes riska faktoru modifikācija kā sekundāra aterosklerozes prevencija tiek ieteikta [19].

Lai gan pētījumos pierādīts, ka statīnu terapija nemazina AoV stenozes smaguma pakāpi un neaizkavē progresiju, tomēr nav zināma statīnu loma, vai tie spēj novērst AoV stenozes rašanos. CRO tiek piedēvēta būtiska loma aterosklerozes attīstībā [12]. Tā kā ir saskatītas līdzības aterosklerozes un AoV stenozes attīstības mehānismā, tiek pievērsta uzmanība CRO un hs-CRO līmeņa saistībai ar AoV stenozī.

Vienā no pētījumiem mērķis bija noskaidrot, vai AoV stenozes gadījumā iekaisums ir viens no patoģenētiskajiem mehānismiem, līdzīgi kā tas ir aterosklerozes gadījumā. Sešdesmit divi pacienti tika iekļauti AoV stenozes grupā un 92 pacienti – kontroles grupā. CRO AoV grupā bija 0,848 mg/dl, bet kontroles grupā – 0,349 mg/dl ($p = 0,0001$). Netika atrastas statistiski ticamas CRO līmeņa atšķirības

pacientiem ar vidēji smagu AoV kalcinozi, salīdzinot ar smagu AoV kalcinozi. Pētījuma autori min, ka nevar skaidri noteikt, vai paaugstināts CRO ir cēlonis AoV stenozes attīstībā vai tomēr procesa sekas [9].

Kādā pētījumā, kurā iekļāva pacientus ar aortas sklerozi un AoV stenozi, tika noskaidrots, ka pacientiem kontroles grupā hs-CRO līmenis bija statistiski ticami zemāks nekā pacientiem ar AoV sklerozi un AoV stenozi. Citi KV riska faktori un medikamentu lietošana trijās grupās nebija statistiski ticami atšķirīga. Tomēr netika atrasta korelācija starp hs-CRO līmeni un AoV stenozes smaguma pakāpi. Secinājumos darba autori min, ka hs-CRO nevar tikt izmantots kā marķieris kalcificējošas AoV stenozes progresēšanas noteikšanai, tomēr var tikt izmantots, lai identificētu pacientus ar agrīnu kalcificējošu AoV slimību. Pētījums parāda, ka iekaisumam ir nozīmīga loma AoV stenozes attīstības sākuma posmā, bet ne vēlīni, tāpēc darba autori iesaka lietot hs-CRO kā agrīnu marķieri, lai identificētu pacientus, kuriem kalcificējoša AoV stenoze var attīstīties [13].

Literatūras datu apjoms par brīvo taukskābju (TS) lomu AoV stenozes etiopatogēnēzē ir ierobežots.

Brīvās TS atbrīvojas no taukaudiem galvenokārt no triglicerīdu (TG) rezervēm. Palielinātam brīvo TS līmenim ir saistība ar arteriālo hipertensiju, insulīna rezistenci, aknu steatozi un aterosklerozi. Brīvo TS loma ir pētīta sakarā ar pēkšņu kardiālu nāvi (PKN). Pētījumā, kur bija iekļauti 3315 pacienti, tika secināts, ka paaugstināts brīvo TS līmenis ir neatkarīgs riska faktors PKN pēc plānveida koronarogrāfijas. Pētījuma autori secina arī to, ka paaugstināts brīvo TS līmenis var tikt izmantots kā marķieris to pacientu identifikācijai, kuriem ir augsts PKN un citu fatālu KV notikumu risks. Tomēr joprojām nav skaidrs, vai augsts brīvo TS līmenis ir cēlonis šiem notikumiem vai sekas [16]. Paaugstināts brīvo TS līmenis konstatēts arī pacientiem agrīni pēc miokarda infarkta, turklāt tas ir saistīts ar palielinātu mirstību.

Fizioloģiskos apstākļos garo ķēžu TS β oksidācija sniedz 60–70% no sirdij nepieciešamās enerģijas. TS oksidācijai ir vajadzīgs liels skābekļa daudzums. Pacientiem ar sirds hipertrofiju palielinās glikozes metabolisma loma enerģijas ieguvei, jo tam nepieciešams mazāks skābekļa daudzums, savukārt TS patēriņš miokardā šādā situācijā mazinās. Literatūrā tiek minēts, ka pastāv negatīva korelācija starp TS asimilāciju, oksidāciju un kreisā kambara masu un beigu diastolisko diametru. Samazināta TS izmantošana miokardā ir proporcionāla kambara hipertrofijai [11].

Mehānisms, kāpēc sirds hipertrofijas gadījumā ir samazināta TS izmantošana, joprojām nav īsti skaidrs [11].

AoV stenozes saistība ar bioķīmiskajiem rādītājiem Latvijā ir maz pētīta, un informācijas apjoms šīs problēmas aspektā ir samērā ierobežots, tāpēc savā darbā iekļāvām tādus bioķīmiskos parametrus kā holesterīns un tā frakcijas, fibrinogēns, brīvās TS, CRO un hs-CRO.

Darba mērķis

Darba mērķis bija izpētīt dažādu bioķīmisko rādītāju (holesterīna un tā frakciju, fibrinogēna, brīvo taukskābju, CRO, hs-CRO) lomu AoV attīstības mehānismā, kā arī noskaidrot šo rādītāju saistību ar AoV stenozes smaguma pakāpi.

Materiāls un metodes

Klīniski analītiskais pētījums veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju.

Pacienti tika iedalīti divās pamatgrupās:

- 1) grupa ar AoV stenozi,
- 2) kontroles grupa bez AoV stenozes.

Pētījumā tika izmantoti ambulatoro pacientu ehokardiogrāfijas (Ehokg) izmeklējumos iegūtie dati un iekļauti jebkura vecuma pacienti ar Ehokg apstiprinātu iegūtu AoV atveres stenozi.

Pacienti ar AoV stenozī tika iedalīti trīs grupās atkarībā no stenozes pakāpes, ņemot vērā maksimālo plūsmas ātrumu – V maks. (m/s), vidējo spiediena gradientu – PG vid. (mm Hg), AoV atveres laukumu – AVA (cm²): smaga – V maks. > 4,0 m/s, PG vid. > 40 mm Hg, AVA < 1,0 cm²; vidēja – V maks. 3,0–4,0 m/s, PG vid. 25–40 mm Hg, AVA 1,0–1,4 cm²; viegla – V maks. 1,7–2,9 m/s, PG vid. < 25 mm Hg, AVA 1,5–2,0 cm².

Kontroles grupā tika iekļauti atbilstoša vecuma (atbilst aortas stenozes pacientu vidējam vecumam pēc statistikas, atbilstoši EKB 2012. gada sirds vārstuļu slimību ārstēšanas vadlīnijām) pacienti bez aortas vārstuļa atveres stenozes. Izslēgšanas kritēriji abās grupās bija sistēmiskas saistaudu slimības, infekcijas slimības, onkoloģiskas slimības, anamnēzē pārciests miokarda infarkts, smadzeņu infarkts, pārejoša išēmiska lēkme. Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem (arī kontroles grupas pacientiem) veikta Ehokg ar datu arhivāciju, lai izslēgtu AoV patoloģiju. Ehokg tika veikta ar kardioloģisko iekārtu *GE VIVID 7 Dimension*. Visiem pacientiem tika noteikti antropometriskie parametri – augums, svars, ķermeņa masas indekss (ĶMI) – un aizpildītas aptaujas anketas ar anamnēzes datiem par kardiovaskulāro slimību riska faktoriem, blakusslimībām un lietotajiem medikamentiem.

Pētījuma pacientiem tika veikti laboratoriskie izmeklējumi. Asins paraugi laboratorisko izmeklējumu veikšanai tika paņemti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas bioķīmiskajā laboratorijā, to veica viens speciālists. KH un tā frakcijas, glikoze plazmā, fibrinogēns un CRO tika noteikti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas laboratorijā, pārējās analīzes – iekaisuma un neiekaisuma bioķīmiskie marķieri (brīvās TS un hs-CRO) – tika veiktas Rīgas Stradiņa universitātes Fizioloģijas un bioķīmijas laboratorijā. Bioķīmiskie rādītāji tika noteikti, lietojot klīnisko laboratoriju standarta metodes: CRO (izmantots *ROSHE* analizators *Cobas Integra 400 Plus*, imūnturbidimetrijas metode), holesterīns (*Siemens ADVIA 1800*; KH – fermentatīvs tests + CHOD/PAP; TG – fermentatīva reakcija; ABLH – tiešā fermentatīvā reakcija; ZBLH – tiešā metode), fibrinogēns – Klausas metodes modifikācija. Brīvās TS serumā tika analizētas, izmantojot brīvo TS noteikšanas kitu (*Cayman Chemical Company, Item No 700310*; ASV) un *Infinite F200 PRO* (*Tecan group Ltd., Šveice*) aparatūru. Brīvo TS koncentrācija paraugos tika noteikta ar fluorometriskās reakcijas palīdzību, analizējot resorufīna fluorescences intensitāti (ierosinošo viļņu garums – 530 nm un emisija – 590 nm). Hs-CRO serumā tika analizēts, izmantojot *xMAP* tehnoloģiju (*Luminex TM 200*; *Austin, Texas*) un atbilstošo analīti kitu (*Milliplex MAP Kit*; *Cat # HCVD3MAG-67K*; ASV).

Statistiskai datu apstrādei tika izmantota programma *Microsoft Office Excel 2010* un *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0* versija. Tika analizēti bioķīmisko rādītāju vidējie lielumi un standartnovirzes. Ticamības koeficients, $p < 0,05$, tika uzskatīts par statistiski nozīmīgu.

Neparametriskā datu statistiskās analīzes metode – Manna-Vitnija tests – tika izmantota kvantitatīvu datu analīzei. Salīdzinot trīs vai vairākas grupas pēc kvantitatīvas pazīmes neatkarīgi no datu sadalījuma grupās, izmantoja Kraskela-Vollisa (*Kruskal-Wallis*) rangu dispersijas analīzi. Spīrmena neparametriskā korelāciju analīzes metode tika izmantota, lai pētītu sakarības starp kvantitatīviem lielumiem neatkarīgi no to sadalījuma.

Nosacīti ir pieņemta šāda korelācijas ciešuma klasifikācija atkarībā no korelācijas koeficienta r lieluma:

- $|r| \leq 0,25$ – vāja korelācija;
- $0,25 < |r| < 0,75$ – vidēja korelācija;
- $|r| \geq 0,75$ – cieša korelācija [1].

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 42 pacienti: 11 – kontroles grupā (pacienti bez AoV stenozes) (26,2%), 13 – vieglas AoV stenozes grupā (31%), 13 – vidēji smagas AoV stenozes grupā (31%) un 5 – smagas AoV stenozes grupā (11,9%). Pētījuma pacientu vispārējo raksturojumu sk. 1. tabulā. Vidējais pacientu vecums, kuri piedalījās pētījumā, bija $70 \pm 8,21$ gadi.

1. tabula. Pētījuma pacientu raksturojums

Characteristics of the study patients

Rādītāji	Pacientu skaits (n = 42), n			
	Kontrolgrupa (n = 11)	Vieglas AoV stenozes grupa (n = 13)	Vidēji smagas AoV stenozes grupa (n = 13)	Smagas AoV stenozes grupa (n = 5)
Dzimums:				
Vīrieši	2	1	6	3
Sievietes	9	12	7	2
Cukura diabēts	0	3	2	1
Primāra arteriāla hipertensija	4	11	6	1
Paaugstināts ZBLH atbilstoši kardiovaskulārajam riskam	7	9	8	5
Ķermeņa masas indekss:				
Normāls	4	2	3	2
Virssvars	4	3	7	1
Aptaukošanās	1	8	3	2
Smaga aptaukošanās	2	0	0	0

AoV - aortas vārstulis, ZBLH - zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

Vidējais brīvo TS līmenis kontroles grupā bija 13945,11 μmol ; SD = 5803,08, vieglas AoV stenozes grupā - M = 14126,26 μmol ; SD = 5858,17, vidēji smagas AoV stenozes grupā - M = 8054,66 μmol ; SD = 8057,39 un smagas AoV stenozes grupā - M = 7250,28 μmol ; SD = 8137,65. Lai salīdzinātu bioķīmisko rādītāju vidējos lielumus pētījuma grupās, tika izmantots neparametriskās statistikas Kruskal-Vollisa (*Kruskal-Wallis*) tests. Tika konstatēts, ka brīvo TS līmenis pētījuma grupās ir statistiski ticami atšķirīgs ($p = 0,039$). Sk. 2. tab.

Kopējā holesterīna (KH) vidējais līmenis kontroles grupā bija 5,73 mmol/l; SD = 1,31, bet AoV stenozes grupā - M = 4,47 mmol/l; SD = 1,15, starp grupām tika konstatēta statistiski ticama vidējo vērtību atšķirība ($p = 0,01$), (sk. 3. tab.). KH vidējais līmenis vieglas AoV stenozes grupā bija 4,74 mmol/l; SD = 1,25, vidējas AoV stenozes grupā - M = 3,89 mmol/l; SD = 0,85, bet smagas AoV stenozes grupā - M = 5,32 mmol/l; SD = 0,89. KH vidējais līmenis pētījuma grupās bija statistiski ticami atšķirīgs ($p = 0,005$).

Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH) vidējais līmenis kontroles grupā bija 1,44 mmol/l; SD = 0,16, vieglas AoV stenozes grupā - M = 1,33 mmol/l; SD = 0,32, vidējas AoV stenozes grupā - M = 1,12 mmol/l; SD = 0,22, bet smagas AoV stenozes grupā - M = 1,53 mmol/l; SD = 0,23. Novērtējot ABLH vidējo līmeni dažādās pētījuma grupās, arī tika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,009$). Savukārt, novērtējot zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) vidējo līmeni, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp pētījuma grupām. Vidējais triglicerīdu līmenis kontroles grupā bija 1,72 mmol/l; SD = 0,75, vieglas AoV stenozes grupā - M = 1,55 mmol/l; SD = 0,54, vidēji smagas AoV stenozes grupā - M = 1,31 mmol/l; SD = 0,64, bet smagas AoV stenozes grupā - M = 0,92; SD = 0,6, starp grupām tika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,027$).

Fibrinogēna, CRO, hs-CRO līmenis pētījuma grupās nebija statistiski ticami atšķirīgs (sk. 2. tab.).

Spīrmena korelācijas koeficients norāda, ka pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp brīvajam TS un aortas stenozes pakāpi ($r_s = -0,401$; $p = 0,025$). Starp triglicerīdu līmeni serumā un aortas vārstuļa stenozes pakāpi tika konstatēta vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = -0,448$; $p = 0,012$). Tika konstatēts, ka CRO līmenis korelē ar hs-CRO līmeni ($r_s = 0,912$; $p = 0,001$).

Mūsu pētījumā netika konstatētas statistiski ticamas korelācijas starp CRO, hs-CRO, kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu, augsta blīvuma lipoproteīnu līmeni un aortas vārstuļa stenozes pakāpi.

2. tabula. Bioķīmiskie rādītāji kontrolgrupā un aortas vārstuļa stenozes grupā atkarībā no stenozes pakāpes
Biochemical parameters in control and aortic stenosis groups depending on the degree of stenosis

Bioķīmiskie rādītāji	Kontrolgrupa, n = 11 (M; SD)	Viegla AoV stenoze, n = 13 (M; SD)	Vidēji smaga AoV stenoze, n = 13 (M; SD)	Smaga AoV stenoze, n = 5 (M; SD)	Ticamības koeficients, p
Brīvās taukskābes, μmol	13945,11; 5803,08	14126,26; 5858,17	8054,66; 8057,39	7250,28; 8137,65	0,039
Fibrinogēns, g/l	3,41; 0,64	3,48; 0,49	3,47; 0,80	3,42; 0,55	0,990
CRO, mg/l	2,55; 2,60	2,87; 3,16	2,90; 3,67	2,04; 1,85	0,947
Hs-CRO, mg/l	6,09; 7,18	6,68; 9,76	7,50; 13,41	4,35; 4,78	0,939
Kopējais holesterīns, mmol/l	5,73; 1,31	4,74; 1,25	3,89; 0,85	5,32; 0,89	0,005
ABLH, mmol/l	1,44; 0,16	1,33; 0,32	1,12; 0,22	1,53; 0,23	0,009
ZBLH, mmol/l	3,63; 1,27	2,87; 1,00	2,45; 0,82	3,46; 0,87	0,052
Triglicerīdi, mmol/l	1,72; 0,75	1,55; 0,54	1,31; 0,64	0,92; 0,60	0,027

M - vidējais līmenis, SD - standartnovirze, CRO - C reaktīvais olbaltums, Hs-CRO - augsti jutīgais CRO, ABLH - augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH - zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

3. tabula. Bioķīmiskie rādītāji kontrolgrupā un aortas vārstuļa stenozes grupā
Biochemical parameters in control and aortic stenosis group

Bioķīmiskie rādītāji	Kontrolgrupa, n = 11 (M; SD)	AoV stenozes grupa, n = 31 (M; SD)	Ticamības koeficients, p
Brīvās taukskābes, μmol	13945,11; 5803,08	10471,09; 7653,37	0,098
Fibrinogēns, g/l	3,41; 0,64	3,46; 0,63	0,866
CRO, mg/l	2,55; 2,60	2,75; 3,15	0,693
Hs-CRO, mg/l	6,09; 7,18	6,65; 10,69	0,822
Kopējais holesterīns, mmol/l	5,73; 1,31	4,47; 1,15	0,010
ABLH, mmol/l	1,44; 0,16	1,27; 0,31	0,076
ZBLH, mmol/l	3,63; 1,27	2,79; 0,95	0,071
Triglicerīdi, mmol/l	1,72; 0,75	1,27; 0,62	0,071

M - vidējais līmenis, SD - standartnovirze, AoV - aortas vārstulis, CRO - C reaktīvais olbaltums, Hs-CRO - augsti jutīgais CRO, ABLH - augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH - zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

Diskusija

AoV stenozes gadījumā tiek saskatīta līdzība ar aterosklerozi. Kādā pētījumā [15] zinātnieki centās noskaidrot, vai pacientiem ar smagu AoV stenozī ir saistība starp oksidētu zema blīvuma lipoproteīnu daudzumu AoV un iekaisuma remodelācijas pakāpi. Otrs pētījuma mērķis bija noteikt zema blīvuma lipoproteīnu proporciju plazmā un oksidētu zema blīvuma lipoproteīnu daudzumu AoV. Tika novērtēti 102 eksplantēti AoV. Vārstuļos, kuros bija lielāks oksidēto zema blīvuma lipoproteīnu daudzums, bija lielāka iekaisuma šūnu koncentrācija, paaugstināta audzēju nekrozes faktora α (TNF α) ekspresija un izteiktāka audu remodelācija. Tika konstatēta augstāka leukocītu, makrofāgu un T limfocītu koncentrācija. Autori izpētījuši un secinājuši, ka plazmas zema blīvuma lipoproteīnu daudzums korelē ar oksidēto daļiņu daudzumu AoV, kā arī ar AoV stenozes ātrāku progresiju. Tika konstatēts, ka ne tikai zema blīvuma lipoproteīnu daudzums plazmā, bet arī TG daudzums korelē ar oksidēto daļiņu daudzumu [15]. Literatūrā tiek minēts, ka palielināts oksidēto zema blīvuma lipoproteīnu daudzums ir saistīts ar palielinātu remodelācijas pakāpi AoV stenozes gadījumā [5, 15].

Attiecībā uz KH, ZBLH, TG līmeņa saistību ar AoV stenozes pakāpi mūsu rezultāti ir atšķirīgi no literatūrā minētajiem. Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka kontroles grupā KH, ZBLH un TG līmenis bija augstāks nekā pacientiem ar AoV stenozī, ko, iespējams, varētu skaidrot ar faktu, ka vairums pacientu ar AoV stenozī saņēma hipolipidemizējošu terapiju. Otrs būtisks faktors, kas varēja ietekmēt mūsu pētījuma datus, bija nelielais pacientu skaits. Mūsu pētījumā netika novērota tendence, ka palielināts KH, ZBLH un TG līmenis būtu saistāms ar izteiktāku AoV stenozes pakāpi. No otras puses, mūsu rezultāti varētu korelēt ar ievadā minētajiem pētījumiem attiecībā uz hipolipidemizējošās terapijas saistību ar AoV stenozī, kur minēts, ka statīnu terapija pazemina holesterīna līmeni, taču tai nav saistības ar AoV stenozes progresijas aizkavēšanu [2, 3].

ASTRONOMER pētījumā tika secināts, ka holesterīnu pazeminoša terapija ar rosuvastatīnu nemazina vieglas un vidējas asimptomātiskas AoV stenozes progresēšanu, tāpēc statīnu terapija nebūtu indicēta ar mērķi samazināt AoV stenozes progresēšanas risku [3]. Arī Eiropas Kardiologu biedrības 2012. gada vadlīnijās minēts, ka deģeneratīva AoV stenozē ir aktīvs process, kas ir līdzīgs aterosklerozei, taču statīnu terapija ar vienīgo mērķi aizkavēt AoV stenozes progresiju netiek ieteikta [19]. Tomēr vadlīniju autori min, ka aterosklerozes riska faktoru modifikācija kā sekundāra aterosklerozes prevencija tiek ieteikta [19].

Kādā pētījumā autori novērtēja augsta blīvuma lipoproteīnu daudzumu stenozētā AoV, salīdzinot ar aortas vārstuli bez stenozes. Tika konstatēts, ka stenozētā AoV augsta blīvuma lipoproteīnu daudzums ir zemākā koncentrācijā [14]. Mūsu pētījumā ABLH vidējais līmenis kontroles grupā bija 1,44; SD = 0,16, bet smagas AoV stenozes grupā – M = 1,53; SD = 0,23.

Vairākos pētījumos pētīta sistēmiskā iekaisuma loma deģeneratīvas AoV stenozes gadījumā. Tiek uzskatīts, ka sistēmiska iekaisuma pazīmes raksturīgas arī deģeneratīvai AoV stenozēi, līdzīgi kā tas ir aterosklerozes gadījumā. Interesants pētījums veikts Japānā. Pētījuma mērķis bija noteikt CRO saistību ar AoV stenozes smaguma pakāpi, progresiju un prognozi. Pētījumā iekļāva 135 pacientus ar asimptomātisku AoV stenozī. Pacienti tika iedalīti grupās atkarībā no AoV stenozes pakāpes – viegla (n = 18; AoV atveres laukums lielāks par 1,5 cm²), vidēja (n = 57; AoV atveres laukums 1–1,5 cm²) un smaga (n = 60; AoV atveres laukums mazāks par 1 cm²). Tika noskaidrots, ka CRO ir statistiski ticami augstāks pacientiem ar smagu AoV stenozī, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija vidējas vai vieglas pakāpes AoV stenozē, kā arī tika noskaidrots, ka pacientiem ar strauju AoV stenozes progresēšanu ir statistiski ticami augstāks CRO līmenis. Tomēr jāmin arī fakts, ka šajā pētījumā pacienti smagas AoV stenozes grupā bija statistiski ticami vecāki nekā pārējās grupās, kas varēja ietekmēt pētījuma rezultātus [12].

Savukārt *Jeevanantham V.* un līdzautoru pētījumā tiek minēts, ka hs-CRO nav saistāms ar AoV stenozes smaguma pakāpi un progresijas ātrumu, bet gan var būt noderīgs agrīnai pacientu identifikācijai ar kalcificējošu aortas vārstuļa slimību [13]. *Jeevanantham V.* un līdzautoru pētījumā hs-CRO līmenis pacientiem kontroles grupā bija statistiski ticami zemāks nekā pacientiem ar AoV sklerozi un AoV stenozī [13].

Mūsu pētījumā netika novērota statistiski ticama atšķirība starp kontroles grupu un dažādām AoV stenozes grupām, novērtējot gan hs-CRO, gan CRO, kas, iespējams, būtu skaidrojams ar nelielo pētījuma dalībnieku skaitu.

Laī gan informācijas daudzums attiecībā uz brīvo TS saistību ar AoV stenozes patoģenēzi un smaguma pakāpi ir ierobežots, mūsu rezultāti parādīja, ka brīvo TS līmenis pacientiem ar AoV stenozī ir zemāks nekā pacientiem, kuriem nav AoV stenozes. Tika atrasta saistība, ka, samazinoties brīvo TS daudzumam, AoV stenozes pakāpe palielinās.

TS uzņemšanu miokardā regulē olbaltumi (transportieri) – TS translokāze (FAT/CD36), citoplazmas TS saistošais proteīns (*heart-type cytosolic fatty acid binding protein* FABPpm un H-FABP). Par galveno TS transportolbaltumvielu tiek uzskatīta translokāze FAT/CD36, kura nosaka TS nokļūšanu kardiomiocītā. Lielbritānijā veikts pētījums, kurā iekļauti 18 pacienti ar AoV stenozī, kuriem plānota AoV protezēšana. Pacienti ar cukura diabētu netika iekļauti pētījumā. Tika veikta miokarda biopsija no kambaru galotnes un ātrijiem. Pirms operācijas pacientiem tukšā dūšā tika noteikti šādi bioķīmiskie rādītāji: glikoze, brīvās

TS, triacilglicerols un holesterīns. Kreisā kambara izviedes frakcija variēja rajonā no 28 līdz 58%, vidējā izviedes frakcija bija $50 \pm 2\%$. Tika konstatēts, ka FAT/CD36 negatīvi korelē ar kreisā kambara masas indeksu, tas ir, jo izteiktāka hipertrofija, jo zemāks ir FAT/CD36 līmenis kardiomiocītos. Hipertrofētā miokardā palielinās glikozes izmantošana enerģijas ieguvei, un lielāks ir glikozes pārnēsējoltaltumu daudzums kardiomiocītos [11]. Mūsu rezultāti neatbilst citu autoru rezultātiem, tomēr šajā aspektā nevajadzētu pieņemt pārsteidzīgus lēmumus, jo arī citu autoru pētījumos, kur pētītas brīvo TS saistībā ar AoV stenozi, dalībnieku skaits ir ļoti mazs.

Goldsmith I. ar līdzautoriem pētījuši plazmas fibrinogēna, P-selektīna un fon Villebranda faktora koncentrāciju pacientiem ar AoV slimībām. Sava darba ievadā autori min, ka vārstuļu bojājuma gadījumā novēro endotēlija un asins šūnu bojājumu, kas izmaina asins reoloģiskās īpašības, veicina trombocītu aktivāciju un endotēlija disfunkciju. Tika konstatēts, ka fibrinogēna koncentrācija pacientiem ar AoV stenozi bija 3,5 g/l, salīdzinot ar kontrolgrupu, kur vidējā fibrinogēna koncentrācija bija 3,0 g/l. Iegūtā atšķirība bija statistiski ticama. Tika novērota pozitīva korelācija starp fibrinogēna līmeni un vecumu pacientiem ar AoV stenozi, bet netika novērota korelācija starp fibrinogēna līmeni un transvalvulāru aortas gradientu. Pētījuma rezultāti norāda uz to, ka AoV stenoze saistāma ar hiperkoagulāciju [10]. Mūsu pētījumā, novērtējot fibrinogēna līmeni, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp kontrolgrupu un AoV stenozes grupām.

Mūsu pētījumā ir neliels pacientu skaits, tāpēc pagaidām tā rezultātus nevar attiecināt uz visiem AoV stenozes pacientiem populācijā. Pētījums tiks turpināts, iekļaujot tajā lielāku dalībnieku skaitu. Pētījums būtu jāpaplašina, ne tikai iekļaujot tajā vairāk pacientu, bet arī novērtējot citu bioķīmisko marķieru, piemēram, adiponektīna, omentīna-1, FGF-21 (fibroblastu augšanas faktors 21), proinsulīna, hemerīna, TNF- α , renīna, lomu AoV stenozes attīstībā. Turklāt nelielais pētījumu skaits un samērā pretrunīgie dati norāda, ka nepieciešami plašāki pētījumi.

Secinājumi

Netika konstatēta saistība starp paaugstinātu kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna, triglicerīdu, samazinātu augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmeni un iegūtas aortas vārstuļa stenozes pakāpi. Kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna, triglicerīdu līmenis bija augstāks, bet augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis zemāks pacientiem ar aortas vārstuļa stenozi, salīdzinot ar pacientiem kontrolgrupā, jo aortas vārstuļa stenozes pacienti lietoja hipolipidemizējošo terapiju.

Netika novērota statistiski ticama atšķirība starp kontrolgrupu un dažādām aortas vārstuļa stenozes grupām, novērtējot gan augsti jutīgā C reaktīvā olbaltuma (hs-CRO), gan CRO līmeni.

Netika novērota saistība starp hs-CRO, CRO līmeni un aortas vārstuļa stenozes pakāpi, kas, iespējams, būtu skaidrojams ar nelielo pētījuma dalībnieku skaitu.

Novērtējot fibrinogēna līmeni, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp kontrolgrupu un aortas vārstuļa stenozes grupām. Brīvo taukskābju līmenis bija zemāks pacientiem ar aortas vārstuļa stenozi.

Pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp brīvajām taukskābēm un aortas vārstuļa stenozes pakāpi.

Pētījuma rezultāti nav pilnīgi pārliecinoši, tāpēc pētījums tiek turpināts.

Pateicība

Tika izmantots Valsts pētījumu programmas projekta Nr. 1014./VPP-4-8.2 atbalsts.



Aortic Valve Stenosis in Association with Biochemical Markers

Abstract

In Latvia, there is lack of data on aortic valve (AoV) stenosis linkage to biochemical markers.

The aim of the study was to explore the role of biochemical markers (cholesterol and its fractions, fibrinogen, free fatty acids (FFA), C reactive protein (CRP), high sensitivity CRP (hsCRP)) in the development of AoV stenosis and to clarify the association of these indicators with AoV stenosis severity.

Patients were divided into groups: 1) a group with AoV stenosis and 2) a control group without AoV stenosis. All the patients underwent echocardiography. AoV stenosis patients were divided into three groups depending on the degree of stenosis - mild, moderate, severe. Blood samples were taken for laboratory examination to analyse the level cholesterol and its fractions, fibrinogen, FFA, CRP and hsCRP.

The study included 42 patients: 11 in the control group and 31 patients in AoV stenosis group. FFA mean level in the control group was ($m = 13945.11$; $SD = 5803.08$); ($m = 14126.26$; $SD = 5858.17$) in the mild AoV stenosis group; ($m = 8054.66$; $SD = 8057.39$) in the moderate AoV stenosis group and ($m = 7250.28$; $SD = 8137.65$) in the severe AoV stenosis group ($p = 0.039$). There was a medium, negative and statistically reliable correlation between FFA and aortic stenosis degree ($r_s = -0.401$; $p = 0.025$). Total cholesterol (TC) mean level in the control group was ($m = 5.73$; $SD = 1.31$); ($m = 4.47$; $SD = 1.15$) in the AoV stenosis group ($p = 0.01$). Mean level of triglycerides (TG) in the control group was ($m = 1.72$; $SD = 0.75$); ($m = 1.55$; $SD = 0.54$) in the mild AoV stenosis group; ($m = 1.31$; $SD = 0.64$) in the moderate AoV stenosis group, but in the severe AoV stenosis group ($m = 0.92$; $SD = 0.6$) ($p = 0.027$).

There was no correlation between the elevated TC, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG, reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) mean level and AoV stenosis degree. There was a moderate, negative and statistically significant correlation between the degree of FFA and AoV stenosis.

Keywords: aortic valve stenosis, biochemical markers.

Literatūra

1. Teibe U. Bioloģiskā statistika. Mācību materiāls. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007. – 88.–91. lpp.
2. Arsenault B. J., Boekholdt S. M., Mora S., et al. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL) // The American Journal of Cardiology, 2014; 113 (8): 1378–1382.
3. Chan K. L., Teo K., Dumesnil J. G., et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: Results of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial // Circulation, 2010; 121 (2): 306–314.
4. Clavel M. A., Malouf J., Michelena H. I., et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival // Journal of the American College of Cardiology, 2014; 63 (19): 2016–2025.
5. Cote C., Pibarot P., Despre's J. P., et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis // Heart, 2008; 94 (9): 1175–1180.
6. Cote N., Pibarot P., Pepin A., et al. Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis // International Journal of Cardiology, 2010; 145 (3): 444–449.
7. Ferrari G., Sainger R., Beckmann E., et al. Validation of plasma biomarkers in degenerative calcific aortic stenosis // The Journal of Surgical Research, 2010; 163 (1): 12–17.
8. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies // Circulation, 2005; 111: 3316–3326.
9. Galante A., Pietroiusti A., Vellini M., et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis // Journal of the American College of Cardiology, 2001; 38 (4): 1078–1082.
10. Goldsmith I., Blann A., Patel R., Lip G. Plasma fibrinogen, soluble P-selectin, and von Willebrand factor in aortic valve disease: evidence for abnormal haemorrhology, platelet activation, and endothelial dysfunction // Heart, 2000; 83 (5): 577–578.

11. Heather L. C, Howell N. J, Emmanuel Y., et al. Changes in cardiac substrate transporters and metabolic proteins mirror the metabolic shift in patients with aortic stenosis // *PLoS One*, 2011; 6 (10): 1-5.
12. Imai K., Okura H., Kume T., et al. C-reactive protein predicts severity, progression, and prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis // *American Heart Journal*, 2008; 156 (4): 713-718.
13. Jeevanantham V., Singh N., Izuora K., et al. Correlation of high sensitivity C-reactive protein and calcific aortic valve disease // *Mayo Clinic Proceedings*, 2007; 82 (2): 171-174.
14. Lommi J. I., Kovanen P. T., Jauhiainen M., et al. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification // *Atherosclerosis*, 2011; 219 (2): 538-544.
15. Mohty D., Pibarot P., Després J. P., et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2008; 28 (1): 187-193.
16. Pilz S., Scharnagl H., Tiran B., et al. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography // *European Heart Journal*, 2007; 28 (22): 2763-2769.
17. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K., et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular health study // *Journal of the American College of Cardiology*, 1997; 29 (3): 630-634.
18. Sverdlov A. L., Ngo D. T., Chapman M. J., et al. Pathogenesis of aortic stenosis: Not just a matter of wear and tear // *American Journal of Cardiovascular Disease*, 2011; 1 (2): 185-199.
19. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal*, 2012; 33 (19): 2451-2496.