

DOI: 10.26693/jmbs05.01.225

УДК 616.12-005.4+616.132.3-004.6)-06:616.12]-038

Філіпюк А. Л., Зенін В. В.

## РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ГОСТРИХ СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З КАЛЬЦИНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет, Україна

filipyuk\_a@ukr.net

Дослідження останніх років показали, що чинниками формування кальцифікації клапанного апарату серця є не тільки похилий вік, а й гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, куріння, вроджений двостулковий аортальний клапан та інші фактори. З іншого боку, кальцифікація клапанів серця є одним із маркерів атеросклеротичного процесу та відіграє важливу роль у розвитку коронарних подій та серцево-судинної смертності.

У статті наведені результати оцінки клінічних даних, показників коагуляційного гемостазу (фібриноген, розчинні фібрин-мономерні комплекси, D-димер) та ризику виникнення гострих судинних ускладнень (гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз) у 116 чоловіків з кальцинозом аортального клапана та хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, стан після аортокоронарного шунтування чи стентування). При ехокардіографії виявляли легкий та середньої тяжкості ступінь кальцифікації аортального клапана. Наявність кальцинозу аортального клапана асоціюється з порушеннями коагуляційного гемостазу, на що вказує істотне підвищення концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів (медіана 4,3 мг/дл [3,4-8,0]) з частотою їх виявлення у 66 % осіб. Оцінка кривих виживання (за методом Каплана-Мейєра) показала, що кумулятивна частка безподійного життя впродовж 36 місяців спостереження у хворих з кальцинозом аортального клапана становила 68 %, без кальцинозу – 83 % (F-критерій Кокса,  $p=0,048$ ); впродовж 24 місяців спостереження – 66 % і 86 % відповідно (F-критерій Кокса,  $p=0,06$ ).

Наявність кальцинозу аортального клапана асоціюється з надвагою, ожирінням, гіпертригліцеридемією та з підвищенням концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів, що підтверджує активацію коагуляційного гемостазу, тромбоутворення і є несприятливим прогностичним фактором щодо розвитку гострих судинних подій впродовж двох та трьох років спостереження.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, кальциноз аортального клапана, гіперкоагуляція, прогноз.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини №2 «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення», № держ. реєстрації 0107U001050.

**Вступ.** Кальциноз аортального клапана (АК) – найпоширеніша клапанна вада серця у пацієнтів літнього віку з високим рівнем коморбідності, що погіршує прогноз, призводить до інвалідизації та вищої смертності [1-5]. Уперше віковий кальцинуючий аортальний стеноз був описаний у 1904 році німецьким патологоанатомом Йоганном Менкебергом і відтоді триває вивчення кальцинуючої хвороби клапанів серця. З часів опису Йоганном Менкебергом кальцинуючий аортальний стеноз трактували як сенільну, дегенеративну ваду з петрифікацією [1]. Останні дослідження виявили зв'язок між розвитком кальцинозу клапанів серця і традиційними факторами ризику атеросклерозу та асоційованими станами (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, ожиріння, чоловіча стать, гіперкальціємія, ниркова недостатність, вроджений двостулковий аортальний клапан) [1-5]. Згідно даних літератури прогресування кальцинуючої хвороби клапанів серця асоціюється з підвищеним ризиком виникнення коронарних подій та серцево-судинною смертністю [1-5]. Саме тому, вивчення чинників несприятливого прогнозу при кальцинозі аортального клапана є актуальною проблемою, що має велике значення для обрання тактики ведення хворих.

**Мета дослідження** – оцінити клінічні дані, коагуляційний гемостаз та ризик виникнення гострих судинних ускладнень у пацієнтів з кальцинозом АК та хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС).

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 116 пацієнтів (чоловіки) віком 36-78 років (медіана 59 років) з хронічною ІХС (стабільна стенокардія

I-III функціонального класу (ФК), післяінфарктний кардіосклероз, стан після аортокоронарного шунтування/стенування), ускладненою розвитком хронічної серцевої недостатності (СН) I-III ФК за Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA).

Діагноз ІХС встановлювався на підставі даних клінічного та лабораторного обстеження, електрокардіографії, велоергометрії, коронарографії та ультразвукового дослідження серця (Ехо-КГ) з визначенням структурно-функціональних показників: фракції викиду, розмірів порожнин серця, товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка та ступеня кальцифікації стулок аортального клапана. При ЕхоКГ виявляли легкий (поодинокі кальцієві включення на одній стулці) та середньої тяжкості (поодинокі кальцієві включення на двох стулках чи масивне ураження однієї стулки) ступінь кальцифікації аортального клапана. Визначали гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ЛШ), вираховуючи індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за рекомендаціями ASE (American Society of Echocardiography). Визначали рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої густини, тригліцеридів спектрофотометрично-ферментативним методом реактивами фірми «Pointe Scientific» (США), а холестерину ліпопротеїнів низької густини – розрахунковим методом за W.T. Friedewald et al. (1972). Коагуляційний гемостаз вивчали за концентрацією фібриногену гравіметричним методом за Р. А. Рутберг (1961), розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом («Технологія-Стандарт», Росія) [6], D-димера імуноферментним методом (TECHNOZYM D-dimer ELISA, Австрія).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів програм «Statistica for Windows 5.0» (Statsoft, USA). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манн-Уїтні (медіана [нижній-верхній квартиль]). Зв'язок між якісними характеристиками визначали за критерієм Фішера, а кореляційні зв'язки - за критерієм Кендалла (τ). Вплив прогностичних чинників на розвиток гострих судинних подій оцінювали методом Каплана-Мейєра з визначенням істотної різниці між групами за F-критерієм Кокса.

**Результати дослідження.** Усіх пацієнтів з хронічною ІХС було розподілено на дві групи залежно від наявності кальцинозу аортального клапана: 1-а група – 60 (52 %) осіб без кальцинозу; 2-а група – 56 (48 %) хворих з кальцинозом аортального клапана. Аналізуючи клінічні показники, ми не виявили суттєвих відмінностей між групами щодо віку, частоти виявлення стабільної стенокардії, Q-інфаркту міокарда в анамнезі, цукрового діабету 2-го типу, порушень серцевого ритму і провідності, артеріальної гіпертензії 3 ступеня, СН III ФК за NYHA,  $p > 0,05$ ) (табл.).

**Таблиця –** Вибрані клінічні, лабораторні та інструментальні показники в групах пацієнтів з хронічною ІХС

Характеристика	1 група (n=60)	2 група (n=56)	p
Гострі СУ	10%	23%	0,078
Стабільна стенокардія I-III ФК	40%	39%	>0,05
Q-ІМ в анамнезі	60%	61%	>0,05
Цукровий діабет 2 типу	12%	14%	>0,05
Ожиріння (ІМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	18%	34%	0,06
Надвага/ожиріння (ІМТ≥25кг/м <sup>2</sup> )	62%	84%	0,012
Порушення ритму/провідності	22%	21%	>0,05
Гіпертензія 3 ступеня	20%	23%	>0,05
СН III ФК за NYHA	20%	21%	>0,05
Фібриноген>4 г/л	35%	36%	>0,05
РФМК ≥4,0 мг/дл	40%	66%	0,005
Тригліцериди ≥150 мг/дл	46%	67%	0,06
Вік, роки	56 [52-66]	62 [54-67]	>0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25 [24-29]	27 [26-31]	0,008
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	125 [105-153]	138 [119-166]	0,07
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ	5,1 [4,8-5,7]	5,5 [5,2-6,0]	0,08
РФМК, мг/дл	3,5 [3,4-4,0]	4,3 [3,4-8,0]	0,003
Фібриноген, г/л	3,9 [3,3-4,4]	3,8 [3,5-4,6]	>0,05
D-димер, нг/мл	47 [25-142]	73 [30-110]	>0,05
Тригліцериди, мг/дл	133 [97-184]	180 [104-239]	0,048

Серед основних чинників розвитку кальцинозу АК є літній та старечий вік [1, 2, 3]. У нашому дослідженні наявність кальцинозу АК не асоціюється з віком і виявляється у 27 % пацієнтів віком до 55 років, тому слід здійснювати заходи щодо виявлення захворювання у даній віковій категорії хворих.

Інші дослідження вказують на те, що чинниками формування клапанної кальцифікації є не тільки похилий вік, а й гіперхолестеринемія, тригліцеридемія та ожиріння [1-5]. У пацієнтів 2 групи надвагу чи ожиріння діагностували у 84 % ( $p=0,012$ ), а ожиріння – у 34% осіб ( $p=0,06$ ) (табл.). Водночас, у пацієнтів з ІХС та кальцинозом АК спостерігали істотно вищі показники ІМТ (медіана 27  $\text{кг}/\text{м}^2$  [26-31]) та концентрації тригліцеридів (медіана 180  $\text{мг}/\text{дл}$  [104-239]) (табл.).

Наявність кальцинозу АК асоціюється з порушеннями гемостазу [3, 4]. У хворих 2 групи спостерігалася активація коагуляційної ланки гемостазу, на що вказувало істотно підвищення концентрації РФМК (медіана 4,3  $\text{мг}/\text{дл}$  [3,4-8,0]) з частотою їх виявлення 66% (табл.). Водночас, наявність кальцинозу АК асоціюється з вищою концентрацією D-димера в крові (медіана 73  $\text{нг}/\text{мл}$  [30-110] і 47  $\text{нг}/\text{мл}$  [25-142]). Встановлені істотні кореляційні зв'язки між РФМК і фібриногеном ( $t=0,175$ ,  $p=0,004$ ), D-димером ( $t=0,315$ ,  $p=0,04$ ), між фібриногеном і D-димером ( $t=0,30$ ,  $p=0,05$ ).

Для оцінки перебігу хронічної ІХС пацієнти були під наглядом впродовж трьох років, з детальною оцінкою скарг, клінічних симптомів, результатів лабораторного та інструментального обстеження. Кінцевою точкою спостереження була реєстрація гострих судинних ускладнень (СУ): гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз. Частота виявлення гострих СУ у хворих 1 групи складає 10%, а 2 групи – 23%, однак різниця між групами є пограничною і не досягає рівня істотності ( $p=0,078$ ).

Наявність кальцинозу АК у пацієнтів з ІХС асоціюється з гіршим виживання таких хворих впродовж двох та трьох років спостереження. Оцінка кривих виживання (за методом Каплана-Мейєра) показала, що кумулятивна частка безподійного

життя впродовж 36 місяців у хворих 1 групи склала 83%, 2 групи – 68% (F-критерій Кокса,  $p=0,048$ ); впродовж 24 місяців – 86% і 66% відповідно (F-критерій Кокса,  $p=0,06$ ) (рисунок).

**Обговорення отриманих результатів.** Дослідження останніх років показали, що чинниками формування кальцифікації клапанного апарату серця є не тільки похилий вік, а й дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння [1-5]. У нашому дослідженні наявність кальцинозу АК не асоціюється з віком, наявністю цукрового діабету та артеріальною гіпертензією, натомість виявлено асоціацію з надвагою/ожирінням, на що вказують істотно більший відсоток пацієнтів (84%) та рівень ІМТ. При аналізі показників ліпідного обміну, у 67% пацієнтів з кальцинозом АК було виявлено гіпертригліцеридемію (понад 150  $\text{мг}/\text{дл}$ ) з істотно вищою концентрацією тригліцеридів (медіана 180  $\text{мг}/\text{дл}$ ) в крові. Аналізуючи структурні зміни серця у пацієнтів з кальцинозом АК, ми встановили тенденцію до збільшення медіани показників кінцево-діастолічного розміру ЛШ ( $p=0,08$ ) та гіпертрофії ЛШ за ІММЛШ ( $p=0,07$ ).

Розвиток кальцинозу АК, очевидно, ініціюється пошкодженням ендотелію, з активацією запалення та активацією системи зсідання крові, що узгоджується з даними літератури [2, 4, 5]. Підвищення рівня РФМК та D-димера в групі хворих з кальцинозом АК вказує на гіперкоагуляційний характер гемостазу [7, 8], що може мати негативні наслідки для перебігу хвороби. За нашими даними, наявність кальцинозу АК у пацієнтів з ІХС асоціюється з гіршим виживання впродовж трьох років спостереження, оскільки кумулятивна частка безподійного життя становила 68 %, а без кальцинозу АК – 83 % (F-критерій Кокса,  $p=0,048$ ).

Саме тому, оцінка впливу різних факторів ризику атеросклерозу на прогресування кальцинозу АК

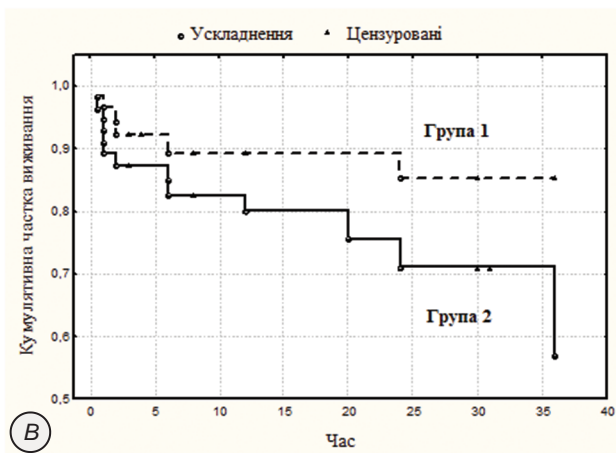
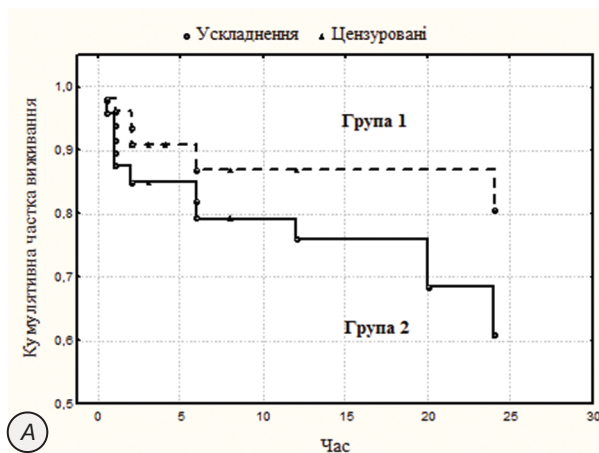


Рисунок. Виживання пацієнтів з кальцинозом аортального клапана впродовж 24 місяців (рисунок А) і 36 місяців (рисунок В)

в щоденній клінічній практиці має велике значення для прогнозування перебігу хвороби.

**Висновки.** У пацієнтів з хронічною ІХС наявність кальцинозу аортального клапана асоціюється з надвагою та ожирінням, з підвищенням розчинних фібрин-мономерних комплексів, що підтверджує активацію коагуляційного гемостазу, тромбоемболію і є несприятливим прогностичним фактором щодо розвитку гострих судинних ускладнень

впродовж двох та трьох років спостереження. Оцінка впливу факторів ризику атеросклерозу на прогресування кальцинозу АК має велике значення для прогнозування розвитку гострих ускладнень та обрання подальшої тактики ведення хворого.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні чинників прогресування кальцинозу хвороби клапанів серця з метою покращення якості життя у даній категорії пацієнтів.

## References

1. Kovalenko VN, Polenova NS, Titov Yelu, Danylenko OO. Suchasnyi pohliad na problemu aortalnoho stenozu. *Ukrainskyi revmatolohichniy zhurnal*. 2013; 4 (54): 50-6. [Ukrainian]
2. Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Jo SH, Koh KK. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 60-5. PMID: 30173080. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.029
3. Tomashevska Ola, Dzis Yel, Dzis Ile. Chynnyky, asotsiiovani z deheteratyvnyim kaltsynozom klapaniv sertsia u patsiientiv iz ozhyrinniam. *Acta Medica Leopoliensia*. 2011; 17 (3): 7-10. [Ukrainian]
4. Natorska J, Undas A. Blood coagulation and fibrinolysis in aortic valve stenosis: links with inflammation and calcification. *Thromb Haemost*. 2015; 114(2): 217-27. PMID: 25809537. DOI: 10.1160/TH14-10-0861
5. García-Rodríguez C, Parra-Izquierdo I, Castañón-Mollor I, López J, San Román JA, Sánchez Crespo M. Toll-Like Receptors, Inflammation, and Calcific Aortic Valve Disease. *Front Physiol*. 2018 Mar 12; 9: 201. PMID: 29593562. PMID: PMC5857550. DOI: 10.3389/fphys.2018.00201
6. Barkagan ZS, Momot AP. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenij gemostaza*. M: Nyudiamed; 2001. 296 p. [Russian]
7. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Romera M, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Lip GYH, et al. Soluble Fibrin Monomer Complex and Prediction of Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: The Observational Murcia Atrial Fibrillation Project. *J Gen Intern Med*. 2018 Jun; 33(6): 847-54. PMID: 29569024. PMID: PMC5975135. DOI: 10.1007/s11606-017-4279-4
8. Tomashevska Ola, Dzis Yel, Filipiuk AL. Osoblyvosti stanu systemy hemostazu u patsiientiv z metabolichnym syndromom. *Krovoobih ta hemostaz*. 2006; 4: 44-8. [Ukrainian]

УДК 616.12-005.4+616.132.3-004.6)-06:616.12]-038

### **РИСК ВОЗНИКНОВЕННЯ ОСТРЫХ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА** **Филипчук А. Л., Зенин В. В.**

**Резюме.** Исследования последних лет показали, что факторами формирования кальцификации клапанного аппарата сердца является не только пожилой возраст, но и гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, врожденный двустворчатый аортальный клапан и другие факторы. С другой стороны, кальцификация клапанов сердца является одним из маркеров атеросклеротического процесса и играет важную роль в развитии коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности.

В статье приведены результаты оценки клинических данных, показателей коагуляционного гемостаза (фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, D-димер) и риска возникновения острых сосудистых осложнений (острый коронарный синдром, инсульт, периферический тромбоз) в 116 мужчин с кальцинозом аортального клапана и хронической ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, состояние после аортокоронарного шунтирования, стентирования). При эхокардиографии определили легкую и средней тяжести степень кальцификации аортального клапана. Наличие кальциноза аортального клапана ассоциируется с нарушениями коагуляционного гемостаза, на что указывает существенное повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (медиана 4,3 мг/дл [3,4-8,0]) с частотой их выявления у 66 % больных. Оценка кривых выживания (по методу Каплана-Мейера) показала, что кумулятивная доля выживания в течение 36 месяцев наблюдения у больных с кальцинозом аортального клапана составила 68 %, без кальциноза – 83 % (F-критерий Кокса,  $p=0,048$ ); в течение 24 месяцев наблюдения – 66 % и 86 % соответственно (F-критерий Кокса,  $p=0,06$ ).

Наличие кальциноза аортального клапана ассоциируется с избыточным весом, ожирением, гипертриглицеридемией и с повышением концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, что



підтверджує активацію коагуляційного гемостаза, тромбообразовання і являється неблагоприятним прогностичним фактором по розвитку острих судинистих подій в течение двох і трьох років спостереження.

**Ключевые слова:** ішемічна хвороба серця, кальциноз аортального клапана, гіперкоагуляція, прогноз.

UDC 616.12-005.4+616.132.3-004.6)-06:616.12]-038

**Risk of Acute Vascular Complications in Patients with Calcinosis of Aortic Valve and Ischemic Heart Disease**  
*Filipyuk A. L., Zenin V. V.*

**Abstract.** The aortic valve calcinosis in patients with ischemic heart disease is associated with an increased risk of sudden death. This fact requires searching informative prognostic criteria course of ischemic heart disease.

*The purpose of our study* was to examine clinical data, coagulation hemostasis, and the risk of acute complications in patients with aortic valve calcification and ischemic heart disease.

*Material and methods.* This study involved 116 male patients aged 36-78 (median 59 years) diagnosed with ischemic heart disease (stable angina, prior myocardial infarction, after coronary bypass surgery and stenting). The diagnosis of ischemic heart disease was based on clinical examinations, electrocardiography, echocardiography (left ventricular ejection fraction, heart chambers in diastole, left ventricular hypertrophy, mild (isolated small spots) and moderate (multiple bigger spots) calcification of the aortic valve, bicycle ergometry, coronarography and laboratory investigations (total cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, fibrinogen, soluble fibrin-monomers, D-dimer).

Statistical analyses were performed using Statistica for Windows 5.0 program. Data are presented as the median [lower-upper quartiles]; comparisons between groups were made using the Mann-Whitney U-test. Categorical data were assessed using the Fisher exact test, the correlation between variables was studied by Kendall's correlation test, survival curves during 36 months was studied by the Kaplan-Meier method with significant difference between the groups – by Cox's F-test.

*Results and discussion.* We divided patients into two groups: group 1 comprised 60 (52 %) patients with ischemic heart disease without calcinosis of aortic valve and group 2 consisted of 56 (48 %) patients with calcinosis of aortic valve. Patients of group 2 compared to group 1 had higher median value of fibrin-monomers (median 4.3 and 3.5 mg/dL,  $p=0.003$ ); triglycerides (median 180 and 133 mg/dL,  $p=0.048$ ); body mass index (median 27 and 25 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.008$ ). The increased level of fibrin-monomers ( $\geq 4$  mg/dL) occurred in 66 % patients of group 2 and in 40 % patients of group 1 ( $p=0.005$ ). According to results of correlation analysis, a significant correlation was found between fibrin-monomers and fibrinogen ( $r=0,175$ ,  $p=0.004$ ), D-dimer ( $r=0,315$ ,  $p=0.04$ ).

To assess the course of ischemic heart disease in patients we took those who had been under observation for 3 years after clinical examination. The final point of observation was the registration of acute vascular complications: acute coronary syndrome, stroke, peripheral thrombosis. Retrospective analysis of prognostic value showed that the cumulative proportion of survival during 36 months in patients with calcinosis of aortic valve was 68 %, whereas in patients without calcinosis of aortic valve it was 83 % (Cox's F-test,  $p=0.048$ ).

*Conclusion.* The aortic valve calcinosis in patients with ischemic heart disease is associated with obesity, higher soluble fibrin-monomers level, which confirms the activation of blood coagulation, thrombus formation and is an unfavorable prognostic factor for the development of acute vascular complications during two and three years of observation.

**Keywords:** ischemic heart disease, calcinosis of aortic valve, hypercoagulation, prognosis.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 02.08.2019 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування