

КАЛЬЦИФІКАЦІЯ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Малик Наталія Віталіївна

доцент, кандидат медичних наук

Кузьминська Анастасія Валеріївна

студентка

Харківський Національний Медичний Університет

м. Харків, Україна

Вступ.

Кальцифікація судин — патологічне відкладення кристалів гідроксиapatиту відбувається по всій судинній системі, включаючи великі артерії, такі як аорта, сонні артерії та великогомілкові артерії, а також у коронарні артерії та капіляри шкіри. Зазвичай трапляється у людей похилого віку та в осіб з існуючими захворюваннями, такими як термінальна стадія ниркової недостатності і діабет. Етіологія кальцифікації судин недостатньо вивчена, але відомо, що існують дві різні форми: кальцифікація інтимного шару, пов'язана з атеросклеротичною бляшкою, і кальцифікація медіального шару всередині оболонки середньої оболонки кровоносних судин. Кальцифікацію інтимного шару пов'язують із запальною гіперхолестеринемією та кальцифікацією відкладень бляшок, тоді як кальцифікацію медіального шару пов'язують із зростанням кристалів гідроксиapatиту в стінках кровоносних судин як наслідок гіперфосфатемії та/або гіперкальціємії.

Мета дослідження.

Аналіз епідеміологічних і генетичних факторів кальцифікації черевної артерії. Та вплив кальцифікації черевної артерії на розвиток серцево-судинних захворювань у загальній популяції.

Матеріали та методи дослідження.

У цьому дослідженні представлено найбільший на сьогоднішній день

епідеміологічний і генетичний аналіз кальцифікації черевної артерії. Аналіз базується на даних зображень UK Biobank (UKBB). Розрахували відсоток учасників із супутніми захворюваннями на основі стаціонарних лікарняних записів (лише МКБ10; основний або вторинний діагноз; у будь-який час до базового візиту, а також у будь-який час до візиту візуалізації для підкогорта кальцифікації. Порівняно з усією когортою, підкогорта з кальцифікацією показала трохи менше супутніх захворювань.

Дослідження візуалізації спрямоване на створення детальних зображень. Ці зображення охоплюють різні модальності, включаючи бічні сканування хребта. Охарактеризували всю когорту та підкогрту кальцифікації за різними біохімічними та фізіологічними показниками, встановленими під час базового візиту та візиту для візуалізації. Для кількісної оцінки ступеня кальцифікації в черевній аорті прийнято систему підрахунку балів, розроблену Каурріла та співробітниками. Оцінка кальцифікації обчислюється в області поперекового відділу хребта (L1-L4 хребців) шляхом підрахунку видимої кількості кальцифікації в передній і задній стінках черевної аорти. Оцінка кальцифікації кожного відділу хребта коливається від 0 до 3. Оцінка 0 означає відсутність будь-якої кальцифікації; бал 1 означає довжину кальцифікації $<1/3$ хребця; бал 2 означає довжину кальцифікації, що охоплює від $1/3$ до $2/3$ хребця; бал 3 означає довжину кальцифікації, що перевищує $2/3$ хребця. Оцінки від L1 до L4 підсумовуються для обчислення загальної оцінки ААС з максимальним значенням 24.

Результати та обговорення.

Кальцифікація черевної аорти є досить поширеною патологією. Тяжкість кальцифікації та кількість екстремальних випадків різко зростають залежно від віку. Тенденція однакова як для чоловіків, так і для жінок у різних вікових групах. Хоча відомо, що поширеність кальцифікації медіального шару у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності і діабетом може досягати 41%.

Виявлено, що кальцифікація є значущим фактором ризику для 10

хворобливих станів, включаючи численні серцево-судинні захворювання, такі як оклюзія прецеребральних артерій, неревматичні захворювання аортального клапана, інфаркт міокарда, хронічна ішемічна хвороба, захворювання серця, серцева недостатність, стенокардія, гіпертонія, емфізема, ХОЗЛ.

Щоб отримати додаткове розуміння фізіології, яка може сприяти розвитку ААС, ми оцінюємо всі біохімії крові, СВС та фізіологічні показники, зібрані на базовому рівні UKBB, на предмет зв'язку з ААС під час відвідування візуалізації (~ 8 років спостереження). Збільшення медіальної товщини інтими сонної артерії було найсильнішим фактором ризику, пов'язаним з ААС. Цілком можливо, що збільшення ІМТ пов'язане з поєднанням накопичення бляшок та/або накопичення відкладень кальцію в цій артерії, але на даний момент важко визначити, який компонент є причинним фактором. Серед біохімічних факторів підвищені рівні гемоглобіну А1С, глюкози, фосфату та тригліцеридів були найсильнішими предикторами ААС. Також є зворотний причинно-наслідковий зв'язок, це відкриття свідчить про те, що діабет є значним фактором розвитку ААС.

Щоб ідентифікувати генетичні фактори, які можуть сприяти ААС, проведено дослідження рідкісних і поширених варіантів асоціацій у всьому геномі. Ідентифіковано чотири локуси, асоційовані з ААС. Було відтворено сильну асоціацію в локусі TWIST1/HDAC9.

Цей локус був пов'язаний з кількома серцево-судинними ознаками, включаючи ішемічний інсульт у великих і малих судинах, ішемічну хворобу серця, хворобу периферичних артерій, артеріальний тиск, пульсовий тиск і хвороба МояМоя. На додаток до локусу TWIST1/HDAC9 ідентифіковано три нові локуси (FGF9, NAV1 і APOE), пов'язані з ААС, хоча залишається незрозумілим механічно, як вони можуть бути залучені.

Також було знайдено сигнали для генетичної колокалізації FGF9 і NAV1 з серцево-судинною тканиною. FGF9 і NAV1 були причетні до аневризми черевної аорти і стенозу аортального клапана відповідно, що може вказувати на те, що спостережувана кальцифікація є системною і не є ізольованою для

черевної аорти. Після поправки на багаторазове тестування було виявлено, що ААС генетично корелює з серцево-судинними захворюваннями (гіпертонія, стенокардія, серцевий напад та ішемічна хвороба серця) та ліками (препарати для зниження холестерину, аспірин, і ліки від артеріального тиску).

Ці результати значною мірою узгоджуються з кореляціями, які були виявлені, з фізіологічними ознаками. Наприклад, не було фенотипового зв'язку між гіперліпідемією та ААС, а також не було виявлено генетичної кореляції між ААС та рівнями ліпідів.

Підводячи підсумок, цей генетичний аналіз передбачає участь трьох нових генів (FGF9, NAV1 і APOE) у патогенезі ААС і підтверджує одну відому асоціацію (TWIST1/HDAC9). Як збагачення спадковості, так і аналіз спільної локалізації експресії вказують на ключову роль судинної тканини в патогенезі кальцифікації судин.

Вірогідним поясненням розвитку ААК є генетичні фактори ризику. Було помічено, що клітини гладких м'язів переходять у стан, подібний до остеобластів, і гідроксиапатит поступово відкладається в різних частинах серцево-судинної системи, включаючи серцеві клапани, коронарні артерії, аорту, черевну аорту, великогомілкові артерії та нирки.

На підтримку цієї гіпотези «перемикання фенотипу» було виявлено надійну реплікацію асоціації ААС у локусі TWIST1/HDAC9. Дослідження того, який із цих генів потенціює остеогенні стани в судинній системі, є активною дослідницькою сферою з експериментальними доказами, що підтверджують роль обох.

На додаток до локусу TWIST1/HDAC9 було зафіксовано три нові локуси (FGF9, NAV1 і APOE), пов'язані з ААС, хоча залишається незрозумілим механічно, як вони можуть бути залучені. Зафіксовано сигнали для генетичної колокалізації FGF9 і NAV1 з серцево-судинною тканиною. FGF9 і NAV1 були причетні до аневризми черевної аорти і стенозу аортального клапана відповідно, що може вказувати на те, що спостережувана кальцифікація є системною і не є ізольованою для черевної аорти.

Висновок.

Загалом, результати підкреслюють важливість моніторингу кальцифікації у великих артеріях. Внесок ААС у ризик серцево-судинних захворювань подібний до впливу гіперхолестеринемії, але стан залишається дуже не діагностованим. Хоча на даний момент немає медичних втручань, які можна було б використовувати для лікування або уповільнення прогресування кальцифікації, триває робота з розробки терапевтичних засобів у цій сфері. Ґрунтуючись на зібраних тут доказах, ми вважаємо, що терапія проти кальцифікації була б загалом корисною та, ймовірно, доповнювала б існуючі стратегії зниження ліпідів у зниженні ризику серцево-судинних захворювань.