

Оригінальні праці

УДК: 616.126.3-004.6-06:616-056.52

ЧИННИКИ, АСОЦІЙОВАНІ З ДЕГЕНЕРАТИВНИМ КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОЖИРІННЯМ

О.Я. Томашевська¹, Є.І. Дзісь¹, І.Є. Дзісь²¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького² ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України", м. Львів

Реферат

Дегенеративний кальциноз клапанів серця (ДККС) стає все частішою хворобою, що пов'язано із старінням популяції. Дані щодо взаємозв'язків між наявністю ДККС та чинниками ризику атеросклерозу, метаболічними розладами, порушеннями в структурі й функції серця є неповними. Мета роботи: встановити, які фактори асоційовані з наявністю ДККС в пацієнтів з ожирінням. Обстежено 129 чоловіків і жінок віком 36-75 років, з індексом маси тіла (ІМТ) 25,9-50,0 кг/м². Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностовано в 119, хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) - в 46, цукровий діабет 2-го типу - в 25 хворих. У пацієнтів визначено вміст ліпідів, глюкози, інсуліну, лактату, сечової кислоти і С-реактивного протеїну (СРП) у крові, проведено коагулологічні тести, ехокардіографію. Для статистичного опрацювання застосовувались U-критерій Манн-Вітні й точний критерій Фішера. У 108 пацієнтів (83,7%) встановлено метаболічний синдром. Серед усіх обстежених ДККС, аортального й/або мітрального, виявлено в 41 особи, яких віднесено в 1 групу пацієнтів, а 2 групу склали 88 осіб без ДККС. Хворі двох груп значущо не відрізнялися між собою за гендерним складом, віком, ІМТ, частотою ступенів ожиріння, цукрового діабету й метаболічного синдрому, а також за параметрами ліпідного, пуринового обміну, рівнями глюкози й інсуліну. В пацієнтів 1 групи порівняно з 2 групою значущо частіше виявлялись АГ 2-3 ступеня, ІХС, ішемічний інсульт в анамнезі, серед них було більше курців, вони відзначалися вищими рівнями СРП, лактату, етанолового тесту, тромбоцитів у крові, а також більшими діаметрами лівого передсердя й лівого шлуночка (ЛШ), індексом маси ЛШ та меншою фракцією викиду. У пацієнтів з ожирінням наявність ДККС асоціюється з курінням, системним запаленням, підвищенням рівня лактату в крові, активацією коагуляційного гемостазу, вищими ступенями АГ, атеросклеротичними серцево-судинними хворобами та структурно-функціональними змінами лівих камер серця.

Ключові слова: дегенеративний кальциноз клапанів серця, ожиріння, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні хвороби

Abstract

FACTORS ASSOCIATED WITH CALCIFIC DEGENERATIVE VALVE DISEASE IN OBESE PATIENTS

O.Y. TOMASHEVSKA¹, Y.I. DZIS¹, I.Y. DZIS²¹ The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv² SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Calcific degenerative valve disease (CDVD) has become very common due to the aging of the population. The relationships between CDVD and cardiovascular disease risk factors, metabolic disorders, and alterations in heart structure and function are not well defined. The aim of this study was to investigate the role of these factors in the development of CDVD in obese patients. The study included 129 women and men, ranging in age from 36-75 years, with a body mass index (BMI) of 25.9-50.0 kg/m². Essential hypertension, chronic ischemic heart disease (IHD), and type 2 type diabetes mellitus were diagnosed in 119, 46, and 25 patients, respectively. Serum lipid, glucose, insulin, uric acid, C-reactive protein (CRP), and lactate levels were measured, plasma coagulation tests were done, and echocardiography was performed. The Mann-Whitney U test and Fisher's exact test were used for statistical analysis. Variables are presented as the median (lower and upper quartiles). The metabolic syndrome according to the International Diabetes Federation criteria was diagnosed in 108 patients (83.7%). CDVD of the aortic and/or mitral valve was diagnosed in 41 persons. The patients were divided into two groups: group 1 with CDVD (n=41), and group 2 without CDVD (n=88). There were no significant differences between the two groups in sex, age, BMI, obesity classifications, diabetes and the metabolic syndrome, and lipid, uric acid, glucose, and insulin levels. Compared to patients without CDVD, patients with CDVD more commonly had grades 2 and 3 hypertension [35 (85.4%) vs. 56 (63.6%), $p=0.013$], IHD [20 (48.8%) vs. 26 (29.5%), $p=0.048$], and prior ischemic stroke [5 (12.2%) vs. 2 (2.3%), $p=0.033$]. There were more smokers in the CDVD group (16 (39.0%) vs. 16 (18.2%), $p=0.016$). Furthermore, compared to patients without CDVD, CDVD patients had significantly higher levels of CRP [11.13 (5.38-13.70) mg/L vs. 3.95 (2.15-6.65) mg/L, $p=0.040$], lactate [7.00 (4.50-10.10) mmol/L vs. 3.50 (2.35-5.60) mmol/L, $p=0.009$], ethanol paracoagulation test [as a rank variable 1 (0-1) vs. 0 (0-1), $p=0.023$], platelet count [253 (231-284) $\times 10^9/L$ vs. 236 (201-254) $\times 10^9/L$, $p=0.037$]. They also had larger diameters of the left atrium [41 (36-44) mm vs. 36 (32-40) mm, $p=0.001$] and the left ventricle [52 (46-56) mm vs. 48 (45-53) mm, $p=0.041$], a larger left ventricle mass index [108.5 (90.1-131.9) g/m² vs. 84.0 (68.3-110.3) g/m², $p=0.001$], and a lower ejection fraction [58 (55-60)% vs. 60 (59-65)%, $p=0.007$]. In obese patients, the presence of CDVD is associated with smoking, systemic inflammation, higher lactate levels, activation of blood coagulation, higher grades of arterial hypertension, atherosclerotic cardiovascular

diseases, and structural and functional changes in the left heart chambers.

Key words: *calcific degenerative valve disease, obesity, arterial hypertension, cardiovascular diseases*

Вступ

Дегенеративний кальциноз клапанів серця (ДККС) стає все поширенішою хворобою, що пов'язано, насамперед, із старінням популяції. Зокрема, він є найчастішою причиною набутого аортального стенозу. ДККС розглядався як сенильний процес, пов'язаний із "зношуванням" клапанів. Однак, численні дослідження свідчать про те, що він не є звичайною старечою дегенеративною хворобою, а активним процесом, подібним на атеросклероз, який полягає в хронічному запаленні, депонуванні ліпопротеїнів і активній кальцифікації [4, 5]. Гістопатологічні дослідження виявляють ліпопротеїни низької густини й атеросклеротичні бляшки в кальцифікованих клапанах [11], а також клітинну проліферацію й експресію остеобластів [13]. Чинники ризику атеросклерозу, такі як вік, чоловіча стать, куріння, гіперхолестеролемія, артеріальна гіпертензія, діабет, ожиріння, метаболічний синдром, гіпергомоцистемія, ниркова недостатність, а також атеросклеротичні серцево-судинні хвороби (ССХ) незалежно асоціюються з ДККС [2, 8, 12].

Метою роботи було встановити, які фактори пов'язані з наявністю ДККС в пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом.

Матеріал і методи

Обстежено 129 пацієнтів віком 36-75 років (медіана 55 років), 49 чоловіків і 80 жінок, з індексом маси тіла (ІМТ) 25,9-50,0 кг/м² (медіана 32,7 кг/м²). Із них надмірну масу тіла мали 28 осіб, ожиріння 1-3 ступеня - 101 пацієнт. Есенціальну артеріальну гіпертензію діагностовано в 119, хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) - в 46, цукровий діабет 2-го типу - в 25 хворих.

У пацієнтів досліджено вміст ліпідів, глюкози, сечової кислоти в крові, проведено коагулологічні тести. Визначено концентрацію інсуліну імунорадіометричним методом, високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) імуноферментним методом, лактату спектрофотометрично ферментативним методом із використанням L-лактат:цитохром с-оксидоредуктази,

виділеної з клітин метилотрофних дріжджів *Hansenula polymorpha* [1]. Проведено ехокардіографію (В- і М-режим). Для статистичного опрацювання застосовувались U-критерій Манн-Вітні і точний критерій Фішера. Ранговий і параметричні показники подано як "медіана (нижній - верхній квартилі)".

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були стани, які могли б вплинути на рівень СРП, а саме: інфекційні й запальні хвороби, а також терапія протизапальними ліками.

Результати й обговорення

У більшості пацієнтів - 108 (83,7%) встановлено метаболічний синдром за критеріями Міжнародної федерації діабету. Серед усіх обстежених ДККС з ураженням аортального й/або мітрального клапанів виявлено в 41 особи, яких віднесено в 1 групу пацієнтів, а 2 групу склали 88 осіб без ДККС.

Клінічну характеристику пацієнтів двох груп подано у табл. 1. Хворі 1 і 2 груп значущо не відрізнялися між собою за гендерним складом, віком, ІМТ, частотою ступенів ожиріння, цукрового діабету і метаболічного синдрому, а також за параметрами ліпідного й пуринового обміну, рівнями глюкози й інсуліну.

У хворих 1 групи значущо частіше спостерігалась артеріальна гіпертензія 2-3 ступеня - в 35 випадків (85,4%), ніж у 2 групі - в 56 осіб (63,6%, $p=0,013$). У більшого відсотка пацієнтів 1 групи діагностовано ІХС та виявлявся в анамнезі ішемічний інсульт, порівняно з 2 групою (табл. 1). Серед хворих 1 групи був більший відсоток курців (11 пацієнтів курили на час обстеження і 5 - у минулому), ніж у 2 групі (5 і 11 осіб, відповідно).

Порівнявши лабораторні й ехокардіографічні показники в пацієнтів з ДККС і без цієї хвороби, виявлено, що хворі 1 групи відзначалися значущо вищими рівнями СРП, лактату, етанолового тесту, тромбоцитів у крові, а також більшими діаметрами лівого передсердя й лівого шлуночка (ЛШ), масою міокарда ЛШ, індексом маси ЛШ та меншою фракцією викиду, порівняно з хворими 2 групи (табл. 2).

Результати дослідження відображають значення вищих рівнів артеріального тиску й прогресування гіпертензії для виникнення ДККС. Підтверджується зв'язок ДККС з атеро-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з ДККС (1 група) і без ДККС (2 група)

| Показники | 1 група (n=41) | 2 група (n=88) | p |
|---------------------------------|----------------|----------------|-------|
| Вік, років | 57 (50-65) | 55 (48-61,5) | >0,05 |
| Чоловіки | 18 (43,9%) | 31 (35,3%) | >0,05 |
| Жінки | 23 (56,1%) | 57 (64,7%) | >0,05 |
| Курці | 16 (39,0%) | 16 (18,2%) | 0,016 |
| ІМТ, кг/м ² | 32,5 (30-34,6) | 33,0 (30-36,2) | >0,05 |
| Ожиріння 1 ст. | 23 (56,1%) | 40 (45,5%) | >0,05 |
| Ожиріння 2 ст. | 5 (12,2%) | 18 (20,5%) | >0,05 |
| Ожиріння 3 ст. | 4 (9,8%) | 11 (12,5%) | >0,05 |
| Гіпертензія 1 ступеня | 5 (12,2%) | 23 (26,1%) | >0,05 |
| Гіпертензія 2 ступеня | 18 (43,9%) | 31 (35,2%) | >0,05 |
| Гіпертензія 3 ступеня | 17 (41,5%) | 25 (28,4%) | >0,05 |
| Метаболічний синдром | 35 (85,4%) | 73 (83,0%) | >0,05 |
| Діабет 2-го типу | 8 (19,5%) | 17 (19,3%) | >0,05 |
| ІХС | 20 (48,8%) | 26 (29,5%) | 0,048 |
| Інсульт в анамнезі | 5 (12,2%) | 2 (2,3%) | 0,033 |
| Хвороба артерій нижніх кінцівок | 2 (4,9%) | 3 (3,4%) | >0,05 |

Таблиця 2

Вибрані лабораторні й ехокардіографічні показники в групах пацієнтів з ДККС (1 група) і без ДККС (2 група)

| Показники | 1 група | 2 група | p |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| Лактат, ммоль/л | 7,00 (4,50-10,10) | 3,50 (2,35-5,60) | 0,009 |
| СРП, мг/л | 11,13 (5,38-13,70) | 3,95 (2,15-6,65) | 0,040 |
| Етаноловий тест* | 1 (0-1) | 0 (0-1) | 0,023 |
| Тромбоцити, × 10 ⁹ /л | 253 (231-284) | 236 (201-254) | 0,037 |
| Діаметр ЛП, мм | 41 (36-44) | 36 (32-40) | 0,001 |
| ДДЛШ, мм | 52 (46-56) | 48 (45-53) | 0,041 |
| ФВ ЛШ, % | 58 (55-60) | 60 (59-65) | 0,007 |
| Маса ЛШ, г | 211 (166-268) | 163 (133-247) | 0,010 |
| Індекс маси ЛШ, г/м ² | 108,5 (90,1-131,9) | 84,0 (68,3-110,3) | 0,001 |

* - ранговий показник кількості плюсів позитивного тесту; СРП - С-реактивний протеїн, ЛП - ліве передсердя, ЛШ - лівий шлуночок, ДДЛШ - діастолічний діаметр ЛШ, ФВ - фракція викиду

склеротичними ССХ. Наявність ДККС асоціюється з структурно-функціональними змінами лівих камер серця, а саме, з розвитком їх дилатації, гіпертрофії ЛШ і зниження його скоротливої функції.

Встановлено, що куріння є чинником ризику ДККС. Для докладнішого вивчення цього фактора ми порівняли клінічні показники в тих пацієнтів, хто курив на час обстеження і в минулому (n=32), та в тих осіб, хто не курив ніколи (n=97). Серед курців хворобу артерій нижніх кінцівок діагностовано значущо частіше - в 4 випадках (12,5%), ніж у некурців - лише в 1 хворого (1,0%, p=0,013). Серед курців виявлялася тенденція до більшої частоти ішемічного інсульту в анамнезі (n=4, 12,5% проти n=1, 1,0%, p=0,063). Серед них 19 хворих страждало на ІХС (59,4%), що значущо більше, ніж серед тих, хто ніколи не курив - 27 (27,9%), p=0,002. Ці дані підтверджують, що куріння є чинником ризику ССХ, пов'язаних з атеросклерозом. Отже, про-

стежується асоціація куріння як з ДККС, так і з атеросклеротичними ССХ.

Проведене дослідження виявляє виражену асоціацію рівня СРП з наявністю ДККС, яку підтверджують і літературні дані [7]. Високочутливий СРП є відомим маркером системного запалення й атерогенезу, провідником гострого коронарного синдрому. Запалення є важливим етіологічним чинником як атеросклеротичних ССХ, так і ДККС [6]. Про активацію системного запального процесу в обстежених пацієнтів з ДККС вказує також значущо вища кількість тромбоцитів у периферичній крові порівняно з пацієнтами без ДККС. Розвиток ДККС, очевидно, ініціюється пошкодженням ендотелію внаслідок гемодинамічних і інших стресових чинників, з активацією запального каскаду за участі низки медіаторів, таких як молекули адгезії, трансформувальні фактори росту, ферменти катепсину й регуляторні протеїни кісток, і наступним відкладанням кальцію, що в кінцевому резуль-

тагі призводить до важкого клапанного стенозу.

Виявлено асоціацію ДККС з вищими рівнями лактату в венозній крові. Лактат є кінцевим продуктом анаеробного гліколізу. Його продукують не тільки скелетні м'язи, але й мозок, шкіра, еритроцити, а також жирова тканина, де продукція лактату корелює з розміром жирових клітин. Накопичення в крові пірувату та його похідного - лактату пов'язане із змінами піруватдегідрогеназного комплексу мітохондрій. Зниження активності піруватдегідрогенази в циркулюючих лімфоцитах і підвищення базального рівня лактату спостерігається в пацієнтів з ожирінням, інсулінорезистентністю й діабетом 2-го типу [3, 10]. Це може бути результатом впливу вільних жирних кислот і цитокінів, рівень яких підвищується за інсулінорезистентності. Таким чином, для розвитку ДККС мають значення розлади вуглеводного метаболізму.

Наявність ДККС асоціюється з певними порушеннями гемостазу, оскільки позитивний етаноловий тест свідчить про наявність у плазмі комплексів фібрин-мономера з продуктами деградації фібрину/фібриногену, тобто про активацію коагуляційної ланки гемостазу. Це вказує на ризик тромботичних ускладнень у пацієнтів з ДККС. Науковими дослідженнями встановлено, що ДККС є потужним незалежним провісником серцево-судинних подій, особливо, інфаркту міокарда й раптової серцевої смерті, і їх ризик підвищується із зростанням важкості кальцинозу [9].

Висновок

У пацієнтів із ожирінням наявність ДККС асоціюється з курінням, системним запаленням, підвищенням рівня лактату в крові, активацією коагуляційного гемостазу, вищими ступенями артеріальної гіпертензії, атеросклеротичними ССХ та структурно-функціональними змінами лівих камер серця.

Література

1. Осьмак ГС, Смуток ОВ, Гайда ГЗ, Гончар МВ. Виділення, очистка флавоцитохрому b2 та розробка нового спектрофотометричного методу визначення L-лактату на його основі. Матеріали IX Українського біохімічного з'їзду, Харків, 24-27 жовтня 2006 р. Харків 2006; 2: 213.
2. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *American Journal of Cardiology*. 2001; 88(6): 693-695.
3. Curto M, Novi RF, Rabbone I et al. Insulin resistance in obese subjects and newly diagnosed NIDDM patients and derangements of pyruvate dehydrogenase in their circulating lymphocytes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1997; 21(12): 1137-1142.
4. Gingham C, Florian A, Beladan C et al. Calcific aortic valve disease and aortic atherosclerosis--two faces of the same disease? *Rom J Intern Med*. 2009; 47(4): 319-329.
5. Goldbarg SH, Elmariam S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(13): 1205-1213.
6. Gunduz H, Akdemir R, Binak E et al. Can serum lipid and CRP levels predict the "severity" of aortic valve stenosis? *Acta Cardiol*. 2003; 58: 321-326.
7. Jeevanantham V, Singh N, Izuora K et al. Correlation of high sensitivity C-reactive protein and calcific aortic valve disease. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(2): 171-174.
8. Kanjanathai S, Nasir K, Katz R et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010; 213(2): 558-562.
9. Kohsaka S, Jin Z, Rundek T et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community: the Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1(5): 617-623.
10. Lovejoy J, NewbyFD, Gebhart SS, DiGirolamo M. Insulin resistance in obesity is associated with elevated basal lactate levels and diminished lactate appearance following intravenous glucose and insulin. *Metabolism* 1992; 41: 22-27.
11. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(5): 1218-1222.
12. Rabus MB, Kayalar N, Sareyyupoglu B et al. Hypercholesterolemia association with aortic stenosis of various etiologies. *J Card Surg*. 2009; 24(2): 146-150.
13. Rajamannan NM, Calcific Aortic Stenosis: Lessons Learned from Experimental and Clinical Studies *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(2): 162-168.