

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

БАРАНОВА ОКСАНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.126.52-003.84:612.6:616-053

**КАЛЬЦИФІКАЦІЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА:
ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ І МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ**

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Іванов Валерій Павлович,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Федоров Юрій Володимирович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри терапії № 1, медичної
діагностики та гематології і трансфузіології
факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор
Федоров Сергій Валерійович,
Івано-Франківський національний медичний
університет МОЗ України,
професор кафедри терапії і сімейної медицини
післядипломної освіти

Захист відбудеться 17 грудня 2020 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий « ____ » листопада 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Аортальний стеноз (АС) в розвинутих країнах є третім за частотою кардіоваскулярним захворюванням після ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ) (Lindman B.R. et al., 2016) і при оцінці причин АС кальцифікація аортального клапана (АК) є домінуючою (81,9 %) причиною (Jung B. et al., 2003). Поширеність кальцифікації АК збільшується з віком, складаючи в розвинених країнах від 25 % у осіб старше 65 років до 50 % у віковій групі старше 85 років (Coffey S. et al., 2014; Otto C.M. et al., 2014) і, враховуючи тенденцію до постаріння населення, слід очікувати зростання поширеності кальцифікації АК протягом найближчих десятиріч. Поширеність кальцифікації АК географічно неоднорідна, описані расові відмінності (Probst V. et al., 2006; Kanjanauthai S. et al., 2010; Owens D.S. et al., 2010). В Україні лише поодинокі дослідження оцінювали поширеність кальцифікації АК (Федоров Ю.В., 2004). Навіть при відсутності ознак стенозування клапана пацієнти з кальцифікацією АК мають підвищений кардіоваскулярний ризик (Kälsch H. et al., 2014; Naseem M. et al., 2015; Olsen M.H. et al., 2005; Otto C.M. et al., 2014; Owens D.S. et al., 2012), хоча до сьогодні не є точно визначено, чи кальцифікація АК є маркером коронарного атеросклерозу, чи асоціюється з іншими факторами ризику, такими як системне запалення (Otto C.M. et al., 2014). Патологічними станами, асоційованими з наявністю та прогресуванням кальцифікації АК, є порушення провідності та формування АС. Стеноз виникає не у всіх пацієнтів з кальцифікацією АК, але від моменту появи початкових ознак стенозування патологічний процес у всіх пацієнтів прогресуватиме до формування важкого АС, який потребуватиме високозатратного оперативного лікування (Otto C.M. et al., 2014). Хоча актуальні на сьогодні рекомендації ESC/EACTS та АНА/ACC (Baumgartner H. et al., 2017; Nishimura R.A. et al., 2017) свідчать про відсутність ефективної медикаментозної стратегії, здатної вплинути на попередження виникнення чи прогресування АС, але поглиблення знань про патофізіологію кальцифікації АК призводить до відкриття нових потенційних терапевтичних мішеней (Lindman B.R. et al., 2016) і переоцінки результатів попередніх досліджень. Враховуючи наявність двох фаз прогресування АС з різними факторами ризику (Owens D.S. et al., 2010) і потенційною можливістю фармакологічного впливу на ранній стадії, покращення наслідків перебігу захворювання залежить від ідентифікації пацієнтів, які мають ризик формування ураження клапанів, і пошук предикторів формування АС у пацієнтів з кальцифікацією АК є актуальним. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених вивченню кальцифікації АК та зумовленого ним АС, є лише невелика кількість досліджень, присвячених гендерним особливостям перебігу та наслідків кальцифікації АК (Stamou S.C. et al., 2012; Aggarwal S.R. et al., 2013; Liyanage L. et al., 2016; Simard L. et al., 2017).

Зважаючи на вищезазначене, дослідження гендерних особливостей поширеності кальцифікації АК і зумовленого нею АС, факторів, асоційованих з наявністю АС у пацієнтів з кальцифікацією АК, та асоціації з іншими

патологічними станами представляє певний практичний інтерес для охорони здоров'я України.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Патогенетичні паралелі між нейро-гуморальними, метаболічними й структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції» (№ державної реєстрації 0114U007197). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження – підвищення ефективності прогнозування перебігу кальцифікації АК на підставі вивчення гендерних особливостей захворювання, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу пацієнтів.

Завдання дослідження.

1. Вивчити поширеність кальцифікації АК у кардіологічних хворих, визначити її анатомічні варіанти (наявність спричиненого кальцифікацією стенозу АК та супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана (КМК)) та проаналізувати його зв'язок з віком та статтю хворих (1 етап дослідження).

2. З'ясувати гендерні особливості клінічного перебігу ІХС та анатомічного ураження коронарних артерій залежно від варіанту клапанного ураження (кальцифікація АК, АС, супутня кальцифікація КМК) та виявити чинники, які асоційовані з тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій (2 етап дослідження).

3. Оцінити особливості порушення функції клапанів та структурно-функціонального стану міокарда залежно від варіанта клапанного ураження та статі хворих (2 етап дослідження).

4. З'ясувати статеві особливості порушень метаболічного статусу хворих з кальцифікацією АК залежно від наявності АС (3 етап дослідження) та визначити найбільш інформативні чинники, які асоційовані з різними варіантами перебігу кальцифікації АК у цієї когорти пацієнтів.

5. Оцінити частоту клінічно значимих порушень провідності серця у хворих з кальцифікацією АК та визначити їх зв'язок з віком, статтю, варіантами ураження клапана та іншими клінічно-інструментальними чинниками.

Об'єкт дослідження – кальцифікація аортального клапана.

Предмет дослідження – поширеність кальцифікації АК та її анатомічних варіантів у стаціонарних пацієнтів кардіологічного профілю; структурно-функціональні зміни АК та міокарда у пацієнтів з кальцифікацією АК; фактори, асоційовані з важкістю коронарного атеросклерозу у пацієнтів, направлених на аортовентрикулокоронарографію; зміни біохімічних показників у пацієнтів з кальцифікацією АК; фактори, асоційовані з варіантами перебігу кальцифікації АК (стенозування АК, порушення провідності).

Методи дослідження: збір даних медичної документації; лабораторні (оцінка ліпідтранспортної функції крові, функції нирок, стану пуринового

обміну та мінерального обміну); інструментальні (ультразвукова денситометрія); аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше проаналізовано гендерно-вікові особливості поширеності кальцифікації АК, супутньої кальцифікації КМК та АС у стаціонарних кардіологічних пацієнтів. Показано, що у 16,5 % чоловіків та 24,3 % жінок з кардіоваскулярною патологією віком старше 40 років реєструються інструментальні ознаки кальцифікації АК, яка у 6,3 % чоловіків та 7,4 % жінок спричиняє виникнення АС різного ступеня тяжкості. Поєднання кальцифікації АК та КМК зустрічається у 2,5 % чоловіків та 8,5 % жінок, частота є суттєво вищою у жінок порівняно з чоловіками, починаючи з 60 років.

Встановлено гендерні особливості ураження АК та структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з кальцифікацією АК. Вперше показано гендерні особливості асоціації важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин з кальцифікацією АК, супутньою кальцифікацією КМК та АС. Уперше розроблено спосіб прогнозування важкості коронарного атеросклерозу у пацієнтів старше 40 років залежно від статі.

Доповнено наукові дані щодо чинників, асоційованих з наявністю АС у пацієнтів з кальцифікацією АК. Вперше виділено значення лабораторних показників, асоційованих з наявністю АС залежно від статі; запропоновано алгоритм оцінки вірогідності АС у пацієнтів з кальцифікацією АК на основі клінічних, інструментальних та лабораторних даних залежно від статі.

Вперше з'ясовані гендерно-вікові особливості асоціації клінічних, інструментальних та лабораторних показників з наявністю гемодинамічно значимих порушень провідності у пацієнтів з кальцифікацією АК.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано алгоритм спостереження за пацієнтами з кальцифікацією АК для своєчасного виявлення ознак стенозування АК. Виділено ряд клінічних та інструментальних показників, а також лабораторних показників і їх значень, окремо для чоловіків та жінок, які дозволяють прогнозувати виникнення гемодинамічно значимого стенозу АК.

З'ясовано клінічні особливості та лабораторні зміни, що асоціюються у пацієнтів з кальцифікацією АК з більшою вірогідністю наявності порушень провідності і потребують моніторингу ЕКГ для своєчасного виявлення показів до імплантації штучного водія ритму (ШВР).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем самостійно проведено аналіз наукової літератури та патентної інформації за темою дослідження, збір інформації з медичної документації, підбір тематичних пацієнтів для проведення біохімічного дослідження, лабораторні дослідження біохімічних показників, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD для наборів без стандартизації креатиніну; розрахунок співвідношення аполіпопротеїнів В (апо В) та А (апо А) та індексу атерогенності (ІА). Дисертантом самостійно виконаний статистичний аналіз результатів дослідження, написані розділи дисертації. Спільно з науковим керівником визначено мету, завдання, об'єкт та

методи дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, а також забезпечено впровадження результатів у клінічну практику та навчальний процес. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційного дослідження були представлені на IX Національному конгресі кардіологів (Київ, 2008); X Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2009); XII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2011); Міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (Львів, 2017); Міжнародній мультидисциплінарній конференції «Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland» (Стальова Воля, 2018); XIX Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2018); Міжнародній науково-практичній конференції «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries» (Люблін, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 друкованих праць, із них 9 статей (6 статей у фахових наукових виданнях України, з яких дві оглядові, 3 статті у закордонних періодичних виданнях, що включені до наукометричної бази даних Scopus) та 7 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 252 сторінках друкованого тексту, з яких 158 сторінок займає основний зміст. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів опису власних результатів, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури з 178 найменувань (27 кирилицею, 151 латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 47 таблицями та 34 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Представлене наукове дослідження було проведено в три етапи. **Перший етап дослідження** – відкрите когортне скринінгове дослідження 4000 пацієнтів із серцево-судинною патологією, які проходили ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження на базі ультразвукового кабінету під час перебування в кардіологічному відділенні Хмельницької міської лікарні за період 2010-2016 років. Мета першого етапу дослідження – з'ясування поширеності кальцифікації АК у популяції стаціонарних хворих із серцево-судинною патологією. ЕхоКГ проводилась за допомогою ультразвукового діагностичного комплексу ULTIMA RA (Україна, Харків) за стандартною методикою в одновимірному (М-режимі), двовимірному (В-режимі) та доплерівському режимах з кольоровим картуванням. Кальцифікацію АК визначали згідно Рекомендацій Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2017) як наявність зон щільної ехогенності на стулках АК за умови відсутності властивого для ревматичного вальвуліту

злиття комісур. Ступінь кальцифікації АК визначали напівкількісно візуально за A.K. Nightingale (2005): 1 ступінь – легка (мінімальна кількість включень на одній стулці); 2 ступінь – екстенсивне підвищення ехогенності однієї стулки або невеликі включення на двох стулках; 3 ступінь – екстенсивне ураження двох стулок або наявність включень на всіх трьох стулках АК. Кальцифікацію КМК визначали як наявність зон щільної ехогенності близько до основи стулок мітрального клапана за умови відсутності злиття чи спаяння стулок по комісурах. Масивну кальцифікацію КМК визначали при розмірі кальцинату понад половину стулки МК. Ступінь АС оцінювали згідно рекомендацій EAE/ASE (2009). Аортальний стеноз I ступеня діагностували при піковій швидкості потоку на АК 2,6-2,9 м/с, АС II ступеня – при 3,0-3,9 м/с, АС III ступеня – при піковій швидкості потоку на АК > 4,0 м/с. Дані про вік, стать пацієнта, наявність кальцифікації АК та супутньої кальцифікації КМК, наявність та ступінь АС, наявність АГ, ІХС, гострого коронарного синдрому (ГКС) на момент госпіталізації, інфаркту міокарда (ІМ) (включаючи гострий ІМ та ІМ в анамнезі) отримували з медичної документації пацієнтів («Журнал реєстрації ультразвукових досліджень», форма № 048/о). Критерії включення: 1) наявність верифікованої серцево-судинної патології; 2) вік пацієнтів старше 30 років. Критерії невключення: 1) вік молодше 30 років; 2) наявність ізольованої кальцифікації КМК; 3) наявність вроджених вад серця, в т. ч. двостулкового АК, і хронічної ревматичної хвороби серця; 4) наявність системних захворювань сполучної тканини та інфекційного ендокардиту в анамнезі; 5) наявність запальних захворювань серця і кардіоміопатій; 6) наявність хронічної серцевої недостатності (СН) III стадії за М.Д. Стражеском та В.Х. Василенком та 7) наявність онкологічних захворювань.

Середній вік обстежених на першому етапі пацієнтів – $63,7 \pm 11,4$ років (від 31 до 95 років, 2005 (50,1 %) чоловіків та 1995 (49,9 %) жінок). Середній вік жінок був достовірно більшим порівняно з чоловіками ($65,7 \pm 11,3$ проти $61,8 \pm 11,0$ років, $p < 0,001$), що відображає дещо пізнішу маніфестацію серцево-судинної патології у жінок. Артеріальну гіпертензію мали 3697 (92,4 %) пацієнтів, ІХС – 2507 (62,7 %) пацієнтів. На момент госпіталізації ГКС мали 1099 (27,5 %) пацієнтів, в тому числі гострий ІМ – 575 (14,4 %) пацієнтів, нестабільну стенокардію – 524 (13,1 %) пацієнти. Інфаркт міокарда в анамнезі реєстрували у 221 (5,5 %) пацієнта.

Кальцифікацію АК за даними ЕхоКГ виявили у 815 (20,4 %) пацієнтів, з них ізольоване ураження АК реєстрували достовірно частіше порівняно з поєднаною кальцифікацією АК та КМК (73,1 проти 26,9 %, $p < 0,001$). Серед пацієнтів з кальцифікацією АК діагностували АС у 274 (33,6 %) пацієнтів, з них АС I ступеня – у 166 (60,6 %), II – у 62 (22,6 %), III – у 46 (16,8 %) пацієнтів. Аналіз поширеності кальцифікації АК, типів ураження клапанів, наявності АС та наявності супутніх захворювань і станів проводили в групах залежно від статі та віку (30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80 років і старші).

Другий етап дослідження передбачав більш детальний клінічний, інструментальний і лабораторний аналіз даних пацієнтів з верифікованою під

час скринінгової ЕхоКГ кальцифікацією АК і без неї з метою оцінки ураження серцево-судинної системи, наявності асоціативних зв'язків із супутніми захворюваннями і станами. Аналіз проводили окремо в групах чоловіків і жінок для оцінки можливих гендерних особливостей. Крім того, в групі пацієнтів з кальцифікацією АК аналізували дані залежно від характеру ураження клапанів (ізолювана кальцифікація АК або поєднання кальцифікації АК і КМК), наявності та ступеня стенозу АК. Було використано дані медичної документації пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному та кардіохірургічному відділеннях («Медична карта стаціонарного хворого», форма № 003/о). Оцінювали особливості ураження клапанів серця та стану міокарда, наявність супутніх захворювань і станів (тютюнопаління, зміни індексу маси тіла (ІМТ), наявність АГ, ІХС, СН, деяких порушень ритму та провідності серця (фібриляції передсердь (ФП), атріовентрикулярної (АВ) блокади (наявність інтермітуючої АВ-блокади, асоційованої з гострим ІМ, не враховували, за винятком випадків необхідності імплантації постійного ШВР), синдрому слабкості синусового вузла (СССВ), блокади ніжок пучка Гіса (БНПГ)), цукрового діабету (ЦД), подагри, особливості ураження коронарних судин та зміни деяких лабораторних показників (рівні загального холестерину (ЗХС), креатиніну та розрахованої ШКФ за формулою MDRD для наборів без стандартизації креатиніну, сечової кислоти (СК)). Кальцифікацію АК, КМК та наявність АС визначали, як описано для першого етапу дослідження. Крім того, оцінювали: наявність регургітації на аортальному (АР), мітральному (МР) та трикуспідальному клапанах, максимальний систолічний тиск в легеневій артерії, розміри камер серця і товщину міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) та міжшлуночкової перетинки з розрахунком коригованих на площу поверхні тіла індексів, відносної товщини міокарда (ВТМ), маси міокарда (ММ) ЛШ (формула ASE) та індексу ММЛШ (ІММЛШ). Оцінку характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ визначали за принципами А. Ganaui (Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії, 2017). Оцінку систолічної функції шлуночків проводили за фракцією викиду ЛШ у %.

Для оцінки стану коронарних судин використовували дані аортовентрикулокоронарографії (АВКГ), яка проводилась з використанням ангіографічної системи Infinix VC-I (Toshiba Medical Systems, Японія). Результати АВКГ оцінювали з використанням індексу важкості атеросклерозу коронарних судин (ІВАКС) – бального показника, що відображав розповсюдженість і важкість коронарного атеросклерозу (кожному сегменту коронарного русла присвоювали певний бал, який множили на 2 при наявності стенозу 50-99 % або при наявності стента в даному сегменті та на 5 при оклюзії; ІВАКС – сума набраних балів). Використовували наведений в ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2014) поділ коронарного русла на сегменти та бальну оцінку сегментів (шкала SYNTAX).

Основну групу склали 839 пацієнтів з верифікованою кальцифікацією АК (середній вік $70,4 \pm 9,8$ років, 414 (49,3 %) чоловіків та 425 (50,7 %) жінок).

Групу порівняння склали 143 пацієнти без ознак кальцифікації клапанів серця (середній вік $68,3 \pm 8,9$ років, 74 (51,7 %) чоловіки та 69 (48,3 %) жінок).

Артеріальну гіпертензію мали 814 (97,0 %) пацієнтів основної групи, ІХС – 643 (76,3 %) пацієнти. Гострий ІМ на момент госпіталізації мали 196 пацієнтів (23,4 %, з них у 5,2 % – повторний), та 151 (17,9 %) пацієнт – ІМ в анамнезі (4,5 % пацієнтів – більше одного ІМ). Фібриляцію передсердь мали 254 (30,3 %) пацієнти з кальцифікацією АК – постійна форма була у 105 (12,5 %) пацієнтів, рецидивуюча форма (пароксизмальна та персистуюча) – у 149 (17,8 %). Імплантований ШВР мав місце у 121 (14,4 %) пацієнта. У 154 (18,4 %) пацієнтів реєстрували АВ-блокаду різного ступеня і у 372 (44,3 %) – БНПГ. Хронічну СН мали 828 (98,7 %) хворих. Цукровий діабет 2 типу мали 167 (19,9 %) пацієнтів, надлишкову масу тіла (ІМТ понад $25,0 \text{ кг/м}^2$) – 595 (70,9 %) пацієнтів.

Третій етап дослідження – порівняльний аналіз даних пацієнтів з верифікованою кальцифікацією АК залежно від наявності АС з метою виявлення особливостей змін біохімічних показників та показників стану кісткової тканини, асоційованих з АС. Аналіз проводили окремо в групах чоловіків і жінок. Оцінювали показники ліпідного спектру, включно з ліпопротеїном (а) (ЛП (а)), рівні С-реактивного протеїну (СРП), оксипроліну, дезоксипіридиноліну (ДПД), фетуїну А, рШКФ та оцінювали стан кісткової тканини (ультразвукова денситометрія). Групи з зумовленим кальцифікацією АС склали 30 чоловіків та 30 жінок, групи з кальцифікацією АК без АС – 30 чоловіків та 34 жінки. Групи достовірно не відрізнялись за віком, ІМТ, часткою курців, пацієнтів з АГ, ІХС та ЦД, важкістю АС.

З метою оцінки ліпідного спектру крові визначали рівні ЗХС, холестерину ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів (ТГ) (ферментний колориметричний метод), апоА та апоВ, ЛП (а) (імунотурбідиметричний метод) і розраховували співвідношення аполіпопротеїнів та ІА. Стан фільтраційної функції нирок оцінювали за плазмовим рівнем креатиніну (ферментний колориметричний метод) з наступним розрахунком рШКФ за формулою MDRD. Стан пуринового обміну вивчали за плазмовим рівнем СК (ферментний колориметричний метод). З метою оцінки стану кісткової та сполучної тканини визначали вміст у крові загального (методом колориметрії з О-крезолфталейном) та іонізованого (методом вимірювання іон-селективними електродами) кальцію, ДПД (імуноферментний метод), лужної фосфатази (колориметричний метод) загального та вільного оксипроліну (за методикою П.Н. Шараєва, 1981). Визначали вміст у крові фетуїну А (імуноферментний метод (ELISA) з використанням реактивів фірми BioVendor, (Чехія)). Лабораторні дослідження виконувались на автоматичному біохімічному аналізаторі COBAS Integra 400 plus (Roche) з використанням реактивів Roche/Hitachi cobas c) та на імуноферментному напіваавтоматичному аналізаторі «Lablein» (Австрія). Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проводили за допомогою ультразвукової денситометрії (ультразвуковий кістковий денситометр Lunar Achilles Plus, General Electric Healthcare, Німеччина).

Статистичну обробку проводили після створення бази даних в редакторі Microsoft Excel 2007 (MS Windows), користуючись пакетом «STATISTICA for Windows 13.3» (StatSoft, USA). Результати з нормальним розподілом представлені у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD); результати з розподілом, відмінним від нормального, – у вигляді медіани з наведенням інтерквартильного розмаху (25-й та 75-й персентилі), розраховували частку (відсоткове співвідношення) для категорій значень, які описують якісні ознаки. Для параметричної статистики достовірність розрахована за парним критерієм Стьюдента. При порівнянні незалежних груп кількісні величини порівнювали з використанням U-критерію Манна-Уїтні, якісні – з використанням критерію χ^2 . Оцінка ступеня взаємозв'язку між незалежними ознаками проводилася з використанням дихотомічного коефіцієнта кореляції, рангово-бісеріального коефіцієнта кореляції, точково-бісеріального коефіцієнта кореляції, коефіцієнта кореляції Спірмена залежно від типу оцінюваних показників. Для оцінки зв'язку кількісного показника з декількома іншими показниками проводили лінійний множинний покроковий регресійний аналіз з побудовою рівняння регресії. Для дослідження зв'язку бінарної ознаки з іншими ознаками використовували метод бінарної логістичної регресії.

Результати дослідження та їх обговорення. Кальцифікацію АК реєстрували у 20,4 % пацієнтів (у 16,5 % чоловіків та 24,3 % жінок, $p_{\text{чол/жін}} < 0,001$), починаючи з вікової групи 40-49 років – 1,3 %, 50-59 років – 9,2 %, 60-69 років – 19,6 %, 70-79 років – 33,2 %, 80 років і старші – 46,8 %. Частота ізольованої кальцифікації АК достовірно збільшувалася з віком від 1,3 до 31,0 % у чоловіків та від 1,3 до 28,9 % у жінок і була практично співставною у чоловіків і жінок. Поєднане ураження АК та КМК реєстрували, починаючи з вікової групи 50-59 років, частота реєстрації його збільшувалася з віком (від 1,0 % в групі 50-59 років до 7,0 % в групі 80 років і старших у чоловіків та від 0,8 до 21,8 % у жінок відповідно). Жінки мали достовірно більше відношення шансів (ВШ) наявності поєданого ураження АК та КМК порівняно з чоловіками, починаючи з вікової групи 60-69 років (ВШ наявності поєданого ураження АК та КМК у жінок порівняно з чоловіками: $\text{ВШ}_{60-69 \text{ р.}} = 1,98 (1,13; 3,46)$; $\text{ВШ}_{70-79 \text{ р.}} = 3,66 (2,13; 6,28)$; $\text{ВШ}_{80 \text{ р. і старші}} = 3,70 (1,61; 8,49)$). Стосовно збільшення з віком, то при співставному (чоловіки / жінки) збільшенні ВШ наявності ізольованої кальцифікації АК у кожній наступній віковій групі порівняно з попередньою, для поєданого ураження АК та КМК достовірне збільшення ВШ у чоловіків спостерігали лише при переході у вікову групу 60-69 років ($\text{ВШ}_{60-69 \text{ р.}} = 3,04 (1,21; 7,62)$). Натомість у жінок достовірне збільшення ВШ наявності поєданого ураження АК та КМК спостерігали в усіх вікових групах ($\text{ВШ}_{60-69 \text{ р.}} = 6,61 (2,33; 18,74)$; $\text{ВШ}_{70-79 \text{ р.}} = 2,63 (1,74; 3,99)$; $\text{ВШ}_{80 \text{ р. і старші}} = 1,69 (1,14; 2,51)$) (рис. 1).

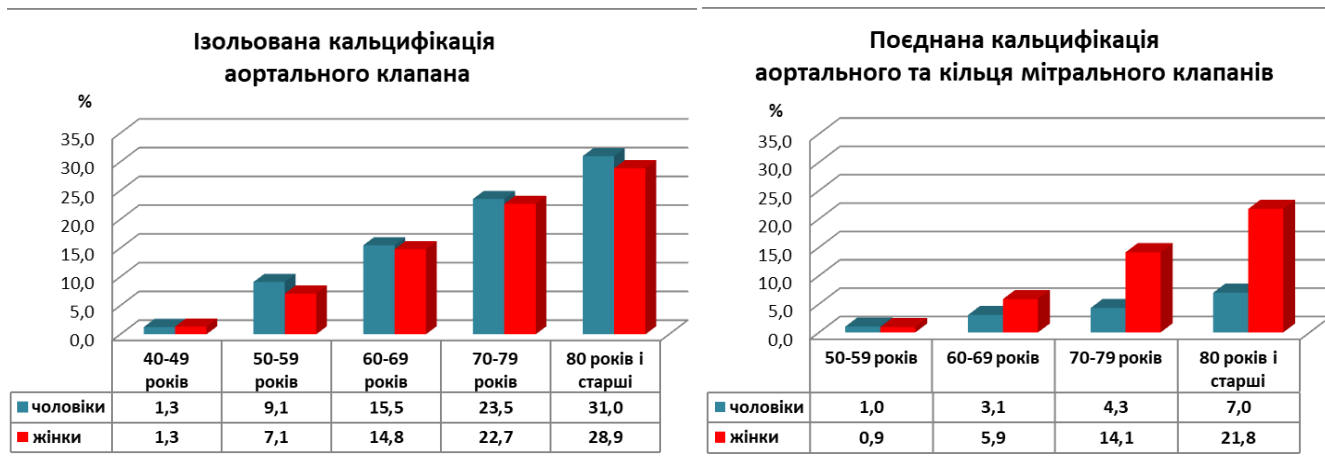


Рисунок 1 – Частота реєстрації ізольованої кальцифікації аортального клапана і поєднаної кальцифікації аортального та кільця мітрального клапанів залежно від статі

Спричинений кальцифікацією АС реєстрували у 6,3 % у чоловіків та у 7,4 % жінок, починаючи з групи 50-59 років. Частота реєстрації АС збільшувалась з віком від 3,1 до 14,0 % у чоловіків та від 1,2 до 18,2 % у жінок у вікових групах 50-59 років і старших ніж 80 років відповідно. Серед пацієнтів з кальцифікацією АС мали 35,9 % чоловіків і 27,6 % жінок з ізольованою кальцифікацією АК та 52,0 % чоловіків і 35,5 % жінок з поєднаним ураженням клапанів. Найбільшу частоту реєстрації АС спостерігали в групі чоловіків молодших ніж 70 років з поєднаним ураженням клапанів (57,7 %), достовірно вищу як порівняно з чоловіками з ізольованим ураженням АК, так і з жінками з поєднаним ураженням клапанів цієї вікової групи ($p < 0,05$). У групах 50-69 років жінки мали менше, порівняно з чоловіками, ВШ наявності АС ($VШ_{жін.} = 0,55 (0,31; 0,96)$ для ізольованого ураження АК та $VШ_{жін.} = 0,25 (0,08; 0,76)$ для поєднаного ураження клапанів), тоді як в групах осіб 70 років і старших, при наявності ізольованої кальцифікації АК відмінності були на межі достовірності ($VШ_{жін.} = 0,66 (0,41; 1,05)$), а в групі з поєднаним ураженням клапанів відмінності не були достовірними.

Частота реєстрації кальцифікації АК в групах з АГ була достовірно вищою порівняно з пацієнтами без АГ (17,3 проти 2,7 % у чоловіків та 26,4 проти 3,7 % у жінок, $p < 0,001$ для обох). Жінки мали дещо більше ВШ наявності кальцифікації АК при наявності АГ порівняно з чоловіками ($VШ_{КАК} = 9,45 (4,41; 20,24)$ у жінок та $VШ_{КАК} = 7,61 (2,40; 24,13)$ у чоловіків). Причому ВШ наявності поєднаної кальцифікації АК та КМК при наявності АГ було в рази більшим порівняно з ізольованим ураженням АК – $VШ_{ізол. АК} = 6,45 (2,04; 20,47)$ у чоловіків та $VШ_{ізол. АК} = 7,14 (3,14; 16,25)$ у жінок, тоді як $VШ_{КАК/КМК} = 23,29 (3,24; 167,35)$ у жінок, чоловіки без АГ не мали поєднаного ураження клапанів (частота реєстрації ізольованого ураження АК у чоловіків без АГ становила 2,7 %, при наявності АГ – 15,1 %, у жінок – 3,2 та 18,9 % відповідно, а частота реєстрації поєднаного ураження клапанів у

чоловіків без АГ – 0 %, при наявності АГ – 3,1 %, у жінок – 0,5 та 11,2 % відповідно).

Частота реєстрації ІХС у пацієнтів з кальцифікацією АК залежала від наявності АС – пацієнти з АС мали значимо нижчу частоту реєстрації ІХС (60,9 проти 89,7 % у чоловіків, 63,3 проти 78,1 % у жінок, $p=0,001$ для обох), гострого ІМ (18,0 проти 27,8 % у чоловіків, $p=0,032$; 14,9 проти 25,9 % у жінок, $p=0,009$) та ІВАКС (3,0 (0; 10,0) проти 14,0 (7,0; 22,0) балів у чоловіків, $p < 0,001$; 1,0 (0; 10,0) проти 11,0 (3,5; 18,0) балів у жінок, $p=0,006$) порівняно з пацієнтами з «нестенозованою» кальцифікацією АК. Групи з більш важким АС мали меншу частоту реєстрації ІХС (чоловіки достовірно, 37,8 проти 73,9 % при АС III та I ст. відповідно, $p < 0,001$) та менший ІВАКС (0 (0; 3,5) проти 11,0 (6,0; 15,0) балів у чоловіків, $p < 0,001$; 0 (0; 3,5) проти 10,0 (7,25; 16,5) балів у жінок, $p=0,006$ – при АС III та I ст. відповідно).

При порівнянні з пацієнтами без кальцифікації пацієнти з «нестенозованою» кальцифікацією АК мали більш важкий перебіг ІХС – при співставній частоті реєстрації ІХС та ГКС при поступленні більшими були частота реєстрації ІМ (включно з ІМ в анамнезі – у чоловіків 68,0 проти 48,4 %, $p=0,048$, в групах з «нестенозованою» кальцифікацією та без кальцифікації відповідно) та ІВАКС (у чоловіків 15,0 (7,0; 21,5) проти 6,0 (2,0; 10,0) балів, $p < 0,001$, в групах з «нестенозованою» кальцифікацією та без кальцифікації відповідно).

При проведенні множинного лінійного регресійного аналізу були виявлені гендерні відмінності чинників, що впливали на важкість коронарного атеросклерозу. У чоловіків такими були вік, рівень ЗХС, наявність кальцифікації АК та відсутність АС; у жінок – наявність поєднаної кальцифікації АК та КМК, ЦД, зниження рівня рШКФ та відсутність АС (формули 1 та 2).

$$\begin{aligned} \text{ІВАКС}_{\text{чол}} = & (-29,94) + 0,32 * (\text{вік, роки}) + 2,60 * (\text{ЗХС, ммоль/л}) + \\ & + 5,36 (\text{за наявності кальцифікації АК}) - 8,01 (\text{за наявності} \\ & \text{спричиненого кальцифікацією АС}) \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \text{ІВАКС}_{\text{жін}} = & 8,32 - 0,15 * (\text{рШКФ, мл/хв/1,73м}^2) + 3,49 (\text{за наявності} \\ & \text{ЦД 2 типу}) + 4,14 (\text{за наявності поєднаної кальцифікації АК та} \\ & \text{КМК}) - 6,02 (\text{за наявності спричиненого кальцифікацією АС}) \end{aligned} \quad (2)$$

Стосовно ураження клапанів, при наявності кальцифікації АК навіть без ознак стенозування незалежно від статі частіше реєстрували АР (29,5 проти 13,5 % у чоловіків, $p = 0,005$; 29,1 проти 14,5 % у жінок, $p = 0,013$). У чоловіків наявність АР асоціювалась із ступенем кальцифікації АК ($r_{\text{tb}} = 0,325$, $p < 0,001$), наявністю АС та його важкістю ($\phi = 0,313$ та $r_{\text{pb}} = 0,382$ відповідно, $p < 0,001$), наявністю супутньої кальцифікації КМК та масивної кальцифікації КМК ($\phi = 0,120$, $p < 0,05$, та $\phi = 0,171$, $p < 0,01$ відповідно), а також із зниженням рШКФ ($r_{\text{pb}} = (-0,264)$, $p < 0,001$) та з рівнем СК ($r_{\text{pb}} = 0,189$, $p < 0,01$). Важкість АР у чоловіків, окрім вищезазначеного, асоціювалась із віком ($r_s = 0,109$, $p = 0,026$). У жінок наявність АР асоціювалась із віком ($r_{\text{pb}} = 0,209$, $p < 0,001$), ступенем

кальцифікації АК ($r_{\text{rb}} = 0,126$, $p < 0,01$), наявністю АС та його важкістю ($\phi = 0,186$, $p < 0,01$ та $r_{\text{pb}} = 0,272$, $p < 0,001$ відповідно), наявністю супутньої кальцифікації КМК та масивної кальцифікації КМК ($\phi = 0,113$, $p < 0,05$, та $\phi = 0,159$, $p < 0,01$ відповідно), як і важкість АР. Як наявність, так і важкість АР закономірно асоціювалась із важкістю СН, легеневою гіпертензією та ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка (ЕГ ЛШ) незалежно від статі.

Жінки із кальцифікацією АК мали достовірно більші показники пікової швидкості крові на АК як порівняно з чоловіками з кальцифікацією АК, так і порівняно з жінками без кальцифікації ($p < 0,021$). Жінки мали практично співставні показники швидкості току крові на АК в групах з I та II ступенями кальцифікації (1,5 (1,4; 1,7) м/с в групах осіб, молодших ніж 70 років, і 1,6 (1,4; 1,8) та 1,6 (1,4; 1,9) м/с в групах осіб 70 років і старших) і достовірно вищі показники в групах з III ступенем кальцифікації порівняно з II ступенем (3,7 (2,3; 4,9) та 2,9 (2,4; 3,9) м/с в групах осіб молодших ніж 70 років та 70 і старших, $p_{\text{II/III}} < 0,001$ для обох). В групах осіб молодше 70 років з I ступенем кальцифікації жінки мали достовірно вищі показники швидкості току крові на АК порівняно з чоловіками (1,5 (1,4; 1,7) проти 1,4 (1,3; 1,6) м/с, $p = 0,011$). Ці дані дають можливість припустити наявність гендерних особливостей формування та прогресування АС (більше значення фіброзу АК у жінок, тоді як у чоловіків вірогідно більше значення має ступінь кальцифікації).

При аналізі швидкісних показників току крові на АК залежно від ступеня кальцифікації АК середній вік в групах з II ступенем був достовірно вищим порівняно з групами з I ступенем кальцифікації ($69,5 \pm 9,6$ проти $63,9 \pm 10,1$ років, $p < 0,001$ у чоловіків і $73,8 \pm 8,6$ проти $70,1 \pm 10,1$ років, $p = 0,003$ у жінок) і практично не відрізнявся між групами з II і III ступенем ($p > 0,618$), що дозволяє припустити різну швидкість прогресування кальцифікації АК на початкових стадіях та на стадії вираженої кальцифікації.

Наявність супутньої кальцифікації КМК асоціювалась із жіночою статтю ($\phi = 0,161$, $p < 0,001$). Незалежно від статі наявність кальцифікації КМК асоціювалась із віком ($r_{\text{pb}} = 0,116$, $p < 0,05$ у чоловіків та $r_{\text{pb}} = 0,121$, $p < 0,05$ у жінок), на відміну від наявності масивної кальцифікації КМК. Чоловіки мали асоціативний зв'язок наявності кальцифікації КМК із зниженням рШКФ (при < 60 мл/хв/1,73м² ВШ = 1,85 (1,17; 2,94)), тоді як жінки – із наявністю ЦД 2 типу (ВШ = 1,82 (1,11; 2,99)) та наявністю остеопорозу (при індексі міцності кісткової тканини < 68 % ВШ = 4,08 (1,03; 16,23)). Наявність масивної кальцифікації КМК незалежно від статі асоціювалась із збільшенням ІМТ ($r_{\text{pb}} = 0,160$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_{\text{pb}} = 0,109$, $p < 0,05$ у жінок) і із зниженням рівня фетуїну А ($r_{\text{pb}} = (-0,293)$, $p < 0,05$ у чоловіків та $r_{\text{pb}} = (-0,368)$, $p < 0,05$ у жінок), а у жінок ще із зниженням рівня рШКФ ($r_{\text{pb}} = (-0,150)$, $p < 0,01$).

При наявності супутньої кальцифікації КМК спостерігали достовірно більший ступінь кальцифікації АК (III ступінь – 25,7 проти 16,2 % у чоловіків, $p = 0,021$, та 25,7 проти 12,8 % у жінок, $p < 0,001$) та більшу частоту реєстрації порушення функції АК (62,6 проти 45,2 % у жінок, $p < 0,001$). У чоловіків наявність супутньої кальцифікації КМК достовірно збільшувала ВШ наявності

АС лише у віковій категорії до 70 років ($VШ_{\text{чол} < 70 \text{ р.}} = 2,00 (1,07; 3,72)$), тоді як у жінок вплив прослідковували в обох досліджуваних вікових категоріях ($VШ_{\text{жін} < 70 \text{ р.}} = 2,32 (1,07; 5,02)$ та $VШ_{\text{жін} 70 \text{ р. і старші}} = 2,09 (1,28; 3,40)$). При оцінці додаткового впливу наявності масивної кальцифікації КМК на наявність АС у пацієнтів з поєднаним ураженням АК та КАК було виявлено, що достовірне підвищення ВШ наявності АС мало місце лише в групі чоловіків віком 50-69 років ($VШ_{\text{чол} < 70 \text{ р.}} = 7,50 (2,06; 27,25)$), але у старших чоловіків і у групах жінок достовірного впливу виявлено не було. Частота реєстрації МР була достовірно більшою в групах з поєднаним ураженням клапанів (84,4 проти 63,3 % у чоловіків та 78,6 проти 63,5 % у жінок, $p = 0,001$ для обох).

Наявність кальцифікації АК навіть без АС супроводжується суттєвим збільшенням ВТМ (0,44 (0,38; 0,49) проти 0,41 (0,35; 0,44) од. у чоловіків, $p = 0,035$, та 0,48 (0,43; 0,53) проти 0,43 (0,38; 0,49) од. у жінок, $p = 0,028$) та ІММЛШ (122,8 (100,1; 141,7) проти 113,5 (92,2; 128,6) г/м² у чоловіків, $p = 0,037$) та частоти випадків концентричної гіпертрофії (КГ) ЛШ (30,8 проти 13,9 % у чоловіків, $p = 0,031$, та 62,9 проти 44,8 % у жінок, $p = 0,066$). В усіх групах, незалежно від наявності кальцифікації АК, типу ураження клапанів та наявності АС жінки мали більші порівняно з чоловіками значення ВТМ та більшу частку КГ. У чоловіків більш часто, порівняно з жінками, реєстрували ЕГ, зокрема за наявності АС (39,4 проти 14,4 %, $p < 0,001$) та поєднаної кальцифікації АК і КМК (38,1 проти 15,5 % в групах без АС, $p = 0,007$, та 35,3 проти 15,3 % в групах з АС, $p = 0,019$).

Було виявлено відмінності чинників, асоційованих з наявністю початкових ступенів стенозу у пацієнтів із кальцифікацією АК та чинників, асоційованих з важкістю стенозу у пацієнтів із вже існуючим АС, де значення мали лише клапанні чинники – більш виражена кальцифікація АК ($r_s = 0,359$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_s = 0,292$, $p < 0,001$ у жінок) та наявність масивної кальцифікації КМК ($r_{pb} = 0,248$, $p < 0,001$ у чоловіків). Чинники, асоційовані із наявністю початкових ступенів АС у пацієнтів з кальцифікацією АК, подано на рис. 2 та 3.



Рисунок 2 – Вірогідність наявності аортального стенозу у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана

Значимими чинниками, що впливали на наявність початкових ступенів АС у чоловіків із кальцифікацією АК, були тютюнопаління, рівні ЛП (а), СРП, загального оксипроліну, ДПД, СК; у жінок – зниження рівня рШКФ, рівні ТГ, СРП, загального оксипроліну, ДПД.



Рисунок 3 – Фактори, асоційовані з наявністю аортального стенозу у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана

Наявність у пацієнтів з кальцифікацією АК порушень провідності, що потребували імплантації ШВР, незалежно від статі асоціювалась з віком ($r_{pb} = 0,225$ у чоловіків та $r_{pb} = 0,281$ у жінок, $p < 0,001$ для обох), поєднанням невисокого ступеня кальцифікації АК і, в той же час, наявністю масивної кальцифікації КМК ($VШ_{чол. < 70 p.} = 4,57 (1,12; 18,66)$ та $VШ_{чол. 70 p. \text{ і старші}} = 4,33 (1,41; 13,28)$ у чоловіків та $VШ_{жін. 70 p. \text{ і старші}} = 8,37 (3,61; 19,40)$ у жінок), а також із зниженням рШКФ ($VШ_{чол. < 70 p.} = 4,02 (1,14; 14,19)$ у чоловіків та $VШ_{жін. 70 p. \text{ і старші}} = 1,94 (1,09; 3,48)$ у жінок). У жінок також мали значення рівні ЗХС та СК ($r_{pb} = 0,102$, $p < 0,05$ та $r_{pb} = 0,245$, $p < 0,001$ відповідно). Ступінь кальцифікації АК не був асоційований з наявністю АВ-блокади, на відміну від блокади ніжок пучка Гіса. В той же час наявність масивної кальцифікації КМК збільшувала ВШ всіх аналізованих станів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено наукове обґрунтування підвищення ефективності прогнозування перебігу кальцифікації аортального клапана на підставі вивчення гендерних особливостей захворювання, структурно-функціонального стану серця та метаболічного статусу пацієнтів.

1. У 16,5 % чоловіків та 24,3 % жінок з кардіоваскулярною патологією віком старше 40 років реєструються інструментальні ознаки кальцифікації аортального клапана, яка у 6,3 % чоловіків та 7,4 % жінок спричиняє виникнення аортального стенозу різного ступеня тяжкості. Визначено чітку закономірність зростання частоти реєстрації кальцифікації аортального клапана і аортального стенозу з віком незалежно від статі пацієнтів. Частка осіб з аортальним стенозом є суттєво вищою у чоловіків порівняно з жінками ($p < 0,043$) у віковій групі 50-69 років. У 2,5 % чоловіків та 8,5 % жінок зустрічається поєднання кальцифікації аортального та кільця мітрального клапанів, частота якого є суттєво вищою у жінок порівняно з чоловіками, починаючи з 60 років ($p < 0,016$).

2. Наявність кальцифікації аортального клапана в осіб чоловічої статі асоційована зі збільшенням частоти випадків інфаркту міокарда та більш тяжким ураженням коронарних артерій за результатами аортокоронаровентрикулографії (індекс важкості атеросклерозу коронарних судин 15,0 проти 6,0 балів, $p < 0,001$). Така закономірність визначена при умові відсутності аортального стенозу. Наявність аортального стенозу, незалежно від статі, асоційована зі зменшенням тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних артерій. У якості факторів, які асоційовані з більш тяжким ураженням коронарних артерій за умови відсутності аортального стенозу, слід розглядати у чоловіків – вік, рівень загального холестерину та наявність кальцифікації аортального клапана ($R^2 = 0,28$, $p < 0,001$), у жінок – наявність цукрового діабету 2 типу, поєднаної кальцифікації аортального і кільця мітрального клапанів та зниження величини розрахованої швидкості клубочкової фільтрації ($R^2 = 0,23$, $p < 0,001$).

3. Кальцифікація аортального клапана підвищує частоту реєстрації аортальної регургітації, незалежно від статі, навіть у групах без аортального стенозу (ВШ = 2,68 у чоловіків та ВШ = 2,43 у жінок). Наявність та важкість аортальної регургітації асоціюється з віком, ступенем кальцифікації аортального клапана, наявністю та важкістю аортального стенозу і кальцифікацією кільця мітрального клапана. Наявність кальцифікації аортального клапана незалежно від наявності аортального стенозу супроводжується суттєвим збільшенням величини індексу маси міокарда лівого шлуночка та частоти випадків концентричної гіпертрофії лівого шлуночка ($p < 0,031$). Останнє виявляється, насамперед, у жінок, тоді як у чоловіків більш часто порівняно з жінками реєструється ексцентрична гіпертрофія (особливо при наявності аортального стенозу та поєднаної кальцифікації аортального та кільця мітрального клапанів). Наявність кальцифікації кільця мітрального клапана асоціюється з більш частою реєстрацією мітральної регургітації, з більш важкою кальцифікацією аортального клапана та наявністю аортального стенозу.

4. У чоловіків із кальцифікацією аортального клапана ймовірність наявності аортального стенозу зростає у разі наявності такого чинника ризику як тютюнопаління, рівня ліпопротеїну (а) $> 0,44$ г/л, С-реактивного протеїну $> 5,2$ мг/л, загального оксипроліну > 30 мкмоль/л, дезоксиіпрідиноліну $> 8,0$ Пірид нмоль/креатинін ммоль, сечової кислоти $> 0,340$ ммоль/л. У свою чергу в жінок – за умови зниження рівня розрахованої швидкості клубочкової фільтрації, при рівні тригліцеридів $> 1,9$ ммоль/л, С-реактивного протеїну $> 6,3$ мг/л, загального оксипроліну $> 26,5$ мкмоль/л, дезоксиіпрідиноліну $> 12,0$ Пірид нмоль/ креатинін ммоль. Наявна відмінність у факторах, асоційованих з аортальним стенозом, залежно від стадії патологічного процесу (початок стенозування або прогресування вже існуючого аортального стенозу).

5. У хворих із кальцифікацією аортального клапана порушення провідності, що потребували імплантації штучного водія ритму, визначали у 12,8 % чоловіків та 15,8 % жінок. Частота реєстрації випадків імплантації штучного водія ритму зростала з віком незалежно від статі. Ймовірність виникнення клінічно значимих порушень провідності суттєво зростала у разі поєднання кальцифікації аортального клапана невисокого ступеня з масивною кальцифікацією кільця мітрального клапана (ВШ = 4,33 для чоловіків і 8,37 для жінок, відповідно), за наявності ішемічної хвороби серця (ВШ = 5,11 для чоловіків і 6,00 для жінок, відповідно) і зниженні розрахованої швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м² (ВШ = 4,02 для чоловіків і 1,94 для жінок, відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Серед пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана слід виділяти групу ризику формування аортального стенозу. До таких можна віднести пацієнтів з наявністю супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана (у чоловіків додатковим фактором ризику є наявність масивної кальцифікації кільця мітрального клапана), тютюнопалінням в анамнезі у чоловіків та зниженою розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації у жінок. Додатковими факторами ризику є рівні С-реактивного протеїну (понад 5,2 мг/л для чоловіків та понад 6,3 мг/л для жінок), загального оксипроліну (понад 30 мкмоль/л для чоловіків та понад 26,5 мкмоль/л для жінок) та дезоксиіпрідиноліну (понад 8,0 Пірид нмоль / креатинін ммоль для чоловіків та понад 12,0 Пірид нмоль / креатинін ммоль для жінок); у чоловіків, крім того – рівні ліпопротеїну (а) – понад 0,44 г/л, сечової кислоти – понад 0,340 ммоль/л; у жінок – рівні тригліцеридів понад 1,9 ммоль/л.

2. При наявності кальцифікації аортального клапана слід виділяти групу пацієнтів, які мають підвищений ризик виникнення порушень провідності. Це пацієнти з кальцифікацією аортального клапана невисокого ступеня, поєднаною з масивною кальцифікацією кільця мітрального клапана та зниженням розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (у чоловіків, молодших ніж 70 років та жінок віком 70 років і старших).

3. Серед пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана слід виділяти групу підвищеного ризику наявності важкого атеросклеротичного ураження коронарних судин. Це пацієнти без аортального стенозу незалежно від статі; у чоловіків важкість коронарного атеросклерозу асоціюється з віком та рівнем загального холестерину, у жінок – з наявністю поєднаної кальцифікації аортального та кільця мітрального клапанів, цукрового діабету 2 типу, зниженням рівня розрахованої швидкості клубочкової фільтрації.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: сучасні погляди на етіопатогенез. Український медичний часопис. 2008; 67(5): 102-7. *(Авторкою було проведено аналіз літературних джерел, написання тексту, технічне оформлення роботи).*
2. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: клінічна симптоматика, чинники прогресування та несприятливого прогнозу. Український медичний часопис. 2010; 76(2): 84-8. *(Дисертантка провела збір та обробку матеріалу, аналіз літератури, написання тексту, підготовку публікації до друку).*
3. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерно-вікові особливості типів враження клапанів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Кримський терапевтичний журнал. 2010; 2 (2): 42-8. *(Авторкою було проведено збір та обробку матеріалу, статистичну обробку даних, написання тексту, технічне оформлення роботи).*
4. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості клапанних вражень у пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця та артеріальною гіпертензією при наявності цукрового діабету. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2011; 15 (1): 115-7. *(Дисертантка провела збір та обробку матеріалу, написала текст публікації).*
5. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості порушень ритму серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2011; 16: 137-41. *(Авторка виконала збір та обробку матеріалу, статистичну обробку даних, написання тексту, підготувала статтю до друку).*
6. Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ. Прогнозування важкості атеросклеротичного враження коронарних судин у пацієнтів з кальцинозом клапанів серця залежно від статі. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017; 29: 145-50. *(Дисертантка провела аналіз літератури, збір та обробку матеріалу, статистичну обробку даних, написала текст публікації).*
7. Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV, Savitska YV, Khomovskiy VV, Svistilnik RV. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7. *(Авторкою було проведено збір та обробку матеріалу, статистичну обробку*

та аналіз отриманих результатів, написання тексту, підготовку статті до друку).

8. Иванов ВП, Юзвышина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018; 282(9): 53-61. *(Дисертантка провела збір та статистичну обробку матеріалу, написала текст статті та підготувала публікацію до друку).*
9. Ivanov V, Iuzvyshyna O, Baranova O, Shchepina N, Savitska Y. Gender differences of structural and functional changes, and left ventricular myocardial remodeling in patients with aortic valve calcification. Georgian Medical News. 2019; 290 (5): 63-8. *(Авторка виконала збір та обробку матеріалу, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написала текст статті та підготувала публікацію до друку).*
10. Иванов ВП, Юзвышина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинующая хвороба серця: особливості клінічного перебігу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали ІХ Національного конгресу кардіологів України; 2008 Вер 24-26; Київ. УКЖ. 2008; додаток 2. с. 201. *(Дисертантка провела збір та обробку матеріалу, статистичну обробку даних, написала текст публікації).*
11. Иванов ВП, Юзвышина ОВ, Габчак ОЛ. Особливості порушень ліпідтранспортної функції крові при кальцинуючій хворобі клапанів серця в поєднанні з ГХ у осіб Подільського регіону. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали Х Національного конгресу кардіологів України; 2009 Вер 23-25; Київ. УКЖ. 2009; додаток 1. с. 128. *(Авторка виконала збір та обробку матеріалу, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготувала публікацію до друку).*
12. Иванов ВП, Юзвышина ОВ, Баранова ОЛ. Взаємозв'язок підвищеного рівня ліпопротеїну (а) з наявністю стенозування аортального клапану у осіб з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України; 2011 Вер 21-23; Київ. УКЖ. 2011; додаток 1. с. 131. *(Дисертантка провела збір та обробку матеріалу, математичну обробку даних, підготувала публікацію до друку).*
13. Юзвышина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів з кальцинозом клапанів серця. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини»; 2017 Чер 23-24; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2017. с. 67-70. *(Авторкою проведено збір та обробку матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовку публікації до друку).*
14. Баранова ОЛ, Юзвышина ОВ. Гендерні особливості враження аортального клапану при його кальцифікації. В: Korecka M, editor. Матеріали International Multidisciplinary Conference «Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland» / «Ключові питання освіти і науки:

- перспективи розвитку для України та Польщі»; 2018 Jul 20-21; Stalowa Wola. Vol.1. Stalowa Wola: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2018. с. 50-4. *(Дисертантка провела збір та обробку матеріалу, підготувала публікацію до друку).*
15. Іванов ВП, Юзвигина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості ураження клапанного апарату серця та порушення атріовентрикулярної провідності в пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер 26-28; Київ. УКЖ. 2018; додаток 1. с. 144-5. *(Авторка виконала збір та обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготувала публікацію до друку).*
16. Іванов ВП, Баранова ОЛ, Юзвигина ОВ, Щепіна НВ, Сухарев ВА. Гендерні особливості факторів, асоційованих з наявністю аортального стенозу, у пацієнтів з кальцинозом аортального клапану. В: Матеріали International scientific conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries»; 2019 May 10-11; Lublin. Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2019. с. 93-8. *(Дисертантка провела збір та обробку матеріалу, підготувала публікацію до друку).*

АНОТАЦІЯ

Баранова О.Л. Кальцифікація аортального клапана: гендерні особливості перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності прогнозування перебігу кальцифікації аортального клапана (АК) на підставі вивчення гендерних особливостей захворювання, структурно-функціонального стану серця та метаболічного статусу пацієнтів. На основі проведеного відкритого когортного скринінгового дослідження та порівняльного дослідження визначено гендерно-вікові особливості поширення кальцифікації АК та спричиненого нею аортального стенозу (АС), особливості асоціації кальцифікації АК з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця, виявлено гендерні особливості ураження клапанів та міокарда при наявності кальцифікації АК, а також визначено фактори, асоційовані з наявністю АС та порушеннями провідності у пацієнтів з кальцифікацією АК.

Ключові слова: кальцифікація аортального клапана, аортальний стеноз, кальцифікація кільця мітрального клапана, атеросклероз коронарних судин, порушення провідності серця, ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

АННОТАЦИЯ

Баранова О.Л. Кальцификация аортального клапана: гендерные особенности течения, структурно-функционального состояния сердца и метаболического статуса. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности прогнозирования течения кальцификации аортального клапана (АК) на основании изучения гендерных особенностей заболевания, структурно-функционального состояния сердца и метаболического статуса пациентов. На основании проведенного открытого когортного скринингового исследования и сравнительного исследования определены гендерно-возрастные особенности распространенности кальцификации АК и обусловленного ею аортального стеноза (АС), особенности ассоциации кальцификации АК с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, выявлены гендерные особенности поражения клапанов и миокарда при наличии кальцификации АК, а также определены факторы, ассоциированные с наличием АС и нарушениями проводимости у пациентов с кальцификацией АК.

Ключевые слова: кальцификация аортального клапана, аортальный стеноз, кальцификация кольца митрального клапана, атеросклероз коронарных сосудов, нарушения проводимости сердца, ремоделирование миокарда левого желудочка.

SUMMARY

Baranova O.L. Aortic valve calcification: gender peculiarities in the course, structural and functional state of the heart and metabolic status. – On the rights of the manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11 – Cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

Aortic valve calcification (AVC), being an asymptomatic echocardiographic finding, is the most common cause of aortic stenosis (AS), and it associates with the development of heart conduction disorders and with increased cardiovascular risk. Improvement of the disease consequences depends on the timely detection of patients with different types of AVC course. Taking into account the prevalence of AVC, especially in older adult groups (up to 50% in the group aged older than 85 years), the study of gender features of AVC and factors associated with a certain type of AVC course is relevant.

The aim of the study was to increase the effectiveness of predicting the course of AVC based on the gender features studies of the disease, the structural and functional state of the heart and the metabolic status of patients. The objectives of the study were

the following: 1) to study the prevalence of AVC in inpatients with cardiovascular diseases, to determine its anatomical variants (the presence of AS and concomitant mitral annulus calcification (MAC)) and to determine its correlation with patient's age and gender (1st stage of study); 2) to reveal the gender features of the coronary artery disease (CAD) clinical course, and the coronary arteries anatomical lesions depending on the variant of valvular lesions (AVC, AS, concomitant MAC) and to identify factors associated with the coronary artery atherosclerosis severity (2nd stage of study); 3) to evaluate the valve dysfunction characteristics and myocardial structural and functional changes depending on the valvular lesion types and patient's gender (2nd stage of study); 4) to reveal the gender features of metabolic status disorders in patients with AVC depending on the AS presence (3rd stage of study) and to determine the most informative factors that are associated with different types of AVC course in this cohort of patients; 5) to assess the prevalence of clinically significant cardiac conduction disorders in patients with AVC and to determine its relationship with age, gender, type of valve lesion and other clinical and instrumental factors.

The study was conducted in three stages with separate tasks. The 1st stage was an open cohort screening study of inpatients with cardiovascular pathology that underwent echocardioscopic examination to estimate the prevalence of AVC in this cohort. 4000 patients were included (mean age 63.7 ± 11.4 years, 50.1% males). 92.4% of patients were hypertensive and 62.7% had CAD. AVC was detected in 16.5% of men and 24.3% of women in this cohort (starting from 40-49 age group). AVC-induced AS was reported in 6.3% of men and 7.4% of women (starting from 50-59 age group). The prevalence of AVC and AS increased with age, regardless of gender (for AS it varied from 3.1% (50-59 years age group) to 14.0% (group aged 80 years and older) in men and from 1.2 to 18.2% in women, respectively). The proportion of people with AS was significantly ($p < 0.043$) higher among men compared to women in the 50-69 years age group. The combination of AVC and MAC was detected in 2.5% of men and 8.5% of women (starting from the 50-59 years age group). Isolated AVC prevalence increased with age (from 1.3 to 31.0% in men and from 1.3 to 28.9% in women) and was comparable between men and women. Instead, the prevalence of combined AVC and MAC significantly increased with age in women only: from 0.8 % (50-59 years age group) to 21.8% (80 years and older age group); in men it varied from 1.0% (50-59 years age group) to 7.0% (80 years and older age group) – in most age groups was not reliable). Combined AVC and MAC was significantly more often ($p < 0.016$) detected in women compared to men starting from the 60-69 years age group.

The second stage of the study was a comparative analysis of patients with and without verified AVC aiming to assess cardiovascular changes and the presence of associations within patients' comorbidities, conditions, and AVC. Data of patients with verified AVC ($n = 839$, mean age 70.4 ± 9.8 years, 49.3% males) was collected; the comparison group consisted of 143 inpatients without echocardioscopic signs of AVC (mean age 68.3 ± 8.9 years, 51.7% males). The prevalence of arterial hypertension, diabetes mellitus (DM), smoking, atrial fibrillation, and heart failure did not differ significantly. The presence of "non-stenotic" AVC in males was associated with an

increased myocardial infarction (MI) prevalence (CAD prevalence was comparable) and with more severe coronary atherosclerosis according to coronary angiography (coronary atherosclerosis severity index 15.0 vs. 6.0 points in males, $p < 0.001$). At the same time, the presence of AS, regardless of gender, was associated with a decrease in CAD prevalence and the coronary atherosclerosis severity. Age, total cholesterol and the presence of AVC were associated with more severe coronary artery atherosclerosis in the absence of AS in males ($R^2 = 0.28$, $p < 0.001$), and the presence of DM, combined AVC and MAC, and a decrease of the glomerular filtration rate (GFR) ($R^2 = 0.23$, $p < 0.001$) in females. The presence and severity of aortic regurgitation (AR) were associated with age, AVC severity, the presence and severity of AS, and the presence of concomitant MAC. AVC increased the AR prevalence regardless of gender even in the groups without AS (OR = 2.68 for men and OR = 2.43 for women). The presence of AVC, regardless of AS presence, was associated with higher concentric left ventricular hypertrophy prevalence ($p < 0.031$). Eccentric remodeling was more common in males compared with females (especially with AS and combined AVC and MAC). MAC presence was associated with higher prevalence of mitral regurgitation (84.4 vs 63.3 %, $p < 0.001$ in men, 78.6 vs 63.5 %, $p = 0.001$ in women), with more severe AVC and with AS presence (the presence of concomitant MAC increased AS probability in men aged 50-69 years (OR = 2.00) and in women regardless of age (OR = 2.32 (aged 50-69 years) and OR = 2.09 (aged 70 years and older))).

The third stage of the study was a comparative analysis of data from patients with verified AVC to reveal the changes in biochemical parameters associated with the presence of AS. Probability of AS presence in men with AVC was increased in smoking patients, with levels of lipoprotein (a) > 0.44 g/l, C-reactive protein > 5.2 mg/l, total oxyproline > 30 μ mol/l, deoxypyridinoline > 8.0 Pyride nmol / creatinine mmol, uric acid > 0.340 mmol/l; and in women – in case of calculated GFR decrease (every 15 ml/min/1.73 m² increased the probability of the presence of AS $\approx$ by 8%), with triglycerides level > 1.9 mmol/l, C-reactive protein > 6.3 mg/l, total oxyproline > 26.5 μ mol/l, deoxypyridinoline > 12.0 Pyride nmol/creatinine mmol.

The probability of clinically significant heart conduction disorders was higher with the combination of AVC lower than II degree with massive MAC (OR for men = 4.33 and for women = 8.37, respectively), and with the calculated GFR decrease < 60 ml/min/1.73 m² (OR for men = 4.02 and for women = 1.94).

Key words: aortic valve calcification, aortic stenosis, mitral annulus calcification, coronary atherosclerosis, cardiac conduction disorders, left ventricular myocardial remodeling.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВ-блокада	— атріовентрикулярна блокада
АВКГ	— аортовентрикулокоронарографія
АГ	— артеріальна гіпертензія
АК	— аортальний клапан
АР	— аортальна регургітація
АС	— аортальний стеноз
БНПГ	— блокада ніжок пучка Гіса
ВТМ	— відносна товщина міокарда
ВШ	— відношення шансів
ГКС	— гострий коронарний синдром
ДПД	— дезоксипіридинолін
ЕГ	— ексцентрична гіпертрофія
ЕхоКГ	— ехокардіографія
ЗХС	— загальний холестерин
ІВАКС	— індекс важкості атеросклерозу коронарних судин
ІМ	— інфаркт міокарда
ІММЛШ	— індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	— індекс маси тіла
ІХС	— ішемічна хвороба серця
КАК	— кальцифікація аортального клапана
ККМК	— кальцифікація кільця мітрального клапана
КМК	— кільце мітрального клапана
ЛП(а)	— ліпопротеїн (а)
ЛШ	— лівий шлуночок
ММ	— маса міокарда
МР	— мітральна регургітація
МЦКТ	— мінеральна щільність кісткової тканини
рШКФ	— розрахована швидкість клубочкової фільтрації
СК	— сечова кислота
СН	— серцева недостатність
СРП	— С-реактивний протеїн
ТГ	— тригліцериди
ЦД	— цукровий діабет
ШВР	— штучний водій ритму
ШКФ	— швидкість клубочкової фільтрації
р	— рівень значущості
r_s	— коефіцієнт кореляції Спірмена
r_{pb}	— рангово-бісеріальний коефіцієнт кореляції
r_{rb}	— точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції
ϕ	— дихотомічний коефіцієнт кореляції

Тираж здійснено в друкарні «Символ»
ФОП Сікорська С.В.
29000, м. Хмельницький, вул. Соборна, 14/2

Підписано до друку 05.11.2020 р.
Формат 60х80/16. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9.
Тираж 100 прим.